



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

“Estudio de la profundidad de conización
mediante LLETZ y la persistencia de lesión
precursora de cáncer de cérvix y de infección por
VPH postconización”

Autor:

Rosario Lara Peñaranda

Directores:

Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Dr. Manuel Remezal Solano

Murcia, 10 de Enero de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

“Estudio de la profundidad de conización
mediante LLETZ y la persistencia de lesión
precursora de cáncer de cérvix y de infección por
VPH postconización”

Autor:

Rosario Lara Peñaranda

Directores:

Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Dr. Manuel Remezal Solano

Murcia, 10 de Enero de 2020



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. Juan Pedro Martínez Cendán y el Dr. Manuel Remezal Solano, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Análisis de la relación entre la profundidad de tejido escindido en conización cervical mediante LLETZ y la persistencia de displasia de cérvix y persistencia de infección por VPH postconización” realizada por Doña Rosario Lara Peñaranda, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 10 de Enero de 2020.

Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Dr. Manuel Remezal Solano

RESÚMEN

OBJETIVO

Analizar la relación existente entre la profundidad de la escisión del LLETZ (Large loop excision of the transformation zone) y la persistencia de lesión y de infección por virus del papiloma humano (VPH) en las pacientes sometidas a conización por HSIL (High Squamous Intraepithelial Lesion), mediante LLETZ en el servicio de Ginecología del Complejo Hospitalario Santa Lucía-Santa María del Rosell de Cartagena (CH).

MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, transversal, retrospectivo en el que se han incluido 357 LLETZ realizados por L-SIL persistente y HSIL, en el CH, desde noviembre 2011 a diciembre 2016. Se han estudiado las siguientes variables: edad, estado de menopausia, estado de márgenes quirúrgicos, número de cuadrantes afectados por la lesión, profundidad de conización, infección por VPH 16, ámbito de realización de la conización; analizando su influencia en la persistencia de lesión precursora de cáncer de cuello uterino (CCU) y en la persistencia de infección por VPH a los 6 y 12-18 meses.

RESULTADOS

La profundidad de la conización ≤ 10 mm no supone un aumento del índice de persistencia/recurrencia de displasia intraepitelial cervical (CIN) ni un aumento de la persistencia de la infección por VPH después del LLETZ. El único factor de riesgo independiente para persistencia, tanto de lesión como de VPH, es la afectación del margen endocervical.

CONCLUSIONES

La profundidad de la conización mayor de 10 mm no disminuye la persistencia de enfermedad ni de infección por VPH en un periodo de

seguimiento de 18 meses, por lo que no estaría justificada la realización de conizaciones de mayor profundidad para asegurar el resultado oncológico.

Palabras clave: neoplasia intraepitelial cervical (CIN), LLETZ, persistencia CIN, persistencia VPH, profundidad

SUMMARY

AIM

Analyse the relationship between LLETZ (Large loop excision of the transformation zone) depth excision and the lesion and Human Papillomavirus (HPV) infection persistence, in patients that have undergone HSIL conization (High Squamous Intraepithelial Lesion), by means of LLETZ in the Obstetrics and Gynecology, Dept. of Santa Lucia University Hospital in Cartagena (CH).

METHODS

A cross-sectional observational retrospective study has been performed, which included 357 LLETZ by two years persistent L-SIL and HSIL; at CH, from November 2011 to December 2016. The variables studied are age, menopausal status, surgical margins status, number of quadrants affected by the lesion, conization depth, previous HPV-16 infection, and LLETZ place of surgery (operating room or consultation room); analyzing how each variable affect the cytology and HPV infection after 6 and 12-18 month.

Conization depth ≤ 10 mm does not mean a CIN increase of persistence/recurrence index or an increase of infection by HPV after LLETZ. The sole risk factor independent for persistence, both in lesion and HPV is involvement of endocervical margin.

CONCLUSIONS

Conization depth higher than 10 mm does not decrease the disease persistence nor the infection by HPV in an 18 months monitoring period. Therefore, higher depth conizations would not be justified to ensure oncological results.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); large loop excision of the transformation zone (LLETZ); disease persistence, HPV persistence, conization depth

A mi hija Paula, para que nunca olvide que el trabajo es el
camino;

A Javi, por ser siempre mi apoyo incondicional;

A mis padres y hermanos, por ser mi refugio seguro.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores (y sin embargo amigos), los Doctores Juan Pedro Martínez Cendán y Manuel Remezal Solano, sus aportaciones científicas y dirección en este trabajo de investigación. Su guía me ha permitido llegar hasta aquí, tras mucho esfuerzo y no menos ilusión. Trabajar con ellos ha sido enriquecedor y reconfortante, pues he tenido el placer de trabajar con amigos.

A Javi, por las horas dedicadas a leer este estudio y aportar sus sabios consejos con infinita paciencia. Han sido muchas las horas que ha dedicado a revisar, pensar y guiarme en este proyecto. Sin él, no hubiera conseguido llegar a este deseado fin.

Al Dr. Sebastián Ortiz Reina, del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario Santa María del Rosell- Santa Lucía, por su inconmensurable ayuda siempre que lo he necesitado. Porque su ilusión y dedicación son para mí una inspiración.

A mi querida compañera y amiga, Pilar María Rodríguez López, residente del Servicio de Obstetricia y Ginecología de Cartagena, por dedicar sus tardes libres a la revisión de historias clínicas y elaboración de la base de datos, siempre con una sonrisa y solamente porque yo se lo pedí.

A Sara, Ana y Alberto, residentes de Anatomía Patológica de Cartagena, por haber dedicado sus tardes libres, prolongando su jornada laboral, para ayudarme a recabar muestras histológicas archivadas.

A mi familia y amigos, por haber esperado con tanta paciencia la conclusión de este trabajo, que tantas horas me ha hecho restarles. Gracias por seguir ahí.

“Ningún soñador es pequeño y ningún sueño es demasiado grande”

El Principito

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| RESÚMEN | 7 |
| SUMMARY | 9 |
| AGRADECIMIENTOS | 13 |
| ÍNDICE GENERAL | 17 |
| RELACIÓN DE SIGLAS Y ABREVIATURAS | 23 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 25 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 27 |
| ÍNDICE DE ANEXOS | 29 |
| 1 INTRODUCCIÓN | 33 |
| 1.1 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CÉRVIX | 33 |
| 1.2 CÁNCER DE CUELLO UTERINO | 38 |
| 1.2.1 Distribución del cáncer de cuello uterino a nivel mundial | 38 |
| 1.2.2 Distribución de CCU en España | 40 |
| 1.2.3 Distribución de CCU en región de Murcia | 42 |
| 1.2.4 Cribado del cáncer de cuello uterino | 43 |
| 1.3 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO | 46 |
| 1.3.1 Reseña histórica | 46 |
| 1.3.2 Epidemiología de la infección por VPH | 46 |
| 1.3.3 Impacto mundial de la infección por VPH | 47 |
| 1.3.4 Impacto en España de la infección por VPH | 49 |
| 1.3.5 Clasificación del VPH | 51 |
| 1.3.6 Estructura génica | 52 |
| 1.3.7 Ciclo celular del VPH | 54 |
| 1.3.8 Aclaramiento del VPH | 54 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 1.3.9 | Persistencia del VPH | 55 |
| 1.3.10 | Coinfección | 56 |
| 1.3.11 | Cofactores de adquisición | 57 |
| 1.3.12 | Cofactores de progresión. | 57 |
| 1.3.13 | Transmisión del VPH | 60 |
| 1.3.14 | Técnicas de detección de VPH | 61 |
| 1.4 | LESIONES PRECURSORAS DE CCU | 65 |
| 1.4.1 | Reseña histórica | 65 |
| 1.4.2 | Técnicas diagnósticas de lesiones precursoras de CCU | 68 |
| 1.4.3 | Alteraciones citológicas | 72 |
| 1.4.4 | Diagnóstico histológico | 75 |
| 1.5 | TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO | 77 |
| 1.5.1 | Tratamientos escisionales | 79 |
| 1.5.2 | Tratamientos destructivos | 81 |
| 1.5.3 | Persistencia de enfermedad residual tras tratamiento escisional | 82 |
| 1.5.4 | Persistencia de infección por VPH tras tratamiento escisional | 85 |
| 1.6 | MÁRGENES QUIRÚRGICOS AFECTOS TRAS TRATAMIENTO ESCISIONAL | 89 |
| 1.7 | TRATAMIENTO ESCISIONAL Y MORBILIDAD OBSTÉTRICA | 92 |
| 2 | HIPÓTESIS | 101 |
| 3 | OBJETIVOS DEL ESTUDIO | 105 |
| 3.1 | OBJETIVO PRINCIPAL | 105 |
| 3.2 | OBJETIVOS SECUNDARIOS | 105 |
| 4 | MATERIALES Y MÉTODOS | 109 |
| 4.1 | DISEÑO DEL ESTUDIO | 109 |
| 4.2 | COMITÉ DE ÉTICA | 109 |
| 4.3 | ÁMBITO DE ESTUDIO | 110 |
| 4.4 | POBLACIÓN DE ESTUDIO | 110 |
| ✓ | Criterios de inclusión | 110 |
| ✓ | Criterios de exclusión | 111 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 4.5 | PROTOCOLO DEL ESTUDIO | 111 |
| 4.6 | ESTUDIO DE VARIABLES | 112 |
| 4.6.1 | Variables demográficas: | 112 |
| 4.6.2 | Variables relacionadas con los cofactores implicados en el desarrollo de lesión precursora de CCU: | 112 |
| 4.6.3 | Variables clínicas | 112 |
| 4.6.4 | Variables diagnósticas | 112 |
| 4.6.5 | Variables obstétricas (Estudio de variables relacionadas con los partos tras conización): | 113 |
| 4.6.6 | Variables no incluidas en el estudio | 113 |
| 4.7 | METODOLOGÍA | 114 |
| 4.7.1 | Citología cervicovaginal | 114 |
| 4.7.2 | Biopsia de cérvix | 115 |
| 4.7.3 | Test VPH | 116 |
| 4.7.4 | Conización. | 118 |
| 4.8 | SEGUIMIENTO CLÍNICO | 122 |
| 4.8.1 | Conización por CIN 1 persistente | 122 |
| 4.8.2 | Conización por cin2+ | 123 |
| 4.9 | DEFINICIONES | 124 |
| 4.9.1 | Enfermedad residual/recurrente: | 124 |
| 4.9.2 | Infección persistente por VPH | 124 |
| 4.9.3 | Citología anormal | 124 |
| 4.9.4 | Márgenes afectados | 125 |
| 4.9.5 | Paridad | 125 |
| 4.10 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 125 |
| 5 | RESULTADOS. | 130 |
| 5.1 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DE PERSISTENCIA DE CIN Y HPV EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ POR CIN 1 PERSISTENTE Y CIN 2+ _____ | 130 |
| 5.1.1 | Descriptivo de variables demográficas y clínicas | 130 |
| 5.1.2 | Descriptivo de resultados de citología a los 6 y 12-18 meses | 136 |
| 5.1.3 | Descriptivo de resultados de HPV a los 6 y 12-18 meses | 138 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 5.2 | Análisis de persistencia de CIN y VPH en pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente | 141 |
| 5.2.1 | Análisis de persistencia de CIN en pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente | 141 |
| 5.2.2 | Análisis de persistencia de VPH en pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente | 144 |
| 5.3 | Análisis de persistencia de CIN y VPH en pacientes sometidas a LLETZ por CIN 2+ | 146 |
| 5.3.1 | Análisis de persistencia de CIN en pacientes sometidas a LLETZ por diagnóstico de CIN 2+ | 146 |
| 5.3.2 | Análisis de persistencia de VPH en pacientes sometidas a LLETZ por diagnóstico de CIN 2+ | 148 |
| 5.4 | FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR UN MARGEN ENDOCERVICAL AFECTO | 151 |
| 5.4.1 | Estudio descriptivo de pacientes con margen endocervical afecto | 151 |
| 5.4.2 | Análisis de variables predictoras de margen endocervical afecto | 155 |
| 5.5 | ANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS EN GESTACIONES TRAS CONIZACIÓN | 157 |
| 5.5.1 | Análisis descriptivo de eventos adversos en gestación tras conización | 157 |
| 5.5.2 | Estudio de variables implicadas en eventos adversos obstétricos | 159 |
| 5.5.3 | Análisis de prematuridad y bajo peso | 161 |
| 5.5.4 | Análisis de Abortos | 162 |
| 5.5.5 | Análisis de cesáreas | 163 |
| 5.5.6 | Análisis de bajo peso | 164 |
| 6 | DISCUSIÓN | 167 |
| 6.1 | Descriptivo de persistencia de CIN y VPH en pacientes sometidas a LLETZ por CIN I persistente y CIN2+ | 167 |
| 6.1.1 | Análisis descriptivo de persistencia de CIN a los 6 y 12-18 meses | 167 |
| 6.1.2 | Análisis descriptivo de persistencia de VPH a los 6 y 12-18 meses | 167 |
| 6.2 | ANÁLISIS DE VARIABLES IMPLICADAS EN LA PERSISTENCIA DE CIN Y DE VPH POSTCONIZACIÓN | 168 |

| | | |
|--|--|-----|
| 6.2.1 | Influencia de la edad en la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH _____ | 169 |
| 6.2.2 | Influencia de la menopausia en la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH _____ | 171 |
| 6.2.3 | Influencia de la afectación del margen endocervical en la persistencia de CIN y persistencia de infección por HPV _____ | 172 |
| 6.2.4 | Influencia del número de cuadrantes afectados con la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH _____ | 174 |
| 6.2.5 | Influencia de la infección por VPH 16 con la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH _____ | 175 |
| 6.2.6 | Influencia entre el ámbito de realización de la conización con la persistencia de lesión y persistencia de infección por VPH _____ | 177 |
| 6.2.7 | Influencia de la profundidad de la conización con la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH _____ | 178 |
| 6.3 ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON MARGEN ENDOCERVICAL AFECTO _____ 181 | | |
| 6.3.1 | Análisis descriptivo de pacientes con margen endocervical afecto _____ | 181 |
| 6.3.2 | Influencia de la edad en presentar un margen endocervical afecto _____ | 182 |
| 6.3.3 | Influencia de la menopausia en presentar un margen endocervical afecto _____ | 182 |
| 6.3.4 | Influencia de cuadrantes afectados por la lesión para presentar un margen endocervical afecto _____ | 183 |
| 6.3.5 | Influencia del grado de CIN para presentar un margen endocervical afecto _____ | 183 |
| 6.3.6 | Influencia de la infección por VPH 16 para presentar un margen endocervical afecto _____ | 184 |
| 6.3.7 | Influencia del ámbito de realización de la conización para presentar un margen endocervical afecto _____ | 184 |
| 6.3.8 | Influencia de la paridad para presentar un margen endocervical afecto _____ | 185 |
| 6.3.9 | Influencia de la profundidad para presentar un margen endocervical afecto _____ | 185 |
| 6.4 ANÁLISIS DE EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ _____ 186 | | |
| 6.4.1 | Asociación entre conización y eventos adversos obstétricos _____ | 186 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.4.2 | Eventos adversos obstétricos en relación con la profundidad de la conización_____ | 187 |
| 7 | CONCLUSIONES _____ | 193 |
| 8 | LIMITACIONES DEL ESTUDIO _____ | 197 |
| 9 | BIBLIOGRAFÍA _____ | 201 |
| 10 | ANEXOS _____ | 219 |

RELACIÓN DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| ACO: | Anticonceptivo Hormonal Oral |
| ADN: | Ácido Desoxirribonucleico |
| ARN: | Ácido Ribonucleico |
| AGC: | Atypical Glandular Cells |
| AGUS: | Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance |
| ASCCP: | Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical |
| ASC-H: | Atypical Squamous cells cannot exclude HSIL |
| ASCUS: | Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance |
| AEE: | Asociación Española Epidemiología |
| AEPCC: | Asociación Española Patología Cervical y Colposcopia |
| CCU: | Cáncer cuello uterino |
| CH: | Complejo Hospitalario Universitario Santa Lucía-Virgen Santa María del Rosell |
| CIN: | Neoplasia Intraepitelial Cervical |
| CIN 1: | Neoplasia Intraepitelial Cervical bajo grado |
| CIN 2: | Neoplasia Intraepitelial Cervical riesgo moderado |
| CIN 3: | Neoplasia Intraepitelial Cervical alto riesgo |
| CIN 2+: | CIN2+CIN3 |
| DIU: | Dispositivo Intrauterino |
| FDA: | Food and Drugs Administration |
| FIGO: | Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia |
| HBB: | Beta Globina Humana |
| HC: | Hybrid Capture |
| HGUSL: | Hospital General Universitario Santa Lucía |
| HLA: | Antígeno Histocompatibilidad |
| HPV: | Human Papillomarivus |
| H-SIL: | High Lesion Intraepitelial Squamous |

| | |
|---------|--|
| HUSMR: | Hospital Universitario Santa María del Rosell |
| IARCH: | International Agency for Research on Cancer |
| IC: | Control Interno |
| KRF: | Factor de Transcripción Específica de Queratinocitos |
| LAST: | Lower Anogenital Squamous Terminology |
| LCR: | Región Larga de Control |
| LEC: | Legrado endocervical |
| LEEP: | Large Loop Electro-Excision Procedure |
| LLETZ: | Large Loop Excision of Transformation Zone |
| L-SIL: | Low Lesion Intraepithelial Squamous |
| NF: | Factor Nuclear |
| NHSCSP: | National Health Service Cervical Screening Programme |
| NK: | Natural Killer |
| OCE: | Orificio Cervical Externo |
| OCI: | Orificio Cervical Interno |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud |
| PCR: | Polymerase Chain Reaction |
| RR: | Riesgo Relativo |
| SEOM: | Sociedad Española Oncología Médica |
| SIL: | Lesion Intraepithelial Squamous |
| UCI: | Unidad Cuidados Intensivos |
| UEC: | Unión Escamocolumnar |
| UK: | United Kingdom |
| UPTGI: | Unidad de Patología de Tracto Genital Inferior |
| VIH: | Virus Inmunodeficiencia Humana |
| VPH: | Virus Papiloma Humano |
| VPH-AR: | Virus Papiloma Humano Alto Riesgo |
| VPH-BR: | Virus Papiloma Humano Bajo Riesgo |
| ZT: | Zona de Transformación |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|-----------|---|
| Tabla 1. | Estudios poblacionales relevantes en España |
| Tabla 2. | Clasificación de tipos de VPH según su potencial oncogénico |
| Tabla 3. | Porcentaje de cánceres atribuibles al VPH |
| Tabla 4. | Resumen de test para detección de VPH validados por FDA |
| Tabla 5. | Clasificación de las lesiones premalignas de cuello de útero |
| Tabla 6. | Evolución natural de las lesiones precursoras de cérvix |
| Tabla 7. | Bibliografía sobre Factores de Riesgo para persistencia de lesión precursora y persistencia de infección por VPH |
| Tabla 8. | Bibliografía sobre factores de riesgo para margen endocervical afecto |
| Tabla 9. | Bibliografía sobre eventos adversos obstétricos tras conización |
| Tabla 10. | Descriptivo de variables demográficas y clínicas del estudio |
| Tabla 11. | Descriptivo de resultados de citología a los 6 y 12-18 meses globales y en función del diagnóstico histológico de la pieza de conización. |
| Tabla 12. | Descriptivo de resultados de VPH a los 6 y 12-18 meses globales y en función del diagnóstico histológico de la pieza de conización. |
| Tabla 13. | Persistencia/recurrencia de CIN a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN 1 persistente |
| Tabla 14. | Persistencia de VPH a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN 1 persistente |
| Tabla 15. | Persistencia/recurrencia de CIN a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN 2+ |

- Tabla 16. Persistencia de VPH a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN 2+
- Tabla 17. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un margen endocervical afecto
- Tabla 18. Curvas ROC de margen endocervical y profundidad
- Tabla 19. Eventos obstétricos adversos según tipología
- Tabla 20. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un evento obstétrico adverso
- Tabla 21. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un parto prematuro y/o bajo peso
- Tabla 22. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un aborto
- Tabla 23. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de una cesárea
- Tabla 24. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un parto con bajo peso

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Anatomía macroscópica del cuello del útero
- Figura 2. Epitelio estratificado
- Figura 3. Epitelio cilíndrico
- Figura 4. Unión escamocolumnar
- Figura 5. Ubicación de UEC y ZT según la edad
- Figura 6. ZT congénita teñida con lugol
- Figura 7. Incidencia del Cáncer de Cérvix estimada a nivel mundial
- Figura 8. Mortalidad del Cáncer de Cérvix estimada a nivel mundial
- Figura 9. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en mujeres por tipo tumoral, 2019
- Figura 10. Tasa de incidencia de CCU en periodo 1993-2015
- Figura 11. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España
- Figura 12. Carga de enfermedad por VPH en España
- Figura 13. Estructura y composición del VPH
- Figura 14. Clasificación Bethesda 2001
- Figura 15. Diagrama esquemático de la ZT
- Figura 16. Visualización de la Zona de Transformación (ZT) mediante colposcopia
- Figura 17. Imagen de ZT normal tras la aplicación de ácido acético y lugol.
- Figura 18. Pinza de biopsia cervical con sacabocados
- Figura 19. Imagen citológica de L-SIL
- Figura 20. Imagen citológica de H-SIL
- Figura 21. Imagen citológica de ASC-US
- Figura 22. Imagen citológica de AGC
- Figura 23. CIN 1

- Figura 24. CIN 3
- Figura 25. Algoritmo de tratamiento de H-SIL de cérvix según las recomendaciones de la AEPCC
- Figura 26. Conización mediante LLETZ
- Figura 27. Procesador PrepStain para citología líquida
- Figura 28. Medición de la profundidad de la conización
- Figura 29. Descripción de pacientes excluidos del estudio
- Figura 30. Distribución de conizaciones en función del grado de lesión histológico
- Figura 31. Distribución de conizaciones en función de la afectación del margen endocervical
- Figura 32. Histograma de profundidades de escisión
- Figura 33. Distribución de pacientes en función de infección por VPH 16 previa a conización
- Figura 34. Alteraciones citológicas a los 6 meses
- Figura 35. Alteraciones citológicas a los 12-18 meses
- Figura 36. Infección por VPH a los 6 y 12-18 meses
- Figura 37. Estado del margen endocervical en función de edad
- Figura 38. Margen endocervical afecto y grado de CIN
- Figura 39. Margen endocervical afecto y paridad
- Figura 40. Distribución de pacientes según presencia de evento obstétrico adverso
- Figura 41. Eventos obstétricos adversos en gestaciones tras conización

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO 1. Informe de Consulta de Patología Cervical.
- ANEXO 2. Consentimiento Informado de la Conización Cervical
- ANEXO 3. Información para la paciente sobre la Conización
- ANEXO 4. Recomendaciones de la Vacuna frente a VPH tras Conización

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CÉRVIX

El cérvix es una porción de tejido fibromuscular, que comunica el cuerpo uterino con la vagina. Tiene una longitud de 3-4 cm y 2,5 cm de diámetro, aunque su tamaño es variable en función del número de partos, el momento del ciclo menstrual y según la edad.

El cérvix se sustenta a la pared pélvica lateral por los ligamentos redondos y a la pared pélvica posterior por los ligamentos úterosacos.

Tal y como se muestra en la Figura 1, la mitad inferior del cérvix penetra en la vagina y resulta visible mediante la exploración vaginal con espéculo. La mitad superior está por encima de la vagina. El canal cervical desemboca en la vagina a través del orificio cervical externo (OCE) y desemboca en la cavidad uterina a través del orificio cervical interno (OCI). (Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

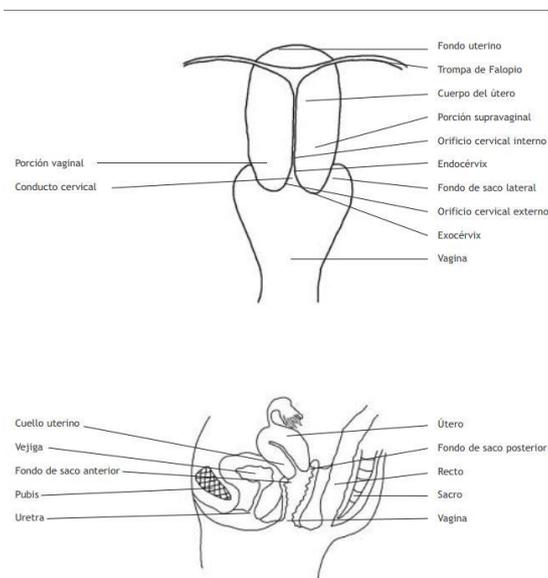


Figura 1: Anatomía macroscópica del cuello del útero (Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

El cuello del útero es un tejido constituido por tejido fibromuscular y un entramado de vasos arteriales, venosos, linfáticos y sistema nervioso. La irrigación depende de la arteria iliaca interna que da lugar a las arterias uterinas. Las arterias uterinas dan ramas cervicales y vaginales, discurriendo las ramas cervicales a ambos lados del cérvix. El retorno de sangre venosa es a través de las venas cervicales que desembocan en la vena hipogástrica. Los vasos linfáticos desembocan en la cadena ganglionar iliaca común, iliaca externa, iliaca interna, obturatriz y parametrial. La inervación depende del plexo hipogástrico. El exocérvix tiene pocas terminaciones nerviosas, todo lo contrario que el endocérvix que es rico en ellas; es por este motivo, que los procedimientos que afectan a exocérvix (biopsia, criocoagulación, etc), se toleran bien sin necesidad de anestesia. (Sellors et al., 2003; Singer et al., 2008)

El cérvix está revestido de epitelio cilíndrico y epitelio escamoso no queratinizado poliestratificado, que confluyen en la unión escamocolumnar (UEC).

El **epitelio escamoso no queratinizado (Figura 2)**, recubre la mayor parte del exocérvix durante toda la vida de la mujer. La histología de este epitelio es: una capa de células basales, con núcleo grande y oscuro y poco citoplasma, que se sitúan encima de la membrana basal. Estas células basales maduran y proliferan, formando otras capas celulares constituidas por células parabasales; las células parabasales también son de núcleo grande y oscuro y el citoplasma también es escaso de color azul verdoso. Estas células parabasales se siguen diferenciando y madurando para seguir formando otras células de núcleos pequeños y citoplasma grande que a su vez se diferencian y forman la capa de células superficiales. Las células superficiales son células planas, de núcleo pequeño y denso y citoplasma claro.

La maduración del epitelio escamoso depende de la influencia de estrógenos, no pudiendo completar el ciclo completo anteriormente explicado si no existen estrógenos. En la menopausia, la maduración se detiene en las capas de células parabasales, dando lugar a un epitelio adelgazado de color rosa muy pálido, casi blanco.

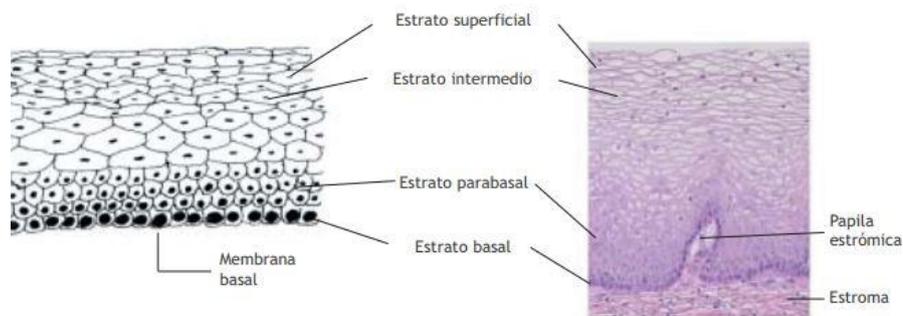


Figura 2: Epitelio estratificado. (Sellors, Sankaranarayanan, 2003)

El **epitelio cilíndrico (Figura 3)**, es un epitelio cilíndrico monocapa, que tapiza el endocérnix hasta la unión escamocolumnar. Dado que es un epitelio con una única capa celular, su grosor es menor que la del epitelio escamoso. Este epitelio cilíndrico no tiene una superficie lisa que cubre el endocérnix, sino que se invagina, formando criptas glandulares (también llamadas glándulas endocervicales). La altura de estas criptas puede ser de hasta 5-8mm desde la superficie hasta el fondo; estas formaciones papilares son visibles, lo que confiere al epitelio cilíndrico un aspecto micropapilar característico

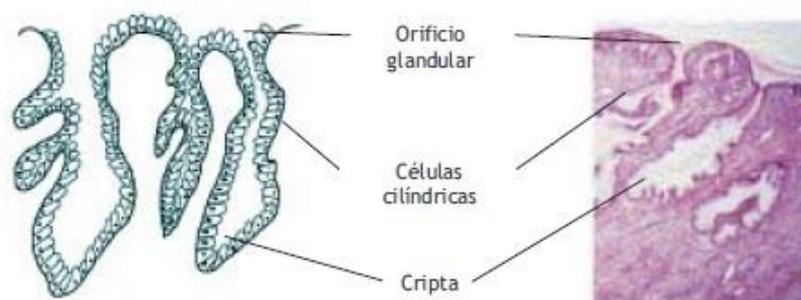


Figura 3: Epitelio cilíndrico. (Sellors, Sankaranarayanan, 2003)

La **Unión Escamocolumnar (UEC)** (Figura 4), es la zona donde se unen el epitelio columnar del endocérnix y el epitelio escamoso del exocérnix.

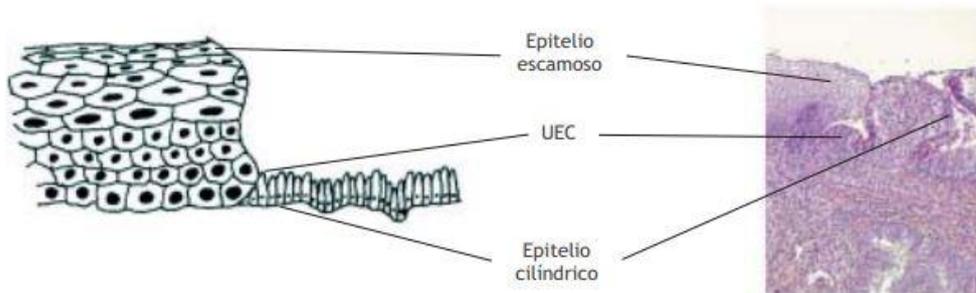


Figura 4. Unión escamocolumnar. (Sellors, Sankaranarayanan, 2003)

Esta UEC se visualiza a la exploración vaginal como la unión de dos epitelios de distinta altura, de distinto color y distinta morfología, siendo el epitelio cilíndrico de un color rojizo y el epitelio escamoso de color rosa pálido.

La localización de la UEC varía según el influjo hormonal, por lo que varía dependiendo de la edad, la toma de anticonceptivos hormonales orales (ACO) o el embarazo. La UEC en la niñez, la pubertad o el inicio de la edad fértil, se localiza muy cerca del OCE que es donde embriológicamente se encuentra ubicado. Posteriormente, por el influjo hormonal estrogénico, se produce un crecimiento a lo largo del cérvix con la salida de epitelio cilíndrico por el OCE que recubre exocérnix; a esto se le llama ectropión o ectopia y confiere un característico color rojizo al cuello del útero. El ectropión es un proceso fisiológico en la mujer. Cuando el epitelio cilíndrico se somete al ambiente vaginal ácido, pierde su protección natural (el moco cervical), produciéndose la destrucción de este epitelio cilíndrico y mediante procesos metaplásicos celulares, ese epitelio cilíndrico es tapizado por epitelio escamoso poliestratificado. Este proceso metaplásico comienza en la UEC y va desplazándose centripetamente hacia el OCE, por lo que la UEC va desplazándose también, quedando entre la UEC original y el epitelio cilíndrico que persiste, una zona conocida como zona de transformación (ZT).

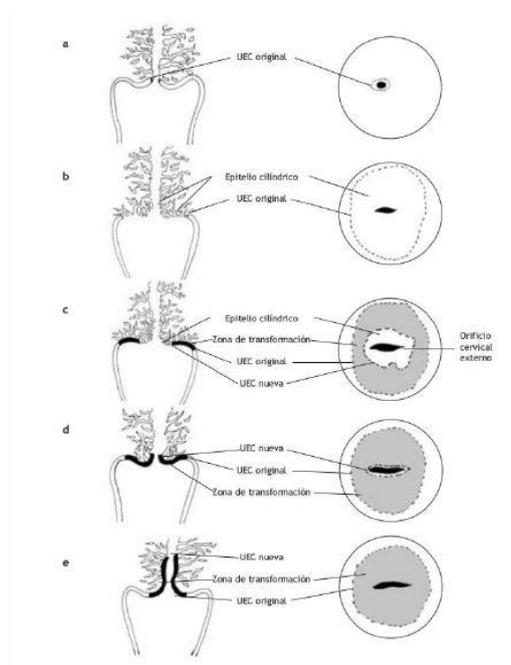


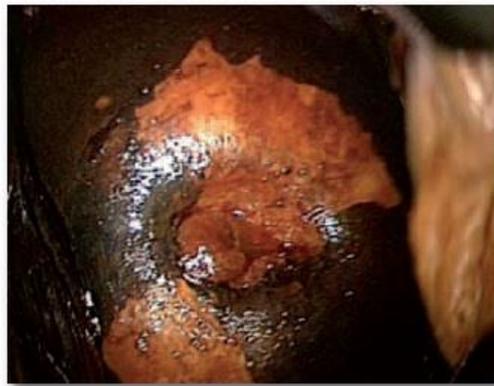
Figura 5. Ubicación de UEC y ZT según la edad: a. antes de la menarquia; b. tras la pubertad y al inicio de la edad fértil; c. hacia los 30 años; d. hacia la menopausia. (Sellors, Sankaranarayanan, 2003).

Tal y como se puede observar en la figura 5, la **ZT** es la porción de cérvix que está siendo reemplazado o ha sido reemplazado ya por el epitelio escamoso. Sus límites son, por fuera, la UEC original y por dentro, la nueva UEC. Esta nueva UEC se va desplazando según la edad de la mujer, estando, generalmente, ubicada en el exocérnix y es visible durante la premenopausia y debido a la disminución de tamaño del cérvix por el cese del influjo estrogénico, se va desplazando hacia el OCE, pudiendo quedar completamente dentro del canal endocervical en la menopausia.

Es en esta zona cercana a la UEC, es donde se localizan las lesiones precursoras de CCU y el CCU, por eso es de vital importancia identificar la ZT. (Moscicki et al., 2006)

Antes del nacimiento, la vagina y exocérnix quedan completamente cubiertos por epitelio escamoso. Pero en los casos en que este proceso queda interferido y no se finaliza, la UEC queda distalmente al OCE y en algunos casos

llega a los fondos de saco vaginales anterior y posterior. Este epitelio cilíndrico sufre transformación metaplásica, convirtiéndose en epitelio escamoso y dando lugar a lo que conocemos como ZT congénita (Figura 6), que es un proceso no patológico, considerándose una variante de la normalidad, que encontramos en menos del 5% de las mujeres. Clínicamente se manifiesta como un área blanquecina queratósica que va de los labios anterior y posterior de cérvix hasta



los fondos de saco vaginales anterior y posterior.

Figura 6: ZT congénita teñida con lugol (Coloma, Costa, Saíz, & Gilabert, 2011). Se ven las dos áreas triangulares lugol débil, perfectamente definidas y rodeadas, incluso en su porción interna, por epitelio lugol positivo.

1.2 CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1.2.1 Distribución del cáncer de cuello uterino a nivel mundial

1.2.1.1 Incidencia

Se estiman aproximadamente 18.1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo y 9.6 millones de muertes por cáncer en 2018, según los datos de GLOBOCAN 2018, donde se estudia la incidencia y mortalidad por cáncer en 2018 en 185 países (Bray et al., 2018).

Respecto al cáncer de cérvix, se estima un número de casos nuevos en 2018, de 569.847, que constituyen un 3.2% de todos los diagnósticos de cáncer (Bray et al., 2018). De esta forma, ocupa el cuarto lugar en tumores más frecuentes del

sexo femenino y el séptimo si tenemos en cuenta los dos sexos, siendo el tumor más frecuente en 28 países (Figura 7)

La gran mayoría de los cánceres de cérvix (80%), se dan en los países en vías de desarrollo, debido a que se trata de países donde no se llevan a cabo programas de cribado. En los países en los que se ha instaurado un programa de cribado poblacional, se ha demostrado una alta eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU (Saslow et al., 2012). Esta reducción, se debe a que debido a los programas de cribado, se ha aumentado el diagnóstico de las lesiones invasoras en estadios iniciales, con una tasa de supervivencia del 92% a los 5 años (Saslow et al., 2012), y se ha aumentado también el diagnóstico de lesiones preinvasoras, reduciendo por tanto la incidencia y mortalidad de CCU en un 70-80% (López & Granados, 2013).

El Reino Unido, (donde se ha implantado una estrategia poblacional desde 1998) ha estudiado haber evitado una muerte por cada 65 mujeres británicas nacidas a partir de 1950, gracias a haber implementado el cribado poblacional. Australia es otro claro ejemplo del beneficio de la instauración del cribado poblacional. En este país, se han alcanzado coberturas cercanas al 90% y la incidencia y mortalidad desde 1991 (año de inicio del programa) de 13,2/100.000 y 4,0/100.000 respectivamente, han descendido a un 6,9 en incidencia y un 1,9 en mortalidad. (Sáez, Gallego, & García Andrade, 2015).

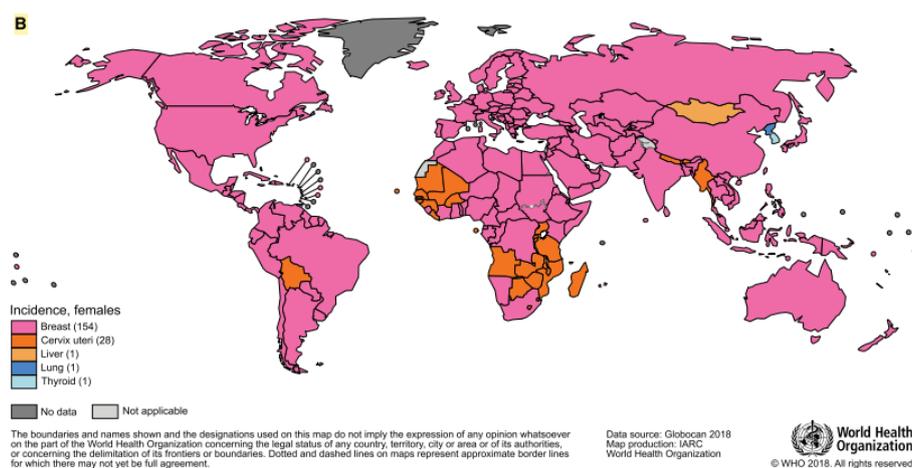


Figura 7: Incidencia del Cáncer de Cérvix estimada a nivel mundial. (Bray et al., 2018)

1.2.1.2 Mortalidad

Respecto a la mortalidad producida por el CCU, según los datos publicados por la International Agency for Research on Cancer (IARC), durante 2012, este tumor causó el 7,5% de todas las muertes por cáncer en el mundo. (Ferlay et al., 2015; Paz-Zulueta et al., 2016). Sin embargo, según los datos de GLOBOCAN 2018, el número de muertes por CCU estimadas para 2018, es de 311.365, suponiendo un 3.3% del total de muertes causadas por cáncer (Bray et al., 2018), lo que muestra una tendencia descendente, probablemente.

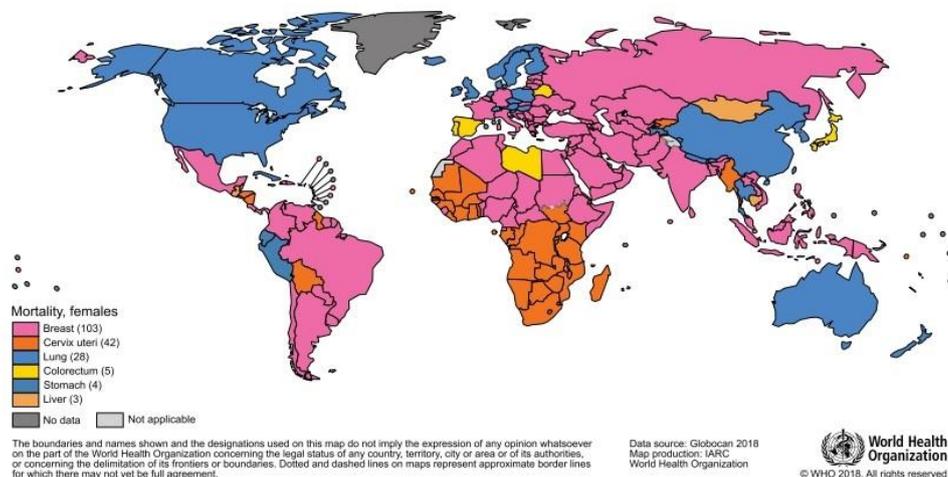


Figura 8. Mortalidad del Cáncer de Cérvix estimada a nivel mundial. (Bray et al., 2018)

1.2.2 Distribución de CCU en España

1.2.2.1 Incidencia

Según publica Pérez-Gómez et al., (2010), en España, en las últimas décadas, se ha observado un descenso global de la incidencia de cáncer de cérvix invasivo, siendo de 0.9% (I.C al 95%: 0,5- 1,3), no habiéndose observado tendencia al ascenso en la incidencia desde 1997. Sin embargo, Sáez et al., (2015), concluye que en España, el cribado oportunista no ha tenido impacto sobre la incidencia de cáncer de cuello, observándose incluso un ligero aumento en mujeres menores de 45 años. Por ello, dado que las políticas oportunistas no han sido eficaces, existe

consenso de las sociedades científicas en reclamar la instauración de cribado poblacional.

La incidencia de CCU en España nos sitúa entre los países con incidencia menor de cáncer de cuello uterino de la Unión Europea, con cifras similares a Holanda y Grecia y ligeramente superior a Finlandia y Malta (García-Asenjo et al., 2013). Tal y como publica la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN¹), en las estimaciones para 2019, los tumores más prevalentes en el sexo femenino, serán por orden de frecuencia: mama, colon y recto, pulmón y el cáncer de cérvix ocuparía un lugar de baja incidencia,, con un número estimado de 6682 casos, tal y como se muestra en la Figura 9 (REDECAN 2019).

La base de datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) contiene los datos de 14 registros de cáncer de base poblacional: Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona. REDECAN es la red de registros de base poblacional compuesta por estos registros y el Infantil de la Comunidad Valenciana, además del Registro Español de Tumores Infantiles de base multiinstitucional.

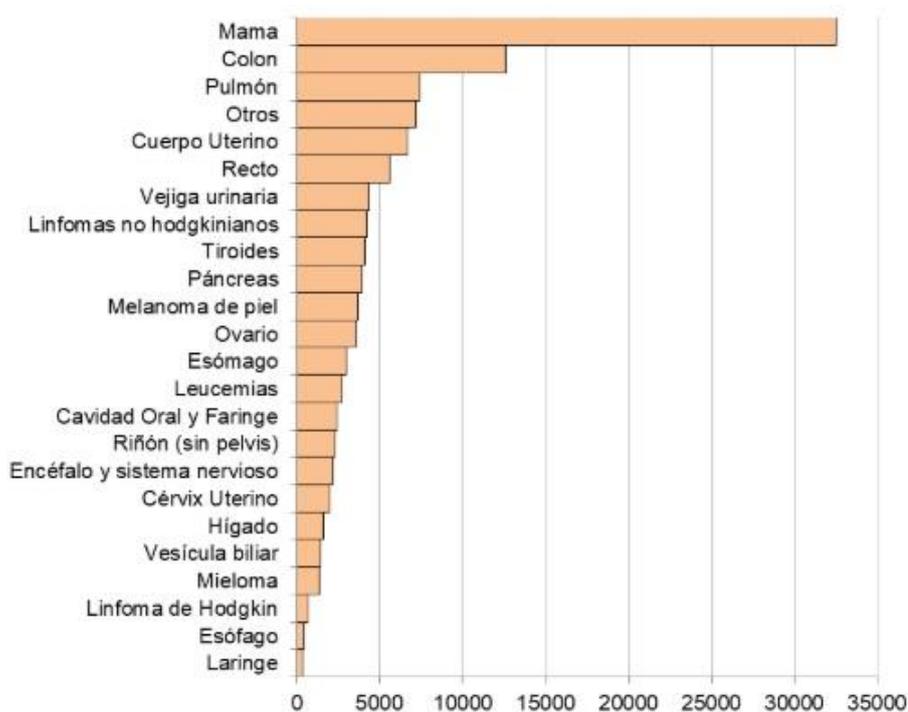


Figura 9: Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en mujeres por tipo tumoral, 2019. Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

1.2.2.2 Mortalidad

López & Granados, concluyen que también la tasa de mortalidad se encuentra entre las más bajas de Europa, similar a la de Holanda, Italia y Grecia. Además de esta baja tasa de mortalidad por cáncer de cérvix en España, se estima que aún podrían esperarse cambios respecto a la incidencia debido a la inclusión de la vacuna frente al Virus del Papiloma Humano (VPH) en el calendario vacunal desde el año 2008, puesto que este virus está considerado agente etiológico de esta enfermedad (López & Granados, 2013).

1.2.3 Distribución de CCU en región de Murcia

El cáncer de cuello uterino constituye el 11º tumor más frecuente de las mujeres de la Región de Murcia. En el periodo de 2008-2009 se contabilizaron 144 nuevos casos de cáncer de cérvix invasivo, lo cual constituye una tasa bruta de

10.1/100.000 habitantes y una tasa ajustada a la población standard europea de 9.2/100.000 habitantes/año.

La Figura 10, muestra una estimación al alza de las lesiones precursoras de CCU, frente a una tendencia a la estabilización en la incidencia de CCU infiltrante.

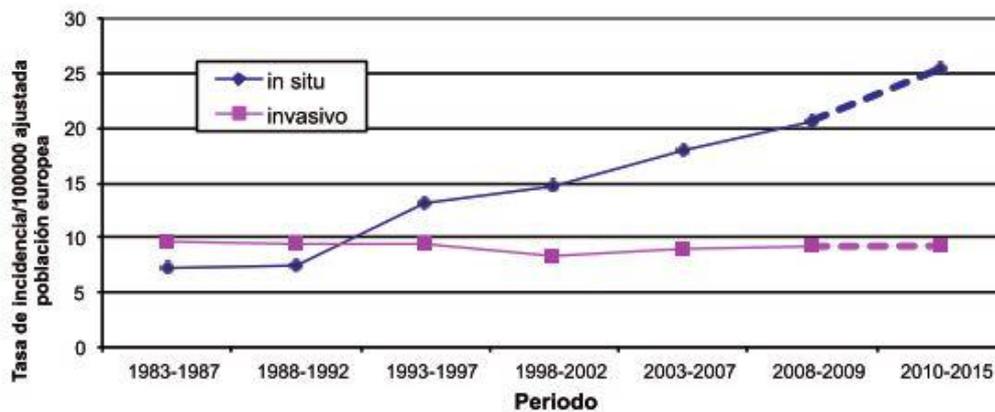


Figura 10. Tasa de incidencia de CCU en periodo 1993-2015.

Nota: Las tasas desde 2010-2015 son estimadas.

Fuente: Registro de cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología

1.2.4 Cribado del cáncer de cuello uterino

En nuestro país, no existen recomendaciones nacionales en cuanto a estrategias de cribado de CCU, puesto que es una competencia transferida a las Comunidades Autónomas, pero sí que existen recomendaciones dadas por el Sistema Nacional de Salud para la detección precoz de este tumor ((Ministerio de Sanidad y Política Social., 2010; Torné et al., 2014):

1. Optimizar las pruebas de cribado en las mujeres de bajo-medio riesgo. Para ello se define:
 - ✓ Población diana entre 25-65 años.
 - ✓ Prueba de cribado: citología.
 - ✓ Intervalo recomendado entre pruebas: 3-5 años tras dos citologías normales en el intervalo de un año.

El objetivo es que el 70% de las mujeres entre 30-60 años tengan realizada una citología en los últimos 5 años.

2. Garantizar un seguimiento mediante programas específicos para mujeres de alto riesgo. (Torné, Del Pino, et al., 2014)

Actualmente, las estrategias de cribado de CCU difieren entre las distintas Comunidades Autónomas, existiendo una importante heterogenicidad entre las 17 Comunidades, siendo en la mayoría de ellas un cribado oportunista. Esta circunstancia, dificulta la cobertura óptima de la población, lo cual explica que los CCU en nuestro país, en su mayoría, afecten a mujeres que no realizan cribado o bien lo realizan de forma inadecuada. (Torné et al., 2014).

El cribado recomendado por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) según grupos de edad, es el que se expone en la Figura 11:

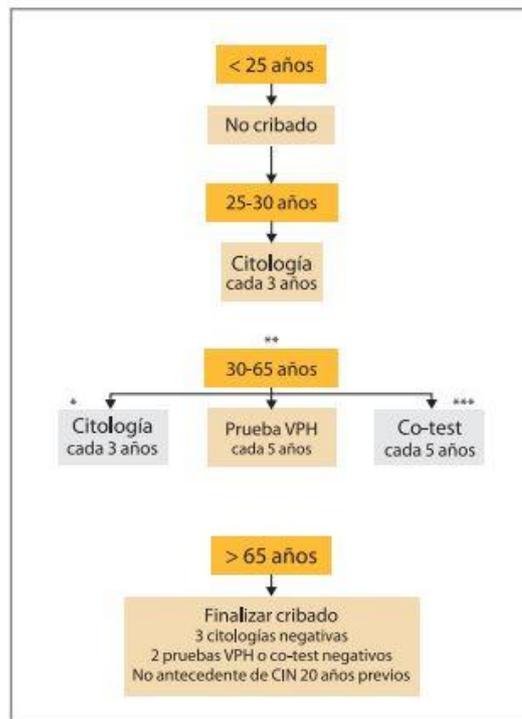


Figura 11. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014 según la AEPCC (Torné, Del Pino, et al., 2014)

* Aunque la citología como método de cribado siga vigente, se pretende la implantación de cribado por VPH como método de elección.

** El co-test no añade mayor rentabilidad y eficacia que el test VPH-AR solo y conlleva más coste; se contempla como transición hasta conseguir e implementar las técnicas para realizar el test de detección de VPH-AR como única técnica de cribado. La Asociación Española de Epidemiología (AEE), no favorece el co-test como opción aceptable de cribado.

Desde los años 40, la citología cervical ha sido el *gold-estándar* para la detección temprana de las displasias de cérvix, pero hay múltiples estudios que describen mejor sensibilidad para los test moleculares de VPH. Sin embargo, los test moleculares detectan infecciones transitorias que no están asociadas a displasia de alto grado, lo cual reduce la especificidad. (Gomez-Roman et al., 2009)

1.3 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1.3.1 Reseña histórica

Domenico Antonio Rigoni-Stern fue un médico italiano que analizó los certificados de defunción en Verona entre los años 1760-1839 y de este análisis observó que los fallecimientos por CCU se presentaban entre mujeres casadas, viudas y prostitutas, pero su aparición era rara en mujeres vírgenes y monjas. Llegó, entonces, a la conclusión, de que este tipo de cáncer tenía relación con las relaciones sexuales (Griffiths, 1991). En la segunda mitad del ciclo XIX, con los avances en microbiología se intentó probar esta relación causal, pero hasta la década de 1960 no fue posible.

Ha sido, solamente desde 1995, que la IARC acepta el VPH 16/18 como un carcinógeno humano.

En 2003, Muñoz y cols, describen 15 tipos claramente oncogénicos y 3 como probablemente carcinogénicos, además de un grupo de varios VPH de escasa prevalencia para los cuales no existe entonces consenso para la categorización del riesgo (Muñoz et al., 2003).

En el año 2009 se concedió el Premio Nobel de Medicina a Harald Zur Hausen, por haber establecido la relación entre la infección por el VPH y el CCU (Zur Hausen., 2000). Actualmente, múltiples estudios epidemiológicos, clínicos y moleculares, han podido demostrar el papel que juega el VPH en la génesis del CCU, siendo este considerado como una secuela de una infección persistente por VPH, pudiendo explicar esta infección el 95% de los CCU y las displasias de cérvix de alto grado (Baseman et al., 2005; Chen et al., 2011). Asimismo, se ha podido demostrar que la infección persistente por VPH es una causa necesaria pero no suficiente que justifique el desarrollo de CCU (Lizano-Soberón et al., 2009).

1.3.2 Epidemiología de la infección por VPH

Numerosos estudios concluyen que una condición indispensable para el desarrollo de un CCU, es la infección por el virus del papiloma humano de alto

riesgo (VPH-AR) (Bosch et al., 2002; International Agency for Research on Cancer, 2014; Rositch et al., 2013).

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, pero suelen ser infecciones transitorias, que generalmente se eliminan de forma espontánea y solamente unas pocas mujeres infectadas, progresan a lesión precursora de cérvix (CIN) de alto grado y a CCU. (Jaisamrarn et al., 2013).

La detección de VPH en cérvix en ausencia de enfermedad se encuentra en torno al 11-12%. En la segunda década de la vida de la mujer, se han llegado a publicar prevalencias de infección por VPH en torno a un 70%, pero se estima que en este rango de edad, la prevalencia está en torno al 20-25% (Moscicki et al., 1998). A partir de la tercera década de vida, va disminuyendo y se mantiene estable a partir de los 35 años, con una prevalencia estimada del 5%. La tendencia natural a la eliminación del VPH comentada anteriormente disminuye a partir de los 35 años, existiendo una mayor tendencia a la persistencia de la infección, siendo, por tanto, este grupo de mujeres las que presentan mayor riesgo de progresión a CCU. Es por esto, que en este grupo de mujeres mayores de 35 años, las pruebas de detección de VPH constituyen una herramienta muy sensible en la detección y en la prevención de CCU (Rosario Mercado, Areal, & Gomez, 2017).

La detección de VPH aumenta según aumenta la severidad de la lesión, siendo la detección VPH positiva en un 50-70% en los casos de CIN 1, de un 85% en los casos de CIN 2 y de un 90-100% en los CIN 3 (Guan et al., 2012).

El desarrollo de la colposcopia por Hinselmann (1925) y la incorporación de la citología cervicovaginal por Papanicolaou (1943), han permitido identificar las alteraciones celulares del epitelio cervical que preceden al desarrollo del cáncer cervical (Ferlay et al., 2015).

1.3.3 Impacto mundial de la infección por VPH

El metaanálisis de mayor relevancia que estudia la prevalencia a nivel mundial de la infección por VPH es el de Bruni, Diaz, & Castellsagué, (2010). Este metaanálisis comprendió a un millón de mujeres y 194 estudios, la mayoría de ellos realizados en mujeres que se sometían a cribados de rutina. En este trabajo se realiza una corrección de los resultados ajustando por región geográfica, por edad, por año de finalización del estudio, por método utilizado para la detección

del VPH y los resultados obtenidos, estiman la prevalencia global en torno a un 11,7%. África (21,1%) y América Latina (16,1%), presentaron prevalencias de infección mayores que Europa (14,2%), Asia (9,4%) y América del Norte (4,7%).

Atendiendo a la distribución por edad, múltiples estudios internacionales aportan datos de que la prevalencia de VPH entre todas las mujeres es del 15.1%, mientras que la prevalencia entre mujeres \geq de 30 años es del 9,2% (Baseman & Koutsky, 2005; Bosch, 2003).

Según el trabajo de Baseman et al, la distribución por grupos etarios reveló que en Europa del Sur (donde se incluye España), existen dos picos de prevalencia: uno en mujeres jóvenes \leq 24 años y otro en mujeres de mediana edad, por encima de los 45 años. Este segundo pico se podría atribuir a una reactivación del virus latente o a primoinfecciones por nuevas parejas.

Un metaanálisis de Guan et al, publicado en 2012, que agrupa a 115.789 mujeres con VPH positivo, resultantes de 423 estudios, estima una prevalencia global del 12% en mujeres con citologías normales, y también estudia la prevalencia de VPH en citologías con ASC-US (52%), L-SIL (76%), H-SIL (85%) y carcinoma invasor (89%) (Guan et al., 2012).

De los más de 35 VPH encontrados en el tracto genital inferior en los CCU, el VPH 16 es el responsable del 50-60%, el 18 del 10-20%, el 45 del 4-8% y el 31 del 1-5%. (Bosch & De Sanjosé, 2007). El VPH 16 no solamente es el encontrado en la mayor parte de los CCU, sino también el más frecuentemente encontrado en mujeres que presentan citología normal (Baseman & Koutsky, 2005; Ho et al., 1998; Munoz, Bosch et al., 2003; Schiffman, 1992).

1.3.4 Impacto en España de la infección por VPH

En la actualidad no existen datos de la carga de enfermedad asociada a VPH en España y la mayoría de los datos obtenidos se han conseguido por extrapolación de los datos locales y regionales a la población española. La estimación de la carga de enfermedad por infección cervical por VPH en España se muestra en la Figura 12.

En 2012 se publicó el estudio CLEOPATRE, liderado por el Dr. Castellsagué, que fue un estudio realizado en 17 Comunidades Autónomas de junio 2007-mayo 2008. En este estudio se estimó una prevalencia global de infección por VPH de 14,3%. Se detectaron diferencias según grupos de edad, siendo la prevalencia mayor en mujeres de 18-25 años (29%) y esta va disminuyendo progresivamente, siendo menor en el grupo de mujeres entre 56-65 años (7%). (Castellsagué et al., 2012)

Sanjosé y cols, en el año 2015, realizaron el estudio más amplio que se ha llevado a cabo en España. Analizaron 758.690 citología de 598.868 mujeres entre los años 2008-2011. Las citologías anómalas fueron el 2,2% y la prevalencia de infección por VPH del 6,7% (de Sanjosé et al., 2015).

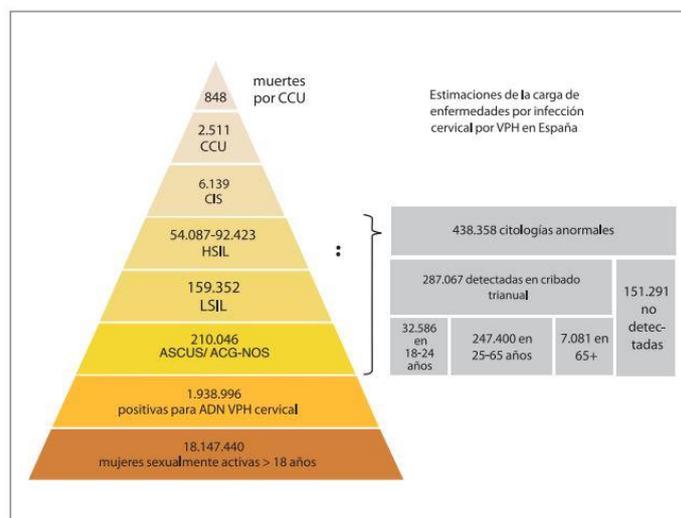


Figura 12: Carga de enfermedad por VPH en España. (Guía de Cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014).

| Autores | Muestreo y ámbito | N | Técnica diagnóstica | Prevalencia VPH | Tipos más frecuentes |
|------------------------------------|--|---------|-------------------------------|-----------------|----------------------|
| Mújica-Van Herckenrode et al, 1992 | Mujeres con citología normal en CPFI País Vasco | 1.178 | Slot-blot hybridization y PCR | 17% | 6,11,16,18 |
| Muñoz et al, 1996 | Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas | 810 | PCR4,90% | ND | |
| De Sanjosé et al, 2003 | Muestreo aleatorio de población general de Barcelona | 973 | PCR | 3% | 16,31,35 |
| Font et al, 2004 | Muestreo sistemático de CPFI Barcelona | 1.383 | CH2 y PCR | 8,3-9,2% | ND |
| Puig et al, 2005 | Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cérvix y consulta de anticoncepción en Zaragoza | 298 | PCR | 10,60% | ND |
| Castellsagué et al, 2012 | 17 CC. AA de España | 3.261 | HC2 y INNO-LiPA test | 14,30% | 16,51,52,31 |
| Lacruz et al, 2009 | Madrid. Muestras tisulares con lesión citológica y determinación vírica | 1.026 | PCR | - | 16,31,58,33 |
| García-García et al, 2010 | Muestras consecutivas con alteraciones citológicas | 974 | PCR | - | 16,31,18,56 |
| Sanjosé et al. 2015 | Cataluña. Cribado desde 2008-2011 | 595.868 | HC2 | 6,7% | ND |

Tabla 1: Estudios poblacionales relevantes en España (Fuente: Tesis Doctoral Análisis de la prevalencia de tipos de VPH en muestras de citologías ginecológicas en la población no vacunada. Estudio en la Comunidad de Extremadura. Dr. Juan José Fernández de Mesa)

1.3.5 Clasificación del VPH

Aproximadamente 40 tipos distintos de VPH infectan el tracto genital inferior de los humanos (Zur Hausen, 2000). De estos, tal y como se muestra en la Tabla 2, solamente 15 han sido identificados como VPH de “alto riesgo” de desarrollar CCU (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, and 82), 3 han sido clasificados como de “probable alto riesgo” (26, 53 y 66), y 12 han sido clasificados como de “bajo riesgo” (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP610). 3 tipos son clasificados como de “riesgo indeterminado”, siendo estos el 34, 57 y 83 (Munoz et al., 2003).

| TIPOS DE VPH | |
|-----------------------------|--|
| Alto Riesgo | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 |
| Probable Alto Riesgo | 26, 53, 66 |
| Bajo Riesgo | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 |
| Riesgo Indeterminado | 34, 57, 83 |

Tabla 2: Clasificación de tipos de HPV según su potencial oncogénico (Baseman & Koutsky, 2005; Munoz et al., 2003)

Actualmente, también atendiendo al potencial oncogénico, la IARC propone la siguiente clasificación (Trujillo et al., 2016):

- **Grupo 1 (alto riesgo):** VPH 16, VPH 18, VPH 31, VPH 33, VPH 35, VPH 39, VPH 45, VPH 51, VPH 52, VPH 56, VPH 58, VPH 59;
- Grupo 2A (probablemente carcinogénico): VPH 68;
- **Grupo 2B (posiblemente carcinogénico):** VPH 26, VPH 30, VPH 34, VPH 53, VPH 66, VPH 67, VPH 69, VPH 70, VPH 73 y VPH 82, VPH 58, VPH 97.
- Grupo 3 (bajo riesgo): VPH 6, VPH 11.

1.3.6 Estructura génica

El VPH, es un virus de pequeño tamaño (45-55nm), que pertenece a la familia papovaviridae. Consta de una cápside eicosaédrica compuesta por 72 capsómeros y el ADN viral presenta una doble cadena de ADN con un peso molecular de 5×10^6 elevado a 6 Daltons, que corresponde a 8.000 pares de bases (Muñoz et al., 2003)

Como queda reflejado en la Figura 13, el genoma viral está organizado por regiones de lectura abierta (Open Reading Frame: ORF). Hay dos regiones codificadoras de proteínas (región precoz y tardía) y una región que no es codificadora, pero sí reguladora (región URR); existe también la región larga de control (LCR), que contiene secuencias para la expresión y replicación génica del virus (Lizano-soberón et al., 2009; McMurray, Nguyen, Westbrook, & Mcance, 2001; T. Park, Fujiwara, & Wright, 1995).

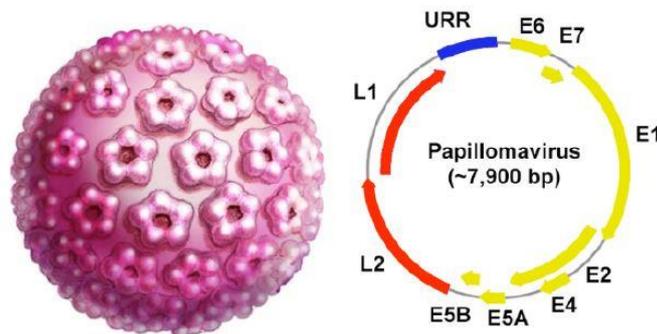


Figura 13: Estructura y composición del VPH. (T. Park et al., 1995)

La **URR** es un segmento de ADN viral de 400 pares de bases, que no codifica proteínas, pero que se localiza adyacente al origen de la replicación viral

La **Región Precoz (Early: E)**, es la región que se encuentra a continuación de la URR y contiene seis regiones codificantes (E1, E2, E4, E5, E6, E7), de las cuales, las más importantes porque a través de la codificación de oncoproteínas, influyen en el potencial de transformación de las células, son la E5 y E6. El resto de las regiones sintetizan proteínas que implicadas en la estructura y funcionalidad celular. Recientes estudios demuestran que la pérdida de E6 y el acúmulo de p53,

incapacitan a los VPH-AR para completar el ciclo vital (Matthews et al., 2003; Perea et al., 2000).

El bajo nivel de presentación de antígenos virales, en conjunción con las estrategias de evasión inmune anteriormente mencionadas, se piensa que favorece la tolerancia inmunitaria, en lugar de una respuesta de células T efectoras capaz de eliminar la enfermedad. Las pacientes con CCU, tienen disminuido o inexistente la respuesta de células T (de Jong et al., 2004; Doorbar et al., 2015).

La **Región Tardía** (Late: L), contiene las regiones L1 y L2, que forman proteínas integrantes de la cápsula viral. La región L1 es la más importante, puesto que las proteínas que codifica generan anticuerpos que pueden ser detectados en las mujeres infectadas. Estas proteínas son comunes en los genotipos de VPH de la misma especie. En la región L2 se codifican proteínas más pequeñas y variables en los genotipos virales interespecie.

Si la secuencia en la región L1 difiere más de un 10% de un tipo a otro de VPH, podemos decir que nos encontramos ante tipos distintos. (Bernard et al., 2010; Ortiz et al., 2006)

La **Región Larga de Control** (LCR), no posee región de lectura, pero numerosos factores tanto celulares como virales, interaccionan con esta región. De este modo, las proteínas E1 y E2 que modulan la capacidad de replicación del virus, receptores de glucocorticoides que regulan positivamente la transcripción y otros factores que parecen intervenir en la especificidad por el tejido, interaccionan con la región LCR (Bouallaga et al., 2000; Thierry et al., 1992)

Por tanto, concluimos que el VPH entra por endocitosis a través de la membrana plasmática y se aloja en el citoplasma de la célula huésped. Tiene capacidad de utilizar su energía y sus moléculas para inhibir la síntesis de proteínas de la célula infectada. En el núcleo, a través de las proteínas E6 y E7, se une a genes supresores como el p53 y el Rb, induciendo cambios de tipo neoplásico. De esta forma se inicia la displasia de cuello uterino que puede finalizar en un proceso neoplásico. (Lizano-Soberón et al., 2009).

1.3.7 Ciclo celular del VPH

El VPH es un virus con alto riesgo de transmisión, con una infectividad del 60-65%. (F. X. Bosch & De Sanjosé, 2007)

La capacidad de cada VPH para completar su ciclo celular, depende tanto del lugar donde se produce la infección como del medioambiente local (Doorbar et al., 2015). Los VPH de alto riesgo necesitan de una activa replicación celular (como la que ocurre en las zonas de cicatrización de heridas), para que el genoma viral entre al núcleo celular (Pyeon et al., 2009). Es por esto, que la zona de transformación del cuello del útero tiene una particular susceptibilidad para la infección por VPH-AR y la posterior transformación a CCU, particularmente en edades jóvenes, cuando las células metaplásicas están presentes en dicha zona. (Doorbar et al., 2015; Grayson et al., 2002).

Para llegar al desarrollo de un CCU, antes hay que pasar por una serie de pasos, que son: infección por VPH-AR, persistencia de esta infección, transformación de las células epiteliales del cérvix con la aparición de displasia de alto grado (neoplasia intraepitelial, CIN), de grado 1 a grado 3 y finalmente la progresión hasta CCU. Este proceso, se estima que puede durar entre 20-30 años (McCredie et al., 2008; R. Steenbergen et al., 2014; Vink et al., 2013).

La distribución en frecuencia de los cánceres atribuibles a VPH, según Bonanni et al, es la siguiente:

| |
|--|
| 5% of cancers |
| 10% of cancers in women |
| 16% of cancers in women living in developing countries |

Tabla 3. Porcentaje de cánceres atribuibles al VPH (Bonanni et al., 2015).

1.3.8 Aclaramiento del VPH

Un mínimo grupo de mujeres infectadas por VPH, progresan a lesiones precursoras de CCU y a CCU, dado que se produce un aclaramiento de la infección de forma espontánea. El 70% de las infecciones nuevas, desaparecen a lo

largo del primer año tras el contacto y el 90% a los dos años, siendo la duración media de las infecciones de 8 meses (Ho et al., 1998; Moscicki et al., 2004).

Las infecciones por virus no oncogénicos, tienen un periodo de aclaramiento más precoz, estando este entre 4-9 meses; por el contrario, los genotipos con capacidad oncogénica, tienen un tiempo de aclarado medio entre 12-18 meses (Stanley, 2010).

El aclaramiento viral se produce por una respuesta humoral mediada por células que habitualmente va acompañada de una seroconversión de anticuerpos contra la proteína L1. Aunque actualmente existe la duda de si realmente se produce el aclaramiento y desaparición completa del virus, o puede tratarse también de que este se quede latente en las células basales en niveles indetectables para los test con los que se cuenta a día de hoy.

1.3.9 Persistencia del VPH

En múltiples estudios se ha podido comprobar que el VPH 16 y 18 persisten durante más tiempo (Brisson et al., 1996; Trottier et al., 2006), lo que explicaría el mayor riesgo de estos genotipos a desarrollar CCU (de Sanjose et al., 2010; Schiffman et al., 2010). Se ha descrito hasta un 30% mayor de riesgo de desarrollar un CIN 3 en lesiones asociadas a persistencia por VPH 16 (International Agency for Research on Cancer, 2014). Incluso se han encontrado variantes del VPH 16 con mayor riesgo a la persistencia y a la malignización (Schiffman et al., 2011).

No existe consenso respecto a lo que constituye una infección persistente. Hay una heterogeneidad considerable en el diseño de los estudios y la metodología entre las diversas investigaciones de cohortes publicados, que han medido la historia natural de las infecciones persistentes por VPH.

En la práctica, la persistencia se define como la detección del mismo tipo viral en 2 o más ocasiones (Hoffman et al., 2017). El factor de riesgo más significativo para predecir la persistencia de la infección fue la presencia del VPH 16 (Molano et al., 2003).

Koutsky, Holmes, & Critchlow, (1992) y Woodman, Collins, & Winter, (2001) observan que hay mujeres que desarrollan H-SIL en los primeros 6 meses tras la infección por VPH-AR, lo cual sugiere que aunque la persistencia suele ser

un factor casi obligado para el desarrollo de las displasias cervicales, no siempre es necesario, pues existen infecciones que desarrollan lesiones precursoras de alto grado en un espacio corto de tiempo.

Existe discrepancia acerca de si la edad de la paciente puede estar asociada al mayor riesgo de progresión a displasias de alto grado y al desarrollo de CCU; hay autores que sí han encontrado una correlación (Ho et al., 1998), mientras que otros autores no han encontrado esa relación (Dalstein et al., 2003).

Respecto a las lesiones intraepiteliales englobando las de bajo y alto grado, en mujeres entre 13-22 años, el 90% regresan espontáneamente (A Moscicki et al., 2004), sin embargo, en mujeres mayores de 34 años solamente regresan el 40% (Van Oortmarsen & Habbema, 1991).

1.3.10 Coinfección

Otro dato que se ha estudiado ampliamente en múltiples estudios epidemiológicos es la coinfección con múltiples genotipos de VPH. El rol de la coinfección en la persistencia no está claro. En general, para la infección con VPH único o con múltiples genotipos, se han descrito tiempos de aclaramiento similares, aunque también en este punto hay discrepancia. Ho y cols, encontraron que la infección con múltiples tipos de VPH se asoció con una persistencia de la infección (Ho et al., 1998). Woodman y cols, describen que una infección simultánea con VPH 16 y otro tipo, da lugar a una mayor duración de la infección que si se trata de una infección única por VPH 16 (Woodman et al., 2001). Sin embargo, no todos los estudios refrendan esta conclusión, sino que Rousseau y cols, observan que no existe mayor tasa de persistencia si la infección por VPH 16 se acompaña de otros genotipos (Rousseau et al., 2000).

J. M. M. Walboomers et al., (1999), identificó la infección persistente por VPH como un factor necesario para el desarrollo del CCU, pero no suficiente. Existen otros cofactores que, sumados a una infección persistente, aumentan el riesgo de displasia de alto grado y CCU.

1.3.11 Cofactores de adquisición

Las características del individuo relacionadas con el comportamiento sexual, es el que determina el riesgo de adquisición de una infección por VPH. Según el trabajo de Bosch & De Sanjosé en 2007, la edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, relaciones con hombres que han tenido o tienen múltiples parejas sexuales son los factores que más influyen para la infección por VPH (F. X. Bosch & De Sanjosé, 2007).

Aunque es un tema controvertido, se admite que el uso correcto del preservativo durante toda la relación disminuye en contagio.

1.3.12 Cofactores de progresión.

Como hemos comentado anteriormente, los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto, que de todas las mujeres que son infectadas por un VPH-AR a lo largo de su vida, solamente un pequeño porcentaje desarrollará un CIN 3 y un CCU. Hay, por tanto, cofactores que modulan el riesgo de progresión.

Los cofactores de progresión que modifican el riesgo de CCU en mujeres infectadas por VPH, se clasifican en virales, medioambientales y genéticos.

1.3.12.1 Cofactores virales de persistencia-progresión:

- **Genotipo viral:** la capacidad oncogénica de los distintos genotipos virales es muy diferente. Los genotipos 16/18, tienen mayor riesgo de progresión. (Khan et al., 2005).
- **Carga viral:** aunque sí se ha asociado la carga viral alta con mayor riesgo de progresión a CCU, también se ha podido comprobar que una carga viral baja, no excluye la presencia de una lesión precursora o de un cáncer de cuello. El 30% de CIN 2+ y el 46% de CCU, presentan cargas virales inferiores a 100 URL y hasta un 15% de CCU presentan cargas virales inferiores a 10 URL. Es por esto, que es discutible la utilidad de medir la carga viral para determinar el riesgo de progresión a cáncer (Puig-Tintoré et al., 2006).

- **Variantes de VPH:** las variantes pueden influir en la historia natural mediante dos mecanismos: evasión del sistema inmune del huésped y por diferencias en su capacidad funcional.
- **Integración:** la integración del ADN viral en el ADN del huésped es un paso crucial para la transformación maligna. El riesgo de que se produzca la integración aumenta cuando aumenta la carga viral. (Puig-Tintoré et al., 2006)
- **Coinfección:** como ya se ha mencionado anteriormente, no existe consenso acerca de si la coinfección actúa como cofactor de progresión.

1.3.12.2 Cofactores medioambientales de persistencia-progresión:

- **Número de embarazos:** existe mayor riesgo de progresión a CCU en las mujeres infectadas por VPH-AR atendiendo al número de embarazos, aumentando este riesgo según aumenta el número de embarazos. (International Agency for Research on Cancer, 2014). El motivo por el que ocurre este hecho está poco claro y puede incluir factores hormonales, factores traumáticos durante el parto o también el mayor tiempo de persistencia de la zona de transformación cervical (ZT). Aunque hay estudios que encuentran dicha asociación, de Sanjosé y cols. no encontraron una relación estadísticamente significativa (De Sanjose et al., 2003)
- **ACO:** existe controversia acerca de si juega un papel que favorece la progresión, pues el uso de ACO está íntimamente asociado a la actividad sexual. Hay estudios que si encuentran relación (International Agency for Research on Cancer, 2014), mientras que otros no encuentran asociación (De Sanjose et al., 2003), e incluso Jensen y cols, describen que el uso de ACO en mujeres infectadas, disminuye el riesgo de progresión a CIN 3 (Jensen, Schmiedel, & Frederiksen, 2012).
- **Tabaco:** es el cofactor que más fuertemente se relaciona con la progresión de la infección; se ha descrito que las mujeres fumadoras, tienen el doble de riesgo de progresión a CCU respecto a las no fumadoras. Jensen y cols, en un estudio prospectivo de 13 años de

duración, en mujeres fumadoras con infección por VPH-AR, observan que el riesgo de padecer una lesión intraepitelial de alto grado (CIN 3), dependía del tiempo que la paciente era fumadora (aumentaba a partir de 10 años) y también dependía de los cigarrillos que fumaba (aumentaba a partir de 20 cigarrillos)(Jensen et al., 2012).

- ***Inmunosupresión:*** existe también mayor riesgo de progresión en mujeres inmunodeprimidas (transplantadas, VIH) (International Agency for Research on Cancer, 2014). Las mujeres expuestas al VIH, tienen mayor riesgo de infección persistente por VPH y por tanto de progresión a lesión cervical de alto grado y CCU (Bosch & De Sanjosé, 2007).
- ***Infecciones del tracto genital inferior:*** también son co-factores de progresión; la que más asociación tiene es la infección por Clamidia Trachomatis (International Agency for Research on Cancer, 2014).
- ***Uso de DIU:*** no se ha demostrado que sirva de cofactor de progresión, sino más bien todo lo contrario, puesto que existen estudios que en base a sus resultados, lo han definido como un factor protector (Jensen et al., 2012)

1.3.12.3 *Cofactores genéticos de persistencia-progresión:*

Tal y como describe Puig-Tintoré en 2006, la inmunidad mediada por células natural killer (NK), que es una inmunidad innata, es la primera barrera defensiva existente en las mucosas, frente a la infección. Esta respuesta inmune, induce la apoptosis de las células infectadas por el virus y de las células tumorales. Esta respuesta inmunitaria, tanto celular como humoral, está mediada por los antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA (antígeno leucocitario humano), entre otros (Puig-Tintoré et al., 2006)

1.3.13 Transmisión del VPH

1.3.13.1 Transmisión horizontal

La infección por VPH constituye la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. (Ho et al., 1998; International Agency for Research on Cancer, 2014)

Como ya se ha señalado el comportamiento sexual del individuo, influyen en la mayor prevalencia de infección por VPH encontrado entre mujeres más jóvenes. Durante los primeros años tras el inicio de las relaciones, debido al mayor número de parejas, existe un primer pico de prevalencia de infecciones por VPH (Ho et al., 1998; Stanley, 2010). El número de parejas sexuales, tanto en el varón como en la mujer, se ha demostrado que es un factor de riesgo para las lesiones precursoras de CCU en las mujeres infectadas. (Camargo, Soto-De Leon et al., 2011; Herrero et al., 2005; Vaccarella et al., 2006).

Manhart et al., (2006), realizaron un estudio sobre prevalencia de infección por VPH entre mujeres de 18-25 años, atendiendo al número de parejas sexuales, y encontraron que las mujeres que habían tenido una pareja presentaban una prevalencia de infección del 14,3%, un 22,3% entre las mujeres que habían tenido dos parejas sexuales y un 31,5% entre las que tuvieron tres o más parejas.

El uso del preservativo no protege del contagio completamente, puesto que el VPH puede encontrarse en otras áreas de la mucosa y piel del área genital que no están protegidas, (Vaccarella et al., 2006), pero su correcto uso si disminuye el riesgo de infección.

Otros factores sociodemográficos asociados a la infección por VPH son el área geográfica, el nivel socioeconómicos, el nivel de estudios y nivel ocupacional; estos factores implican, tanto por las costumbres sexuales como por la dificultad de acceder a los recursos sanitarios, incluidos los programas de cribado, un mayor riesgo de CCU (L Bruni et al., 2017; Camargo et al., 2011; de Sanjosé et al., 2007; Vaccarella et al., 2006).

1.3.13.2 Transmisión vertical

La transmisión vertical se produce por el paso de VPH a través de la placenta con la subsiguiente infección del feto, o bien una transmisión ascendente

desde tracto genital inferior hasta útero por una rotura prematura de membranas. Se ha podido constatar que existe este tipo de infección porque se han detectado casos de verrugas anogenitales en los recién nacidos y también se ha detectado ADN de VPH en mucosas de recién nacidos. (International Agency for Research on Cancer, 2014).

1.3.13.3 Transmisión perinatal

La transmisión perinatal, consiste en la infección del feto durante su paso por el canal del parto, infectándose del VPH que está presente en el tracto genital inferior de la madre. Se ha podido constatar este hecho por la aparición de papilomatosis laríngea recurrente en recién nacidos. (Dillner et al., 1999)

1.3.14 Técnicas de detección de VPH

La infección por VPH y la epidemiología del CCU ha sido ampliamente investigada usando marcadores de la exposición viral; sin embargo, el desarrollo de la “Polymerase Chain Reaction” (PCR) y de otras técnicas de amplificación de ADN viral, ha permitido demostrar la fuerte asociación entre los distintos tipos y variantes de VPH en el desarrollo de CCU y también realizar una cuantificación de la carga viral y su asociación con la progresión de las displasias de cérvix a CCU. (F. X. Bosch & De Sanjosé, 2007)

La base de la detección del VPH es la identificación de los ácidos nucleicos de su genoma en los tejidos infectados, ya que no puede ser cultivado. Existe un gran número de test que detecta la infección por VPH (International Agency for Research on Cancer, 2014; Jordan et al., 2008; Poljak, Cuzick, Kocjan, Iftner, & Dillner, 2012) y la diferencia entre ellos radica fundamentalmente en la sensibilidad y especificidad analítica (International Agency for Research on Cancer, 2014), y en las sensibilidades clínicas (International Agency for Research on Cancer, 2014; Meijer et al., 2009). Los test con alta sensibilidad analítica pueden detectar infecciones con bajo número de copias y por lo tanto serán pruebas con gran precisión para la detección del virus, sin embargo, cuando se realiza cribado, lo que interesa es detectar las infecciones con alto riesgo de desarrollar lesiones precursoras de CCU y lo que se busca es una alta sensibilidad clínica (Meijer et

al., 2009). La sensibilidad de los VPH-AR test es del 92% para la detección de CIN 3 (Wright et al., 2012).

Es actualmente aceptada la gran variabilidad de los distintos genotipos de VPH en cuanto a su poder oncogénico. Es, por tanto, que los nuevos test de screening están emergiendo con la intención de estratificar a las mujeres infectadas en grupos, según el riesgo oncogénico y de esta manera, adaptar los protocolos de seguimiento según el tipo de genotipo implicado. (Castle et al., 2011)

Las técnicas de cribado para detección de VPH aprobadas por la FDA (Food and Drugs Administration) (Meijer et al., 2009; Stoler & Schiffman, 2001) :

1.3.14.1 Métodos en los que no se realiza amplificación del ADN:

Captura de híbridos (Hibryd Capture® 2 o HC2, Quiagen Inc. Gaithersburg, MD, USA)): esta técnica utiliza una secuencia de ARN en lugar de ADN. Es el método más usado para la identificación de VPH a nivel mundial (Poljak et al., 2012). Para su utilización, se usan células en suspensión, no pudiendo aplicarse sobre tejidos. Se detectan 13 tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.

Al tratarse de un método ampliamente usado, actualmente se utiliza para comparar los nuevos test que se van lanzando al mercado para detección de VPH. (Meijer et al., 2009).

Una limitación del CH2 es que presenta una tasa de falsos negativos entre un 1-8% debido a muestras con baja carga viral (Lorincz et al., 2001), a la presencia de sustancias que puedan interferir con la muestra (crema antifúngicas, espermicidas, etc) o también debido a un error en la manipulación (Burd, 2003).

Además, la HC2 presenta reacciones cruzadas con otros genotipos no oncogénicos (Gravitt et al., 2008; Schiffman et al., 2000).

Este test está aprobado por la FDA para cribado junto con citología de mujeres de 30 años o mayores y para la selección de citología con ASC-US.

Cervista: es una técnica de detección de VPH que se basa en la hibridación; igualmente no puede realizarse sobre tejidos sino solamente sobre citología en medio líquido. Existe el Cervista VPH-AR Test, aprobado por la FDA y el

Cervista VPH 16/18. El primero detecta 14 tipos de VPH-AR separados en 3 grupos: (Mix 1: 51,56, 66; Mix 2: 18, 39, 45, 59, 68, y Mix 3: 16, 31, 33, 35, 52, 58), pero no los identifica de forma individual ni cuantifica la carga viral. El resultado es puramente cualitativo, informando sobre VPH-AR positivo o negativo, pero no informa sobre carga viral. No se conocen reacciones cruzadas con VPH-BR y es muy específico, siendo muy adecuado para cribado (Burd, 2003).

Este test, al igual que el HC2, está aprobado por la FDA para cribado en mujeres de 30 años o mayores junto con citología y también para el cribado de pacientes con citología de ASC-US.

1.3.14.2 Métodos en los que se realiza amplificación del ADN (basados en la PCR):

Estos métodos se basan en la amplificación del ADN víricos mediante la utilización de cebadores (primers). Estos cebadores actúan gracias a la acción de la polimerasa de ADN, obteniendo un gran número de copias de ADN a partir de un pequeño fragmento de ADN. Este test se puede utilizar tanto en células en suspensión, como en bloques histológicos como en muestras sobre portaobjetos. Estos test son muy sensibles, pero tienen mayor problema de especificidad, dado que pueden detectar secuencias de ADN parecidas, pero no iguales y por tanto dar lugar a falsos positivos.

Cobas 4800 (Roche Molecular Systems Inc. Alameda, CA, USA): es un método que no se puede utilizar sobre muestras conservadas en parafina; se trata de un test de PCR en tiempo real e informa si el resultado es positivo o negativo para VPH-AR y en caso de ser positivo, informa de positividad para 16, 18 u "otro" de los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. No se han encontrado reacciones cruzadas con ADN de VPH-BR (Herraez-Hernandez et al., 2013) y se trata de un test con alta sensibilidad, lo que lo hace indicado para el cribado poblacional.

Esta prueba está validada por la FDA para el cribado de mujeres de 30 años o más junto con citología, para el cribado de mujeres de 21 años o más con diagnóstico de ASC-US, para mujeres con 21 años o más con citología de ASC-US y diagnóstico de VPH 16 y 18 y en mujeres de 30 años o más con VPH 16 y/o 18, junto a citología.

1.3.14.3 Métodos en los que se realiza detección de ARN-VPH

Aptima (Gen-Probe Inc. San Diego, CA, USA): es un test que se utiliza para muestras celulares conservadas en medio líquido. Consiste en la detección automatizada de ARN viral de las oncoproteínas E6 y E7 de 14 VPH-AR. Este test ha demostrado ser tan sensible como HC2, Aptima y Cobas, pero ha demostrado una mayor especificidad que estos. Aptima está aprobado por la FDA para la selección de pacientes con citología de ASC-US (Arbyn et al., 2013) y como co-test.

En la Tabla 4, se muestran los test disponibles para detección de VPH, validados por la FDA, la técnica que cada test emplea y los genotipos que cada uno de ellos detecta:

| TEST | TÉCNICA | GENOTIPOS DETECTADOS |
|----------------------------|----------------------------|--|
| HC2® | AMPLIFICACIÓN SEÑAL DE DNA | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 |
| CERVISTA HR-HPV® | AMPLIFICACIÓN SEÑAL DE DNA | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 |
| CERVISTA HPV 16/18® | AMPLIFICACIÓN SEÑAL DE DNA | 16,18 |
| COBAS 4800® | REAL-TIME PCR-DNA | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 |
| APTIMA® | PCR-RNA | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 |

Tabla 4. Resumen de test para detección de VPH validados por FDA

1.4 LESIONES PRECURSORAS DE CCU

1.4.1 Reseña histórica

Se denomina lesión precursora de CCU a aquellas lesiones que, dejadas a su evolución, presentan riesgo de progresar a carcinoma invasor de cérvix. La incidencia de CIN (o lesión precursora de CCU), en pacientes sometidas a screening mediante citología, varía entre un 1,1-3,7% (Anttila et al., 2010).

El concepto de lesión preneoplásica o precursora (como actualmente se denomina), se remonta a finales del siglo XIX. Williams en 1888, estudiando cánceres de cuello de útero invasores, detectó áreas adyacentes que presentaban cambios displásicos no infiltrantes (Williams, 1888).

En 1932 se utilizó por primera vez el término “carcinoma in situ”, para clasificar a las lesiones cuyas células atípicas ocupaban todo el espesor del epitelio sin sobrepasar la membrana basal (Broders, 1935).

En 1949, Papanicolau introdujo el término de displasia cuando se refería a alteraciones histológicas y discariosis cuando se refería a alteraciones citológicas (Vilos, 1998).

Fue Reagan en 1953 el que señaló que la mayoría de estas lesiones, permanecía estable a lo largo del tiempo o bien desaparecían espontáneamente y las denominó displasia leve, displasia moderada y displasia grave (Palo et al., 2001; Reagan et al., 1953).

Fue en 1970 cuando la OMS propuso unificar la terminología de los resultados citológicos e histológicos, para facilitar el poder correlacionar los resultados.

Más adelante se decidió cambiar el término CIN por el de “lesión escamosa intraepitelial” (CIN), que también contemplaba los tres grados: CIN 1, CIN 2 y CIN 3. El término CIN 3 incluye displasias severas y carcinoma “in situ”.

En 1989, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Bethesda, cambió la clasificación de dichas lesiones, teniendo en cuenta el VPH como agente etiológico común (Nayar, Wilbur 2015; Pelea, González, 2003). En esta última clasificación, solamente se describen dos grados: L-SIL para referirse a las lesiones precursoras de bajo grado y a los condilomas y H-SIL para referirse a las lesiones

precursoras de alto grado. Esta división tiene un sentido más práctico, ya que se basa en que las L-SIL, generalmente se autolimitan y regresan espontáneamente, mientras que las H-SIL son lesiones premalignas con alto riesgo de progresión a CCU (Solomon et al., 2002)

En la Tabla 5, se muestra la evolución en la nomenclatura de las lesiones precursoras de CCU, utilizadas desde el año 1950:

| AÑOS 1950-1969 (REAGAN) | AÑOS 1970-1989 (RICHART) | AÑOS 1990-ACTUALIDAD (BETHESDA) |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| DISPLASIA LEVE | CIN 1 | } SIL BAJO GRADO (L-SIL) |
| MODERADA | CIN 2 | |
| GRAVE | } CIN 3 | } SIL ALTO GRADO (HSIL) |
| CARCINOMA IN SITU | | |

Tabla 5. Clasificación de las lesiones premalignas de cuello de útero (Luff et al., 1992)

Posteriormente, en 2001, el nuevo sistema de clasificación Bethesda, introduce los términos ASC-US/ AG-US para los cambios citológicos donde no se puede determinar si se trata de cambios reparativos/inflamatorios o bien se trata de una neoplasia (Solomon et al., 2002).

Figura 14: Clasificación Bethesda 2001 (Solomon et al., 2002)

Box 2. The 2001 Bethesda System (Abridged)

SPECIMEN ADEQUACY

- Satisfactory for evaluation (*note presence/absence of endocervical/transformation zone component*)
- Unsatisfactory for evaluation . . . (*specify reason*)
 - Specimen rejected/not processed (*specify reason*)
 - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (*specify reason*)

GENERAL CATEGORIZATION (Optional)

- Negative for intraepithelial lesion or malignancy
- Epithelial cell abnormality
- Other

INTERPRETATION/RESULT

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
 - Organisms
 - Trichomonas vaginalis*
 - Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* species
 - Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
 - Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* species
 - Cellular changes consistent with herpes simplex virus
 - Other non-neoplastic findings (*Optional to report; list not comprehensive*)
 - Reactive cellular changes associated with inflammation (includes typical repair)
 - radiation
 - intrauterine contraceptive device
 - Glandular cells status posthysterectomy
 - Atrophy
 - Epithelial Cell Abnormalities
 - Squamous cell
 - Atypical squamous cells (ASC)
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)
 - Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
 - encompassing: human papillomavirus/mild dysplasia/cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1
 - High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
 - encompassing: moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ; CIN 2 and CIN 3
 - Squamous cell carcinoma
 - Glandular cell
 - Atypical glandular cells (AGC) (*specify endocervical, endometrial, or not otherwise specified*)
 - Atypical glandular cells, favor neoplastic (*specify endocervical or not otherwise specified*)
 - Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
 - Adenocarcinoma
 - Other (*List not comprehensive*)
 - Endometrial cells in a woman ≥ 40 years of age

Dado que las lesiones intraepiteliales escamosas causadas por el VPH son idénticas en todos los epitelios de tracto genital inferior de ambos sexos, en 2012 se estableció un sistema de nomenclatura histopatológica para consensuar la denominación de estas lesiones; este sistema es el Sistema LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology). Según este sistema, las lesiones se denominan SIL (Lesión Intraepithelial Squamous); las dividimos en L-SIL, que son las lesiones de bajo grado y las H-SIL, que corresponden a las lesiones de alto grado. De este modo, utilizamos la misma terminología que usa el Sistema Bethesda para las alteraciones citológicas. La terminología LAST, acepta que, para las lesiones de cérvix, la información se puede complementar con la sigla correspondiente a su localización (C para cérvix, VA para vagina, V para vulva, A para ano), seguida de "IN" y de 1, 2,3, según el grado de lesión. (Darragh et al., 2012)

Posteriormente, se realiza una actualización del Sistema Bethesda en 2014, siendo mínimos los cambios realizados. En esta actualización, tras la revisión de la literatura, se decide añadir la notificación de células endometriales de apariencia benigna en mujeres ≥ 45 años, para así aumentar el valor predictivo de esta categoría (Nayar & Wilbur, 2015).

1.4.2 Técnicas diagnósticas de lesiones precursoras de CCU

1.4.2.1 Citología

La citología consiste en el estudio de células del epitelio cervical en la que se estudian cambios morfológicos celulares como cromatina, relación núcleo-citoplasma, tamaño del núcleo, maduración celular y atipias.

Actualmente contamos con la citología clásica con espátula de Ayre y la citología en medio líquido:

- la citología cervicovaginal clásica o triple toma, consiste en la extensión de material procedente de exocérvix y endocérvix en un porta y posterior fijado con spray y finalmente se realiza una tinción de Papanicolau para realizar el estudio al microscopio.

- la citología en medio líquido consiste en la toma de muestra de material exo y endocervical y la introducción de este en un medio líquido fijador donde se conservan y dispersan las células. Esta solución se somete a un centrifugado o filtrado que separa las células; estas células se trasladan a un portaobjetos en forma de monocapa para poder ser estudiadas al microscopio tras teñirlas. La citología líquida ofrece ventajas respecto a la citología convencional, como son: existen menos muestras insatisfactorias, se puede guardar la muestra para un nuevo análisis más adelante, sobre la misma muestra se puede realizar determinación de VPH y además, la interpretación es más rápida. (Cheung et al., 2003; Karnon et al., 2004).

1.4.2.2 Colposcopia

La colposcopia es una técnica introducida por un ginecólogo alemán, llamado Hans Hinselman (1884-1959) en 1925, que consiste en la visualización de cérvix mediante un colposcopio (sistema de visión mediante amplificación por lentes), tras la aplicación de ácido acético al 3-5%.

Al realizar la colposcopia se ha de explorar la ZT (explicado en Figura 15), que es donde se localizan las lesiones precursoras. Es por tanto necesario identificar la UEC. En función de si es posible identificarla o no, se describe la colposcopia como: ZT tipo I cuando es visible completamente, ZT tipo II cuando parte de la UEC se introduce en el canal cervical y se precisa de maniobras adicionales para hacerla visible y ZT tipo III cuando no es posible visualizarla (Figura 16).



Figura 15: Diagrama esquemático de la ZT (Sellors & Sankaranarayanan, 2003)

El ácido acético produce una coagulación reversible de las proteínas del núcleo de las células y las citoqueratinas del epitelio escamoso; el haz de luz del colposcopio incide sobre el cérvix produciendo una reflexión de la luz y unas imágenes características según la coagulación nuclear que se haya producido.

Existe relación entre la intensidad del blanco denso mate y el grado de displasia, debido a que existen más cantidad de proteínas nucleares; pero la tinción acetoblanca no es solamente característica de las displasias, sino que también la podemos observar cuando hay alto número de proteínas nucleares, como en los casos de condilomas cervicales, en ZT congénita, metaplasia escamosa y áreas de hiperqueratosis.

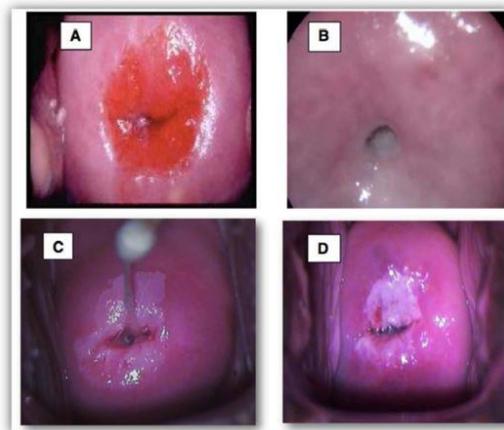


Figura 16. Visualización de la Zona de Transformación (ZT) mediante colposcopia. A: ZT tipo I. B: ZT tipo III. C: placa acetoblanca tenue sugestiva de lesión de bajo grado. D: placa acetoblanca densa sugestiva de lesión de alto grado. (Ginecoweb.com)

Como complemento de la colposcopia con ácido acético, está el test de Schiller, que consiste en la aplicación de lugol sobre el cérvix. El lugol tiene afinidad por las células cargadas de glucógeno (el yodo es glucofílico), que son células maduras, por lo que las áreas que captan lugol se consideran normales, mientras que las zonas “lugol-negativo” son zonas con células inmaduras con alto recambio celular. Ni la tinción con ácido acético ni la tinción con lugol, son exploraciones patognomónicas de lesión precursora de CCU.

En la Figura 17, se muestra la imagen de un cérvix tras la exploración con ácido acético y con tinción de lugol.



Figura 17. Imagen de ZT normal tras la aplicación de ácido acético y lugol (Coloma et al., 2011).

El objetivo de la colposcopia es la localización de las lesiones sospechosas, la determinación de su extensión y la toma de biopsia dirigida y se utiliza para la evaluación de displasias de cérvix, vagina y vulva.

Como se deriva de los diferentes estudios, la colposcopia es una técnica muy sensible para diagnóstico de lesiones precursoras de CCU, pero es poco específica, porque los cambios colposcópicos no siempre se corresponden con displasias. Es por tanto fundamental, que los profesionales que se dedican a la patología de tracto genital inferior estén entrenados y preparados, tanto en teoría como en práctica, para una mayor rentabilidad diagnóstica y terapéutica. Por ello, tal y como recomienda la AEPCC, el control de calidad en este área es fundamental, asegurando una impecable formación en colposcopia (AEPCC, 2015).

1.4.2.3 *Biopsia*

El diagnóstico histológico se lleva a cabo mediante una biopsia cervical, que es guiada mediante colposcopia.

En la Figura 18, se muestra una pinza de biopsia.

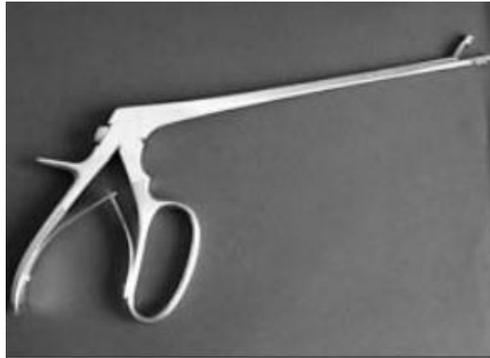


Figura 18: Pinza de biopsia cervical con sacabocados (Sellors & Sankaranarayanan, 2003)

Cuando se observan cambios sospechosos de lesión precursora, se realiza la biopsia, que debe contener estroma, para que el patólogo pueda informar del grado de infiltración. La biopsia debe obtenerse de las lesiones más cercanas a la ZT y en caso de no ser esta visible, se debe realizar en legrado endocervical (LEC) (Mitchell et al., 1998; Stewart et al., 2009).

1.4.3 Alteraciones citológicas

1.4.3.1 L-SIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)

La mayoría de las lesiones de bajo grado (L-SIL), son pasajeras y revierten espontáneamente, pero un 10-15% de ellas progresa a lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL por su acrónimo en inglés), y estas últimas son las consideradas precursoras inmediatas del cáncer cervical (R Mercado et al., 2017; Ronco et al., 2014)

Tal y como se muestra en la Figura 19, la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado se caracteriza por células escamosas maduras con núcleos irregulares, hasta 5 veces más grandes que los de una célula intermedia y con tendencia a la binucleación. A veces, las células también pueden mostrar un halo perinuclear citoplasmático (coilocitosis). Los cambios nucleares pueden mostrar: membrana

nuclear arrugada, agrandamiento nuclear, hiper cromasia, multinucleación, cambios degenerativos nucleares como la picnosis (Bulk et al., 2007)

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), recomienda la realización de una colposcopia a todos los L-SIL.

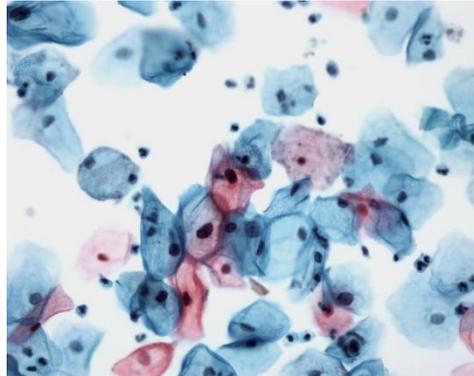


Figura 19. Imagen citológica de L-SIL. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

1.4.3.2 *H-SIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)*

En la lesión epitelial escamosa de alto grado (CIN 2 y CIN 3), como podemos ver en la Figura 20, se observa aumento de la relación núcleo/citoplasma, células con citoplasma inmaduro y núcleos anormales: el núcleo ocupa más del 50% de la célula, son hiper cromáticos, las membranas nucleares irregulares y hay anisonucleosis (Bulk et al., 2007).

La ASCCP en 2001, recomienda que si tras la toma de biopsia dirigida por colposcopia en una mujer con citología de H-SIL, no se identifica CIN2+, es recomendado la revisión por el patólogo de la citología y de la biopsia y si aun así no se encuentra concordancia de resultados cito-histológicos, está recomendado realizar un tratamiento escisional.

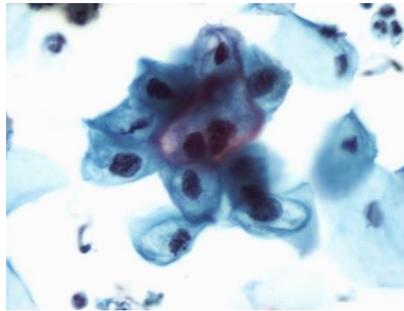


Figura 20. Imagen citológica de H-SIL. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

1.4.3.3 ASC-US (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*), ASC-H (*Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL*)

ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) y ASC-H (células escamosas atípicas sugestivas de lesión de alto grado), son alteraciones citológicas que no pueden clasificarse como L-SIL ni H-SIL. Su diagnóstico es de vital importancia si se acompaña de infección por VPH, porque puede subyacer una lesión de alto grado. Se estima que entre un 10-20% de los ASC-US y entre un 33-66% de los ASC-H, presentan una lesión CIN 2 o más (CIN2+) (Bulk et al., 2007; Selvaggi, 2013)

Los ASC-US corresponden a cambios celulares que son mayores que los atribuibles a un proceso reparativo, pero que no cumplen cualitativa o cuantitativamente criterios para poder hablar de lesión precursora. En la Figura 21, podemos observar las características microscópicas de una citología con ASC-US. La ASCCP, ante este diagnóstico, recomienda la realización de test VPH y si este es positivo, remitir a la paciente a colposcopia.

Respecto a los ASC-H, la ASCCP, recomienda manejo distinto que para los ASC-US, siendo necesario ante este diagnóstico la realización de una colposcopia.

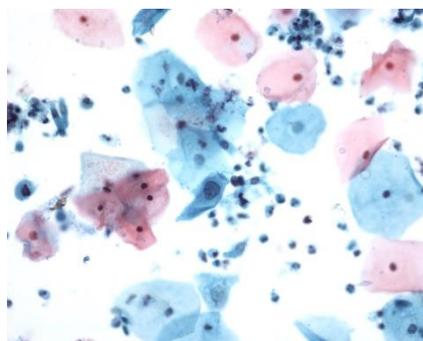


Figura 21. Imagen citológica de ASC-US. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

1.4.3.4 ATIPIAS DE CÉLULAS GLANDULARES (AGC)

El cribado de CCU tiene como objetivo la identificación de lesión escamosa intraepitelial. La sensibilidad para la detección de lesiones glandulares es baja, debido a problemas para la obtención de la muestra y su interpretación. Cuando se objetiva una lesión glandular atípica, se debe intentar filiar si se trata de células glandulares con origen endometrial o endocervical. El 10-40% de los diagnósticos de atipia de células glandulares presentan un diagnóstico histológico de CIN 2+.

En la Figura 22, se muestran las alteraciones celulares que encontramos en una citología con AGC.

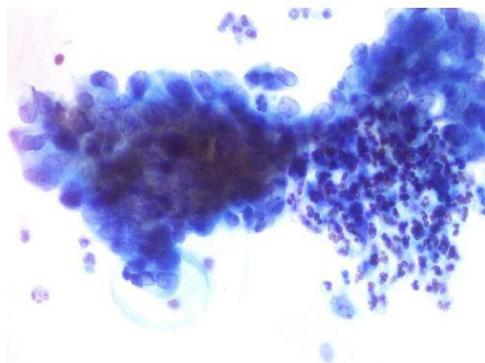


Figura 22. Imagen citológica de AGC (<http://www.eurocytology.eu>)

1.4.4 Diagnóstico histológico

El análisis de la maduración, diferenciación y estratificación de las células, así como de las anomalías de los núcleos, en una muestra de tejido obtenido mediante biopsia cervical con pinza de sacabocados o muestra de escisión, es lo

que nos da el diagnóstico final de lesión precursora de CCU. Según va aumentando el grado de CIN, va aumentando también la proporción del espesor del epitelio con células indiferenciadas y se va reduciendo el espesor de epitelio que presenta células maduras bien diferenciadas (Sellors & Sankaranarayanan, 2003). Las anomalías nucleares que se suelen tener en cuenta para realizar el diagnóstico histológico de CIN son una mayor relación núcleo/citoplasma, la hiper Cromasía, el polimorfismo y la anisocariosis (variación del tamaño nuclear).

De este modo, en el CIN 1, las células indiferenciadas se hallan en las capas más profundas, pero por lo general, existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas. A pesar de esta distribución celular, los cambios secundarios a la infección por VPH pueden verse en todo el espesor del epitelio (Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

El CIN 2, los cambios celulares comentados anteriormente, se ubican en los dos tercios inferiores del epitelio y existen anomalías nucleares más marcadas que en el CIN 1 (Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

En el CIN 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo, pudiendo visualizarse abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio y muchas figuras mitóticas tienen formas anormales (Sellors & Sankaranarayanan, 2003).

La terminología LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), es un sistema binario, en el cual, se clasifican las lesiones escamosas intraepiteliales derivadas del VPH, en L-SIL para las de bajo grado y H-SIL para las de alto grado, empleando de este modo, la misma terminología que para los resultados citológicos del sistema Bethesda (Darragh et al., 2012; Solomon et al., 2002)

1.4.4.1 L-SIL (CIN 1)

Proliferación de células basales y parabasales like limitado a 1/3 del epitelio, observando los cambios producidos por la infección por VPH en el tercio superior, tal y como puede observarse en la figura 23.

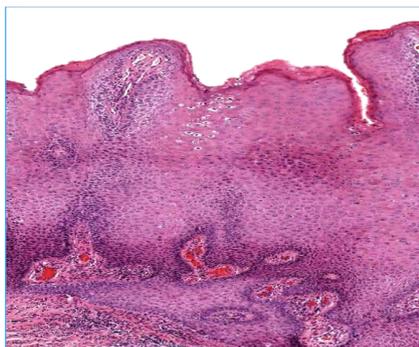


Figura 23. CIN 1. Las células displásicas están confinadas al tercio inferior del epitelio. Los coilocitos, marcados con las flechas, se localizan sobre todo en los estratos superiores (x20). Fuente: Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

1.4.4.2 H-SIL (CIN 2, CIN 3, Carcinoma in situ)

En el CIN 2, los cambios displásicos ocupan 2/3 del epitelio, siendo lesiones “frontera” entre las de bajo y alto grado, por tanto, debido a la difícil categorización, se prefiere para su nomenclatura el sistema binario (L-SIL/H-SIL). En el CIN 3, tal y como se muestra en la Figura 24, los cambios displásicos ocupan la totalidad del espesor del epitelio.

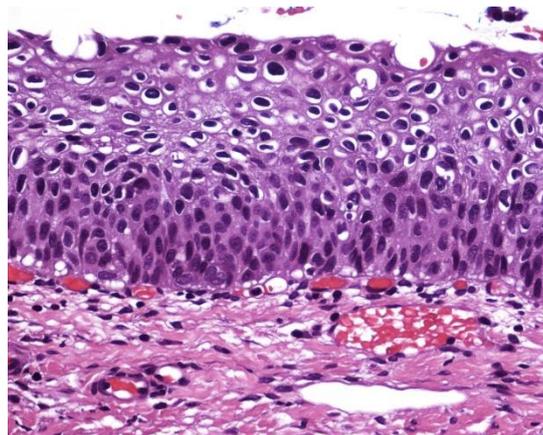


Figura 24. CIN 3. Las células atípicas ocupan todo el espesor del epitelio y pierden la polaridad (x20). Fuente: Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Las H-SIL, son las neoplasias intraepiteliales necesarias para la consecución de un cáncer de cuello uterino, constituyendo las lesiones precursoras del CCU, con alto potencial de progresión a cáncer

1.5 TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El objetivo del tratamiento de las lesiones de alto grado de cérvix es erradicar la lesión y de este modo prevenir el riesgo de progresión a CCU. Pero al

mismo tiempo, se trata de evitar el sobretratamiento y los efectos secundarios derivados de estas terapias.

Sellers & Sankaranarayanan, (2003), tal y como se expone en la Table 6, describe la progresión encontrada de las lesiones precursoras de CCU, a lo largo de 24 meses, encontrando un riesgo de progresión asociado al grado de lesión. De este modo, mientras que un 68.2% de los ASC-US regresan a la normalidad, solamente lo hacen un 35% de los H-SIL (Sellers & Sankaranarayanan, 2003).

| Anomalia citológica de referencia | Regresión a la normalidad a los 24 meses | Progresión a H-LIE a los 24 meses | Progresión a cáncer invasor a los 24 meses |
|-----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| ASCUS | 68,2% | 7,1% | 0,3% |
| L-LIE | 47,4% | 20,8% | 0,2% |
| H-LIE | 35,0% | 23,4% (persistencia) | 1,4% |

Tabla 6 : Evolución natural de las lesiones precursoras de cérvix (Sellers & Sankaranarayanan, 2003).

Estudios recientes muestran que entre el 40-74% de los HSIL/CIN 2+, pueden regresar durante los dos primeros años de seguimiento. Los factores que se asocian a la regresión son: edad menor de 25 años, negativización del VPH, lesiones de pequeño tamaño, ausencia de lesión por VPH 16 (Discacciati et al., 2011; McAllum et al., 2011).

La recomendación actual es de tratar a todas las mujeres afectas de HSIL/CIN2+, excepto en situaciones especiales.

A continuación, en la Figura 25, se expone el algoritmo de tratamiento de las H-SIL, en situaciones especiales, recomendado por la AEPCC.

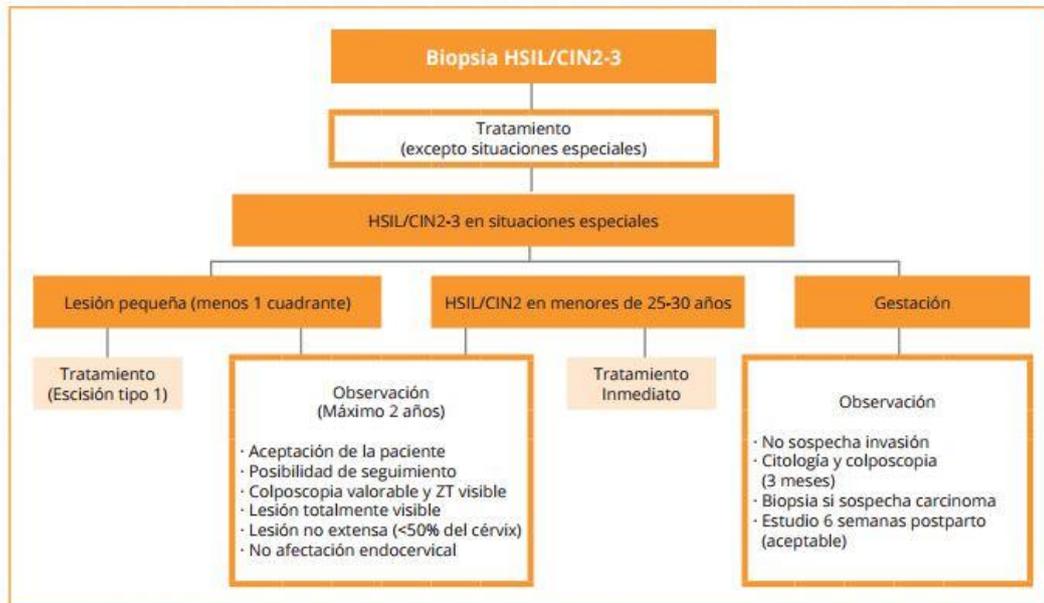


Figura 25: Algoritmo de tratamiento de las H-SIL de cérvix según: **Oncoguía SEGO**: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. **AEPCG-Guía**: Prevención del cáncer de cuello de útero. Publicaciones AEPCG, Noviembre 2015 (AEPCG, 2015).

1.5.1 Tratamientos escisionales

La conización es el método universalmente utilizado para el tratamiento de la CIN (Huang & Hwang, 1999). El objetivo de estos tratamientos es extirpar por completo la lesión precursora, para poder estudiarla histológicamente y para ello, es necesario realizar una exéresis de toda la ZT.

La media de edad de mujeres que se someten a un tratamiento de CIN es la misma que la media del primer embarazo, por lo que estamos antes dos áreas de salud íntimamente relacionadas.

El adecuado manejo de las mujeres con CIN es crucial, siendo el manejo inapropiado, un riesgo para el desarrollo de CCU. Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias a corto y largo plazo derivadas de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de las lesiones precursoras de CCU, han sido consideradas infrecuentes y poco importantes a lo largo del tiempo, pero

actualmente, constituyen un importante problema de salud para los profesionales y las pacientes, debido a la alta prevalencia de estas lesiones y a la alta cantidad de tratamientos que se realizan. En Inglaterra, solo durante el periodo de 2013-2014, se llevaron a cabo 23.800 tratamientos de CIN y en Estados Unidos se realizan aproximadamente 400.000 tratamientos anuales (Kyrgiou et al., 2016).

La lesión intraepitelial de alto grado de cérvix es considerada lesión precursora del CCU y solamente el tratamiento adecuado, puede disminuir el riesgo de persistencia o recurrencia de la lesión (Oliveira et al., 2012).

Aunando los diferentes tratamientos escisionales, se han descritos tasas de curación del 90-97%. Las tasas de persistencia de la lesión son similares para las distintas técnicas de tratamientos escisionales. (Martin-Hirsch, Paraskevaidis, Bryant, & Heather, 2014)

1.5.1.1 Escisión con asa de diatermia

También conocida como LLETZ (large loop excision of transformation zone) o LEEP (large loop electro-excision procedure). Es una técnica sencilla, de bajo coste y la más comúnmente utilizada. En la Figura 26, se muestra una imagen de la realización de LLETZ.

Se trata de una técnica introducida en 1989 por Prendiville (Venegas-Rodríguez et al., 2017).

El LLETZ es una modalidad de tratamiento que presenta menor riesgo de sangrado, tiempo quirúrgico menor y también una menor escisión de tejido cervical (Chikazawa et al., 2016; Mathevet et al., 1994), siendo el tratamiento standard de las displasias de alto grado, que habitualmente supone un tratamiento curativo (Pirtea et al., 2016), aunque hay estudios que describen un 10% de enfermedad residual post-conización. (Arbyn et al., 2006).

La Federación Europea de Colposcopia recomienda que la realización de esta técnica se haga guiada por colposcopia, siendo un indicador de calidad de una Unidad de Patología de Tracto Genital Inferior, que más del 85% de estas terapias, se realicen guiadas por colposcopia.



Figura 26: Conización mediante LLETZ (Imagen obtenida de consulta de conizaciones ambulatorias en H. Santa María del Rosell)

1.5.1.2 *Escisión con láser:*

Requiere un equipo técnico costoso y un personal entrenado. Se utiliza excepcionalmente.

1.5.1.3 *Escisión con bisturí frío*

Antiguamente era la técnica quirúrgica estándar utilizada (Venegas-Rodríguez et al., 2017). Actualmente está en desuso porque se suele realizar más extirpación de tejido del necesario, produciendo así más mutilación y complicaciones tanto derivadas de la técnica quirúrgica (sangrados postoperatorios, estenosis de canal cervical), como respecto a morbilidad obstétrica (abortos tardíos, rotura prematura de membranas, partos pretérminos).

1.5.2 **Tratamientos destructivos**

El objetivo es destruir toda la ZT. A pesar de contar con una ventaja importante como es tratarse de un procedimiento poco invasivo, el problema de esta técnica es que no obtenemos material para estudio, por lo que pueden pasar inadvertidas zonas de infiltración.

Las técnicas destructivas están indicadas cuando se trata de lesiones extensas que ocupan fondos de saco vaginales, siempre y cuando se cumplan los siguientes requisitos: ZT completamente visible, no sospecha de lesión

endocervical (previo LEC negativo), no sospecha de invasión ni de neoplasia glandular, concordancia cito-histológica.

Los métodos destructivos son la crioterapia y la vaporización con láser CO2.

Crioterapia: es un método sencillo técnicamente, indoloro, barato, pero que produce una destrucción de tejido poco controlada, no pudiendo delimitar con facilidad los límites de tejido a tratar. Las tasas de curación con la crioterapia se consideran bajas (77-93%), comparando con otras técnicas, por lo que están indicadas para centros sanitarios con pocos recursos o en el caso de LSIL/CIN1.

Vaporización láser CO2: es una técnica de gran precisión, pero exige un equipo costoso y un personal entrenado. Estaría indicado cuando se trata de lesiones extensas que llegan a fondo de saco vaginal. Tasa de curación excelente (95-98%) con una buena restitución anatómica.

1.5.3 Persistencia de enfermedad residual tras tratamiento escisional

Según los datos publicados por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia en el año 2015 en la Guía de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino, el 15% (5-25%) de las mujeres sometidas a tratamiento escisional de cérvix, se diagnostican nuevamente de una lesión intraepitelial en los siguientes dos años. En esta guía, establecen una diferenciación entre lo que es lesión persistente vs lesión recurrente. Se designa lesión persistente a la lesión que se detecta en los controles dentro del primer año post-tratamiento y se denomina lesión recurrente a la que se diagnostica en el seguimiento posterior al año (AEPCC, 2015).

Los datos de persistencia/recurrencia de la enfermedad, varía en función de los distintos estudios, de este modo, según los hallazgos de Serati et al., (2012), oscila entre el 5-64% de las pacientes. Este intervalo de gran amplitud, queda más limitado a cifras de un 11,3% (Zhu et al.,2015) o porcentajes aún menores, del 5,55% según Venegas-Rodríguez et al., (2017). El 74% de la pacientes tratadas que presentan recurrencia, lo hacen en los primeros 6 meses tras el tratamiento (Baloglu et al., 2010; Venegas-Rodríguez et al., 2017) y los trabajos de Dietrich et al., (2002) y Chikazawa et al., (2016), detectan todas sus recurrencias en el primer año de seguimiento.

La NHSCSP (National Health Service Cervical Screening Programme de UK, recomienda que la proporción de mujeres tratadas con ausencia de lesión a los 6 meses debe exceder el 90% y la proporción de persistencia (definido como ausencia de lesión a los 12 meses post-tratamiento), no debe exceder el 5%.

Han sido muchos los factores estudiados como posiblemente implicados en la persistencia/recurrencia lesional post-conización. Nam y cols., en su trabajo de 2009, describe como factores de riesgo la edad, grado de citología, grado de lesión en biopsia, afectación glandular, resultados del LEC inmediatamente después de la conización y el estado de los márgenes quirúrgicos (Nam et al., 2009). Previamente, C. Lu, Liu, & Kuo, (2006), habían publicado en sus resultados, como factores de riesgo: edad, LEC, estado del margen endocervical y afectación de múltiples cuadrantes, describiendo como único factor de riesgo preoperatorio predictor de enfermedad residual, la edad > 50 años.

Respecto a la paridad como factor de riesgo para persistencia de enfermedad residual, existen pocos estudios al respecto actualmente. En la revisión realizada, solamente hemos encontrado un artículo que encuentra la paridad como factor de riesgo, pero solamente cuando hay ≥ 5 gestaciones (C. Lu et al., 2006). Sin embargo, hay evidencia de múltiples trabajos que no encuentran asociación (Ayhan, Tuncer, Reyhan, Kuscu, & Dursun, 2016; Moore, Higgins, & Laurent, 1995; J. Park, Lee, & Yoo, 2007; Tasci et al., 2015). No es considerado, por tanto, como un factor de riesgo.

Como podemos observar, en la literatura, hay descritos distintos factores de riesgo para enfermedad persistente y/o recurrente tras el tratamiento, siendo los márgenes quirúrgicos afectados tras la conización, uno de los de más importancia. El meta-análisis de Oliveira et al., (2012) reporta que el riesgo de persistencia al año si los márgenes están afectados es 11,3 veces mayor, siendo el riesgo absoluto del 29,4% frente al 2,1% si los márgenes están libres de lesión. Analizando estos datos a los dos años, el riesgo de persistencia si los márgenes están afectados, es 4 veces mayor, siendo el riesgo absoluto del 6% frente al 2,5% si los márgenes están libres.

Asimismo, se ha descrito como un factor de riesgo fuertemente relacionado con la enfermedad recurrente, después de una conización, la infección persistente por VPH-AR, no habiendo sido esta eliminada tras el tratamiento, independientemente de los hallazgos citológicos (Kim, et al., 2010). El riesgo de

lesión recurrente aumenta según aumenta el tiempo de infección por VPH-AR. La OR de presentar enfermedad recurrente, es de 5,17 a los 3 meses y de 25,9 a los 24 meses tras conización con VPH-AR persistente (Young et al., 2010).

La enfermedad residual tiende a desaparecer a lo largo del tiempo (Costa et al., 2002), pero si después de la conización se detecta una alteración citológica, el riesgo de enfermedad residual se duplica, por lo que se trata de casos que hay que seguir estrechamente (Chikazawa et al., 2016).

El seguimiento tras el tratamiento de las CIN, es obligatorio, porque está demostrado un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad en los siguientes 20 años tras la conización (Nam et al., 2009), pero existen controversias acerca del seguimiento que se debe realizar. Tal y como se ha señalado anteriormente, la infección por VPH juega un importante papel en cuanto a la recurrencia de la enfermedad, así Palmer y cols. en 2015, consideran que como resultado de la implementación del test VPH-AR como control post-conización, puede que no sea necesario el control histológico como medida de seguimiento, dada la alta sensibilidad para este fin, de la detección de VPH persistente (Palmer et al., 2015).

Para obtener una muestra de tejido adecuada para la evaluación histológica y para minimizar el riesgo de enfermedad recurrente, es indudablemente necesaria una cierta profundidad de tejido cervical escindido en la conización; sin embargo, en la mayoría de los casos de tratamiento de CIN, la profundidad excesiva de la conización, probablemente añade innecesariamente al riesgo de efectos adversos en futuros embarazos (Noehr, Jensen, & Frederiksen, 2009). Lu y cols., estudian el efecto que tiene la profundidad de la conización frente a la persistencia de la lesión, encontrando que no hay diferencias estadísticamente significativas en conizaciones ≤ 10 mm, respecto a las conizaciones 11-15mm (Lu et al., 2006). Kyrgiou y cols., concluyen que son necesarios más estudios para evaluar si las escisiones pequeñas pueden, por el contrario, aumentar el riesgo de enfermedad residual en el cérvix. (Kyrgiou et al., 2016)

El aseguramiento de la calidad en el tratamiento de la enfermedad debe incluir la auditoría de las dimensiones de los especímenes de escisión y las tasas de enfermedad persistente para asegurar que la profundidad del tratamiento se mantenga a parámetros aceptables (es decir, al menos 8 mm para incluir las criptas) y que los resultados oncológicos no estén comprometidos.

1.5.4 Persistencia de infección por VPH tras tratamiento escisional

Como se ha señalado anteriormente, la infección persistente por VPH es uno de los factores de riesgo fuertemente asociados con la persistencia/recurrencia lesional tras tratamiento escisional (Kim, Kim, & Oh, 2010).

Del mismo modo que es bien conocida la historia natural de la infección por VPH previa a conización, no se conoce con claridad qué ocurre con el VPH tras ser sometida la paciente a una conización. Existen estudios al respecto, pero son estudios controvertidos. La mayoría de las series incluyen pocos pacientes (menos de 200), en la mayoría no se documenta el porcentaje de pacientes con márgenes afectados tras la conización o bien, en la mayoría, solamente se realiza un seguimiento de VPH-AR test tras la conización. (Kim et al., 2010)

En el estudio publicado por Pirtea et al., (2016), la tasa de aclaramiento del virus es estadísticamente significativa tras 6 y 12 meses de la conización, y aunque la tasa de infección sigue descendiendo hasta los 18 meses, no es un descenso significativo, siendo por tanto el mayor periodo de aclaramiento durante los primeros 12 meses post-conización. Describen una tasa de persistencia de VPH del 40,9% a los 6 meses tras la conización, del 20% a los 12 meses y del 11,8% a los 18 meses.

Song et al., (2006), describe un aclaramiento de VPH-AR a los 6 meses tras la conización (en pacientes con márgenes sin enfermedad), del 92,6%, mientras que Kim et al., (2010), obtienen resultados similares, de un 95,7% (también en muestras con márgenes libres), lo que indica que el test VPH-AR tras la conización, puede ser un potente predictor positivo en mujeres con márgenes de resección libres de lesión.

Tal y como indica Sarian et al, es importante estudiar los factores implicados en la persistencia de VPH tras conización, porque los índices de recurrencia de CIN son mayores entre las pacientes que presentan un test de VPH positivo tras el tratamiento escisional

Múltiples estudios han evaluado los factores de riesgo asociados a persistencia de infección por VPH-AR tras conización.

Han sido descritos como factores de riesgo asociados positivamente, la carga viral, el grado de lesión previo, el volumen de la conización, la actividad sexual de la paciente y el tabaco (Costa et al., 2003; Sarian et al., 2004).

Han sido descritos como factores que no se asocian a la persistencia: toma de ACO, paridad y afectación glandular (Sarian et al., 2004; Song et al., 2006).

Del mismo modo, hay múltiples estudios que no relacionan la paridad con la persistencia de VPH-AR tras la realización de conización (Sarian et al., 2004; Song et al., 2006; Young et al., 2010) y es por esto, que no se considera como un factor de riesgo.

Otros factores, son controvertidos. Los márgenes afectos, han sido descritos por algunos autores como relacionados con la persistencia de la infección por VPH (Costa et al., 2002), mientras que otros autores no han encontrado asociación (Sarian et al., 2004). Lo mismo ocurre con la edad, que para algunos autores es un factor de riesgo asociado a persistencia de infección de VPH-AR post-conización (Costa et al., 2003; Sarian et al., 2004), pero no para otros (Song et al., 2006; Young et al., 2010).

Hay estudios que concluyen que la realización del test VPH-AR realizado a los 12 meses tras el LEEP, es el mejor predictor de recurrencia de enfermedad (M Arbyn et al., 2012).

Tras una revisión de la bibliografía, hemos concretado las variables que han sido consideradas como implicadas en la persistencia de lesión precursora de CCU y de VPH post-conización en los trabajos publicados que estudian este tema. A continuación, en la Tabla 7, se exponen los trabajos encontrados que analizan cada variable.

| | ENFERMEDAD RESIDUAL | PERSISTENCIA VPH |
|------|---|--|
| EDAD | SI: Lu et al, Zhu et al, Moore et al, Chikazawa et al. | SI: Sarian et al, Costa et al, Yu et al. |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| | <p>NO: Malapati et al, Tasci et al, Ang et al, Ayhan et al, Costa et al, Nam et al</p> | <p>NO: Dalstein et al, Nam et al.</p> |
| MENOPAUSIA | <p>SI: Oz et al</p> | <p>NO: Ayhan et al, Park et al, Tasci et al.</p> |
| MARGENES AFECTOS | <p>SI: Oliveira et al, Pirtea et al, Lu et al, Ramchandani et al Malpati et al Park et al, Chikazawa et al, Cho et al.</p> <p>NO: O'Shea et al, Venegas-Rodriguez et al, Zhu et al, Moore et al Costa et al, Ayhan et al, Tasci et al.</p> | <p>SI: Sarian et al, Costa et al.</p> <p>NO: Palmer et al, Sarian et al.</p> |

| | | |
|----------------------------|---|---|
| <p>Nº CUADRANTES</p> | <p>SI: Lu et al, Oz et al (≥3c) Tasci et al (≥2c) Ayhan et al (+50% circunf)</p> <p>NO: Díaz et al Zhu et al Costa et al</p> | |
| <p>PROFUNDIDAD</p> | <p>SI: Lu et al (Análisis X²) Kietpeerakool et al</p> <p>NO: Moore et al, Lu et al (A. Multivariante) O'Shea et al, Tasci et al, Oz et al, Zhu et al, Heineman et al</p> | <p>SI: Baser et al</p> |
| <p>GENOTIPO VPH 16</p> | <p>SI: Mitchell et al, Jung et al, Vintermyr et al, Wu et al</p> <p>NO: Kudoh et al, Li et al</p> | <p>SI: Nam et al, Heymans et al, Pirtea et al.</p> |

| ÁMBITO | NO ESTUDIOS | NO ESTUDIOS |
|--------------|--|--|
| PARIDAD | NO: Moore et al, Ayhan et al, Park et al, Tasci et al, | NO: Kim et al, Sarian et al, Song et al. |
| GRADO LESIÓN | SI: Ramchandani et al NO: Venegas-Rodríguez et al, O’Shea et al. | SI: Costa et al NO: Nam et al, Park et al. |

Tabla 7: Bibliografía sobre Factores de Riesgo para Persistencia de lesión precursora y Persistencia de Infección por VPH. Notas: SI: publicaciones que si encuentran asociación entre la variable y la persistencia de CIN/persistencia de VPH postconización. NO: publicaciones que no encuentran asociación entre la variable y la persistencia de CIN/persistencia de VPH postconización.

1.6 MÁRGENES QUIRÚRGICOS AFECTOS TRAS TRATAMIENTO ESCISIONAL

En una revisión de la literatura acerca de la implicación de presentar los márgenes quirúrgicos afectados por lesión tras la conización, hay evidencia suficiente, para no considerar la afectación del margen exocervical como factor de riesgo para persistencia/recurrencia de CIN post-conización (Lopes, Morgan, Murdoch, Piura, & Monaghan, 1993; Mohamed-Noor, Quinn, & Tan, 1997; Moore et al., 1995; Ramchandani, Houck, & Hernandez, 2007). En esta misma línea, Kurman, Ellenson, & Ronnett, (2011), inciden en que la afectación del margen exocervical, no tiene valor clínico respecto a predecir la persistencia lesional y dicha enfermedad residual se resuelve y no suele ser necesaria una segunda

cirugía, debido probablemente a que esta enfermedad residual suele quedar destruida tras la coagulación intraoperatoria y por el proceso de regeneración y cicatrización tras la conización (Costa et al., 2002).

Sin embargo, tal y como se puede observar en la tabla anterior, el margen endocervical afecto, si ha sido uno de los factores de riesgo más ampliamente como influyente en tener un mayor riesgo de persistencia de enfermedad residual tras un tratamiento escisional.

Han sido pocos los estudios realizados, que analicen las variables que guardan una asociación con afectación del margen quirúrgico endocervical.

En la siguiente tabla (Tabla 8), se recogen los estudios encontrados que estudian los factores implicados en tener un margen endocervical afecto tras tratamiento escisional:

| | MARGEN ENDOCERVICAL AFECTO |
|------------|---|
| EDAD | <p>SI: Tillmanns et al, 2006 Costa et al, 2009 Bae et al, 2013 Chikazawa et al, 2016</p> <p>NO: Kliemann et al, 2012 Liss et al, 2017</p> |
| MENOPAUSIA | <p>SI: Kietpeerakool et al, 2006 Chen et al, 2009 Lu et al, 2009</p> |

| | |
|------------------------|--|
| | <p>NO:</p> <p>Kliemann et al, 2012</p> <p>Liss et al, 2017</p> |
| PROFUNDIDAD | <p>SI:</p> <p>Kietpeerakool et al, 2006</p> <p>Sun et al, 2009</p> <p>Papoutsis et al, 2012</p> <p>Kliemann et al, 2012</p> <p>Bae et al, 2013</p> <p>NO:</p> <p>Costa et al, 2009</p> <p>Oz et al, 2016</p> |
| PARIDAD | <p>SI:</p> <p>Tillmanns et al, 2006 (>2 partos)</p> <p>Sun et al, 2009 (≥ 1 parto)</p> <p>NO:</p> <p>Kliemann et al, 2012</p> <p>Liss et al, 2017</p> |
| GRADO LESIÓN | <p>SI:</p> <p>Costa et al, 2009</p> <p>Lu et al, 2009</p> <p>Sun et al, 2009</p> |
| GENOTIPO VPH 16 | NO ESTUDIOS |

| | |
|----------------------|--|
| <p>Nº CUADRANTES</p> | <p>SI: Kliemann et al, 2012 Liss et al, 2017</p> <p>NO: Lu et al, 2009 Costa et al, 2009</p> |
| <p>ÁMBITO</p> | <p>NO ESTUDIOS</p> |

Tabla 8: Bibliografía sobre factores de riesgo para margen endocervical afecto. Notas: SI: publicaciones que si encuentran asociación entre la variable y la presencia de margen endocervical afecto. NO: publicaciones que no encuentran asociación entre la variable y la presencia de margen endocervical afecto.

1.7 TRATAMIENTO ESCISIONAL Y MORBILIDAD OBSTÉTRICA

Meta-análisis de cohortes (Arbyn et al., 2008; Kyrgiou et al., 2016) y largos estudios (Albrechtsen et al., 2008; Noehr et al., 2009; Nøhr et al., 2007), han encontrado en sus resultados, que las técnicas escisionales parecen estar asociadas con un riesgo aumentado de prematuridad y morbilidad perinatal en un futuro embarazo (incremento 1.5-2 veces superior a la población general).

A pesar de que el riesgo de parto pretérmino después de un tratamiento por CIN es solamente del 10-15%, este tratamiento representa la mayor contribución para la carga global de prematuridad (Kyrgiou et al., 2006).

Los estudios que exponen un riesgo aumentado de parto pretérmino tras los tratamientos escisionales, atribuyen este aumento de riesgo a distintos factores. La mayoría, lo atribuyen a la pérdida de soporte mecánico, pero otros factores pueden también ser importantes. Los cambios en la resistencia a la tracción del tejido cervical cicatricial, los cambios de la microflora habitual, los cambios inmunológicos locales que actuaban de mecanismo de defensa como prevención para las infecciones vía ascendente desde vagina, también pueden contribuir a este aumento de riesgo de morbilidad durante futuros embarazos (Kyrgiou,

Valasoulis, & Stasinou, 2014). También existe evidencia de que las lesiones precursoras pueden “per se”, aumentar el riesgo de complicaciones sobre el embarazo (Bruinsma et al., 2007; Castanon et al., 2014; Kyrgiou et al., 2014).

1.7.1 Profundidad de escisión y morbilidad obstétrica

Anderson & Hartley, (1979), en su estudio, concluye que las criptas glandulares del cérvix pueden llegar hasta una profundidad de 8mm, por lo que las técnicas escisionales deben, al menos, alcanzar esta profundidad. Por lo tanto, la opinión general es que en las mujeres en edad reproductiva que requieren tratamiento para las lesiones precursoras de CCU, un tratamiento escisional con una profundidad entre 8 y 10 mm parece ser el manejo óptimo. También Ang et al., (2011), en su estudio publicado en 2011, expone que el consejo general, desde el NHS, la Guía del Programa de Cribado Cervical y las Directrices Europeas sobre colposcopia han concluido en que el tratamiento con asa de diatermia debe ser de al menos 8 mm de profundidad.

Este manejo, debería resultar en un bajo riesgo de escisión incompleta y, por lo tanto, la enfermedad recurrente, sin afectar negativamente el futuro resultado del embarazo. Es por esto por lo que el tratamiento de escisión debe ser realizado por colposcopistas experimentados que pueden lograr el mejor equilibrio entre las tasas máximas de erradicación de lesiones intraepiteliales (límites oncológicos de seguridad) y la mínima interrupción de la anatomía y función cervical (seguridad obstétrica).

Noehr et al., (2009), estudian la asociación entre la profundidad del LLETZ y el riesgo de parto pretérmino, estudiando 552.678 partos acontecidos en Dinamarca entre los años 1997-2005, y encuentra que el incremento de la profundidad de la conización está asociada a un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino, estando aumentado este riesgo un 6% por cada milímetro de tejido escindido. Asimismo, no encuentra relación con aumento de partos pretérmino según la severidad de la lesión histológica ni tampoco con el tiempo transcurrido desde el LLETZ. Este estudio, concluye que dos o más conizaciones, aumenta casi 4 veces el riesgo de parto pretérmino en comparación con ninguna conización y duplica el riesgo en comparación con las mujeres que han sido sometidas a una conización.

Estos datos están en consonancia con los encontrados por Ørtoft, Henriksen, Hansen, & Petersen, (2010) que encuentra un aumento de tres veces en el riesgo de parto prematuro después de una conización e indica un riesgo diez veces mayor de parto prematuro después de dos conizaciones.

M. Arbyn et al., (2008) sugieren que la mayoría de escisiones en mujeres jóvenes con ZT visible, no debería exceder 1cm de profundidad, mientras que Noehr et al., (2009), aprecian un incremento de morbilidad obstétrica a partir de 15mm de profundidad, siendo el RR de parto pretérmino de 1.5 a partir de 15mm y de 2 a partir de 20mm.

Respecto a la profundidad de la conización a partir de la cual aumenta el riesgo obstétrico, no existe unanimidad. Kyrgiou et al., (2016) analiza estudios en los que los rangos de medida son de $\leq/\geq 10-12\text{mm}$, como es el caso de Castanon et al., (2014), $\leq/\geq 15-17\text{mm}$ como Kitson, Greig, & Michael, (2014) o $\leq/\geq 20\text{mm}$ en el trabajo de Noehr et al., (2009) y también en Kitson et al (2014). Sasieni et al., (2016), realiza los siguientes grupos de medición: 1-9mm, 10-14mm, 14-19mm, mayor igual 20mm.

Kyrgiou et al., (2016) en un amplio meta-análisis donde estudia el riesgo aumentado de morbilidad durante la gestación y también neonatal con las técnicas que tratan el CIN, encontró que el tratamiento cervical estaba asociado con un mayor riesgo de prematuridad total, grave y extrema, parto pretérmino espontáneo, amenaza de parto prematuro, ruptura prematura de las membranas, corioamnionitis, bajo peso al nacer, admisión neonatal en UCI y muerte perinatal (Kyrgiou et al., 2016) . La tasa de cerclaje cervical fue sustancialmente mayor en mujeres tratadas en comparación con controles no tratados. Estos riesgos aumentados fueron observados en todas las técnicas quirúrgicas utilizadas, tanto escisionales como ablativas.

En el metaanálisis anteriormente citado, se observa un aumento de las complicaciones mencionadas incluso para las escisiones menores de 10mm de profundidad. El riesgo es el doble para las incisiones menores de 10mm, el triple para las de 15-17mm y 5 veces superior para las que exceden 20mm de profundidad. Cuando se evalúa el riesgo de parto pretérmino en mujeres sometidas a una exéresis de tejido pequeño ($< 10-12\text{mm}$), frente al riesgo en mujeres con displasia de alto grado que no han sido tratadas, la diferencia es mínima y no significativa, probablemente debido al efecto que la infección por

VPH y la displasia “per se”, tienen para aumentar el riesgo de parto pretérmino; pero dado que hay pocos estudios en este sentido, los datos no son concluyentes.

El parto prematuro es una causa importante de muerte neonatal y discapacidad y representa un costo enorme para los servicios de salud y la sociedad. Las mujeres sometidas a tratamientos de CIN suponen una alta derivación a centros de obstetricia para un control y seguimiento más estrecho, lo cual aumenta el costo en términos económicos y va ligado a una mayor ansiedad de la madre gestante.

Debido a que el parto prematuro es el factor más importante relacionado con la mortalidad perinatal y la morbilidad grave del recién nacido, los factores de riesgo y el potencial de actividades preventivas son áreas importantes de investigación (Ørtoft et al., 2010).

En la tabla 9, se exponen los estudios más relevantes que analizan la asociación entre eventos adversos obstétricos (puesto que no solamente se ha asociado la profundidad de la conización con la prematuridad, sino con otras complicaciones) y la realización de LLETZ y también se exponen los trabajos que analizan la profundidad de la conización como un factor de riesgo para presentar un evento adverso:

| AUTOR | DISEÑO DEL ESTUDIO | EVENTOS ESTUDIADOS | IMPACTO DEL LLETZ |
|--------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| WEBER et al, 1979 | Retrospectivo | Aborto Prematuridad | No asociación |
| SADLER et al, 2004 | Retrospectivo | Prematuridad | Asociación con profundidad |
| SAMSON et al, 2005 | Retrospectivo | Prematuridad | No asociación |
| KYRGIU et al, 2006 | Metaanálisis | Prematuridad Bajo peso | Asociación con LLETZ |
| ARBYN et al, 2008 | Metaanálisis | Prematuridad Bajo peso | Asociación con LLETZ |

| | | | |
|----------------------------------|---------------------|--|--|
| ALBRETCHEN et al, 2008 | Cohortes | Prematuridad Aborto tardío | Asociación con conización |
| MICHELIN et al, 2009 | Retrospectivo | Aborto Prematuridad | No asociación |
| NOEHR et al, 2009 | Retrospectivo | Prematuridad | Asociación con profundidad y nº conizaciones |
| ORTOF et al, 2010 | Retrospectivo | Prematuridad | Asociación con profundidad y nº conizaciones |
| SIMOENS et al, 2012 | Retrospectivo | Prematuridad | Asociación con profundidad >10mm y nº conizaciones |
| FRAGA et al, 2013 | Casos-control | Aborto Prematuridad | Aborto no aumenta Prematuridad asociación con profundidad |
| CASTANON et al, 2014 | Casos-control | Prematuridad | Asociación con profundidad >15mm |
| KITSON et al, 2014 | Retrospectivo | Prematuridad | No asociación |
| LIVERANI et al, 2015 | Retrospectivo | Prematuridad | Asociación con profundidad |
| KYRGIU et al, 2015 | Propectivo cohortes | Prematuridad | Asociación con profundidad |
| DANHOF et al, 2015 | Metaanálisis | Prematuridad Aborto Cesárea | No asociación |
| VAN VELTHOVEN et al, 2017 | Casos-control | Prematuridad Bajo peso | No asociación |
| WEINMANN et al, 2017 | Retrospectivo | Prematuridad Bajo peso Cesárea Aborto | No asociación |

| | | | |
|------------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------|
| GATTA et al, 2017 | Metaanálisis | Prematuridad | Asociación profundidad > 10-12mm |
|------------------------------|--------------|--------------|-------------------------------------|

Tabla 9: Bibliografía sobre eventos adversos obstétricos tras conización

HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

Como se deduce de la literatura existente, hay evidencia del riesgo aumentado de morbilidad obstétrica tras un tratamiento escisional de cérvix. Múltiples estudios han analizado también, no solo el hecho de haberse realizado un tratamiento escisional, sino la profundidad de este, como un posible factor de riesgo para presentar eventos obstétricos adversos, encontrando en numerosos trabajos, una significación estadística.

Tal y como describe en su estudio Anderson & Hartley, (1979), dado que las criptas glandulares pueden llegar hasta una profundidad de 8mm, las técnicas escisionales deben, al menos, alcanzar esta profundidad. Dicho concepto ha sido también apoyado en el estudio de Ang et al en 2011, en el cual concluye que las directrices de las sociedades científicas europeas, abogan por una profundidad de al menos 8mm (Ang et al., 2011). Por lo tanto, la opinión general es que en las mujeres en edad reproductiva que requieren tratamiento para las lesiones precursoras de CCU, un tratamiento escisional con una profundidad entre 8 y 10 mm parece ser el manejo óptimo.

Es fundamental, para no aumentar innecesariamente la morbilidad en embarazos posteriores, optimizar la cantidad de tejido cervical escindido, de forma que se minimice el riesgo de persistencia/recurrencia de la lesión, pero no a costa de realizar una exéresis excesiva de tejido, puesto que además, se ha puesto en evidencia en algunos estudios la falta de correlación entre la profundidad de la conización y la tasa de enfermedad persistente post-conización (O'Shea & Stockdale, 2014; Oz et al., 2016).

Pero del mismo modo, se debe proporcionar una seguridad oncológica en el tratamiento de las lesiones precursoras de CCU y aunque actualmente la tendencia es a utilizar tratamientos menos amplios y agresivos, existe la preocupación de si esta tendencia puede influir en una mayor persistencia y riesgo de progresión a CCU por realizarse un tratamiento incompleto.

En este punto se basa la hipótesis de este trabajo de investigación, que es la siguiente:

La profundidad de la conización mayor de 10 mm no disminuye el riesgo de persistencia de lesiones precursoras de CCU tras la conización.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar la asociación entre la profundidad de la escisión de la conización y la persistencia/recurrencia de lesión y persistencia de infección por VPH.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la asociación entre la edad, estado menopáusico, estado del margen endocervical, número de cuadrantes afectados, infección por VPH 16, ámbito de realización de la conización y la persistencia de lesión e infección por VPH postconización.
- Analizar las variables implicadas en presentar un margen endocervical afecto en la pieza de conización.
- Analizar las gestaciones tras conización producidas en nuestras pacientes y los eventos obstétricos encontrados.



MATERIALES Y MÉTODOS

4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se pretende desarrollar un estudio observacional, retrospectivo.

La población objetivo serán las pacientes de la Unidad de Patología de Tracto Genital Inferior (UPTGI) del Servicio de Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario Santa Lucía-Virgen Santa María del Rosell (CH), que atiende a las pacientes del Área II del Servicio Murciano de Salud que han sido sometidas a una conización de cérvix entre noviembre de 2011 hasta diciembre de 2016.

Para llevar a cabo el estudio sobre conizaciones, se utiliza una base de datos elaborada de forma retrospectiva, desde el año 2011-2016, en la cual se incluyen las pacientes sometidas a conización por diagnóstico de CIN 1 (LSIL) persistente y de CIN 2+ (HSIL).

4.2 COMITÉ DE ÉTICA

Dado que el estudio se realizó en el contexto de una revisión de historias, de forma retrospectiva, no fue necesario un consentimiento informado por parte de las pacientes.

Hay que destacar que debido a que el proyecto implica la utilización de tejido humano, el uso de datos personales se adjunta a la propuesta la preceptiva autorización del Comité Ética de la Universidad Católica de Murcia con fecha 07/06/2019, así como la autorización del Comité de Ética del Hospital General Universitario Santa Lucía-V. Rosell de Cartagena con fecha 30 de Abril de 2019. Además, la investigación cumplirá los principios éticos de respeto a la dignidad humana, confidencialidad y proporcionalidad entre los riesgos y los beneficios esperados.

4.3 ÁMBITO DE ESTUDIO

La población de usuarios del Área II del Servicio Murciano de Salud es de 283.297 habitantes y basándonos en la distribución por sexos según el Padrón Municipal de Habitantes de 2017, se estima la muestra de mujeres del Área II de Salud, es de 140.692.

El Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (CH) consta de dos hospitales, el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) y el Hospital Universitario Santa María del Rosell (HUSMR), siendo, según el Mapa Sanitario de la Región de Murcia (BORM 7 de Mayo de 2009), el CH el Hospital de Referencia del Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud (SMS). A su vez el Área II se divide en cuatro municipios que en orden de población son: Cartagena, Mazarrón, La Unión y Fuente Álamo. Las pacientes del estudio constituyen un subgrupo de la población femenina del Área II que se derivaba, tras el hallazgo de citología anormal en el cribado en su centro de Atención Primaria, a la Consulta especializada de Patología Cervical del CH para su posterior estudio, confirmación histopatológica y tratamiento oportuno.

4.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Utilizando la base de datos PAT-Win v.4.7.2.2 del Servicio de Anatomía Patológica del C.H V. Rosell-Santa Lucía se realizará un set de datos siguiendo los criterios:

Mujeres sometidas a conización cervical mediante LLETZ por CIN 1 persistente, entre noviembre 2011 hasta diciembre 2016.

Mujeres sometidas a conización cervical mediante LLETZ por CIN 2 y CIN 3, entre noviembre 2011 hasta diciembre 2016.

Los criterios de elegibilidad de nuestro estudio son los siguientes:

✓ **Criterios de inclusión**

- Pacientes de cualquier edad y raza.

- Pacientes atendidas en la UPTGI del CH que hayan sido sometidas a conización cervical mediante LLETZ, entre las fechas Noviembre 2011 hasta Diciembre 2016.
- Pacientes que han realizado al menos una visita de seguimiento en la UPTGI en los 18 meses siguientes a la conización.

✓ **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no han realizado seguimiento posterior.
- Pacientes sometidas a conización por discordancia cito-histológica.
- Ausencia de displasia en resultado anatomopatológico de pieza de conización.
- Diagnóstico de carcinoma infiltrante de cérvix en pieza de conización.

4.5 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Entre noviembre 2011 a diciembre 2016, 403 mujeres han sido sometidas a una conización mediante LLETZ por CIN II-III (H-SIL) o CIN I persistente (L-SIL de dos años de evolución), de las cuales se excluyen 4 casos con diagnóstico de carcinoma, 10 casos sin hallazgo de displasia en pieza quirúrgica, 6 casos cuya indicación fue discordancia cito-histológica, 26 casos que no presentan ninguna visita de seguimiento tras el LLETZ, realizando estudio final sobre 357 pacientes.

A estas pacientes, cuando acuden a la consulta de Patología de Tracto Genital Inferior, se les realiza historia clínica en el formulario específico (Anexo 1), colposcopia, biopsia de las áreas identificadas como patológicas en la colposcopia y test VPH.

Cuando se indica la conización, se les hace firmar un consentimiento informado (Anexo 2). La conización se realiza en el Hospital Santa Lucía en ámbito quirúrgico bajo sedación hasta mayo de 2013, momento a partir del cual, comienzan a realizarse de forma ambulatoria con anestesia local, en una consulta dotada para tal fin, en el Hospital Santa María del Rosell. A todas las pacientes no vacunadas a las que se les realizaba la conización se les recomendaba indistintamente una de las dos vacunas frente a VPH comercializadas hasta la

fecha (anexo 3). A las pacientes conizadas a partir de Abril de 2014 se le ofrecía, de manera gratuita, la vacuna bivalente (Cervarix®) posteriormente a la conización, dentro del programa de financiación de la vacuna frente al VPH, pionero en España, para las pacientes conizadas. Para tal fin, el día de la realización de la conización, se les adjuntaba un volante para la dispensación gratuita (Anexo 4).

4.6 ESTUDIO DE VARIABLES

La base de datos normalizada incluirá los siguientes campos (variables):

4.6.1 Variables demográficas:

- Edad de la paciente

4.6.2 Variables relacionadas con los cofactores implicados en el desarrollo de lesión precursora de CCU:

- Estado menopáusico (SI/NO) de las pacientes sometidas a conización

4.6.3 Variables clínicas

- Indicación de la conización (CIN 1 persistente/ CIN2-3)
- Ámbito de realización de conización (quirófano/consulta)

4.6.4 Variables diagnósticas

- Citología post-conización (siguiendo la clasificación Bethesda)
 - ✓ Negativa para malignidad
 - ✓ ASC-US
 - ✓ ASC-H
 - ✓ L-SIL
 - ✓ H-SIL
 - ✓ Carcinoma infiltrante

- Test VPH
 - ✓ Genotipo de VPH detectado antes de la conización (estudio válido un año antes de la conización),
 - ✓ Genotipo de VPH detectado en las revisiones post-conización.

- Diagnóstico histológico
 - ✓ Previo a conización: CIN 1, CIN 2, CIN 3
 - ✓ En la pieza de conización: CIN 1, CIN 2, CIN 3

- Estado del margen quirúrgico endocervical de la pieza de conización
 - ✓ Afecto
 - ✓ Libre de lesión

- Número de cuadrantes afectados por la lesión (1,2,3,4)

- Profundidad en milímetros (mms) de la pieza de conización

4.6.5 Variables obstétricas (Estudio de variables relacionadas con los partos tras conización):

- ✓ aborto (si/no), entendiendo por aborto toda pérdida gestacional por debajo de 22 semanas de gestación,
- ✓ prematuridad (si/no), entendiendo como límite para hablar de prematuridad las 37 semanas de gestación,
- ✓ vía del parto (vaginal/cesárea),
- ✓ bajo peso (si/no), entendiendo por bajo peso los recién nacidos con peso por debajo del percentil 10.

4.6.6 Variables no incluidas en el estudio

4.6.6.1 Paridad

Ateniéndonos a la bibliografía revisada y expuesta en la Introducción, la paridad ha sido una variable estudiada como posible cofactor para persistencia de

CIN tras conización, no habiéndose encontrado este efecto, por lo cual, no ha sido incluida en nuestro estudio sobre enfermedad residual.

Del mismo modo, los estudios que han intentado asociar la paridad con la persistencia de infección por VPH tras conización, tampoco han hallado asociación, por lo tanto, no ha sido incluida en nuestro estudio sobre persistencia de VPH.

Sin embargo, esta variable si ha sido tomada en cuenta en el estudio de los factores asociados a tener un margen endocervical afecto en la pieza de conización, puesto que si hay evidencia en la bibliografía de que actúe como un factor de riesgo.

4.6.6.2 *Afectación de margen quirúrgico exocervical*

Siendo la evidencia expuesta en el capítulo de Introducción, tan a favor de la no implicación del margen exocervical como factor predictor de persistencia/recurrencia de CIN tras conización, en nuestro trabajo, no se incluye dentro de las variables de estudio.

4.7 METODOLOGÍA

4.7.1 **Citología cervicovaginal**

La toma de citología se realiza con el método Sure-Path, que es un método de citología líquida automatizado.

Se toma una muestra del cérvix, utilizando un cepillo de muestreo o una espátula. Se transfiere la muestra a un recipiente que contiene un medio conservante y de transporte; posteriormente, las células se separan por centrifugación y se depositan en una lámina como una capa fina/monocapa por sedimentación, tras lo cual, estas láminas son teñidas y dispuestas para el análisis microscópico. En el procesamiento automatizado, se utiliza el procesador PrepStain, que se muestra en la Figura 27.



Figura 27: Procesador PrepStain para citología líquida:

<http://www.bd.com/scripts/europe/ds/productsdrilldown.asp>

Las ventajas de la citología líquida son:

- fijado inmediato, lo que realza características de núcleo y citoplasma;
- se obtiene una fina capa de células sobre un superficie fija y área pequeña para la evaluación, lo que hace que sea más rápido el análisis, comparado con una citología convencional;
- menor tasa de muestra insatisfactoria;
- muestras adecuadas para otras pruebas, como el VPH;

4.7.2 Biopsia de cérvix

Realizadas en medio ambulatorio, mediante control colposcópico, de aquellas áreas del cérvix uterino que presenten imágenes anormales, susceptibles de corresponder a lesiones de cérvix.

Los estudios histopatológicos, pueden ser de tres tipos: biopsias incisionales, piezas de conización y piezas quirúrgicas. Las primeras se realizan

en medio ambulatorio y consisten en la toma de una pequeña muestra de tejido que incluye epitelio de revestimiento, especialmente el localizado en la unión escamocolumnar, al ser esta localización histológica donde suele encontrarse el virus del papiloma humano.

El fragmento tisular por lo general de menos de 1 cm de diámetro procedente de la biopsia se incluye en un frasco transparente de plástico que permita ver el contenido, con cierre de seguridad anti vertidos, que incluye una cantidad de formol tamponado al 10 % en un volumen igual o superior a 10 veces el del tejido del tejido.

Tras su fijación en formol durante un tiempo no inferior a 6 horas y no superior a las 48 horas, al objeto de mantener intacta no sólo la estructura tisular, sino también su expresión antigénica, necesaria para estudios mediante técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular como la PCR en la detección y serotipaje de VPH, se procesa el tejido de forma automática en un procesador Excelsior AS de Thermo. Procedimiento en el que, tras pasar los tejidos por alcoholes de 70 grados, alcoholes absolutos, xilol y parafina, se consigue extraer el agua de las células y sustituirla por parafina, que le proporcionará la consistencia necesaria para poder realizar cortes con microtomos de precisión entre 2 y 4 micras, que tras depositarlos en un portaobjetos se procede a su tinción de rutina con hematoxilina-eosina, en una unidad de tinción automatizada (Gemini AS de Thermo).

4.7.3 Test VPH

El análisis y tipificación de VPH se realiza mediante el test Anyplex II y mediante Cobas 4800.

Desde el momento de inicio del estudio hasta el año 2014, en el Servicio de Patología Molecular de nuestro hospital, estuvo disponible el test Anyplex II, siendo posteriormente sustituido por el Cobas 4800. Por este motivo, ambos han sido utilizados en nuestro trabajo de investigación.

4.7.3.1 *Test Anyplex II*

Test Anyplex II VPH 28 Detection, el cual detecta mediante PCR, 19 genotipos AR y 9 de bajo riesgo: AR (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82; BR (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70) y el IC (control interno).

El kit Anyplex™ II Detección de VPH 28 representa una nueva clase de pruebas moleculares que son de tipo Multiplex. El Anyplex II Detección de VPH28 es una prueba multiplex en PCR de tiempo real, que permite la amplificación simultánea, detección y diferenciación de ácidos nucleicos diana de diversos virus del papiloma humano (VPH).

Especificidad: La alta especificidad del kit Anyplex II VPH 28 está garantizada por los cebadores específicamente diseñados y ha sido probado para reactividad cruzada en 85 diferentes patógenos.

Sensibilidad: Para determinar la sensibilidad de la prueba Anyplex VPH 28 Detection, se hicieron diluciones seriadas estándar de 10^5 a 10^{-1} copias de ADN plasmídico por reacción, y se analizaron con el kit Anyplex II VPH 28. El límite de detección es de 50 copias por reacción.

Reproducibilidad: Las pruebas de reproducibilidad fueron realizadas por tres experimentadores en tiempos distintos al largo de 10 días, obteniendo los mismos resultados en cada prueba. Queda por tanto probada la reproducibilidad del producto. Test COBAS 4800® (Roche Molecular Systems Inc. Alameda, CA, USA)

La muestra se obtenía mediante un cepillo endocervical que posteriormente se sumerge y lava en el vial para cobas® PCR Cell Collection Media. Tras el proceso de extracción de ADN se realizaba la PCR a tiempo real en el termociclador cobas® c480 de Roche, empleando sondas fluorescentes: kit cobas® c 4800 HPV, Ref. P/N 05235901190 de Roche. El Test Cobas 4800, detecta genotipos de 14 VPH-AR, no detectando VPH-BR. La amplificación y detección por PCR se produce en un solo tubo, donde las sondas con cuatro tintes indicadores diferentes rastrean los diferentes objetivos en la reacción múltiplex: VPH16, VPH18, 12 VPH-AR otros tipos (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) como grupo, y globina como control para la extracción y amplificación (Heideman et al., 2011)

Este test tiene la limitación de no poder utilizarse en muestras tratadas con parafina, siendo su indicación únicamente para muestras de citología en medio líquido.

Este test, muestra una elevada sensibilidad clínica por lo que es adecuada para el cribado poblacional (Herraez-Hernandez et al., 2013). Ha sido validada en el triage del ASC-US (Wright et al., 2012) y se ha demostrado que su sensibilidad y especificidad para la detección de CIN2+ no es inferior a la aportada por HC, confirmando así su validez. (Lloveras et al., 2013)

4.7.4 Conización.

4.7.4.1 Técnica de conización

La conización es llevada a cabo en régimen de CMA bajo sedación en ámbito quirúrgico hasta mayo de 2013 o bien de forma ambulatoria, bajo anestesia intracervical a partir de mayo de 2013.

Hasta mayo de 2013, la conización se realiza en ámbito quirúrgico, donde no se cuenta con la presencia de colposcopio, por lo que la escisión se realiza basándonos en los hallazgos colposcópicos observados en consulta. Por el contrario, las conizaciones realizadas en consulta ambulatoria, se realizan guiadas con colposcopio, tal y como recomiendan distintas sociedades científicas (Castanon et al., 2014; Jordan et al., 2008; Preaubert et al., 2016).

El cérvix es expuesto mediante un espéculo con sistema de evacuación de humo. Posteriormente, en las conizaciones que se realizan en consulta, se procede a la anestesia cervical mediante inyección intracervical que se realiza con Mepivacaína al 2%, instilando 2cc en cada cuadrante del cérvix con un abocath de 22G. Tras la anestesia, se realiza conización con la técnica LLETZ. En las pacientes que presentan una ZT tipo I, se llevará a cabo una escisión tipo I, no incluyendo canal endocervical. La escisión se realizará mediante un pase con un asa de diatermia de tamaño 20/8mm. En el caso de que la lesión sea amplia y lo requiera, se realizarán dos pases del asa, una para el labio anterior y otra para el labio posterior. En los casos en que se trata de una ZT tipo II o III, se realiza escisión tipo 2 o 3, que incluye ampliación del canal endocervical, utilizando en estos casos un asa de diatermia de tamaño 10/10mm. La conización es llevada a cabo

por el cirujano con la menor fragmentación posible, para facilitar al patólogo la interpretación de la afectación de márgenes quirúrgicos.

La potencia eléctrica utilizada es entre 30-35 w para corte y la misma para coagulación. La hemostasia posterior, se realiza con un terminal electroquirúrgico a la misma potencia indicada anteriormente.

Tras la cirugía, se introduce en vagina un tapón hemostático, que la paciente retira por la noche en su domicilio.

Finalizada la cirugía, la paciente se somete a un periodo de observación de 30 minutos, durante el cual se le indica que se movilice y posteriormente acude para constatar ausencia de sangrado vaginal.

Tras la conización, la pieza se referencia con un punto de sutura para la correcta valoración de márgenes quirúrgicos por parte del patólogo. Si la exéresis ha sido en bloque, en una sola pieza, se da un punto de referencia a las 12 horas. En el caso en que se hayan realizado escisiones por separado de labio anterior y labio posterior, se referencia el primero con punto de sutura a las 12h y el segundo con punto de sutura a las 6h. La cara interna de la pieza se tiñe con tinta china para la correcta identificación del margen interno por el patólogo. En los casos en que es necesaria la realización de ampliación de canal endocervical, es esta pieza la que se marca con tinta china para valoración de margen endocervical.

4.7.4.2 Procesamiento de pieza de conización

Las piezas procedentes de conización se remiten al Servicio de Anatomía Patológica en frascos transparentes con cierre de seguridad, sumergidas en formol tamponado al 10 %. Rotulados como labio anterior, labio posterior y/o ampliación del canal endocervical, según el tipo de escisión realizada.

Las piezas quirúrgicas de labio anterior y posterior vienen referenciadas a las 12 y 6 horarias con un hilo de sutura y la de ampliación del canal endocervical, si lo hubiera, marcado el límite quirúrgico más profundo con tinta de color negro. En caso de que no se haya realizado ampliación de canal endocervical, se tiñe con tinta china la cara interna de la pieza escindida.

Se miden los diámetros transversos, anteroposterior y grosor de ambos labios y se describen las lesiones macroscópicas identificadas, como color, presencia de erosión, aspecto del canal endocervical...

A ambos labios se les realizan cortes paralelos y perpendiculares a sus ejes mayores, tras marcar su superficie cruenta con tinta de color negro, distantes entre sí aproximadamente 3 milímetros. Los segmentos obtenidos de unos 3 milímetros de grosor se incluyen de forma ordenada siguiendo la secuencia de 3 horarias a 9 horarias, de tal forma que el segmento más próximo a las 3 horarias, se incluye en primer lugar y el de la 9 horarias en último lugar.

A la ampliación del canal endocervical se le realizan cortes paralelos a su eje mayor, que se orientan transversalmente.

Los segmentos tisulares obtenidos se incluyen en su totalidad, para su procesado automático, utilizando un procesador (Excelsior AS de Thermo). Tras el procesado, se procede a su inclusión en parafina y posterior realización de cortes de 3 micrómetros, que se tiñen con hematoxilina eosina en una unidad de tinción automatizada (Gemini AS Thermo).

Tras su estudio microscópico, se redacta un informe protocolizado que incluye diagnóstico histopatológico, en el que se recogen los siguientes parámetros:

1.- Tipo de lesión intraepitelial:

- ✓ Sin lesión.
- ✓ Lesión intraepitelial pavimentosa de bajo grado: incluye CIN1 e infección por HPV.
- ✓ Lesión intraepitelial pavimentosa de alto grado: incluye CIN 2, CIN 3 y carcinoma "in situ".

2.- Localización de la lesión

Área que ocupa: ... cm de diámetro longitudinal x ... cm de diámetro transverso.

Labios y cuadrante afectados.

3.- Margenes quirúrgicos:

Afectos: si la lesión contacta con los límites quirúrgicos.

Si la resección se ha realizado de forma completa, especificar la distancia en centímetros al límite quirúrgico endocervical y exocervical.

Indicar si el extremo quirúrgico profundo situado en el canal de ampliación endocervical se encuentra infiltrado por la lesión.

4.- Indicar pTNM y Estadio de la FIGO.

4.7.4.3 *Medición de profundidad de pieza de conización*

Sobre portaobjetos teñidos con hematoxilina-eosina con un sistema de morfometría estática instalado en el microscopio Leika DMDI 108, se realiza medición automatizada en micras, del grosor mayor de los cortes estudiados (Figura 28).

En el caso de que la pieza de la conización sea única, se obtiene la medición de mayor profundidad con el método anteriormente expuesto. Si la conización ha sido realizada en dos fragmentos (labio anterior y labio posterior), se realizan varias mediciones para identificar el corte de mayor grosor de ambos labios, siendo considerada válida la medida de mayor profundidad.

Si la conización se realiza en un bloque o en dos fragmentos, la profundidad de la conización se midió desde el orificio cervical externo hasta el extremo de corte más alto del canal cervical (C. Lu et al., 2006) y en los casos en los que ha sido necesario realizar ampliación del canal endocervical, se suma la máxima profundidad de este a la obtenida de la primera medición (Bae, Chung, Kim, Lee, & Song, 2013; Bornstein et al., 2012; Ørtoft et al., 2010; Papoutsis, Rodolakis, Mesogitis, Sotiropoulou, & Antsaklis, 2013).

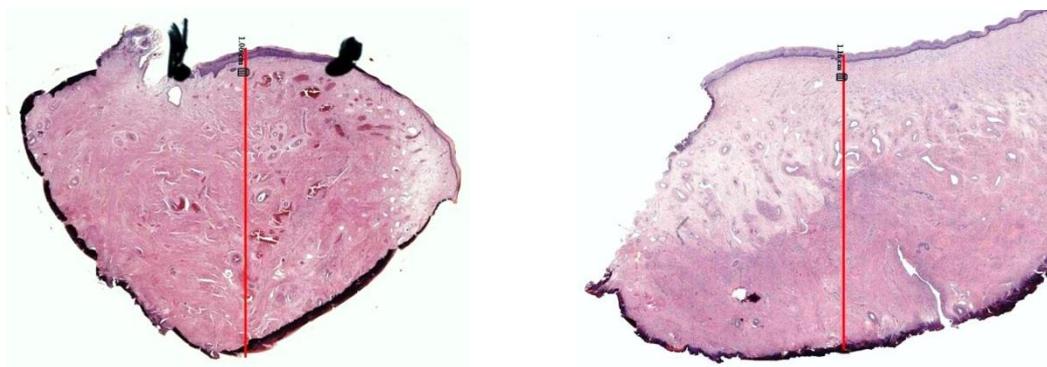


Figura 28: Medición de profundidad de conización (Imagen cedida por Servicio de Anatomía Patológica C.H Cartagena)

4.8 SEGUIMIENTO CLÍNICO

4.8.1 Conización por CIN 1 persistente

Después de la intervención, las pacientes son sometidas a un nuevo control a los 6 meses y otro nuevo control a los 12 o 18 meses. Hay un grupo de pacientes en que el segundo control se realiza a los 12 meses de la conización y otro grupo de pacientes en que este segundo control se realiza a los 18 meses. En el estudio se ha decidido agrupar a estas pacientes en un grupo (12-18 meses), para así configurar una muestra mayor cuyos resultados tengan más peso estadístico.

En cada consulta se efectuaban las siguientes pruebas complementarias:

- ✓ Citología líquida
- ✓ Test de VPH
- ✓ Colposcopia con ácido acético al 5% (Clasificación de Río de Janeiro 2011)
- ✓ Biopsia exocervical (hallazgos colposcópicos anormales)
- ✓ Biopsia endocervical (colposcopia no adecuada o ZT tipo III)
- ✓ Si el co-test a los 12-18 meses es negativo, la paciente es dada de alta para controles en Atención Primaria según el Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC).

4.8.2 Conización por CIN 2+

4.8.2.1 *Margenes quirúrgicos no afectados*

En aquellas que han presentado márgenes quirúrgicos libres de lesión, se realiza un control a los 6 meses, que consta de:

- ✓ Citología líquida
- ✓ Test de VPH
- ✓ Colposcopia con ácido acético al 5% (Clasificación de Río de Janeiro 2011)
- ✓ Biopsia exocervical (hallazgos colposcópicos anormales)
- ✓ Biopsia endocervical (colposcopia no adecuada o ZT tipo III)

Si esta primera revisión es normal, se cita a la paciente a los 12 y/o 18 meses, según criterio del colposcopista, realizando nuevamente el mismo protocolo.

Cuando el co-test a los 18 meses es negativo, se remite para control citológico anual en su Centro de Salud de Atención Primaria, hasta cumplir 20 años tras la conización, tal y como recomiendan las guías de la AEPCC (AEPCC, 2015).

4.8.2.2 *Margenes quirúrgicos afectados*

En aquellas pacientes que presentan márgenes quirúrgicos afectados, el seguimiento se hace a los 4 meses (AEPCC, 2015), siguiendo el siguiente estudio en consulta:

- ✓ Citología líquida
- ✓ Test de VPH
- ✓ Colposcopia con ácido acético al 5% (Clasificación de Río de Janeiro 2011)
- ✓ Biopsia exocervical (hallazgos colposcópicos anormales)
- ✓ Biopsia endocervical (colposcopia no adecuada, ZT tipo III o cuando el margen afecto sea el endocervical)

Si el co-test es negativo, se remite para nuevo control a los 12-18 meses. Cuando el co-test a los 18 meses es negativo, se remite para control anual en su Centro de Salud de Atención Primaria, hasta cumplir 20 años tras la conización, tal y como recomiendan las guías de la AEPCC (AEPCC, 2015).

4.9 DEFINICIONES

4.9.1 Enfermedad residual/recurrente:

Según los criterios de la AEPCC (AEPCC, 2015) se define:

- Enfermedad Residual: diagnóstico histológico de CIN 2-3 en la biopsia dirigida por colposcopia o en la biopsia endocervical que aparece desde el 4º mes hasta antes del 12º mes postconización.
- Enfermedad Recurrente: diagnóstico histológico de CIN 2-3 en la biopsia dirigida por colposcopia o en la biopsia endocervical que aparece a partir del 12º mes postconización.

Sin embargo, en nuestro trabajo, hemos considerado enfermedad persistente/recurrente cualquier hallazgo patológico tanto en citología (ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL), como en biopsia (CIN de cualquier grado), durante el periodo de seguimiento, siguiendo los mismos criterios que emplea en su estudio Chikazawa (Chikazawa et al., 2016).

4.9.2 Infección persistente por VPH

Basándonos en el metaanálisis de Hoffman et al, se considera infección persistente por el virus del papiloma humano, cuando obtenemos dos determinaciones positivas (Hoffman et al., 2017). El 96% de los estudios revisados en dicho metaanálisis, toman como primera determinación válida, la realizada antes o durante la conización, tal y como se ha realizado en nuestro estudio. Del mismo modo, Hoffman et al, encuentra que la gran mayoría de los estudios, no estratifican por VPH tipo específico (solamente 4 realizan estudio de VPH tipo específico), sino que informan de los resultados aunando todos los VPH (AR y BR) tal y como se hace en nuestro trabajo, o bien considerando únicamente los VPH-AR.

4.9.3 Citología anormal

Un resultado anormal de citología se define como igual o más grave que células escamosas atípicas de significado indeterminado según las pautas de

Bethesda (Verguts et al., 2006), por tanto, se considera enfermedad persistente/recurrente cualquier hallazgo patológico tanto en citología (ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL), como en biopsia (CIN de cualquier grado), durante el periodo de seguimiento (Chikazawa et al., 2016).

4.9.4 Márgenes afectos

La definición de márgenes libres de lesión, consiste en la ausencia de displasia en el margen endocervical tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, basándonos en los hallazgos de Sopracordevole et al., (2019), que describen un aumento de lesión residual cuando el margen endocervical está afectado por la lesión, pero no cuando existe una afectación cercana al margen (<1mm).

En nuestro trabajo, se define la afectación del margen, cuando encontramos CIN2+ contactando con el margen quirúrgico, basándonos en trabajos como el de Sun, Ma, Zhang, & Wu, (2009)

Tal y como se ha justificado ampliamente, dado que los estudios revisados relacionan la persistencia de lesión tras LLETZ con la afectación de margen endocervical, no encontrando dicha relación con la afectación del margen exocervical (Moore et al., 1995; Zhu et al., 2015), incluimos en el estudio las pacientes que presentan afectación del margen endocervical.

4.9.5 Paridad

Consideramos variable paridad como positiva, cuando la paciente ha tenido \geq un parto, antes de la realización del tratamiento escisional, siguiendo el mismo criterio que Baser et al., (2014).

4.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

El modelo de regresión logística se empleó para determinar el posible efecto de la edad y las variables clínicas en el curso de un resultado positivo de HPV y citología a los 6 y 12-18 meses del LLETZ y en el curso de un margen endocervical afecto. También se llevó a cabo para estudiar el efecto de estas variables (edad y clínicas) en el curso de un evento adverso obstétrico tras conización y sus tipos.

Las curvas ROC se emplearon para determinar la capacidad discriminativa de la profundidad de la pieza de conización para predecir la afectación del margen endocervical, mediante el valor del área bajo la curva (ABC).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.



RESULTADOS

5 RESULTADOS.

5.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO DE PERSISTENCIA DE CIN Y HPV EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ POR CIN 1 PERSISTENTE Y CIN 2+

5.1.1 Descriptivo de variables demográficas y clínicas

Tal y como se puede observar en la Figura 29, de las 403 conizaciones realizadas en el CH desde noviembre de 2011 hasta diciembre de 2016, el estudio se realiza sobre 357 pacientes, dado que han sido excluidos 4 casos ante el diagnóstico de carcinoma, 10 casos en los que no se ha identificado displasia en pieza quirúrgica, 6 casos cuya indicación fue discordancia cito-histológica y 26 casos por no presentar ningún seguimiento tras el tratamiento escisional.

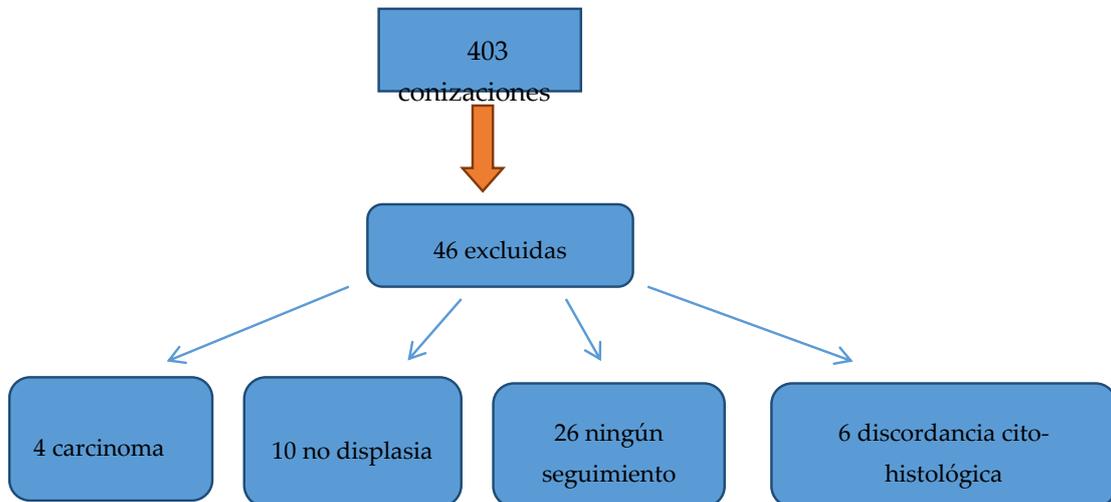


Figura 29: Descripción de pacientes excluidas del estudio

5.1.1.1 Resumen del descriptivo de variables demográficas y clínicas

A continuación, en la Tabla 10, se muestra el análisis descriptivo de las variables analizadas en nuestro estudio, como son la edad, estado menopáusico (MP), afectación del margen endocervical, nº de cuadrantes afectos, profundidad de la pieza de conización, infección por VPH 16 y ámbito de realización de la conización.

| | Total | CIN | |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | | CIN 1 | CIN 2+ |
| EDAD, media (DT) | 36,96 (10,02) | 38,03 (11,14) | 36,53 (9,53) |
| n (%) | | | |
| ≤ 35 | 181 (50,7) | 50 (49,5) | 131 (51,2) |
| > 35 | 176 (49,3) | 51 (50,5) | 125 (48,8) |
| MP, n (%) | | | |
| No | 319 (89,4) | 87 (86,1) | 232 (90,6) |
| Sí | 38 (10,6) | 14 (13,9) | 24 (9,4) |
| MARGEN ENDO, n (%) | | | |
| No afecto | 317 (89,8) | 94 (95,9) | 223 (87,5) |
| Afecto | 36 (10,2) | 4 (4,1) | 32 (12,5) |
| CUADRANTES, media (DT) | 2,22 (1,25) | 2,23 (1,52) | 2,21 (1,14) |
| PROFUNDIDAD, media (DT) | 10,62 (2,98) | 9,99 (2,88) | 10,87 (2,99) |
| n (%) | | | |
| ≤ 10 | 157 (44) | 59 (58,4) | 98 (38,3) |
| > 10 | 200 (56) | 42 (41,6) | 158 (61,7) |
| HPV_16, n (%) | | | |
| Negativa | 119 (54,1) | 53 (74,6) | 66 (44,3) |
| Positiva | 101 (45,9) | 18 (25,4) | 83 (55,7) |
| ÁMBITO, n (%) | | | |
| Quirófano | 205 (57,4) | 67 (66,3) | 138 (53,9) |
| Consulta | 152 (42,6) | 34 (33,7) | 118 (46,1) |

Tabla 10. Descriptivo variables demográficas y clínicas del estudio.

MP: menopausia. Margen endo: afectación del margen endocervical

5.1.1.2 Diagnóstico histológico

Tal y como se muestra en la Figura 30, al dividir la muestra en dos grupos de estudio en función del diagnóstico por el que se realiza la conización, del total de pacientes conizadas, 101 (28,29%) lo son por presentar un CIN 1 persistente, mientras que 256 (71,70%) lo son con diagnóstico de CIN2+ (HSIL).

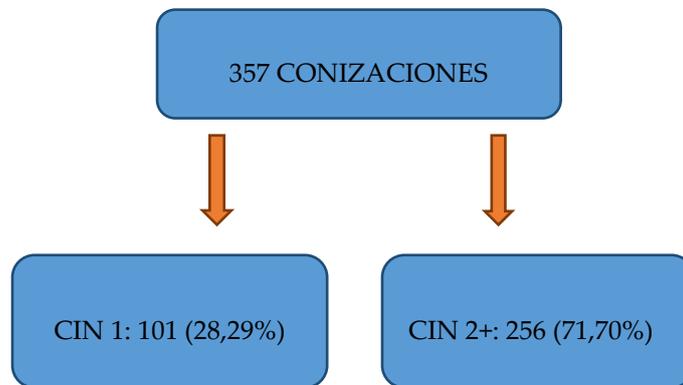


Figura 30: Distribución de conizaciones en función del grado de lesión histológico

5.1.1.3 Edad

La muestra final de 357 pacientes, tienen edades comprendidas entre los 17 y 77 años con un promedio de 37 años (DT = 10,0).

Se realiza una división de la muestra por edades (≤ 35 / > 35 años), estando el 50,7% y el 49,3% respectivamente en cada grupo de edad. La división en estos grupos etarios se realiza basándonos en los estudios de Sarian et al (2004) y Zhu et al (2015), que también en sus estudios realizan una división de su muestra en estos dos grupos etarios para estudiar la influencia de la edad en la persistencia de CIN y de VPH tras conización.

5.1.1.4 Menopausia

Respecto a la menopausia, un 89,4% de las mujeres de nuestro estudio, no son menopáusicas, frente al 10,6% que sí lo son.

5.1.1.5 Margen endocervical afecto

En el estudio del margen endocervical, del total de 357 conizaciones estudiadas, en 4 casos no tenemos datos acerca del estado del margen endocervical, siendo nuestra muestra para el estudio de margen endocervical, de 353 conizaciones.

En la Figura 31, se muestra la distribución de las conizaciones en función de la afectación del margen endocervical. El 89,8% de las mujeres no presentan un margen endocervical afecto, frente al 10,2% que si lo presentan afecto.

Del total de los 36 márgenes afectados que tenemos en nuestra muestra, 32 (88,9%) son mujeres conizadas por HSIL, frente a 4 (11,1%) de las mujeres sometidas a conización por CIN 1 persistente.

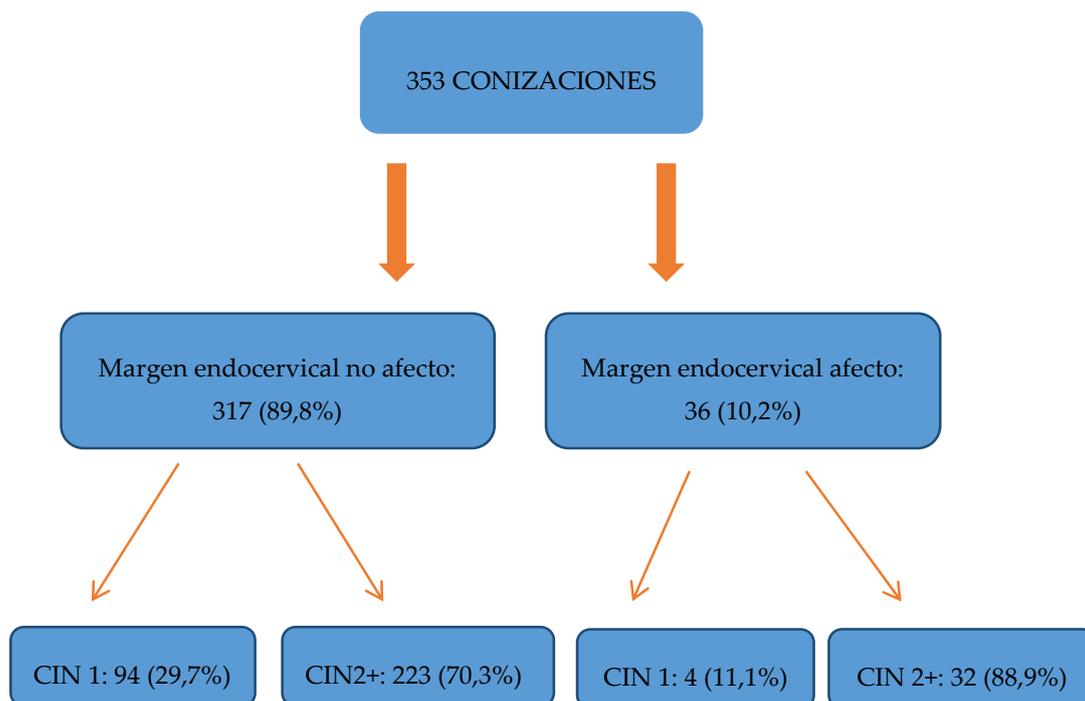


Figura 31: Distribución de conizaciones en función de la afectación del margen endocervical

5.1.1.6 Cuadrantes

Respecto a la media de cuadrantes afectados, se sitúa en 1,25 si tenemos en cuenta pacientes sometidas a conización tanto por CIN 1 como por CIN 2+. La media de las pacientes conizadas por CIN 1 es de 1,52 y de las pacientes conizadas por CIN 2+ es de 1,14.

5.1.1.7 Profundidad

En cuanto a la profundidad de la pieza de conización, dividimos la muestra en dos grupos: $\leq 10\text{mm}$ / $>10\text{mm}$, tratándose por tanto de una muestra homogénea, puesto que están el 44% y el 56% respectivamente repartidas en cada grupo.

La distribución de profundidades de la muestra puede observarse en la figura 32.

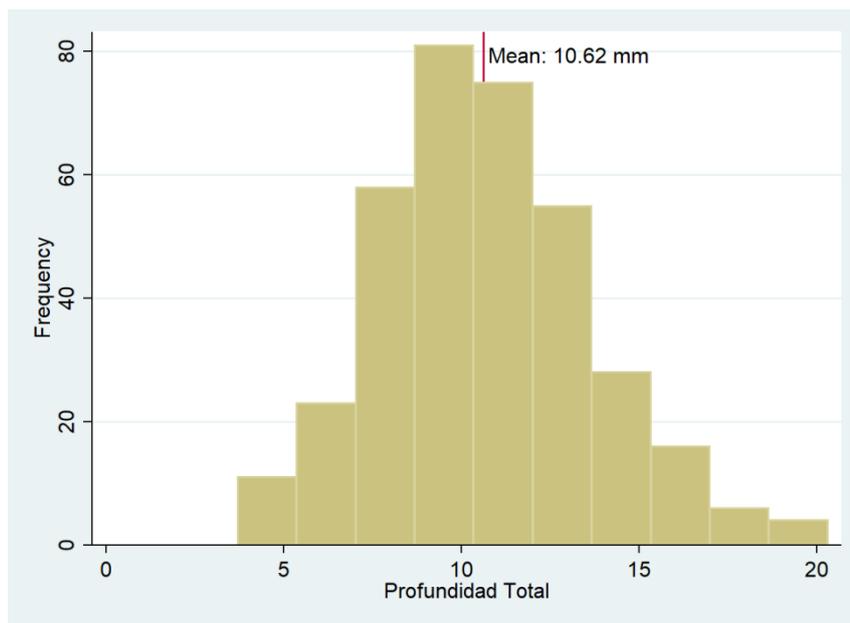


Figura 32: Histograma de profundidad de escisión

5.1.1.8 Presencia de HPV 16

Cabe destacar que, del total de muestra, 220 son los casos que tienen realizada la determinación de VPH previamente a conización. Tal y como se explica en la Figura 33, la muestra se divide de forma homogénea respecto a las pacientes con infección previa a conización por VPH 16 (45,9%), frente a las que no presentaban infección por este genotipo (54,1%). Entre las pacientes que presentan VPH 16 positivo, el 17,82% tienen un diagnóstico de L-SIL, mientras que un 82,17% tienen un diagnóstico de H-SIL, yendo este dato a favor del mayor poder oncogénico del subtipo 16.

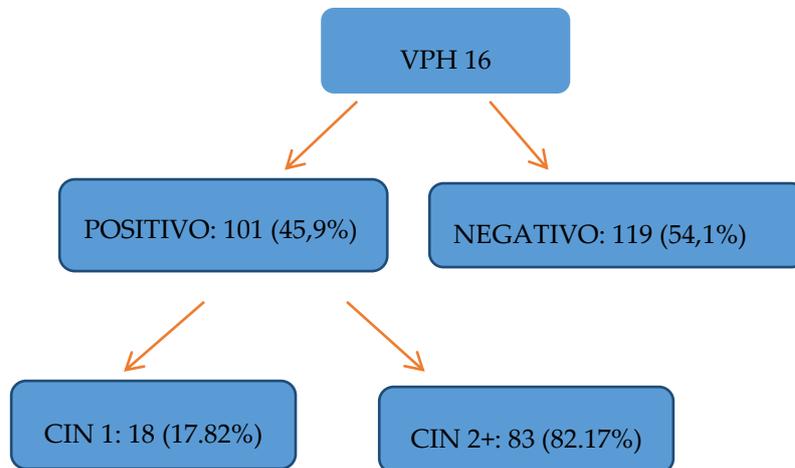


Figura 33: Distribución de pacientes en función de infección por VPH 16 previa a conización.

5.1.1.9 Ámbito de conización

Hemos realizado también la distinción en cuanto al ámbito en el que se lleva a cabo la conización, realizándose 205 (57,4%) en el quirófano bajo sedación, frente a 152 (42,6%) en consulta ambulatoria con anestesia locoregional.

5.1.2 Descriptivo de resultados de citología a los 6 y 12-18 meses

A continuación, en la Tabla 11, se muestra el resultado de las citologías realizadas a los 6 y a los 12-18 meses:

| CITOLOGÍA | 6 MESES, N (%) | | | 12-18 MESES, N (%) | | |
|-----------|----------------|-----------|------------|--------------------|----------|------------|
| | TOTAL | CIN 1 | CIN 2+ | TOTAL | CIN 1 | CIN 2+ |
| Negativa | 268 (77,2) | 67 (69,8) | 201 (80,1) | 248 (88,3) | 71 (91) | 177 (87,2) |
| Positiva | 79 (22,8) | 29 (30,2) | 50 (19,9) | 33 (11,7) | 7 (9) | 26 (12,8) |
| ASC-H | 2 (2,5) | | 2 (4,0) | | | |
| ASC-US | 27 (34,2) | 13 (44,8) | 14 (28,0) | 5 (15,2) | 1 (14,3) | 4 (15,4) |
| H-SIL | 9 (11,4) | 1 (3,4) | 8 (16,0) | 10 (30,3) | 1 (14,3) | 9 (34,6) |
| L-SIL | 41 (51,9) | 15 (51,7) | 26 (52,0) | 18 (54,5) | 5 (71,4) | 13 (50,0) |

Tabla 11. Descriptivo de resultados de citología a los 6 y 12-18 meses globales y en función del diagnóstico histológico de la pieza de conización.

En la Figura 34, se muestra el resultado de las citologías a los 6 meses de la conización. De las 357 pacientes incluidas en el estudio, tenemos la citología de control postconización a los 6 meses, en 347 pacientes, de las cuales, 268 (77,2%) son negativas, y 79 (22,8%), son citologías patológicas. La alteración más frecuente a los 6 meses es L-SIL, encontrando esta alteración en 41 mujeres (51,9%), seguido de ASC-US en 2 (34,2%), y H-SIL en 9 (11,4%), siendo éste el diagnóstico más infrecuente, tras el ASC-H que lo encontramos en 2 pacientes (2,5%).

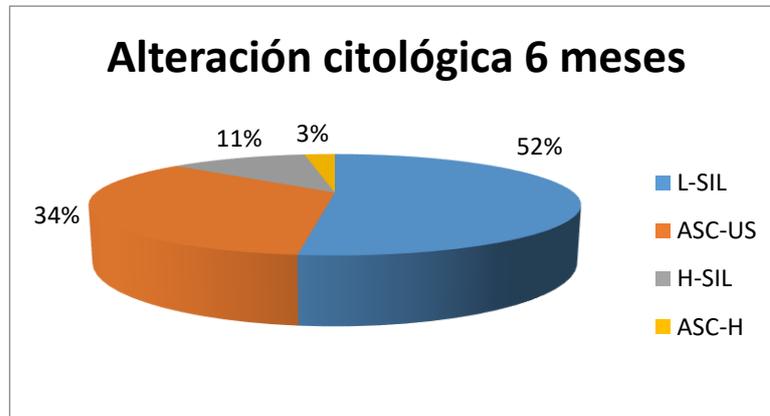


Figura 34: Alteraciones citológicas a los 6 meses de la conización

En el grupo de 12-18 meses, tenemos control citológico en 281 pacientes, de las cuáles, 248 (88,3%) presentan una citología normal y 33 (11,7%) presentan citología patológica. Tal y como se refleja en la Figura 35, en el grupo de 12-18 meses, la alteración citológica más frecuentemente encontrada es el L-SIL en 18 mujeres (54,5%), seguida del H-SIL en 10 mujeres (30,3%) y 5 (15,2%) presentan un ASC-US.

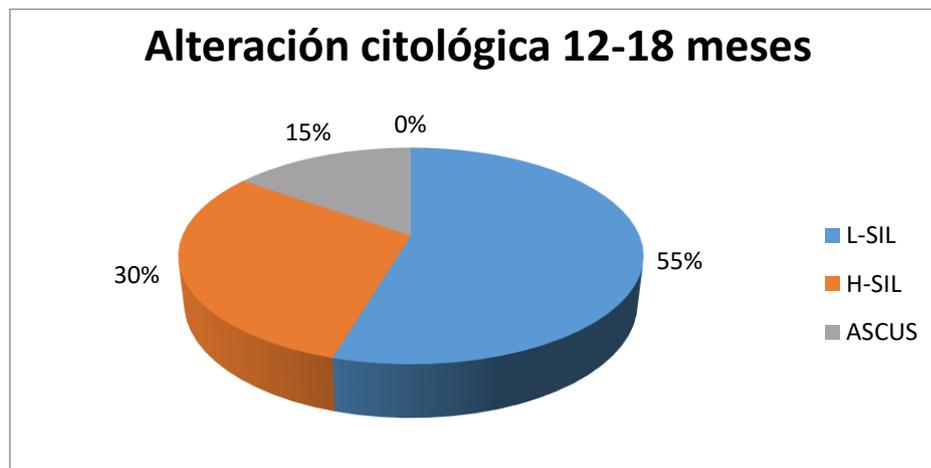


Figura 35: Alteraciones citológicas a los 12-18 meses de la conización

5.1.3 Descriptivo de resultados de HPV a los 6 y 12-18 meses

A continuación, en la Tabla 12, se muestra el resultado de las citologías realizadas a los 6 y a los 12-18 meses:

| | 6 MESES, N (%) | | | 12-18 MESES, N (%) | | |
|------------|----------------|-----------|------------|--------------------|-----------|------------|
| | TOTAL | CIN 1 | CIN 2+ | TOTAL | CIN 1 | CIN 2+ |
| VPH | | | | | | |
| Negativa | 204 (69,9) | 65 (76,5) | 139 (67,1) | 140 (74,9) | 35 (70) | 105 (76,6) |
| Positiva | 88 (30,1) | 20 (23,5) | 68 (32,9) | 47 (25,1) | 15 (30) | 32 (23,4) |
| VPH-16 | 15 (17,0) | 3 (15,0) | 12 (17,6) | 6 (12,8) | 2 (13,3) | 4 (12,5) |
| VPH-18 | 1 (1,1) | | 1 (1,5) | | | |
| VPH-AR | 62 (70,5) | 12 (60,0) | 50 (73,5) | 39 (83,0) | 12 (80,0) | 27 (84,4) |
| VPH-BR | 10 (11,4) | 5 (25,0) | 5 (7,4) | 2 (4,3) | 1 (6,7) | 1 (3,1) |

Tabla 12. Descriptivo de resultados de VPH a los 6 y 12-18 meses globales y en función del diagnóstico histológico de la pieza de conización.

Respecto al estudio del VPH, tal y como se muestra en la Figura 36, contamos con 292 resultados a los 6 meses tras la conización, de los cuales, 204 (69,9%) son negativos y 88 (30,1%) son positivos, siendo la distribución por genotipos la siguiente: otros AR: 62 (70,5%), VPH 16: 15 (17%), VPH 18: 1 (1,1%), VPH-BR 10 (11,4%).

En el grupo de 12-18 meses, contamos con 187 test VPH, de los cuales 140 (74,9%) son negativos y 47 (25,1%) son positivos. Entre los test positivos, tenemos 39 (83%) de "otros AR", mientras que tenemos VPH 16 positivo en 6 pacientes (12,8%) y VPH-BR en 2 pacientes (4,3%).

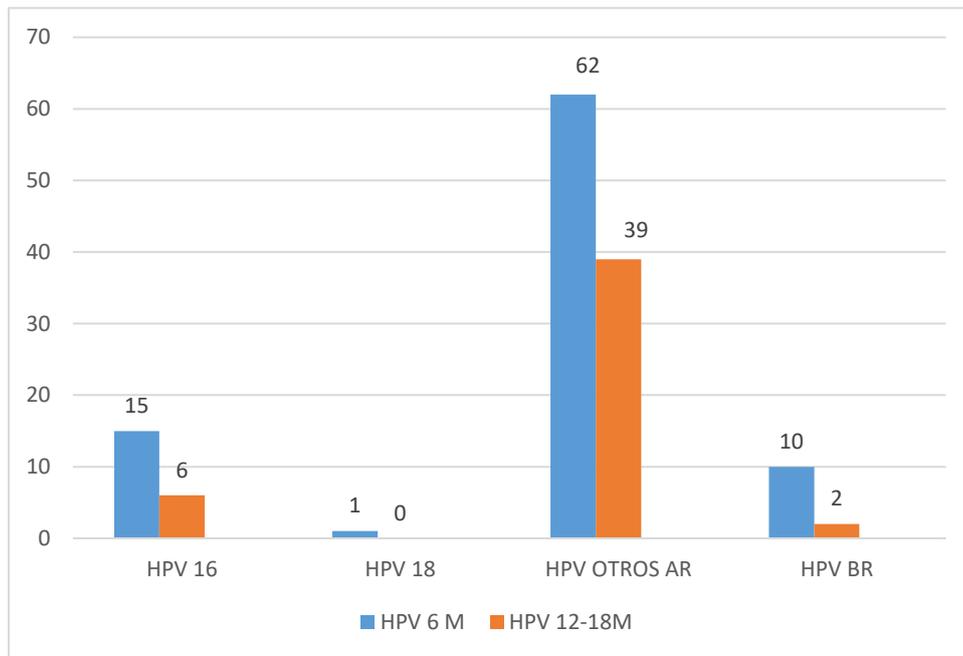


Figura 36: VPH a los 6 y 12-18 meses de la conización.

5.2 ANÁLISIS DE PERSISTENCIA DE CIN Y VPH EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ POR CIN 1 PERSISTENTE

5.2.1 Análisis de persistencia de CIN en pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente

En la Tabla 13, se muestran los resultados relacionados con la persistencia de CIN tras el LLETZ, en las pacientes conizadas con diagnóstico de CIN 1 persistente, en la que se observa que ninguna de las variables estudiadas, mostró un efecto significativo. Si nos atenemos a nuestra variable principal de estudio, podemos observar, como la profundidad de la pieza de conización en las pacientes conizadas por CIN 1 persistente, no tiene un efecto significativo en la presencia de citología alterada en el grupo de 6 y de 12-18 meses.

| | CITO 6 meses | | | | CITO 12-18 meses | | | |
|--------------------|--------------|-------------|---------------------|---------|------------------|------------|--------------------|---------|
| | Negativa | Positiva | Logit univariante | | Negativa | Positiva | Logit univariante | |
| | | | OR (IC 95%) | p-valor | | | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | | | | | |
| ≤ 35 | 32 (66,7) | 16 (33,3) | Ref. | | 34 (87,2) | 5 (12,8) | Ref. | |
| > 35 | 35 (72,9) | 13 (27,1) | 0,74 (0,31 - 1,78) | 0,505 | 37 (94,9) | 2 (5,1) | 0,37 (0,07 - 2,02) | 0,25 |
| MP | | | | | | | | |
| No | 58 (70,7) | 24 (29,3) | Ref. | | 62 (89,9) | 7 (10,1) | Ref. | |
| Sí | 9 (64,3) | 5 (35,7) | 1,34 (0,41 - 4,42) | 0,628 | 9 (100) | 0 (0) | | |
| MARGEN ENDO | | | | | | | | |
| No afecto | 63 (70,8) | 26 (29,2) | Ref. | | 66 (91,7) | 6 (8,3) | Ref. | |
| Afecto | 2 (50) | 2 (50) | 2,42 (0,32 - 18,13) | 0,389 | 3 (100) | 0 (0) | | |
| CUADRANTES | 2,18 (1,59) | 2,28 (1,44) | 1,04 (0,78 - 1,39) | 0,776 | 2,07 (1,52) | 1,57 (1,4) | 0,80 (0,46 - 1,37) | 0,407 |
| PROFUNDIDAD | | | | | | | | |
| ≤ 10 | 36 (65,5) | 19 (34,5) | Ref. | | 43 (87,8) | 6 (12,2) | Ref. | |
| > 10 | 31 (75,6) | 10 (24,4) | 0,61 (0,25 - 1,51) | 0,286 | 28 (96,6) | 1 (3,4) | 0,26 (0,03 - 2,24) | 0,218 |
| VPH I6 | | | | | | | | |
| Negativa | 36 (69,2) | 16 (30,8) | Ref. | | 35 (89,7) | 4 (10,3) | Ref. | |
| Positiva | 11 (64,7) | 6 (35,3) | 1,23 (0,39 - 3,90) | 0,728 | 12 (92,3) | 1 (7,7) | 0,73 (0,07 - 7,18) | 0,787 |
| ÁMBITO | | | | | | | | |
| Quirófano | 46 (71,9) | 18 (28,1) | Ref. | | 43 (91,5) | 4 (8,5) | Ref. | |
| Consulta | 21 (65,6) | 11 (34,4) | 0,75 (0,30 - 1,86) | 0,53 | 28 (90,3) | 3 (9,7) | 0,87 (0,18 - 4,18) | 0,86 |

Tabla 13: Persistencia/recurrencia de CIN a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN 1 persistente

5.2.2 Análisis de persistencia de VPH en pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente

En la tabla 14, exponemos los resultados respecto a la persistencia de HPV en las mujeres conizadas con diagnóstico de CIN 1, en la que observamos que ninguna de las variables estudiadas mostró un efecto significativo.

La profundidad de la conización tampoco muestra un efecto significativo para presentar una persistencia de infección por VPH tras la conización.

| | | VPH 6 meses | | | | VPH 12-18 meses | | | | |
|--------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-----------------|---------------------|----------|----------|-------------------|
| | | Negativa | Positiva | Logit univariante | Negativa | Positiva | Logit univariante | Negativa | Positiva | Logit univariante |
| | | | | OR (IC 95%) | | | OR (IC 95%) | | | OR (IC 95%) |
| | | | | p-valor | | | p-valor | | | p-valor |
| EDAD | | | | | | | | | | |
| | ≤ 35 | 33 (80,5) | 8 (19,5) | Ref. | 16 (76,2) | 5 (23,8) | Ref. | | | |
| | > 35 | 32 (72,7) | 12 (27,3) | 1,55 (0,56 - 4,28) | 19 (65,5) | 10 (34,5) | 1,68 (0,48 - 5,95) | | | 0,418 |
| MP | | | | | | | | | | |
| | No | 55 (76,4) | 17 (23,6) | Ref. | 32 (71,1) | 13 (28,9) | Ref. | | | |
| | Sí | 10 (76,9) | 3 (23,1) | 0,97 (0,24 - 3,94) | 3 (60) | 2 (40) | 1,64 (0,25 - 10,99) | | | 0,61 |
| MARGEN ENDO | | | | | | | | | | |
| | No afecto | 60 (75,9) | 19 (24,1) | Ref. | 31 (68,9) | 14 (31,1) | Ref. | | | |
| | Afecto | 3 (100) | 0 (0) | | 2 (100) | 0 (0) | | | | |
| CUADRANTES | | | | | | | | | | |
| | | 2,35 (1,56) | 2,45 (1,47) | 1,04 (0,75 - 1,45) | 1,91 (1,42) | 1,8 (1,61) | 0,95 (0,62 - 1,44) | | | 0,799 |
| PROFUNDIDAD | | | | | | | | | | |
| | ≤ 10 | 35 (76,1) | 11 (23,9) | Ref. | 21 (65,6) | 11 (34,4) | Ref. | | | |
| | > 10 | 30 (76,9) | 9 (23,1) | 0,96 (0,35 - 2,61) | 14 (77,8) | 4 (22,2) | 0,55 (0,14 - 2,06) | | | 0,371 |
| VPH 16 | | | | | | | | | | |
| | Negativa | 33 (70,2) | 14 (29,8) | Ref. | 18 (64,3) | 10 (35,7) | Ref. | | | |
| | Positiva | 14 (87,5) | 2 (12,5) | 0,34 (0,07 - 1,68) | 4 (80) | 1 (20) | 0,45 (0,04 - 4,60) | | | 0,501 |
| ÁMBITO | | | | | | | | | | |
| | Quirófano | 49 (77,8) | 14 (22,2) | Ref. | 23 (79,3) | 6 (20,7) | Ref. | | | |
| | Consulta | 16 (72,7) | 6 (27,3) | 0,76 (0,25 - 2,31) | 12 (57,1) | 9 (42,9) | 0,35 (0,10 - 1,21) | | | 0,097 |

Tabla 14: Persistencia de VPH a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN 1 persistente

5.3 ANÁLISIS DE PERSISTENCIA DE CIN Y VPH EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ POR CIN 2+

5.3.1 Análisis de persistencia de CIN en pacientes sometidas a LLETZ por diagnóstico de CIN 2+

En la Tabla 15 se muestran los resultados de los modelos de regresión logística relacionados con la citología positiva a los 6 y 12-18 meses de la conización mediante LLETZ por CIN 2+. A nivel univariante, el margen endocervical mostró un efecto estadísticamente significativo de forma que, tener el margen endocervical afecto aumenta 3,78 veces la probabilidad de presentar una citología positiva (OR = 3,78, $p = 0,001$). A nivel multivariante, el margen endocervical siguió mostrando un efecto significativo de forma que, tener el margen endocervical afecto aumenta la probabilidad de presentar una citología alterada a los 6 meses (OR = 6,02, $p = 0,003$). El resto de las variables no mostraron un efecto significativo.

A los 12-18 meses, ninguna de las variables independientes consideradas mostró un efecto estadísticamente significativo en la citología patológica, tanto a nivel univariante como multivariante.

Cabe destacar, que la profundidad del LLETZ, no tiene un efecto estadísticamente significativo respecto a la persistencia de CIN.

| | CITO 6 meses | | | | | | CITO 12-18 meses | | | | | |
|--------------------|--------------|---------|--------------------|---------------------|---------|---------------------|------------------|---------|--------------------|-------------|---------------------|---------------------|
| | Negativa | | | Positiva | | | Negativa | | | Positiva | | |
| | OR (IC 95%) | p-valor | Logit univariante | OR (IC 95%) | p-valor | Logit multivariante | OR (IC 95%) | p-valor | Logit univariante | OR (IC 95%) | p-valor | Logit multivariante |
| EDAD | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 35 | 106 (82,2) | | Ref. | | | | 95 (89,6) | | | | | |
| > 35 | 95 (77,9) | 0,394 | 1,31 (0,70 - 2,44) | 1,09 (0,46 - 2,58) | 0,85 | Ref. | 82 (84,5) | 0,281 | 1,58 (0,69 - 3,63) | Ref. | 3,70 (0,97 - 14,08) | 0,055 |
| MP | | | | | | | | | | | | |
| No | 184 (80,7) | | Ref. | | | | 164 (87,7) | | | | | |
| Sí | 17 (73,9) | 0,44 | 1,48 (0,55 - 3,96) | 1,12 (0,28 - 4,47) | 0,868 | Ref. | 13 (81,3) | 0,463 | 1,65 (0,44 - 6,22) | Ref. | 2,46 (0,45 - 13,55) | 0,3 |
| MARGEN ENDO | | | | | | | | | | | | |
| No afecto | 183 (83,2) | | Ref. | | | | 158 (87,8) | | | | | |
| Afecto | 17 (56,7) | 0,001 | 3,78 (1,69 - 8,45) | 6,02 (1,82 - 19,90) | 0,003 | Ref. | 18 (81,8) | 0,434 | 1,60 (0,50 - 5,15) | Ref. | 4,03 (0,54 - 30,06) | 0,174 |
| CUADRANTES | | | | | | | | | | | | |
| Prof. Tot | 2,2 (1,12) | 0,734 | 1,05 (0,80 - 1,38) | 1,17 (0,81 - 1,71) | 0,407 | Ref. | 2,17 (1,12) | 0,473 | 0,87 (0,60 - 1,27) | Ref. | 0,83 (0,46 - 1,47) | 0,518 |
| PROF_TOT | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 10 | 75 (77,3) | | Ref. | | | | 71 (88,8) | | | | | |
| > 10 | 126 (81,8) | 0,386 | 0,76 (0,41 - 1,42) | 0,48 (0,21 - 1,13) | 0,094 | Ref. | 106 (86,2) | 0,593 | 1,27 (0,53 - 3,00) | Ref. | 0,47 (0,13 - 1,65) | 0,238 |
| VPH 16 | | | | | | | | | | | | |
| Negativa | 46 (71,9) | | Ref. | | | | 46 (86,8) | | | | | |
| Positiva | 63 (76,8) | 0,495 | 0,77 (0,37 - 1,63) | 0,72 (0,32 - 1,59) | 0,414 | Ref. | 51 (86,4) | 0,956 | 1,03 (0,35 - 3,07) | Ref. | 1,14 (0,35 - 3,68) | 0,826 |
| ÁMBITO | | | | | | | | | | | | |
| Quirófano | 105 (76,6) | | Ref. | | | | 88 (85,4) | | | | | |
| Consulta | 96 (84,2) | 0,137 | 1,63 (0,86 - 3,08) | 0,68 (0,25 - 1,81) | 0,436 | Ref. | 89 (89) | 0,449 | 1,38 (0,60 - 3,17) | Ref. | 1,17 (0,27 - 5,07) | 0,83 |

Tabla 15: Persistencia/recurrencia de CIN a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN2+

5.3.2 Análisis de persistencia de VPH en pacientes sometidas a LLETZ por diagnóstico de CIN 2+

En la Tabla 16, se muestran los resultados relacionados con un HPV positivo a los 6 meses de la conización. A nivel univariante, el margen endocervical mostró un efecto estadísticamente significativo ($p < 0,001$) de forma que, tener el margen endocervical afecto aumenta 5,04 veces la probabilidad de presentar un HPV positivo en el control a los 6 meses tras el LLETZ. A nivel multivariante, el margen endocervical afecto, mostró un efecto significativo, aumentando la probabilidad de presentar un VPH positivo ($OR = 5,79$, $p = 0,004$). El resto de variables independientes, no mostró efecto estadísticamente significativo en la persistencia de infección por VPH a los 6 meses.

Cabe destacar, que a las pacientes en las que se realiza la conización en consulta, se encuentra aumentado el riesgo de VPH en el control de los 6 meses, en el análisis univariante ($OR=0,95$, $p=0,05$), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante. Este efecto no se encuentra a los 12-18 meses.

A los 12-18 meses, ninguna de las variables independientes consideradas mostró un efecto estadísticamente significativo en la persistencia de VPH tanto a nivel univariante como multivariante.

Al igual que ocurre para la persistencia de CIN, la profundidad del LLETZ tampoco muestra un efecto estadísticamente significativo en la persistencia de VPH ni a los 6 ni a los 12-18 meses.

| | VPH 6 meses | | | | | | VPH 12-18 meses | | | | | | | |
|--------------------|-------------|------------|---------------------|--------|---------------------|---------|-----------------|-------------|--------------------|-------|---------------------|---------|---------------------|--|
| | Negativa | | Positiva | | Logit univariante | | Negativa | | Positiva | | Logit univariante | | Logit multivariante | |
| | | | | | OR (IC 95%) | p-valor | | | | | OR (IC 95%) | p-valor | | |
| EDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 35 | 70 (66) | 36 (34) | Ref. | Ref. | Ref. | | 55 (75,3) | 18 (24,7) | | | | | | |
| > 35 | 69 (68,3) | 32 (31,7) | 0,90 (0,51 - 1,61) | 0,727 | 0,97 (0,42 - 2,24) | 0,935 | 50 (78,1) | 14 (21,9) | 0,86 (0,39 - 1,90) | 0,701 | 0,78 (0,22 - 2,74) | 0,693 | | |
| MENOPAUSIA | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 131 (68,9) | 59 (31,1) | Ref. | Ref. | Ref. | | 99 (78,6) | 27 (21,4) | | | | | | |
| Sí | 8 (47,1) | 9 (52,9) | 2,50 (0,92 - 6,80) | 0,073 | 1,79 (0,46 - 7,03) | 0,402 | 6 (54,5) | 5 (45,5) | 3,06(0,87- 10,78) | 0,082 | 9,48 (1,11 - 80,67) | 0,04 | | |
| MARGEN ENDO | | | | | | | | | | | | | | |
| No afecto | 131 (71,6) | 52 (28,4) | Ref. | Ref. | Ref. | | 95 (76,6) | 29 (23,4) | | | | | | |
| Afecto | 8 (33,3) | 16 (66,7) | 5,04 (2,03 - 12,49) | <0,001 | 5,79 (1,73 - 19,36) | 0,004 | 10 (76,9) | 3 (23,1) | 0,98 (0,25 - 3,81) | 0,98 | 1,08 (0,61 - 1,92) | 0,789 | | |
| CUADRANTES | | | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 10 | 2,26(1,14) | 2,32(1,21) | 1,05 (0,82 - 1,35) | 0,707 | 1,29 (0,89 - 1,86) | 0,182 | 2,21 (1,12) | 2,06 (1,22) | | | | | | |
| > 10 | 51 (66,2) | 26 (33,8) | Ref. | Ref. | Ref. | | 38 (69,1) | 17 (30,9) | | | | | | |
| VPH 16 | 88 (67,7) | 42 (32,3) | 0,94 (0,52 - 1,70) | 0,829 | 0,84 (0,36 - 1,94) | 0,675 | 67 (81,7) | 15 (18,3) | 0,50 (0,23 - 1,11) | 0,09 | 0,95 (0,28 - 3,27) | 0,938 | | |
| PROFUNDIDAD | | | | | | | | | | | | | | |
| Negativo | 41 (68,3) | 19 (31,7) | Ref. | Ref. | Ref. | | 35 (81,4) | 8 (18,6) | | | | | | |
| Positivo | 58 (73,4) | 21 (26,6) | 0,78 (0,37 - 1,64) | 0,512 | 0,72 (0,33 - 1,58) | 0,418 | 28 (75,7) | 9 (24,3) | 1,41 (0,48 - 4,12) | 0,534 | 1,61 (0,49 - 5,27) | 0,431 | | |
| ÁMBITO | | | | | | | | | | | | | | |
| Quirófano | 97 (71,9) | 38 (28,1) | Ref. | Ref. | Ref. | | 62 (81,6) | 14 (18,4) | | | | | | |
| Consulta | 42 (58,3) | 30 (41,7) | 0,55 (0,30 - 1,00) | 0,05 | 0,95 (0,33 - 2,70) | 0,921 | 43 (70,5) | 18 (29,5) | 0,54 (0,24 - 1,20) | 0,13 | 0,39 (0,10 - 1,45) | 0,161 | | |

Tabla 16: Persistencia de VPH a los 6 y 12-18 meses tras LLETZ por CIN2+

5.4 FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR UN MARGEN ENDOCERVICAL AFECTO

Tal y como hemos visto anteriormente, el presentar un margen endocervical afecto, en nuestro estudio, tiene un efecto estadísticamente significativo para presentar persistencia de lesión y persistencia de VPH a los 6 meses postconización. Es, por tanto, que consideramos de interés, analizar detenidamente este factor de riesgo.

En el siguiente apartado, se van a analizar las variables estudiadas en nuestro trabajo, respecto a su posible influencia para presentar un margen endocervical afectado.

5.4.1 Estudio descriptivo de pacientes con margen endocervical afecto

De las 353 escisiones estudiadas, 317 presentan un margen endocervical negativo, lo cual supone un 89.8%, mientras que 36 presentan un margen endocervical afecto por la lesión, lo cual supone un 10.2%.

Realizando un análisis descriptivo en función de las variables estudiadas, nuestros resultados son los siguientes:

5.4.1.1 Edad

Se realiza un análisis sobre los dos grupos etarios en los que hemos dividido nuestra muestra: ≤ 35 años/ >35 años. En la Figura 37, se muestra la distribución de pacientes con margen endocervical libre y afecto en función de estos grupos de edad. De las 179 pacientes de edad ≤ 35 años, 166 presentan un margen quirúrgico endocervical libre, lo que supone un 92.7%, y 13 con margen endocervical afecto, suponiendo un 7.3% del total. Si nos centramos en las pacientes >35 años, de un total de 174 pacientes, 151 (86.8%) presentan margen endocervical libre de lesión y 23 (13.2%), presentan margen endocervical afecto (13.2%).

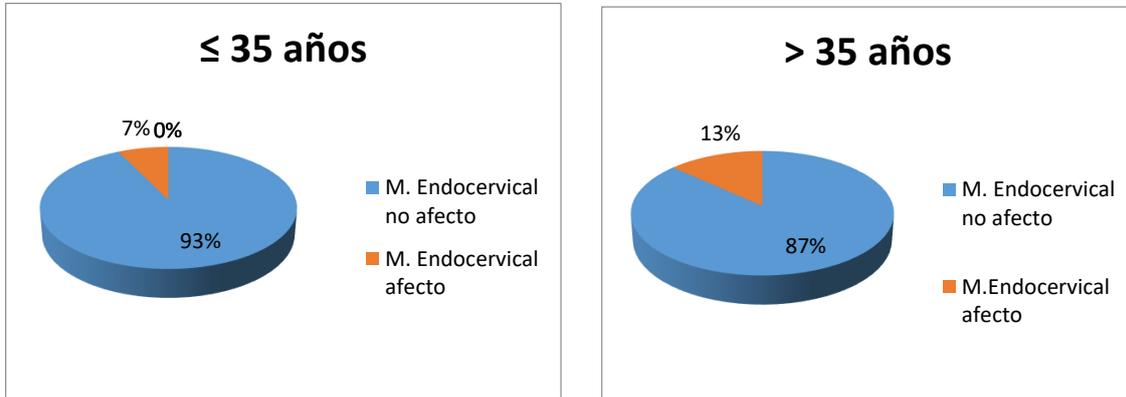


Figura 37: Estado del margen endocervical en función de edad (</> 35 años)

5.4.1.2 Menopausia

Respecto a la distribución de márgenes afectados y libres de lesión en pacientes con/sin menopausia, del total de las 316 pacientes sin menopausia, 30 presentaron margen endocervical afecto, lo cual constituye el 9.5%. En nuestra muestra, 37 pacientes eran menopáusicas y de estas, únicamente 6 presentaron márgenes afectados, lo que supone el 16.2%.

5.4.1.3 Cuadrantes

Tanto las pacientes con margen endocervical afecto como las que presentaron margen endocervical libre, tenían una media de 2 cuadrantes afectados.

5.4.1.4 Grado de CIN

En el análisis de las pacientes en función del grado de CIN que han presentado en el estudio anatomopatológico de la pieza de conización, encontramos que, del total de las 98 pacientes con diagnóstico de CIN 1, 94 (95.9%), han tenido margen endocervical libre de lesión, mientras que 4 han presentado margen endocervical afecto, constituyendo el 4.1%.

De las 255 pacientes con diagnóstico de CIN 2+, 223 tuvieron margen endocervical negativo, un 87.5%, mientras que 32, un 12.5%, tuvieron un margen endocervical afecto por la lesión.

Estos resultados, quedan reflejados en la Figura 38:

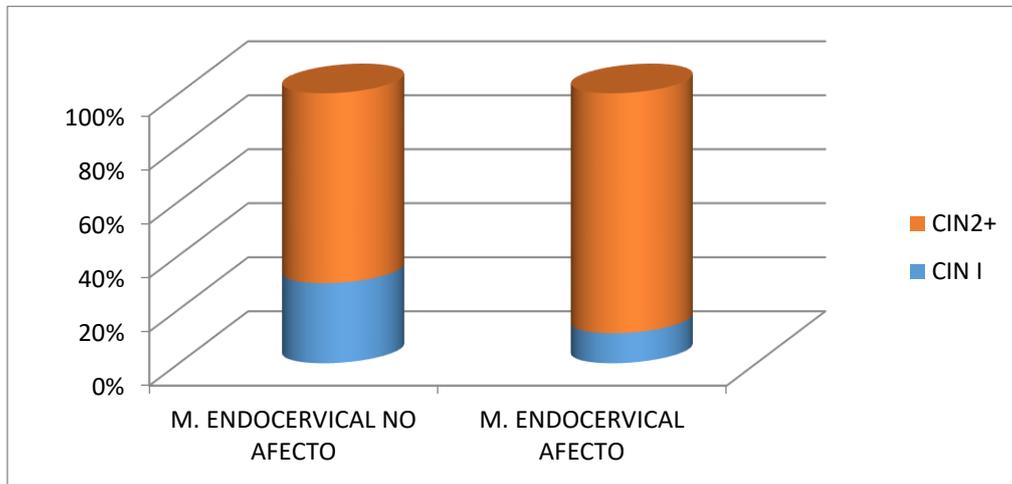


Figura 38: Margen endocervical afecto y grado de CIN

5.4.1.5 Infección por VPH 16

En el estudio de los márgenes afectados por lesión en función de si existía o no, una infección por VPH 16, encontramos que de las 101 pacientes que presentan infección por este genotipo, 92 (91.1%), no tienen margen endocervical afecto, frente a 9 pacientes que, si tienen margen afecto, representando un 8.6%.

Estos datos son similares a los encontrados en las pacientes que no presentan infección por VPH 16, que, de un total de 119, 110 (92.4%), no tienen margen afecto, frente a 9 (7.6%), si tienen un margen endocervical afecto por CIN.

5.4.1.6 Ámbito de realización de conización

Se ha realizado un estudio de dos grupos de pacientes en función del ámbito de realización de la conización. Un grupo está constituido por mujeres a las que se les ha realizado la conización en el quirófano bajo sedación, siendo estas un total de 148, de las cuales, 131 (88.5%), han presentado un margen endocervical libre de lesión y 17 (11.5%), han presentado un margen afecto.

De las pacientes a las que se les realiza la conización en consulta bajo anestesia locoregional, 186 (90.7%), han tenido un margen endocervical libre y 19 (9.3%) un margen endocervical afecto, siendo estos datos similares a los encontrados en el otro grupo de estudio.

5.4.1.7 Paridad

En el estudio de las pacientes en función de si han presentado ≥ 1 parto antes de la conización y su asociación con margen endocervical afecto, en nuestro estudio, los resultados son, que, de las 118 pacientes nulíparas, 115 (97.5%), han tenido un margen endocervical libre, mientras que 3 (2.5%), han presentado un margen afecto.

Respecto a las 235 mujeres multíparas de nuestra muestra, 202 que representan un 86%, han tenido un margen endocervical negativo, mientras que 33 (14%), han tenido un margen endocervical positivo.

En la Figura 39, se muestran los resultados arriba expuestos:

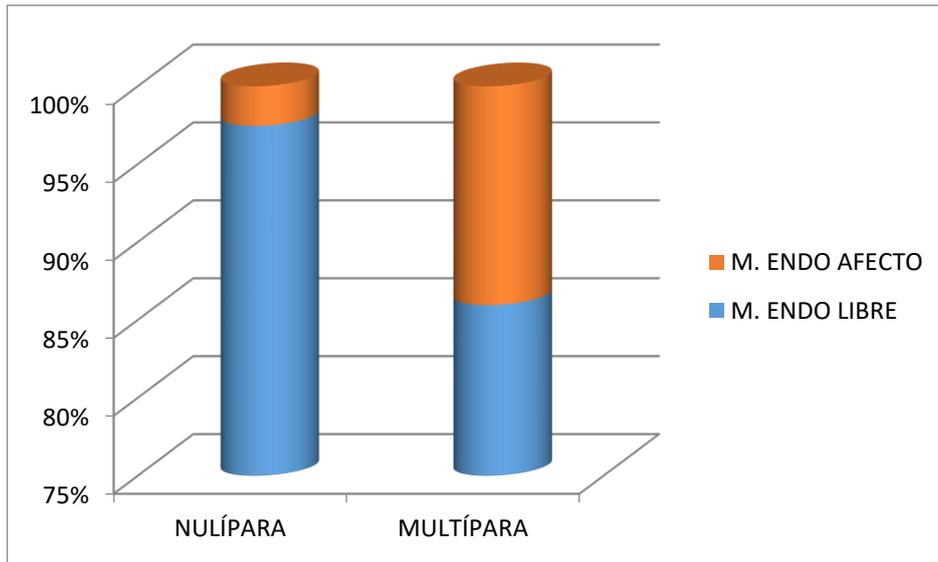


Figura 39: Margen endocervical afecto y paridad

5.4.1.8 Profundidad

En el estudio sobre la profundidad como factor de riesgo para presentar un margen endocervical afecto, encontramos que de las 154 pacientes a las que se les hizo una conización con profundidad ≤ 10 mm, 139, lo que supone un 90.3%, no presentaron margen endocervical afecto, frente a 15 (9.7%), que si lo presentaron.

Entre las 199 pacientes con profundidad de conización >10 mm, 178 (89.4%) no tuvieron margen afecto, frente a 21 (10.6%) que si lo tuvieron.

5.4.2 Análisis de variables predictoras de margen endocervical afecto

En la Tabla 17, se muestran los resultados de las regresiones logísticas a nivel univariante y multivariante para determinar las variables con efecto estadísticamente significativo en el curso de un margen endocervical afecto:

| | MARGEN ENDOCERVICAL | | Logit univariante | | Logit multivariante | |
|--------------------|---------------------|------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | No afecto | Afecto | OR (IC 95%) | p-valor | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | | | |
| ≤ 35 | 166 (92,7) | 13 (7,3) | Ref. | | | |
| > 35 | 151 (86,8) | 23 (13,2) | 1,95 (0,95 - 3,98) | 0,068 | 1,41 (0,43 - 4,69) | 0,574 |
| MP | | | | | | |
| No | 286 (90,5) | 30 (9,5) | Ref. | | | |
| Sí | 31 (83,8) | 6 (16,2) | 1,85 (0,71 - 4,78) | 0,207 | 1,61 (0,41 - 6,29) | 0,49 |
| CUADRANTES | 2,23 (1,25) | 2,33 (1,2) | 1,07 (0,81 - 1,41) | 0,636 | 1,56 (0,96 - 2,52) | 0,071 |
| CIN | | | | | | |
| CIN1 | 94 (95,9) | 4 (4,1) | Ref. | | | |
| CIN2+ | 223 (87,5) | 32 (12,5) | 3,37 (1,16 - 9,80) | 0,026 | 4,14 (0,83 - 20,68) | 0,039 |
| HPV 16 | | | | | | |
| Negativa | 110 (92,4) | 9 (7,6) | Ref. | | | |
| Positiva | 92 (91,1) | 9 (8,9) | 1,20 (0,46 - 3,14) | 0,717 | 0,91 (0,32 - 2,58) | 0,861 |
| PROFUNDIDAD | | | | | | |
| ≤ 10 | 139 (90,3) | 15 (9,7) | Ref. | | | |
| > 10 | 178 (89,4) | 21 (10,6) | 1,09 (0,54 - 2,20) | 0,803 | 1,76 (0,52 - 5,98) | 0,366 |
| ÁMBITO | | | | | | |
| Quirófano | 131 (88,5) | 17 (11,5) | Ref. | | | |
| Consulta | 186 (90,7) | 19 (9,3) | 0,79 (0,39 - 1,57) | 0,498 | 0,74 (0,20 - 2,72) | 0,647 |
| PARIDAD | | | | | | |
| No | 115 (97,5) | 3 (2,5) | Ref. | | | |
| Sí | 202 (86) | 33 (14) | 6,26 (1,88 - 20,87) | 0,003 | 7,61 (0,93 - 62,42) | 0,011 |

Tabla 17. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un margen endocervical afecto. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza

A nivel univariante, el grado de CIN, mostró un efecto estadísticamente significativo ($p = 0,026$), ya que las pacientes con CIN 2+, tienen 3,37 veces más probabilidad de presentar margen endocervical afecto que quienes tiene CIN 1.

La paridad también resultó estadísticamente significativa, puesto que las pacientes que han tenido ≥ 1 parto antes de la conización, tienen 6,26 veces más probabilidad de presentar un margen endocervical afecto que las pacientes nulíparas.

A nivel multivariante, estas variables mantienen su efecto (las pacientes de CIN 2+ (OR = 4,144, $p = 0,039$) y las multíparas (OR = 7,61, $p = 0,011$), tienen más probabilidad de presentar el margen endocervical afecto.

La profundidad de la conización no resulta una variable estadísticamente significativa como factor de riesgo para presentar un margen endocervical afecto. Como podemos observar en la Tabla 17, no existe una asociación entre profundidad $\leq 10\text{mm}/ > 10\text{mm}$ y margen endocervical afecto.

Dado que la profundidad en los grupos de $\leq 10\text{mm}/ > 10\text{mm}$ no resulta significativa, para determinar la capacidad discriminativa de la profundidad en la predicción de un margen endocervical afecto, se calcularon las curvas ROC en cada uno de los grupos de CIN (CIN 1 persistente y CIN 2+), para establecer un valor a partir del cual se puede clasificar a una paciente con riesgo de presentar un margen endocervical afecto, valorando la capacidad discriminativa de la variable profundidad mediante el valor del área bajo la curva. En la tabla 18, se muestran los resultados, en la que se observa que la profundidad no presenta un valor óptimo con capacidad para discriminar en ninguno de los grupos de CIN, ya que los valores de las áreas están alrededor del 0,5 y no resultaron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

| CIN | Área (IC) | <i>p</i> -valor |
|--------|-----------------------|-----------------|
| CIN 1 | 0,261 (0,025 - 0,496) | 0,106 |
| CIN 2+ | 0,443 (0,347 - 0,539) | 0,298 |

Tabla 18. Curvas ROC de margen endocervical y profundidad

5.5 ANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS EN GESTACIONES TRAS CONIZACIÓN

5.5.1 Análisis descriptivo de eventos adversos en gestación tras conización

En la Figura 40, se muestra la distribución de pacientes según la ocurrencia o no de algún evento adverso durante la gestación posterior a conización cervical. Se observa que el 54,8% de las pacientes con antecedente de conización, tuvo algún evento adverso obstétrico. Entre los eventos adversos estudiados se encuentran: aborto (pérdida gestacional \leq 22 semanas), finalización de la gestación mediante cesárea, bajo peso al nacimiento (entendiéndose por bajo peso $p \leq 10$), prematuro (nacimiento $<$ 37 semanas).

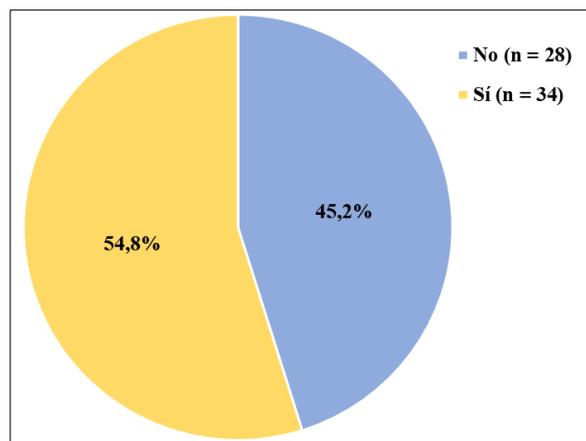


Figura 40. Distribución de pacientes según presencia de evento obstétrico adverso.

Tal y como se muestra la Figura 41, nuestra muestra consta de un total de 62 embarazos tras conización, de los cuales, encontramos un total de 5 abortos (8.1%), 19 finalizaciones de gestación mediante cesárea (30.6%), 8 prematuros (12.9%), 16 bajo peso (25.8%) y si unificamos el grupo de los prematuros y el bajo peso, obtenemos 20 casos, que constituyen un 34.5% del total de casos.

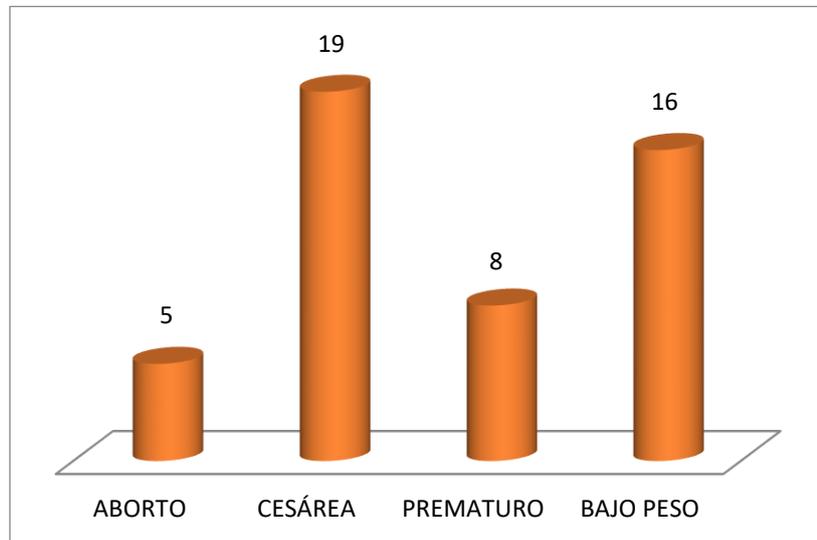


Figura 41: Eventos adversos en gestaciones tras conización.

Por su tipología, en la Tabla 19, se muestra el descriptivo de la ocurrencia o no de los eventos adversos manifestados en las pacientes.

| | n | % |
|------------------------------|----|------|
| PREMATURO Y BAJO PESO | | |
| No | 38 | 65,5 |
| Sí | 20 | 34,5 |
| ABORTO | | |
| No | 57 | 91,9 |
| Sí | 5 | 8,1 |
| CESÁREA | | |
| No | 43 | 69,4 |
| Sí | 19 | 30,6 |
| PREMATURO | | |
| No | 54 | 87,1 |
| Sí | 8 | 12,9 |
| BAJO PESO | | |
| No | 46 | 74,2 |
| Sí | 16 | 25,8 |

Tabla 19. Eventos obstétricos adversos según tipología

5.5.2 Estudio de variables implicadas en eventos adversos obstétricos

A continuación, se muestran los resultados de las regresiones logísticas realizadas a nivel univariante, para determinar el efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un evento adverso en general, así como para cada uno de los tipos de eventos presentados.

En la Tabla 20, se muestra el descriptivo de las variables demográficas y clínicas según la presencia o ausencia de un evento adverso, así como los resultados de las regresiones logísticas univariantes realizadas. Las variables estudiadas en cuanto a eventos adversos obstétricos han sido la prematuridad, bajo peso al nacimiento, haber presentado abortos tras la conización y la finalización de la gestación mediante cesárea. Los resultados evidenciaron que ninguna de las variables mostró un efecto significativo en el curso de un evento adverso y, por tanto, ninguna de ellas aumenta o disminuye la probabilidad de tener un evento adverso. En nuestra muestra, la profundidad de la conización no muestra un efecto significativo para presentar alguno de los eventos adversos estudiados en nuestro estudio.

| | Evento adverso | | Univariante | |
|----------------------------|----------------|-------------|--------------------|---------|
| | No | Sí | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | |
| ≤ 35 | 24 (44,4) | 30 (55,6) | Ref. | |
| > 35 | 4 (50) | 4 (50) | 0,80 (0,18 - 3,54) | 0,769 |
| MARGEN ENDOCERVICAL | | | | |
| No afecto | 23 (41,8) | 32 (58,2) | Ref. | |
| Afecto | 5 (83,3) | 1 (16,7) | 0,14 (0,02 - 1,31) | 0,086 |
| CUADRANTES | 2,18 (1,22) | 2,06 (1,37) | 0,93 (0,63 - 1,37) | 0,715 |
| PROFUNDIDAD | | | | |
| ≤ 10 | 13 (43,3) | 17 (56,7) | Ref. | |
| > 10 | 14 (46,7) | 16 (53,3) | 0,87 (0,32 - 2,42) | 0,795 |
| VPH 16 | | | | |
| Negativa | 6 (42,9) | 8 (57,1) | Ref. | |
| Positiva | 8 (47,1) | 9 (52,9) | 0,84 (0,20 - 3,50) | 0,815 |
| ÁMBITO | | | | |
| Quirófano | 16 (47,1) | 18 (52,9) | 0,84 (0,31 - 2,31) | 0,741 |
| Consulta | 12 (42,9) | 16 (57,1) | Ref. | |

Tabla 20. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un evento obstétrico adverso.

OR: odds ratio. IC: intervalo confianza

5.5.3 Análisis de prematuridad y bajo peso

Para el evento nacimiento prematuro y con bajo peso, los resultados evidenciaron que ninguna de las variables tiene un efecto estadísticamente significativo y, por tanto, ninguna de ellas aumenta o disminuye la probabilidad de tener un recién nacido prematuro y con bajo peso. En la Tabla 21, se muestra el descriptivo de las variables demográficas y clínicas según la presencia o ausencia de un evento adverso, así como los resultados de las regresiones logísticas univariantes realizadas.

| | PREMATURO Y BAJO PESO | | Univariante | |
|----------------------------|-----------------------|-------------|---------------------|---------|
| | No | Sí | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | |
| ≤ 35 | 35 (67,3) | 17 (32,7) | Ref. | |
| > 35 | 3 (50) | 3 (50) | 2,06 (0,38 - 11,29) | 0,406 |
| MARGEN ENDOCERVICAL | | | | |
| No afecto | 33 (63,5) | 19 (36,5) | NR | |
| Afecto | 5 (100) | | | |
| CUADRANTES | 2,18 (1,33) | 2,05 (1,36) | 0,93 (0,61 - 1,40) | 0,713 |
| PROFUNDIDAD | | | | |
| ≤ 10 | 19 (67,9) | 9 (32,1) | Ref. | |
| > 10 | 18 (64,3) | 10 (35,7) | 1,17 (0,39 - 3,55) | 0,778 |
| VPH 16 | | | | |
| Negativa | 10 (76,9) | 3 (23,1) | Ref. | |
| Positiva | 9 (56,3) | 7 (43,8) | 2,59 (0,51 - 13,17) | 0,251 |
| ÁMBITO | | | | |
| Quirófano | 19 (59,4) | 13 (40,6) | 1,86 (0,61 - 5,68) | 0,278 |
| Consulta | 19 (73,1) | 7 (26,9) | Ref. | |

Tabla 21. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un parto prematuro y/o con bajo peso. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. NR: no realizable

5.5.4 Análisis de Abortos

En la Tabla 22, se muestra el descriptivo de las variables demográficas y clínicas según el evento aborto, así como los resultados de las regresiones logísticas univariantes realizadas. Los resultados evidenciaron que ninguna de las variables tiene un efecto estadísticamente significativo y, por tanto, ninguna de ellas aumenta o disminuye la probabilidad de aborto.

| | ABORTO | | Univariante | |
|----------------------------|-------------|------------|---------------------|---------|
| | No | Sí | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | |
| ≤ 35 | 50 (92,6) | 4 (7,4) | Ref. | |
| > 35 | 7 (87,5) | 1 (12,5) | 1,79 (0,17 - 18,35) | 0,626 |
| MARGEN ENDOCERVICAL | | | | |
| No afecto | 50 (90,9) | 5 (9,1) | NR | |
| Afecto | 6 (100) | | | |
| CUADRANTES | 2,11 (1,26) | 2,2 (1,79) | 1,06 (0,52 - 2,15) | 0,874 |
| PROFUNDIDAD | | | | |
| ≤ 10 | 28 (93,3) | 2 (6,7) | Ref. | |
| > 10 | 27 (90) | 3 (10) | 1,56 (0,24 - 10,05) | 0,643 |
| VPH 16 | | | | |
| Negativa | 11 (78,6) | 3 (21,4) | Ref. | |
| Positiva | 16 (94,1) | 1 (5,9) | 0,23 (0,02 - 2,50) | 0,227 |
| ÁMBITO | | | | |
| Quirófono | 31 (91,2) | 3 (8,8) | 1,26 (0,20 - 8,11) | 0,809 |
| Consulta | 26 (92,9) | 2 (7,1) | Ref. | |

Tabla 22. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un aborto. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. NR: no realizable

5.5.5 Análisis de cesáreas

Para el curso de una cesárea, los resultados evidenciaron que ninguna de las variables presentó un efecto estadísticamente significativo y, por tanto, ninguna de ellas aumenta o disminuye la probabilidad de la realización de una cesárea. En la Tabla 23, se muestra el descriptivo de las variables demográficas y clínicas según la realización de cesárea, así como los resultados de las regresiones logísticas univariantes realizadas.

| | CESÁREA | | Univariante | |
|----------------------------|-------------|-------------|--------------------|---------|
| | No | Sí | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | |
| ≤ 35 | 36 (66,7) | 18 (33,3) | Ref. | |
| > 35 | 7 (87,5) | 1 (12,5) | 0,29 (0,03 - 2,50) | 0,258 |
| MARGEN ENDOCERVICAL | | | | |
| No afecto | 37 (67,3) | 18 (32,7) | Ref. | |
| Afecto | 5 (83,3) | 1 (16,7) | 0,41 (0,05 - 3,78) | 0,433 |
| CUADRANTES | 2,33 (1,27) | 1,63 (1,26) | 0,63 (0,40 - 1,01) | 0,057 |
| PROFUNDIDAD | | | | |
| ≤ 10 | 19 (63,3) | 11 (36,7) | Ref. | |
| > 10 | 22 (73,3) | 8 (26,7) | 0,63 (0,21 - 1,88) | 0,407 |
| VPH 16 | | | | |
| Negativa | 9 (64,3) | 5 (35,7) | Ref. | |
| Positiva | 13 (76,5) | 4 (23,5) | 0,55 (0,12 - 2,65) | 0,459 |
| ÁMBITO | | | | |
| Quirófano | 25 (73,5) | 9 (26,5) | 0,65 (0,22 - 1,92) | 0,433 |
| Consulta | 18 (64,3) | 10 (35,7) | Ref. | |

Tabla 23. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de una cesárea. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza.

5.5.6 Análisis de bajo peso

En el hecho de un bajo peso al nacimiento, los resultados evidenciaron que ninguna de las variables relevó un efecto estadísticamente significativo y, por tanto, ninguna variable aumenta o disminuye la probabilidad de un recién nacido con bajo peso al nacer. En la Tabla 24, se muestra el descriptivo de las variables demográficas y clínicas según la presencia o ausencia de un evento adverso, así como los resultados de las regresiones logísticas univariantes realizadas.

| | BAJO PESO | | Univariante | |
|----------------------------|-------------|------------|--------------------|---------|
| | No | Sí | OR (IC 95%) | p-valor |
| EDAD | | | | |
| ≤ 35 | 41 (75,9) | 13 (24,1) | Ref. | |
| > 35 | 5 (62,5) | 3 (37,5) | 1,89 (0,40 - 9,02) | 0,423 |
| MARGEN ENDOCERVICAL | | | | |
| No afecto | 40 (72,7) | 15 (27,3) | NR | |
| Afecto | 6 (100) | | | |
| CUADRANTES | 2,11 (1,23) | 2,12 (1,5) | 1,01 (0,65 - 1,57) | 0,965 |
| PROFUNDIDAD | | | | |
| ≤ 10 | 23 (76,7) | 7 (23,3) | Ref. | |
| > 10 | 22 (73,3) | 8 (26,7) | 1,20 (0,37 - 3,85) | 0,766 |
| VPH 16 | | | | |
| Negativa | 13 (92,9) | 1 (7,1) | Ref. | |
| Positiva | 11 (64,7) | 6 (35,3) | 7,09 (0,74- 68,24) | 0,09 |
| ÁMBITO | | | | |
| Quirófano | 24 (70,6) | 10 (29,4) | 1,53 (0,48 - 4,90) | 0,476 |
| Consulta | 22 (78,6) | 6 (21,4) | Ref. | |

Tabla 24. Efecto de las variables demográficas y clínicas en el curso de un parto con bajo peso. OR: odds ratio. IC: intervalo confianza. NR: no realizable

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

6.1 DESCRIPTIVO DE PERSISTENCIA DE CIN Y VPH EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ POR CIN I PERSISTENTE Y CIN2+

6.1.1 Análisis descriptivo de persistencia de CIN a los 6 y 12-18 meses

En el presente estudio, de las 357 conizaciones incluidas en el estudio, 347 hicieron un control citológico a los 6 meses; se encontró un porcentaje de persistencia de lesión del 22,8%, siendo 268 las pacientes que presentan una citología negativa, lo cual constituye un 77,2%. Estos datos son similares a los descritos por (Palmer et al., 2015), que describe encontrar ausencia de alteración citológica en el 80% de sus pacientes a los 6 meses de seguimiento.

En el grupo de 12-18 meses de seguimiento, encontramos un porcentaje de citologías patológicas del 11,7%, siendo este dato menor que el descrito por Chikazawa et al (2016) , que reportan persistencias del 17,9%, a pesar de que en este estudio, el periodo de seguimiento se alarga hasta los 24 meses. Lo mismo ocurre con otro estudio de 2015, que con un periodo de seguimiento medio de 28 meses, describe una persistencia/recurrencia del 15,2% (Heineman, Mancini, & Villeret, 2015). Los resultados de nuestro trabajo acerca de persistencia, también son menores que los descritos por Serati et al (2012), que tras una mediana de 26,7 meses de seguimiento, describen una persistencia del 22,7%. Los resultados publicados por Ang et al. (2011), son equiparables a los nuestros, puesto que describen una recurrencia de 11,2% en un periodo de seguimiento de 77 meses de mediana, sin embargo, Ang et al., (2011), a diferencia de nuestro trabajo, describe como recurrencia únicamente las citologías de H-SIL.

6.1.2 Análisis descriptivo de persistencia de VPH a los 6 y 12-18 meses

Respecto a la persistencia de VPH de forma global, teniendo en cuenta genotipos de alto y bajo riesgo, en nuestro estudio, encontramos un 30,1% de persistencia a los 6 meses, que es mayor que el 21% que describe Hoffman et al.,

(2017) y también mayor que la descrita por Sarian et al., (2004), el cual describe una persistencia a los 3-6 meses del 20%.

En el grupo de 12-18 meses, el porcentaje de persistencia de nuestro trabajo, es del 25,1%, en comparación con el 15% a los 12 meses y el 10% a los 24 meses de Hoffman et al., (2017). Sin embargo, Pirtea et al, (2016), describe una persistencia del 40,9% a los 6 meses, que es ostensiblemente mayor que la encontrada en nuestro estudio, pero su índice de aclaramiento es mayor, puesto que publican un 20% de infección persistente a los 12 meses y un 11,8% a los 18 meses. El estudio anteriormente mencionado de Sarian et al, describe persistencia de VPH del 22% a los 7-17 meses, coincidiendo con nuestros hallazgos.

Si tenemos en cuenta solamente los genotipos de alto riesgo, en nuestro estudio, tenemos un 21,23% de infección persistente a los 6 meses y un 20,85% de infección persistente en el grupo de los 12-18 meses, en comparación con el metaanálisis de Hoffman et al., (2017), que tras analizar 42 estudios que englobaban aproximadamente 6.000 mujeres, describe un 22% de infección persistente por VPH-AR a los 6 meses, un 31% a los 12 meses y un 32% a los 18 meses. Nuestros datos, por tanto, son similares a los 6 meses, pero presentamos un mayor aclaramiento en el grupo 12-18 meses, respecto a los datos de Hoffman et al., (2017). Yu, Han, & Yu, (2017), describe una persistencia de VPH-AR del 37% a los 6 meses, siendo estos datos ostensiblemente mayores que los de nuestro estudio. Un trabajo publicado anteriormente, en 2008, analiza la persistencia de VPH-AR a los 3-6 meses postconización, encontrando diferencias en cuanto a la persistencia en función de la carga viral; sus datos son de un 19,8% de persistencia en cargas virales ≥ 100 RLU/PC, que se aproximarían a nuestros resultados, sin embargo describen un 10% de persistencia cuando nos encontramos ante cargas virales < 100 RLU/PC (J. Park et al., 2008).

6.2 ANÁLISIS DE VARIABLES IMPLICADAS EN LA PERSISTENCIA DE CIN Y DE VPH POSTCONIZACIÓN

En nuestro trabajo de investigación se ha realizado un análisis por separado de las pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente y por CIN 2+, tal y como queda expuesto en el apartado de Resultados.

Sin embargo, dado que la gran mayoría de estudios analiza los resultados de persistencia de CIN y VPH tras tratamiento escisional en pacientes con diagnóstico de CIN 1+CIN 2+CIN 3 o bien diagnóstico de CIN 2+, no encontrando estudios que analicen aisladamente las pacientes con CIN 1 persistente, para la discusión de nuestros resultados, convenimos en aunar ambos grupos de diagnósticos.

6.2.1 Influencia de la edad en la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH

6.2.1.1 Persistencia de CIN

La edad, ha sido una variable constantemente estudiada como posible factor de riesgo para persistencia/recurrencia lesional postconización. Este hecho, ha sido atribuido a que las pacientes de mayor edad, pueden llevar un mayor tiempo de evolución de la lesión precursora sin tratamiento y en el momento de realizar el tratamiento, se trate de una lesión multifocal, más extensa (Kalogirou et al., 1996).

En nuestro estudio y basándonos en múltiples trabajos (Ang et al., 2011; Ayhan et al., 2016; Zhu et al., 2015), analizamos dos grupos de edad (≤ 35 años/ >35 años), para analizar la asociación entre ésta y la persistencia/recurrencia lesional. En los resultados de nuestro trabajo, la edad no mostró un efecto estadísticamente significativo en la citología positiva a los 6 meses ni en el grupo de 12-18 meses, tanto a nivel univariante como multivariante. Estos resultados, coinciden con los encontrados en otros estudios como el de Ang et al., (2011), en el cual, se estudian más de 1000 mujeres y describen que no hay aumentos significativos en el riesgo de enfermedad de alto grado posterior al tratamiento en mujeres mayores de 35 años.

También Ayhan et al., (2016), en los resultados obtenidos de su estudio, coincide con estos hallazgos, estudiando riesgo de persistencia/recurrencia en ≥ 35 años y no encontrando aumento del riesgo en este grupo de mujeres. Anteriormente a este trabajo, hay varios trabajos que tampoco encuentran la edad como factor de riesgo para la persistencia de CIN (Costa et al., 2002; Malapati, Chaparala, & Cejtin, 2011; Nam et al., 2009).

En otros trabajos que analizan la persistencia en los mismos grupos etarios, sí encuentran aumento de persistencia de CIN tras conización, como es el caso de Fu et al., (2015), que describe mayor persistencia en mujeres ≥ 35 años. En esta línea, Zhu et al., (2015), estudia la persistencia de H-SIL en mujeres ≥ 35 años y describe un 3% de persistencia de H-SIL en mujeres menores de 35 años, frente a un 25% en mujeres ≥ 35 años.

Sin embargo, hay otros trabajos que analizan la variable edad y encuentran una asociación de la edad con la persistencia/recurrencia lesional, pero utilizan otros grupos de mayor edad. Así, Chikazawa et al., (2016), describe este aumento de riesgo en mujeres > 40 años, al igual que el trabajo publicado por Moore et al., (1995). C. Lu et al., (2006), encuentra también la edad como factor predictor de enfermedad residual, siendo en este caso, las mujeres ≥ 50 años las que presentan un riesgo más alto.

6.2.1.2 *Persistencia VPH*

El papel de la edad en la persistencia de VPH es controvertido. En nuestro estudio de las pacientes que han sido sometidas a conización por CIN2+, a los 6 meses de la conización, encontramos un 34 % de VPH positivo en el grupo de edad ≤ 35 años, frente a un 31,7% en el grupo > 35 años, con una $p= 0,935$ en el análisis multivariante; a los 12-18 meses, un 24,7% de VPH positivo en el grupo de edad ≤ 35 años, frente a un 21,9% en el grupo de > 35 años, con un $p= 0,693$ en el análisis multivariante, no encontrando por tanto la edad, como un factor de riesgo con efecto estadísticamente significativo para la persistencia de infección por VPH. Coincidiendo con nuestros resultados, el trabajo de 2009 de Nam et al., (2009), no describe la edad como un factor de riesgo para la persistencia de la infección por VPH tras LLETZ. Previamente, en 2003, Dalstein et al., (2003), en su trabajo, tampoco encuentran dicha asociación.

Tal y como se ha señalado anteriormente, en nuestro estudio, al igual que Costa et al., (2003) y Sarian et al., (2004), estudiamos la persistencia de VPH dividiendo la muestra en dos grupos etarios: ≤ 35 años vs > 35 años; mientras que los estudios arriba señalados, encuentran mayor persistencia de VPH tras conización a partir de 35 años, nosotros no encontramos que la edad sea una variable que influye en la persistencia de la infección por VPH tras la conización.

Un estudio reciente de 2017, describe la edad como un factor de riesgo para persistencia de VPH tras LLETZ (Yu et al., 2017), al contrario de lo encontrado en nuestro estudio.

6.2.2 Influencia de la menopausia en la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH

6.2.2.1 Persistencia de CIN

En nuestro análisis, la menopausia, no tiene un efecto estadísticamente significativo con la persistencia/recurrencia de lesión precursora tras LLETZ, obteniendo una $p=0,868$ a los 6 meses de la conización y de 0,3 en el grupo de los 12-18 meses tras conización. Existen múltiples trabajos que coinciden con nuestros resultados (Ayhan et al., 2016; J. Park et al., 2007; Tasci et al., 2015). Öz et al., (2016), sin embargo, si describe el estado menopáusico como un factor predictor de enfermedad residual en contraposición a lo descrito en nuestro trabajo.

6.2.2.2 Persistencia de VPH

En nuestro trabajo, un 31% de las pacientes no menopáusicas presentan VPH positivo a los 6 meses de la conización, frente a un 52,9% de las menopáusicas ($p 0,402$). Sin embargo, en el grupo de 12-18 meses post-conización, el 21,4% de las pacientes no menopáusicas presentan persistencia de la infección por VPH, frente al 45,5% de las pacientes con menopausia ($p 0,04$), teniendo una significación estadística los resultados en este grupo de 12-18 meses.

Pero nuestros resultados no han podido ser comparados con otros trabajos, puesto que, en la bibliografía revisada, no se han encontrado datos acerca de la posible influencia del estado menopáusico con la persistencia de infección por VPH.

6.2.3 Influencia de la afectación del margen endocervical en la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH

6.2.3.1 Persistencia de CIN

En la literatura, se describe una tasa de márgenes afectados por enfermedad tras LLETZ por H-SIL, de un 5,7- 19%. (J. Park et al., 2007).

Se ha determinado que aproximadamente un 10-20% de los casos, es imposible determinar la integridad o no de los márgenes, debido al daño térmico causado (Venegas-Rodríguez et al., 2017) y aunque el estado de los márgenes quirúrgicos se reconoce como un predictor de fracaso del tratamiento, no obstante, se considera inapropiado como método de vigilancia, porque existe un número significativo de pacientes con márgenes libres de lesión que desarrollaron enfermedad recurrente y pacientes con márgenes afectados que se curaron espontáneamente sin necesidad de un segundo tratamiento (Leguevaque et al., 2011). Actualmente no existe consenso para el seguimiento de las pacientes con márgenes afectados.

En nuestro estudio, el margen endocervical mostró un efecto significativo de forma que, tener el margen endocervical afecto aumenta la probabilidad de presentar una citología positiva a los 6 meses (OR = 6,02, $p = 0,003$). Por tanto, encontramos una relación estadísticamente significativa entre la afectación del margen endocervical y la citología patológica a los 6 meses post-tratamiento, incrementándose tres veces el riesgo. Estos hallazgos coinciden con los descritos en otros estudios que definen la afectación del margen endocervical como un factor de riesgo independiente para persistencia de CIN tras conización (Malapati et al., 2011; J. Park et al., 2007; Ramchandani et al., 2007).

En nuestro trabajo, realizamos un estudio por separado de las pacientes sometidas a LLETZ por CIN 1 persistente y aquellas sometidas a LLETZ por CIN2+, encontrando este efecto significativo del margen endocervical afecto, solamente en el grupo de las pacientes con CIN 2+. En este grupo de pacientes, a los 6 meses post-conización, encontramos un 16,8% de citologías alteradas cuando el margen endocervical no está afecto, frente a un 43,3% si el margen endocervical está afecto ($p= 0,03$). Coincidiendo con nuestros resultados, hay numerosos autores que también identifican la afectación del margen endocervical como factor de riesgo independiente para persistencia de CIN tras LLETZ, pero que en

sus estudios, incluyen únicamente conizaciones realizadas por CIN 2+ (Chikazawa et al., 2016; Cho, Kim, Hong No, & Kim, 2012). También Leveque et al., Lu et al. y Oliveira et al., estudian solamente las pacientes con CIN 2+ sometidas a conización, encontrando el margen endocervical como un predictor de enfermedad residual. Estos mismos resultados son los encontrados en dos recientes estudios de 2019 (L. Chen et al., 2019; Demarquet et al., 2019)

Esta clara asociación entre afectación del margen endocervical y enfermedad residual, puede ser debido a que las neoplasias intraepiteliales de alto grado, suelen afectar al canal endocervical, con la correspondiente dificultad para su exéresis (Kurman et al., 2011).

Sin embargo, en contraposición a nuestros resultados, otros estudios no encuentran la afectación del margen endocervical como un factor de riesgo para enfermedad residual. En 1995, Moore et al., 1995, en sus datos, no define el margen endocervical como factor predictor para presentar una persistencia/recurrencia de CIN tras tratamiento escisional, aunque en este caso, se estudian conizaciones realizadas únicamente con bisturí frío. Posteriormente, los trabajos de O'Shea & Stockdale, (2014), Tasci et al., (2015) y Ayhan et al., (2016), tampoco encuentran dicha asociación.

Sin embargo, en el grupo de 12-18 meses post-conización, no observamos dicho efecto, presentando un 12,2% de alteración citológica si el margen está libre de enfermedad, frente a un 18,2% si el margen está afecto ($p=0,174$), con lo cual, no se identifica la afectación del margen endocervical como factor de riesgo de persistencia lesional. Este dato va a favor de la tendencia a la eliminación de la lesión con el tiempo, lo que explicaría la alta frecuencia de ausencia de CIN en pacientes a las que se les realiza una segunda cirugía por márgenes quirúrgicos afectados, lo cual se deba probablemente a una regresión de la lesión inducida por reacción inflamatoria postconización y a la cauterización que se realiza durante el acto quirúrgico (Ayhan et al., 2016).

Estos hallazgos pueden apoyar como apropiada, una actitud conservadora en las pacientes con margen endocervical afecto y deseo genésico no cumplido, con el objetivo de evitar la morbilidad asociada a las conizaciones.

6.2.3.2 *Persistencia VPH*

Respecto a la asociación de afectación del margen quirúrgico endocervical con la persistencia del VPH, existe también controversia, siendo los resultados publicados en la literatura analizada, discrepantes entre sí.

En nuestro estudio, hemos encontrado que, en el grupo de pacientes con seguimiento a los 6 meses de la conización, el margen endocervical afecto, mostró un efecto significativo, aumentando la probabilidad de presentar un VPH positivo (OR = 5,79, $p = 0,004$). Estos datos coinciden con la publicado por Costa et al., (2003).

Sin embargo, no se ha encontrado dicha asociación en el grupo de los 12-18 meses, no siendo la afectación del margen endocervical un factor de riesgo para persistencia de VPH a los 12-18 meses. Tampoco Sarian et al., (2004) en su trabajo, describe la afectación de márgenes como factor predictor de persistencia de VPH. Estos resultados coinciden con los publicados por Palmer et al., que concluyen que debería realizarse seguimiento durante 3 años tras el cono con co-test, para identificar si la escisión incompleta, sigue siendo uno de los factores más importantes en la recurrencia de la enfermedad, restando importancia al estado de los márgenes y centrando la importancia en el estado del VPH post-conización.

6.2.4 **Influencia del número de cuadrantes afectos con la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH**

6.2.4.1 *Persistencia de CIN*

Öz et al., (2016), encuentra diferencias significativas entre enfermedad residual y número de cuadrantes afectos, cuando tenemos igual o más de 3 cuadrantes , coincidiendo con los hallazgos que describe Tasci et al., (2015), que encuentra mayor persistencia de lesión de alto grado tras la conización, cuando hay afectos > 2 cuadrantes. También Ayhan et al., (2016) en su estudio, describe mayor índice de recurrencia cuando la lesión ocupa ≥ 2 cuadrantes.

Estos datos no coinciden con nuestros resultados, en que no se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre número de cuadrantes afectos y persistencia de CIN. Nuestros resultados, son similares a los descritos por Costa et al., (2002), que no describe en sus resultados, asociación entre el tamaño de la

lesión y la enfermedad residual postconización, al igual que los datos publicados en un estudio más reciente por Diaz, Aoyama, & Baquing, (2014).

6.2.4.2 *Persistencia VPH*

En el estudio de la persistencia de infección por VPH con respecto al número de cuadrantes afectos, no encontramos tampoco relación significativa, no pudiendo comparar nuestros resultados con otros estudios, pues no se ha encontrado bibliografía publicada al respecto.

6.2.5 **Influencia de la infección por VPH 16 con la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH**

6.2.5.1 *Persistencia de CIN*

Los resultados anteriormente expuestos, muestran el grupo de pacientes que presentan una infección previa a conización por VPH 16, a los 6 meses de la conización, muestran un 23,2% de alteraciones citológicas, frente al 28,1% que presentan infección por otro genotipo “no VPH 16” ($p= 0,414$). Del mismo modo, en el grupo de 12-18 meses, un 13,2% de las pacientes sin infección por VPH 16 presentan citología alterada, frente a un 13, 6% de las que presentan VPH 16 positivo ($p= 0,826$). En nuestro trabajo, por tanto, la infección por el genotipo VPH 16, no muestra un efecto estadísticamente significativo para persistencia de CIN. Estos hallazgos, coinciden con los descritos en un trabajo de 2015, en el que analiza si el riesgo de recurrencia de lesión, puede ir asociada a la infección por el genotipo 16, no encontrando esta asociación; sus resultados, sí encuentran asociación entre la persistencia de lesión precursora tras conización y la persistencia de VPH, pero no con la infección de ningún genotipo en concreto (Li et al., 2015).

Coincidiendo con los hallazgos de Li et al y con los resultados de nuestro estudio, Kudoh et al., (2016), publican un aumento de persistencia de CIN tras la conización en aquellas pacientes que presentan un genotipo de alto riesgo, pero tampoco encuentran diferencias estadísticamente significativas si este genotipo es el 16.

Existe controversia respecto a la implicación del VPH 16 en la persistencia de lesión precursora tras un tratamiento escisional, puesto que en contraposición a la bibliografía anteriormente expuesta y a nuestros hallazgos, un estudio de 1998, concluye que la presencia de VPH 16 y VPH 18, condicionan un mayor riesgo de recurrencia tras un tratamiento escisional (Mitchell et al., 1998) y posteriormente un estudio noruego en 2014, describe que un 94.8% de las recurrencias lesionales halladas en su estudio, están asociadas a persistencia por VPH y los genotipos 16 y 18, están implicadas en el 70.9% de todas ellas (Vintermyr et al., 2014). Posteriormente, en 2016, otro trabajo, también encuentra una significación estadística de la infección por el genotipo 16, con la recurrencia lesional (Wu, Jia, Luo, & Duan, 2016).

Recientemente, Jung et al., (2018), identifica la persistencia por VPH 16 como el factor de mayor riesgo para persistencia/recurrencia de CIN postconización.

6.2.5.2 *Persistencia VPH*

Hay múltiples estudios que si encuentran un mayor índice de persistencia de infección por VPH tras LLETZ, cuando el genotipo implicado es el VPH 16 (Heymans, Benoy, & Poppe, 2011; Nam et al., 2009), sin embargo, en nuestro estudio no encontramos la infección por VPH 16 como factor de riesgo para persistencia de infección. Los resultados de nuestro trabajo muestran a los 6 meses, que de 60 pacientes sin infección por VPH 16, 19 (31,7%) presentan infección persistente por VPH y de 79 con VPH 16 positivo, 21 (26,6%) presentan infección persistente, lo que supone una $p=0,512$. En el grupo de 12-18 meses, los resultados son similares, con una $p=0,431$.

En un estudio reciente en 2016, también se describe una mayor tasa de persistencia si el genotipo implicado es el 16, siendo sus datos los siguientes: 27,3% a los 6 meses, del 12,7% a los 12 meses y del 10% a los 18 meses (Pirtea et al., 2016). Este punto no ha sido ampliamente estudiado y se precisan más estudios para llegar a una conclusión al respecto, tal y como indica Pirtea et al.

Aunque nuestros resultados no apoyan el genotipo 16 como de un mayor riesgo para persistencia de VPH, los estudios que sí encuentran esta asociación sugieren, que probablemente, las pacientes con infección por VPH 16 sometidos a conización, deberían tener un seguimiento posterior más estrecho.

6.2.6 Influencia entre el ámbito de realización de la conización con la persistencia de lesión y persistencia de infección por VPH

6.2.6.1 Persistencia de CIN

En la revisión de la literatura realizada, no existen estudios que analicen los resultados de persistencia de CIN tras conización, en función de si la cirugía se realiza en ámbito de consulta ambulatoria con anestesia local o en ámbito quirúrgico con anestesia bajo sedación.

En nuestro trabajo, a los 6 meses de la conización, el 23,4% de las pacientes conizadas en quirófano presentan alteraciones citológicas, frente al 15,8% de las conizadas en consulta ($p=0,137$). En el grupo de 12-18 meses, el 14,6% de las intervenidas en quirófano, frente al 11% de las que han sido sometidas a conización en consulta ($p=0,83$). Por lo tanto, los resultados de nuestro estudio no identifican diferencias teniendo en cuenta los dos ámbitos de realización de la conización, lo cual aporta tranquilidad desde el punto de vista de seguridad oncológica que obtenemos realizando la conización en consulta, suponiendo esta una técnica más coste efectiva y con menos repercusión para la paciente.

Dada la escasez de estudios comparativos entre las dos opciones terapéuticas y los resultados respecto a recurrencia/persistencia lesional y de VPH, creemos que nuestro estudio supone una importante aportación en este sentido.

6.2.6.2 Persistencia VPH

En nuestro trabajo, cabe destacar que a las pacientes en las que se realiza la conización en consulta, se encuentra disminuido el riesgo de VPH en el control a los 6 meses, en el análisis univariante ($OR=0,95$, $p=0,05$), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante. Este efecto no se encuentra a los 12-18 meses.

En la revisión de la literatura realizada, no hemos encontrado ningún estudio que analice este parámetro, lo que supone una aportación de nuestro trabajo en este campo.

6.2.7 Influencia de la profundidad de la conización con la persistencia de CIN y persistencia de infección por VPH

6.2.7.1 Persistencia de CIN

En nuestro trabajo, se ha realizado un estudio de la persistencia de CIN, analizando el grupo de pacientes con profundidad de conización ≤ 10 mm frente al grupo de pacientes con profundidad de conización > 10 mm, no encontrando la profundidad como un factor de riesgo con significación estadística para la persistencia lesional postconización. Se puede observar en nuestros resultados, que a los 6 meses de la conización el 22,7% de las pacientes con conización ≤ 10 mm presentan alteración citológica frente al 18,2% de las que presentan profundidad > 10 mm. En el grupo de 12-18 meses, la persistencia/recurrencia lesional es del 11,3% y 13,8% respectivamente, no teniendo significación estadística la profundidad para la persistencia lesional.

En la revisión de la literatura realizada, encontramos que Moore et al., (1995), coincidiendo con nuestros hallazgos, tampoco encuentran una asociación entre la profundidad de la pieza quirúrgica de la conización con el riesgo de persistencia de lesión precursora postconización, pero en este trabajo, las conizaciones se han realizado mediante la técnica de bisturí frío, mientras que en nuestro estudio, se han realizado mediante LLETZ.

En un estudio posterior, C. Lu et al., (2006), describe resultados contradictorios, puesto que analizando persistencia de CIN postconización tras LLETZ, realiza 3 grupos en función de la profundidad de la pieza quirúrgica (≤ 10 mm, 11-15mm, ≥ 16 mm) y en un análisis mediante X^2 , sí encuentran la profundidad ≤ 10 mm como una variable con significación estadística para persistencia lesional, sin embargo, en un análisis multivariable logic, no encuentran esta asociación. Parece, por tanto, un estudio que confiere poca robustez estadística para poder determinar la profundidad como un factor de riesgo para persistencia de CIN.

O'Shea & Stockdale, (2014), también analiza la profundidad del tejido escindido mediante LLETZ y su relación con la persistencia de lesión. Describe que la profundidad media en las pacientes con citología normal post-LLETZ es de 11.12mm, mientras que la profundidad media de aquellas pacientes con citología de ASC-US y L-SIL es de 10.78 y de 9.73 si el resultado de la citología es de H-SIL,

no siendo estos datos estadísticamente significativos ($p > 0.15$). Son, por tanto, sus datos acordes a los encontrados en nuestro estudio, aunque de nuevo encontramos que no se detalla cómo se realiza la medición de la profundidad en este estudio.

En los últimos años, dada la evidencia cada vez más consistente en la relación de la profundidad de la conización con los eventos adversos en gestaciones posteriores a la escisión, está aumentando el interés por estudiar la posible asociación entre la profundidad y la enfermedad residual tras el tratamiento escisional. Pero a pesar del creciente aumento de trabajos a este respecto, aún es escasa la bibliografía y también es heterogénea en cuanto a metodología, lo que hace difícil realizar una extrapolación de los resultados. Existen pocos estudios que analicen la relación entre la profundidad de la pieza de conización y el riesgo de persistencia de displasia cervical tras el tratamiento escisional, tal y como hemos realizado en nuestro trabajo. Uno de estos trabajos, encuentra que la media de profundidad de los casos en los que sí existe enfermedad residual es de 16mm, mientras que la media de los casos en los que no hay enfermedad residual, es de 18mm (Tasci et al., 2015), pero en su trabajo no es posible conocer el método que se utiliza para medir la profundidad de la pieza quirúrgica, por lo que no puede ser comparado con el nuestro. Posteriormente, Öz et al., (2016) publica un trabajo que analiza la asociación entre persistencia de lesión precursora y tejido escindido, pero en este caso, lo hacen analizando el volumen de la pieza de conización y no la profundidad como se hace en nuestro estudio; también los resultados coinciden con los encontrados por nosotros, no hallando asociación entre volumen y persistencia de enfermedad.

En el mismo año que los trabajos anteriormente citados, Zhu et al., (2015), analiza la profundidad como un posible factor de riesgo para persistencia de H-SIL en mujeres sometidas a conización por H-SIL mediante LLETZ, no encontrando significación estadística, aunque la medición de la profundidad se realiza antes de fijar la pieza en formaldehído, siendo esta metodología diferente a la utilizada en nuestro trabajo, en que la medición se realiza tras la fijación.

Siguiendo en esta línea, también en 2015, se publica un trabajo que analiza las conizaciones guiadas por colposcopia y encuentran que las piezas de las conizaciones que han sido realizadas bajo visión colposcópica, son de menor diámetro y menor profundidad que las piezas de las conizaciones que no se

realizan bajo visión directa y no encuentran asociación entre el menor tamaño de la pieza y una mayor persistencia de CIN (Heineman et al., 2015). Estos datos coinciden también con los hallados en nuestro estudio, aunque en este trabajo tampoco se explica cómo se ha realizado la medición de la escisión quirúrgica.

Un estudio reciente, del año 2019, no encuentra tampoco una relación significativa desde el punto de vista estadístico entre la profundidad de la conización y la persistencia de lesión (Demarquet et al., 2019), aunque la metodología de medida difiere de la realizada en nuestro estudio, puesto que la medida se realiza inmediatamente después de la conización, antes de la fijación con formaldehído, no siendo, por tanto, comparable este estudio con el nuestro. También en 2019, otro estudio de Chen et al, analiza la cantidad de tejido escindido con el riesgo de persistencia de enfermedad tras LLETZ, pero en este caso, se mide circunferencia, anchura y longitud de la pieza quirúrgica. En este trabajo, tampoco encuentran asociación entre el tejido escindido y la persistencia de la lesión a los 6 meses del tratamiento escisional (L. Chen et al., 2019).

En contraposición a los hallazgos encontrados en la bibliografía expuesta anteriormente que coinciden con los hallados en nuestro estudio, hay un trabajo de Kietpeerakool, Srisomboon, & Ratchusiri, (2006), que analiza la longitud de la conización y encuentra asociación entre una longitud <10mm y un aumento de enfermedad residual. Pero estos datos no pueden ser comparables a los nuestros, puesto que, en este estudio, se analiza la longitud de la pieza y en nuestro trabajo se analiza la profundidad.

Como se ha podido comprobar, resulta difícil llegar a unas conclusiones respecto a la influencia de la profundidad en la persistencia lesional tras conización, puesto que, por una parte, existe una escasez de estudios a este respecto y los que hay son poco uniformes en cuanto a metodología. En la mayor parte de trabajos publicados, no se especifica cómo se ha realizado la medición de la profundidad, tampoco se aclara en la mayoría de trabajos si la medición se realiza antes o después de la fijación de la pieza, lo que puede dar lugar a medidas dispares y, por último, no todos los trabajos miden profundidad, sino que algunos miden volumen o longitud.

6.2.7.2 Persistencia de VPH

En nuestro estudio, a los 6 meses de la conización, la persistencia de VPH es de un 33,8% en las pacientes con conizaciones de profundidad $\leq 10\text{mm}$ y de un 32,3% si la profundidad es $> 10\text{mm}$ ($p=0,675$). En el subgrupo de 12-18 meses, encontramos una $p= 0,938$, no habiendo obtenido asociación entre la profundidad de la conización y el riesgo de persistencia de VPH. Estos resultados están en contraposición por los descritos en un trabajo de 2014. Baser et al., (2014), analiza dos grupos de pacientes en función de profundidad $< 15\text{mm}$ vs $\geq 15\text{mm}$, encontrando que la profundidad media de las pacientes que no presentan persistencia de VPH es de $13,9\pm 4,1\text{mm}$, mientras que la profundidad media cuando sí se encuentra una persistencia de infección por VPH es de $18,4\pm 4,2\text{mm}$, lo cual tiene una significación estadística ($p< 0,001$). Pero a diferencia de nuestro estudio, Baser et al (2014), analizan una muestra de pacientes sometidas a conización cervical con bisturí frío.

En la revisión de la bibliografía realizada, solamente se ha encontrado este estudio que analiza el riesgo de persistencia de VPH en función de la profundidad de la escisión, siendo por tanto nuestro estudio novedoso en la aportación que realiza a este respecto.

6.3 ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON MARGEN ENDOCERVICAL AFECTO

6.3.1 Análisis descriptivo de pacientes con margen endocervical afecto

La tasa de márgenes quirúrgicos afectados por CIN tras el tratamiento escisional, ofrece cifras muy discordantes en la literatura actual: 7.2%-42.5% (Leguevaque et al., 2011; Mohamed-Noor et al., 1997). Si se considera el margen endocervical, independientemente de la afectación del margen exocervical, la tasa de positividad es de aproximadamente el 10%, según lo publicado por Kliemann et al., en 2012. Los datos de Kliemann coinciden con nuestra tasa de margen endocervical afecto, que es del 10.19%.

Para realizar una comparación de nuestros resultados, se ha realizado una exhaustiva revisión de la bibliografía, habiendo encontrado una escasez

importante de trabajos que estudien los factores implicados en presentar márgenes quirúrgicos afectados por CIN tras realizar un tratamiento escisional.

Asímismo, de los pocos artículos encontrados, la comparación se hace difícil, puesto que las variables estudiadas difieren y también los tratamientos escisionales utilizados (LLETZ, conización con bisturí frío...)

6.3.2 Influencia de la edad en presentar un margen endocervical afecto

En nuestro estudio, tras comparar los resultados en el grupo de ≤ 35 años/ > 35 años, la edad no es una variable que tenga un efecto estadísticamente significativo como factor de riesgo para presentar un margen endocervical afecto. De las pacientes ≤ 35 años, un 7,3% presentan un margen endocervical afecto, frente a un 13,2 del grupo de edad > 35 años ($p= 0,574$). Estos datos coinciden con los publicados por otros trabajos recientes, que tampoco encuentra la edad como un factor de riesgo para tener un margen endocervical afecto (Kliemann et al., 2012; Liss, Alston, Krull, & Mazzoni, 2017).

En contraposición a lo encontrado en nuestros datos, Costa et al., (2009) y Bae et al., (2013), sí describen la edad como un factor de riesgo para presentar un margen endocervical afecto. Del mismo modo, coincidiendo con los hallazgos de Bae et al., (2013) y no coincidiendo con los nuestros, un estudio de 2016, encuentra la edad como el único factor predictor preoperatorio de presentar un margen endocervical afecto. Este estudio, describe un mayor riesgo de afectación del margen endocervical en mujeres ≥ 39 años. Esto puede ser explicado, porque con la edad, se produce una inversión de la ZT que dificulta su exéresis (Chikazawa et al., 2016). Tillmanns, Falkner, Engle, & Wan, (2006), dividen su muestra para el estudio en mujeres ≤ 35 años y > 35 años, tal y como realizamos en nuestro trabajo, describiendo un riesgo aumentado de márgenes afectados en mujeres ≥ 35 años.

6.3.3 Influencia de la menopausia en presentar un margen endocervical afecto

Un trabajo publicado en 2009, encuentra como único factor predictor para tener un margen endocervical afecto, ser menopáusica (Y. Chen, Lu, Wan, Lv, &

Xie, 2009), coincidiendo con los descritos también por H. Lu et al., (2009) y Kietpeerakool et al., (2006).

Estos hallazgos no coinciden con los resultados de nuestro trabajo, que tras analizar 316 mujeres sin menopausia y 30 con menopausia, de las cuales el 9,5% y el 16,2% respectivamente, tenían un margen endocervical afecto, no se identifica el estado menopáusico como un factor de riesgo para tener un margen afecto, tal y como también describió en sus resultados Kliemann et al., (2012). Del mismo modo, Liss et al., (2017), tampoco encuentra un mayor índice de margen endocervical afecto en mujeres menopáusicas y lo atribuye a que biológicamente, dada la regresión natural del cérvix en la postmenopausia, la capacidad de exéresis completa de la lesión es mayor.

6.3.4 Influencia de cuadrantes afectados por la lesión para presentar un margen endocervical afecto

En nuestro estudio, el tamaño de la lesión en función de los cuadrantes que ocupa, no ha sido un factor predictor estadísticamente significativo para afectación de margen endocervical, coincidiendo con lo descrito por H. Lu et al., (2009). También (Costa et al., 2000), en sus resultados, no encuentra esta asociación entre cuadrantes afectados por la lesión y riesgo de presentar margen afecto.

Sin embargo, Kliemann et al., (2012), describe el tamaño de la lesión medido en mms (no en cuadrantes), como un factor de riesgo independiente para tener margen endocervical afecto. También Liss et al., (2017), encuentra asociación entre la afectación de cuadrantes y el riesgo de presentar un margen endocervical afecto, pero describe esta asociación con 3 o más cuadrantes.

6.3.5 Influencia del grado de CIN para presentar un margen endocervical afecto

En 2009 se publican varios estudios que describen el grado de lesión hallado en el estudio de la pieza de conización, como un factor predictor de afectación del margen quirúrgico (Costa et al., 2000; H. Lu et al., 2009; Sun et al., 2009) y estos hallazgos, coinciden con nuestro trabajo en que también encontramos diferencias

estadísticamente significativas para tener un margen endocervical afecto, en el análisis multivariante (p 0.039), cuando existe un grado CIN2+ en la pieza de conización, tal y como queda reflejado en la Tabla 17. Recientemente, Liss et al., (2017), también describe el grado de lesión en la pieza quirúrgica, como un factor de riesgo para presentar un margen endocervical afecto, en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

6.3.6 Influencia de la infección por VPH 16 para presentar un margen endocervical afecto

En una exhaustiva revisión bibliográfica realizada, no hemos encontrado ningún estudio que analice la asociación de la infección por el genotipo VPH 16 con la afectación de margen quirúrgico endocervical tras LLETZ. En nuestro estudio, no encontramos que la infección por este genotipo condicione una mayor afectación del margen quirúrgico.

6.3.7 Influencia del ámbito de realización de la conización para presentar un margen endocervical afecto

No se han encontrado publicaciones que estudien el ámbito de realización de la conización como factor predictor de presentar un margen endocervical afecto. En nuestro estudio, si se ha realizado dicho análisis, no encontrando una significación estadística, dado que el 11,5% de las conizaciones realizadas en quirófano han presentado un margen endocervical afecto, frente al 9,3% de las conizaciones realizadas en consulta, lo cual representa una $p=0,647$.

Debido a la ausencia de literatura encontrada que analice esta variable y su asociación con el margen endocervical afecto, consideramos que nuestro estudio realiza una aportación científica, a nuestro parecer de gran interés, encontrando similares resultados en cuanto a afectación del margen endocervical tras LLETZ, tanto si la conización se realiza en consulta como en quirófano; por lo tanto, nuevamente, el ámbito ambulatorio en consulta se presenta como un método seguro y fiable para esta técnica quirúrgica.

6.3.8 Influencia de la paridad para presentar un margen endocervical afecto

En nuestro estudio, la paridad sí se identifica como un factor predictor de afectación del margen endocervical tras el LLETZ, presentando las mujeres que han tenido ≥ 1 partos antes de la conización, un mayor riesgo de afectación del margen quirúrgico. Los resultados de nuestro estudio muestran que un 2,5% de las pacientes nulíparas presentan un margen endocervical afecto, frente al 14% de las pacientes multíparas. De este modo, tal y como se expone en la Tabla 17, la paridad es un factor de riesgo para presentar un margen endocervical afecto en el análisis multivariante ($p 0.011$). Sun et al., (2009), también encuentra un aumento del riesgo de margen endocervical afecto en mujeres con ≥ 1 partos, coincidiendo con nuestros resultados. Este hallazgo también coincide con los resultados previamente publicados por Tillmanns et al., (2006); sin embargo, Tillmanns et al., (2006), encuentra mayor riesgo de margen endocervical afecto tras el LLETZ, con más de dos partos.

Otros estudios no han encontrado esta asociación, presentando una media de 2,2 partos las pacientes con margen endocervical libre y 2,6 partos de media las pacientes con margen endocervical afecto (Kliemann et al., 2012). Tampoco Liss et al., (2017), encuentra la paridad como un factor pronóstico para margen quirúrgico afecto, describiendo un efecto estadísticamente significativo en el análisis univariante, pero no persistiendo este efecto en el análisis multivariante.

6.3.9 Influencia de la profundidad para presentar un margen endocervical afecto

En nuestro trabajo, no encontramos la profundidad de la pieza de conización como un factor predictor de riesgo de tener el margen endocervical afecto. En el grupo de pacientes con profundidad de escisión ≤ 10 mm, el 9,7% presentan un margen endocervical afecto, mientras que si la profundidad es > 10 mm, lo presentan afecto el 10,6%, ($p=0,366$). Nuestros hallazgos, coinciden con lo publicado por Öz et al., (2016). Previamente, Costa et al., (2009) también había analizado la profundidad como un posible factor predictor de afectación del margen quirúrgico, no hallando tampoco asociación.

Sin embargo, hay estudios que sí describen la profundidad como un factor de riesgo para presentar una afectación de margen quirúrgico post-conización, en

contraposición a nuestros hallazgos. En 2006, se publicó un trabajo que describía una mayor incidencia de afectación de margen quirúrgico en el caso de conizaciones < 1cm (Kietpeerakool et al., 2006).

Sun et al., (2009) también encuentra que una profundidad de conización pequeña ($\leq 1.5\text{cm}$), aumenta el riesgo de tener un margen endocervical afecto, no encontrando dicha asociación con la afectación del margen exocervical.

También en 2013, otro estudio define la profundidad como un factor de riesgo independiente para la participación del margen endocervical (Bae et al., 2013). Papoutsis et al., (2013), en un análisis multivariable ajustado por edad, paridad y grado de CIN, sí encuentra diferencias estadísticamente significativas entre la afectación de márgenes y la profundidad de la conización. Papoutsis et al., (2013), mediante curva ROC, define un cut-off óptimo para lograr márgenes libres de lesión, de 10mm, no coincidiendo con nuestros resultados, en que tras realizar una curva ROC para evaluar la asociación entre la profundidad de la conización y márgenes quirúrgicos afectos, no se han encontrado resultados estadísticamente significativos. Nuestros resultados, sí coinciden con Öz et al., (2016), que realizó un curva ROC para estudiar esta asociación y describió que una conización de 21mm de profundidad, tenía un 93% de sensibilidad y un 71% de especificidad para lograr un margen quirúrgico libre de lesión, pero con un área debajo de la curva de 0.567, lo cual no era estadísticamente significativo.

6.4 ANÁLISIS DE EVENTOS OBSTÉTRICOS ADVERSOS EN PACIENTES SOMETIDAS A LLETZ

6.4.1 Asociación entre conización y eventos adversos obstétricos

Son muchos los trabajos publicados que han estudiado la asociación de la cirugía sobre el cuello de útero para el tratamiento de las lesiones precursoras de CCU, con los eventos adversos en embarazos posteriores (Castanon et al., 2014; Kitson et al., 2014; Liverani, Di Giuseppe, & Clemente, 2016; Noehr et al., 2009; Samson, Bentley, Fahey, McKay, & Gill, 2005; Simoens et al., 2012). Kyrgiou et al., (2006), concluye que las mujeres tratadas con tratamientos escisionales, tienen el doble de riesgo de presentar eventos adversos obstétricos, que las mujeres no

tratadas. Existen múltiples trabajos que también han encontrado esta asociación (Albrechtsen et al., 2008; M. Arbyn et al., 2008; Sadler et al., 2004).

Los eventos adversos que han sido mayoritariamente estudiados en la literatura, para establecer la posible asociación con el tratamiento escisional del cérvix, han sido: aborto, parto pretérmino, finalización de gestación mediante cesárea y recién nacido con bajo peso al nacimiento. Son por tanto también estas, las variables analizadas en nuestro trabajo.

Basándonos en el amplio metaanálisis de Kyrgiou et al., (2016), en el cual no encuentra asociación entre la profundidad de la conización y las ratios de inducciones, de hemorragia intraparto y postparto, de ingreso neonatal y de mortalidad perinatal, no incluimos estas variables en nuestro estudio.

Tampoco Bjorge et al, encuentra aumento de riesgo de mortalidad perinatal y mortalidad fetal en su estudio de 2016 (Bjørge, Skare, Bjørge, Tropé, & Lönnberg, 2016).

6.4.2 Eventos adversos obstétricos en relación con la profundidad de la conización

En una revisión de la literatura más reciente publicada, existe gran interés en establecer una posible asociación entre la cantidad de tejido escindido, con las complicaciones obstétricas que se han encontrado aumentadas tras la conización, habiendo datos discordantes al respecto.

Nuestra muestra consta de 62 mujeres que han quedado gestantes tras ser sometidas a un tratamiento escisional y no hemos encontrado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de complicaciones obstétricas en relación con la profundidad de la conización.

Sin embargo, en contraposición a nuestros hallazgos, en la revisión de la literatura, existen numerosos artículos que sí establecen esta asociación.

De este modo, un trabajo publicado en 2017, encuentra mayor tasa de partos prematuros cuando la escisión de tejido cervical es $> 10-12\text{mm}$ (Gatta, Kuller, & Rhee, 2017). También Gatta et al., (2017), en el mismo trabajo, observan un aumento de partos pretérmino en las pacientes con CIN que no han sido tratadas, disponiendo por tanto, que la displasia de cérvix, per se, es un factor de riesgo para parto prematuro.

En uno de los más importantes metaanálisis realizados sobre el tema, (Kyrgiou et al., 2016), publica en sus resultados que el riesgo de parto pretérmino se incrementa progresivamente según aumenta la profundidad de la conización, no habiendo encontrado aumento de este riesgo en conizaciones ≤ 10 -12mm. En nuestro estudio, a pesar de tener un 56% de mujeres con profundidad > 10 mm, no se encuentra ningún evento adverso en estas pacientes con significación estadística, respecto a las pacientes con profundidades ≤ 10 mm. A este respecto, hay estudios que publican aumentos de complicaciones a partir de profundidades > 15 mm (Castanon et al., 2014; Sasieni et al., 2016). Este mismo autor, es el que concluye que cuando no se encuentra una asociación entre LLETZ y tratamiento escisional, es debido al pequeño tamaño de las conizaciones que se realizan actualmente, siendo la profundidad de las conizaciones muy homogéneas y precisando de amplias muestras para poder obtener resultados significativos.

Por tanto, consideramos que el pequeño tamaño de nuestra muestra y también a la tendencia a realizar conizaciones cada vez de menor tamaño, no habiendo casi dispersión en las profundidades estudiadas, pueden ser los factores que han influido para no encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la realización de LLETZ y eventos obstétricos en los embarazos posteriores en nuestro estudio. Pero del mismo modo, otros estudios que han analizado la asociación de la profundidad con la morbilidad obstétrica han obtenido resultados similares a los encontrados en nuestro trabajo, en el cual, sí se observa un aumento de complicaciones, pero no resultan estadísticamente significativas. De este modo, un amplio metaanálisis realizado en 2017, en el que se incluyen 8.185 mujeres, encuentran un aumento de parto pretérmino tras el tratamiento escisional, pero no logran establecer claramente que este aumento tenga relación con la cantidad de tejido escindido (Teixeira, Teixeira, & Figueiredo-alves, 2017).

También en 2017, Weinmann et al., (2017), publica un trabajo, que analiza los mismos eventos adversos obstétricos que los analizados en nuestro trabajo: parto pretérmino (parto < 37 semanas de gestación), bajo peso (peso al nacimiento < 2.500 gr), parto por cesárea, aborto (pérdida gestacional < 20 semanas). En este estudio, si encuentran una mayor tasa de parto prematuro y bajo peso cuando la conización es ≥ 10 mm, pero no existe una diferencia estadísticamente significativa, tal y como tampoco encontramos en nuestro estudio. Del mismo modo, también describen aumento del riesgo de cesárea en estas pacientes, pero

tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa, coincidiendo con nuestros resultados, en los que también encontramos una tasa de cesáreas del 30%, siendo mayor que la esperada en nuestro medio, pero no siendo esta estadísticamente significativa. En este trabajo, Weinmann et al., (2017), tampoco describe un aumento de la tasa de aborto, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. La profundidad de la conización mayor de 10mm, no disminuye el riesgo de persistencia de lesiones precursoras de CCU tras la conización ni de infección persistente por VPH, por lo que no se justifica el realizar amplias escisiones de tejido cervical para asegurar resultados oncológicos
2. El factor de riesgo para presentar persistencia, tanto de lesión precursora de CCU tras conización, como persistencia de infección por VPH, es la afectación del margen quirúrgico endocervical, siendo, por tanto, estas las pacientes sobre las que se debería realizar un seguimiento más estrecho.
3. Los factores de riesgo implicados en presentar un margen quirúrgico endocervical afecto, son la paridad y el grado de lesión en la pieza de conización, no siendo la profundidad de la conización factor de riesgo para margen endocervical afecto.
4. No se ha encontrado que la profundidad de la pieza de conización sea una variable estadísticamente significativa para presentar eventos obstétricos adversos en las gestaciones acontecidas tras conización.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. La falta de monitorización continua sobre el estado de VPH en las pacientes hace imposible que se pueda distinguir entre conceptos como la reactivación o la reinfección.
2. Dado que el seguimiento del VPH posterior a los 6 meses de la conización se ha realizado en distintos tiempos, tenemos pocas pacientes a los 12 meses y también a los 18 meses, lo que nos ha obligado a aunar a todas estas pacientes en un solo grupo (12-18 meses), para el análisis de un segundo seguimiento.
3. El escaso tamaño muestral de embarazos obtenidos tras conización hace difícil que podamos obtener resultados estadísticamente significativos.

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA

- AEPCC. (2015). AEPCC-Guía: Prevención del cáncer de cuello de útero. *Publicaciones AEPCC, 1*, 1–56.
- Albrechtsen, S., Rasmussen, S., Thoresen, S., Irgens, L. M., & Iversen, O. E. (2008). Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: Population based cohort study. *Bmj, 337*(7673), 803–805.
- Anderson, M., & Hartley, R. (1979). Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstetrical and Gynecological Survey, 34*(11), 852–853.
- Ang, C., Mukhopadhyay, A., Burnley, C., Faulkner, K., Cross, P., Martin-Hirsch, P., & Naik, R. (2011). Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: Incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 118*(6), 685–692.
- Anttila, A., Kotaniemi-Talonen, L., Leinonen, M., Hakama, Laurila, P., Tarkkanen, J., ... Nieminen, P. (2010). Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: Randomised study within organised screening programme. *BMJ (Online), 340*(7754), 1014.
- Arbyn, M., Kyrgiou, M., Simoens, C., Raifu, A. O., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., ... Paraskeva, E. (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Meta-analysis. *Bmj, 337*(7673), 798–803.
- Arbyn, M., Roelens, J., Cuschieri, K., Cuzick, J., Szarewski, A., Ratnam, S., ... Monsonego, J. (2013). The APTIMA HPV assay versus the hybrid capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy. *International Journal of Cancer, 132*(1), 101–108.
- Arbyn, M., Ronco, G., Anttila, A., Chris, C., Poljak, M., Ogilvie, G., ... Peto, J. (2012). Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine, 30*(SUPPL.5), F88–F99.
- Arbyn, M., Sasieni, P., Meijer, C. J. L. M., Clavel, C., Koliopoulos, G., & Dillner, J. (2006). Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine, 24*(SUPPL. 3), 78–89.
- Australian Institute of Health and Welfare., & Australasian Association of Cancer Registries. (2010). *Cancer in Australia: an overview, 2010*. Australian Institute of Health and Welfare.
- Ayhan, A., Tuncer, H. A., Reyhan, N. H., Kuscu, E., & Dursun, P. (2016). Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 201*, 1–6.
- Bae, H. S., Chung, Y. W., Kim, T., Lee, K. W., & Song, J. Y. (2013). The appropriate

- cone depth to avoid endocervical margin involvement is dependent on age and disease severity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92(2), 185–192.
- Baloglu, A., Uysal, D., & Bezircioglu, I. (2010). Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 282(1), 69–73.
- Baseman, J. G., & Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 32(SUPPL.), 16–24.
- Baser, E., Ozgu, E., Erkilinc, S., Togrul, C., Caglar, M., & Gungor, T. (2014). Risk factors for human papillomavirus persistence among women undergoing cold-knife conization for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 125(3), 275–278.
- Bernard, H., Burk, R., & Chen, Z. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70–79.
- Bjørge, T., Skare, G., Bjørge, L., Tropé, A., & Lönnberg, S. (2016). Adverse Pregnancy Outcomes after Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 128(6), 1265–1273.
- Bonanni, P., Bechini, A., Donato, R., Capei, R., Sacco, C., Levi, M., & Boccalini, S. (2015). Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(1), 3–12.
- Bornstein, J., Bentley, J., Bösze, P., Girardi, F., Haefner, H., Menton, M., ... Walker, P. (2012). 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and Gynecology*, 120(1), 166–172.
- Bosch, F. (2003). Epidemiology of human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention. *Salud Publica Mex*, 45 Suppl 3(1), S326–339.
- Bosch, F., Lorincz, A., & Munoz, N. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 55(January), 244–265.
- Bosch, F. X., & De Sanjosé, S. (2007). The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers*, 23(4), 213–227.
- Bouallaga, I., Massicard, S., Yaniv, M., & Thierry, F. (2000). An enhanceosome containing the Jun B/Fra-2 heterodimer and the HMG-I(Y) architectural protein controls HPV 18 transcription. *EMBO Reports*, 1(5), 422–427.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Freddie. *CA CANCER J CLIN*, 68, 394–424.
- Brisson, J., Bairati, I., Morin, C., Fortier, M., Bouchard, C., Christen, A., & et Al. (1996). Determinants of Persistent Detection of Human Papillomavirus DNA in the Uterine Cervix. *J.Infect.Dis.*, 173, 794–799.
- Broders, A. (1935). Carcinoma in Situ Contrasted With Benign Penetrating Epithelium. *Jama*, 99(20), 1670–1674.
- Bruinsma, F., Lumley, J., Tan, J., & Quinn, M. (2007). Precancerous changes in the

- cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114(1), 70–80.
- Bruni, L., Diaz, M., & Castellsagué, X. (2010). Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789–1799.
- Bulk, S., Bulkman, N., & Berkhof, J. (2007). Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *International Journal of Cancer*, 121(2), 361–367.
- Burd, E. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*, 16(1), 1–17.
- Camargo, M., Soto-De Leon, S., & Sanchez, R. (2011). Frequency of Human Papillomavirus Infection, Coinfection, and Association with Different Risk Factors in Colombia. *Annals of Epidemiology*, 21(3), 204–213.
- Castanon, A., Landy, R., Brocklehurst, P., Evans, H., Peebles, D., Singh, N., ... Raghavan, R. (2014). Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: Nested case-control study. *BMJ (Online)*, 349, 6223.
- Castellsagué, X., Iftner, T., Roura, E., Vidart, J., Kjaer, S., Bosch, F., ... Cortes, J. (2012). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. *Journal of Medical Virology*, 84(6), 947–956.
- Castle, P., Stoler, M., & Wright, T. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet Oncology*, 12(9), 880–890.
- Chen, H., Schiffman, M., Lin, C., Pan, M., You, S., Chuang, L., ... Chen, C. (2011). Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(18), 1387–1396.
- Chen, L., Liu, L., Tao, X., Guo, L., Zhang, H., & Sui, L. (2019). Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion after Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 23(1), 24–27.
- Chen, Y., Lu, H., Wan, X., Lv, W., & Xie, X. (2009). Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 107(2), 107–110.
- Cheung, A., Szeto, E., & Leung, B. (2003). Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. *Cancer*, 99(6), 331–335.
- Chikazawa, K., Netsu, S., Motomatsu, S., & Konno, R. (2016). Predictors of recurrent/residual disease after loop electrosurgical excisional procedure. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(4), 457–463.
- Chirlaque, M., Salmerón, D., & Tortosa, J. (2015). Cáncer cérvix en la Región de Murcia. *Boletín Epidemiológico de Murcia*, 35(791), 75–82.

- Cho, H., Kim, Y., Hong No, J., & Kim, K. (2012). Endocervical margin involvement as an important risk factor for abnormal cytology after LLETZ. *International Journal of Gynecological Pathology*, 31(4), 377–381.
- Coloma, F., Costa, S., Saíz, I., & Gilabert, J. (2011). *Guía práctica de iconografía colposcópica*. Ergon.
- Costa, S., De Nuzzo, M., Terzano, P., Santini, D., De Simone, P., Bovicelli, A., ... Bucchi, L. (2000). Factors associated with cone margin involvement in CIN patients undergoing conization-equivalent electrosurgical procedure. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(7), 586–592.
- Costa, S., Nuzzo, M., & Bonavita, B. (2002). Disease Persistence in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Undergoing Electrosurgical Conization. *Gynecologic Oncology*, 85(1), 119–124.
- Costa, S., Simone, P., Venturoli, S., & Cricca, M. (2003). Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecologic Oncology*, 90(2), 358–365.
- Dalstein, V., Riethmuller, D., & Préteti, J. (2003). Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: A longitudinal French cohort study. *International Journal of Cancer*, 106(3), 396–403.
- Darragh, T., Colgan, T., & Cox, J. (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 136(10), 1266–1297.
- De Jong, A., Van Poelgeest, M., Van Der Hulst, J., Drijfhout, J., Fleuren, G., Melief, C., ... Van Der Burg, S. (2004). Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Research*, 64(15), 5449–5455.
- De Sanjose, S., Almirall, R., Lloveras, B., Font, R., Diaz, M., Muñoz, N., ... Bosch, F. X. (2003). Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases*, 30(10), 788–793.
- De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(7), 453–459.
- De Sanjosé, S., Ibáñez, R., & Rodríguez-Salés, V. (2015). Screening of cervical cancer in Catalonia 2006-2012. *Ecancermedicalscience*, 9, 2–9.
- De Sanjose, S., Quint, W., Alemany, L., Geraets, D., Klaustermeier, J., Lloveras, B., ... Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*, 11(11), 1048–1056.
- Demarquet, E., Mancini, J., Preaubert, L., Gondry, J., Chevreau, J., Lamblin, G., ... Carcopino, X. (2019). Risk Factors of Post-Large Loop Excision of the Transformation Zone Recurrent High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion: A Prospective Cohort Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 23(1), 18–

23.

- Diaz, E., Aoyama, C., & Baquing, M. (2014). Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins. *Gynecologic Oncology*, 132(1), 76–80.
- Dietrich, C., Yancey, M., Miyazawa, K., Williams, L., & Farley, J. (2002). Risk factors for early cytologic abnormalities after loop electrosurgical excision procedure. *Obstetrics and Gynecology*, 99(2), 188–192.
- Dillner, J., Andersson-ellström, A., & Hagmar, B. (1999). High Risk Genital Papillomavirus Infections are. *Rev.Med.Virol.*, 29(1), 23–29.
- Discacciati, M., De Souza, C., & D’Otavianno, M. (2011). Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 155(2), 204–208.
- Doorbar, J., & Nagayasu, E. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in Medical Virology*, 25, 2–23.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386.
- FIB (Fédération International du Béton). (1999). Structural Concrete - Textbook on Behaviour, Design and Performance. In *Volume 1 - Introduction - Design Process - Materials* (Sixth, Vol. 2).
- Fu, Y., Cheng, X., Wang, X., Xie, X., Lü, W., Chen, C., & Feng, S. (2015). Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 851.
- Gatta, L., Kuller, J., & Rhee, E. (2017). Pregnancy outcomes following cervical conization or loop electrosurgical excision procedures. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 72(8), 494–499.
- Gomez-Roman, J., Echevarria, C., Salas, S., González-Morán, M., Perez-Mies, B., García-Higuera, I., ... Val-Bernal, J. (2009). A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *Apmis*, 117(1), 22–27.
- Gravitt, P. E., Schiffman, M., & Solomon, D. (2008). A Comparison of Linear Array and Hybrid Capture 2 for Detection of Carcinogenic HPV, and Cervical Precancer in ALTS. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 17(5), 1248–1254.
- Grayson, W., Rhemtula, H. A., Taylor, L. F., Allard, U., & Tiltman, A. J. (2002). Detection of human papillomavirus in large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a study of 12 cases. *Journal of Clinical Pathology*, 55(2), 108–114.
- Griffiths, M. (1991). Nuns, virgins, and spinsters. Rigoni-Stern and cervical cancer revisited. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 98(8), 797–802.
- Guan, P., Howell-Jones, R., Li, N., Bruni, L., De Sanjosé, S., Franceschi, S., &

- Clifford, G. (2012). Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*, 131(10), 2349–2359.
- Heideman, D., Hesselink, A., Berkhof, J., Van Kemenade, F., Melchers, W., Daalmeijer, N., ... Snijders, P. (2011). Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(11), 3983–3985.
- Heineman, M., Mancini, J., & Villeret, J. (2015). Treatment failure following excision therapy of CIN: the impact of direct colposcopic vision during procedure. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(4), 825–831.
- Herraez-Hernandez, E., Alvarez-Perez, M., Navarro-Bustos, G., Esquivias, J., Alonso, S., Aneiros-Fernandez, J., ... Rodríguez-Peralto, J. (2013). HPV Direct Flow CHIP: A new human papillomavirus genotyping method based on direct PCR from crude-cell extracts. *Journal of Virological*, 193, 9–17.
- Herrero, R., Castle, P., Schiffman, M., Bratti, M., Hildesheim, A., Morales, J., ... Burk, R. (2005). Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(11), 1796–1807.
- Heymans, J., Benoy, I., & Poppe, W. (2011). Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *International Journal of Cancer*, 129(4), 903–909.
- Ho, G., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C., & Burk, R. (1998). Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women GYF Ho. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 338(7), 423–428.
- Hoffman, S., Le, T., Lockhart, A., Sanusi, A., Dal Santo, L., Davis, M., ... Smith, J. (2017). Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *International Journal of Cancer*, 141(1), 8–23.
- Huang, L., & Hwang, J. (1999). A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: Residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecologic Oncology*, 73(1), 12–15.
- ICO. (2015). Human Papillomavirus and Related Diseases Report - World. *HPV Information Centre*, (May), 1–278.
- International Agency for Research on Cancer. (2014). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*.
- Jaisamram, U., Castellsagué, X., Garland, S., Naud, P., Palmroth, J., Del Rosario-Raymun, M., ... Baril, L. (2013). Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: Analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS ONE*, 8(11), 1–15.
- Jensen, K., Schmiedel, S., & Frederiksen, K. (2012). Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21(11), 1949–1955.
- Jordan, J., Arbyn, M., Martin-Hirsch, P., Schenck, U., Baldauf, J. J., Da Silva, D., ...

- Prendiville, W. (2008). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 19(6), 342–354.
- Jung, E., Kim, K., Jeong, D., Lee, K., Sung, M., Kim, Y., & Byun, J. (2018). Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine*, 97(51), e13606.
- Kalogirou, D., Antoniou, G., Karakitsos, P., Botsis, D., Kalogirou, O., & Giannikos, L. (1997). Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: Increasing age and severity of disease. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 18(2), 113–116.
- Karnon, J., Peters, J., Platt, J., Chilcott, J., Mcgoogan, E., & Brewer, N. (2004). Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment*, 8(20), 1–96.
- Khan, M., Castle, P., Lorincz, A., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D., ... Schiffman, M. (2005). The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(14), 1072–1079.
- Kietpeerakool, C., Srisomboon, J., & Ratchusiri, K. (2006). Clinicopathologic Predictors of Incomplete Excision After Loop Electrosurgical Excision for Cervical Preneoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 10(3), 207.
- Kim, C., Kim, J., & Oh, C. (2010). Treatment of oral lichen sclerosus with 1% pimecrolimus cream. *Annals of Dermatology*, 22(3), 326–329.
- Kitson, S., Greig, E., & Michael, E. (2014). Predictive value of volume of cervical tissue removed during LLETZ on subsequent preterm delivery: a cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 180, 51–55.
- Kliemann, L., Silva, M., Reinheimer, M., Rivoire, W., Capp, E., & Dos Reis, R. (2012). Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 165(2), 342–346.
- Koutsky, L., Holmes, K., & Critchlow, C. (1992). A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papilloma virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 327(18), 1272–1278.
- Kudoh, A., Sato, S., Itamochi, H., Komatsu, H., Nonaka, M., Sato, S., ... Harada, T. (2016). Human papillomavirus type-specific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Clinical Oncology*, 21(3), 580–587.
- Kurman, R. J., Ellenson, L. H., & Ronnett, B. M. (2011). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer.
- Kyrgiou, M., Athanasiou, A., Paraskevaidi, M., Mitra, A., Kalliala, I., Martin-Hirsch, P., ... Paraskevaidis, E. (2016). Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 71(11), 646–648.

- Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., M, A., W, P., & Paraskevaïdis, E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesio. *Lancet*, 367(9509), 489–498.
- Kyrgiou, M., Valasoulis, G., & Stasinou, S. M. (2014). Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 128(2), 141–147.
- Leguevaque, P., Motton, S., Decharme, A., Soulé-tholy, M., Escourrou, G., Hoff, J., ... Escourrou, G. (2011). Predictors of recurrence in high grade cervical lesions and a plan of management To cite this version: HAL Id: hal-00630328. *European Journal of Surgical Oncology*, 36(11), 1073–1078.
- Li, N., Zuo, J., Huang, Y., An, J., Yao, H., Li, X., ... Wu, L. (2015). [The role of HPV genotyping testing in follow-up of high grade squamous intraepithelial lesion after treatment]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 50(4), 258–262.
- Liss, J., Alston, M., Krull, M., & Mazzoni, S. (2017). Predictors of Positive Margins at Time of Loop Electrosurgical Excision Procedure. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 21(1), 64–66.
- Liverani, C., Di Giuseppe, J., & Clemente, N. (2016). Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3) is a predictor of pregnancy outcome. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 25(5), 416–422.
- Lizano-soberón, M., Carrillo Garcia, A., & Contreras Paredes, A. (2009). Infección por virus del Papiloma Humano: Natural y Carcinogénesis. *Instituto Nacional de Cancerología*, 4, 205–216.
- Lloveras, B., Gomez, S., Alameda, F., Bellosillo, B., Mojal, S., Muset, M., ... Serrano, S. (2013). HPV Testing by cobas HPV Test in a Population from Catalonia. *PLoS ONE*, 8(3).
- Lopes, A., Morgan, P., Murdoch, J., Piura, B., & Monaghan, J. (1993). The Case for Conservative Management of “Incomplete Excision” of CIN after Laser Conization. *Gynecologic Oncology*, 49(2), 247–249.
- López, J., & Granados, R. (2013). Situación del cribado de cáncer de cérvix en España. *Libro Blanco de La Anatomía Patológica En España*, 167–172.
- Lörincz, A.; Anthony, J. (2001). Advances in HPV detection by Hybrid Capture®. *ResearchGate*, 12(6), 145–154.
- Lu, C., Liu, F., & Kuo, C. (2006). Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstetrics and Gynecology*, 107(4), 830–835.
- Lu, H., Chen, Y., Ni, J., Wan, X., Lü, W., & Xie, X. (2009). [Study on high risk factors associated with positive margin of cervix conization in patient with cervical intraepithelial neoplasia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 44(3), 200–203.
- Luff, R. D. (1992). The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. The Bethesda System Editorial Committee. *Human Pathology*, 23(7), 719–721.
- Malapati, R., Chaparala, S., & Cejtin, H. (2011). Factors influencing persistence or

- recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 15(3), 177–179.
- Manhart, L., Holmes, K., Koutsky, L., Wood, T., Kenney, D., & Feng, Q. (2006). Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sexually Transmitted Diseases*, 33(8), 502–508.
- Martin-Hirsch, P., Paraskevaïdis, E., Bryant, A., & Heather, O. (2014). Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, (6).
- Mathevet, P., Dargent, D., Roy, M., & Beau, G. (1995). A randomized prospective study comparing three techniques of conization: Cold knife, laser, and LEEP. *International Journal Of*.
- Matthews, K., Leong, C., Baxter, L., Yun, K., Bäckström, B., Doorbar, J., ... Ba, B. (2003). Depletion of Langerhans Cells in Human Papillomavirus Type 16-Infected Skin Is Associated with E6-Mediated Down Regulation of E-Cadherin Depletion of Langerhans Cells in Human Papillomavirus Type 16-Infected Skin Is Associated with E6-Mediated Down Regula. 77(15), 8378–8385.
- McAllum, B., Sykes, P., & Sadler, L. (2011). Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(5), 478.e1-478.e7.
- McCredie, M., Sharples, K., Paul, C., Baranyai, J., Medley, G., Jones, R., & Skegg, D. (2008). Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*, 9(5), 425–434.
- Mcmurray, H., Nguyen, D., Westbrook, T., & Mcance, D. (2001). Biology of human papillomaviruses. *International Journal of Experimental Pathology*, 82(1), 15–33.
- Meijer, C., Berkhof, J., Castle, P., Hesselink, A., Franco, E., Ronco, G., ... Snijders, P. (2009). Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International Journal of Cancer*, 124(3), 516–520.
- Mercado, R, Arean, C., & ML, G. (2017). Influencia de la edad en la prevalencia de Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo en mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino en la Comunidad de Navarra. *Revista Española de Salud Pública*, 91, 1–8.
- Mercado, Rosario, Arean, C., & Gomez, M. (2017). Influence of Age in the Prevalence of High-Risk Human Papiloma Virus in Women with Pre-Neoplastic Cervical Lesions in Navarra , Spain. *Revista Española de Salud Pública*, 91, 1–8.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. (2010). Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. *Ministerio de Sanidad y Política Social*, 1–172.
- Mitchell, M., Schottenfeld, D., & Tortolero-Luna, G. (1998). Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstetrics &*.
- Mohamed-Noor, K., Quinn, M., & Tan, J. (1997). Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecologic Oncology*. Retrieved from

- Molano, M., Van den Brule, A., & Plummer, M. (2003). Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: A population-based, 5-year follow-up study. *American Journal of Epidemiology*, 158(5), 486–494.
- Moore, B., Higgins, R., & Laurent, S. (1995). Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *American Journal Of*, 173(2), 361–368.
- Moscicki, A, Schiffman, M., & Kjaer, S. (2006). Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*, 24(SUPPL. 3).
- Moscicki, A, Shiboski, S., Hills, N., Powell, K., & Jay, N. (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *The Lancet*.
- Moscicki, AB, Shiboski, S., Broering, J., & Powell, K. (1998). The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *The Journal Of*.
- Munoz, N., Bosch, F. X., Sanjose, S. de, & ... (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348, 518–527.
- Nam, K., Chung, S., & Kim, J. (2009). Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins. *Journal of Gynecologic Oncology*, 20(2), 91–95.
- Nayar, R., & Wilbur, D. (2015). The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, 123(5), 271–281.
- Noehr, B., Jensen, A., & Frederiksen, K. (2009). Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and Gynecology*, 114(6), 1232–1238.
- Nøhr, B., Tabor, A., & Frederiksen, K. (2007). Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. *Scandinavica*.
- O’Shea, A., & Stockdale, C. (2014). The impact of LEEP margin status on subsequent abnormal cervical cytology. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*, 4(2), 1–8.
- Oliveira, C., Russomano, F., & Gomes Júnior, S. (2012). Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal*, 130(2), 119–125.
- Ortiz, M., Torres, M., & García, A. (2006). Determinación del virus del papiloma humano (VHP): Aspectos técnicos. *Virus Del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología Y*.
- Ørtoft, G., Henriksen, T. B., Hansen, E. S., & Petersen, L. K. (2010). After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(3), 258–267.
- Öz, M., Çetinkaya, N., Korkmaz, E., Seçkin, K., Meydanlı, M., & Güngör, T. (2016). Optimal cone size to predict positive surgical margins after cold knife conization (CKC) and the risk factors for residual disease. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 17(3), 159–162.

- Palmer, J., Ravenscroft, S., Ellis, K., Crossley, J., Dudding, N., Smith, J., & Tidy, J. (2015). Does LLETZ excision margin status predict residual disease in women who have undergone post-treatment cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing? *Cytopathology*, 27(3), 210–217.
- Palo, G., Chanen, W., & Dexeus, S. (2001). Infección del cuello uterino por el papilomavirus humano. *Patología y Tratamiento Del Tracto Genital Inferior*.
- Papoutsis, D., Rodolakis, A., Mesogitis, S., Sotiropoulou, M., & Antsaklis, A. (2013). Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 75(3), 163–168.
- Park, J., Lee, K., Dong, S., Kang, S., Park, S., & Seo, S. (2008). The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecologic Oncology*, 108(3), 549–554.
- Park, J., Lee, S., & Yoo, C. (2007). Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 107(1), 39–44.
- Park, T., Fujiwara, H., & Wright, T. (1995). Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer*, 76(10 S), 1902–1913.
- Paz-Zulueta, M., Fernandez-Feito, A., & Amparan Ruiz, M. (2016). Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria. *Atencion Primaria*, 48(6), 347–355.
- Pelea, C., & González, J. (2003). *Citología ginecológica: de Papanicolaou a Bethesda*.
- Perea, S., Massimi, P., & Banks, L. (2000). Human papillomavirus type 16 E7 impairs the activation of the interferon regulatory factor-1. *Journal of Molecular*
- Pérez-Gómez, B., Martínez, C., Navarro, C., Franch, P., Galceran, J., Marcos-Gragera, R., ... Perucha, J. (2010). The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): Limited success of opportunistic screening? *Annals of Oncology*, 21(SUPPL.3).
- Pirtea, L., Grigoraş, D., & Matusz, P. (2016). Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surgery*, 16(70), 1–7.
- Poljak, M., Cuzick, J., Kocjan, B., Iftner, T., & Dillner, J. (2012). Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine*.
- Preaubert, L., Gondry, J., Mancini, J., Chevreau, J., Lamblin, G., Atallah, A., ... Carcopino, X. (2016). Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 20(1), 15–21.
- Puig-Tintoré, L., Cortés, J., Castellsagué, X., Torné, A., Ordi, J., de Sanjosé, S., ... Bosch, F. (2006). Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. In *Progresos de Obstetricia y ginecología* (Vol. 49).

- Pyeon, D., Pearce, S., & Lank, S. (2009). Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathogens*, 5(2).
- Ramchandani, S., Houck, K., & Hernandez, E. (2007). Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *MedGenMed : Medscape General Medicine*, 9(2), 24.
- Reagan, J., Seidemann, I., & Saracusa, Y. (1953). The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*.
- REDECAN 2019. (2019). 1–14.
- Ronco, G., Dillner, J., Elfstrom, K., Tunesi, S., Snijders, P., Arbyn, M., ... Meijer, C. J. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 383(9916), 524–532.
- Rositch, A., Koshiol, J., Hudgens, M., Razzaghi, H., Backes, D., Pimenta, J., ... Poole, C. (2013). Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, Vol. 133.
- Rousseau, M., Franco, E., Villa, L., & Sobrinho, J. (2000). A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 9(5), 469–476.
- Sadler, L., Saftlas, A., Wang, W., Exeter, M., Whittaker, J., & Mc Cowan, L. (2004). Risk of preterm delivery after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*, 291, 2100–2106.
- Sáez, A., Gallego, I., & Garcia Andrade, C. (2015). Análisis de eficiencia en la aplicación clínica de las nuevas recomendaciones para la prevención secundaria del cáncer de cuello de útero. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 56(3), 2013–2016.
- Samson, S., Bentley, J., Fahey, T., McKay, D. J., & Gill, G. H. (2005). The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*, 105(2), 325–332.
- Sarian, L., Derchain, S., Pitta, D., Morais, S., & Rabelo-Santos, S. (2004). Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Journal of Clinical Virology*, 31(4), 270–274.
- Sasieni, P., Castanon, A., Landy, R., Kyrgiou, M., Kitchener, H., Quigley, M., ... Patnick, J. (2016). Risk of preterm birth following surgical treatment for cervical disease: executive summary of a recent symposium. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(9), 1426–1429.
- Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H. W., Killackey, M., Kulasingam, S. L., Cain, J., ... ACS-ASCCP-ASCP Cervical cancer Guideline Committee (2012). (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(3), 147–172.
- Schiffman, M. (1992). Recent Progress in Defining the Epidemiology of Human

- Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia - Journals - NCBI. *J Natl Cancer Inst*, 84(6), 394–398.
- Schiffman, M., Herrero, R., & Hildesheim, A. (2000). HPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening. Results From Women in a High-Risk Province of Costa Rica. *Journal of American Medical Association*, 283(1), 87–93.
- Schiffman, M., Rodriguez, A., & Chen, Z. (2010). A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus (HPV) variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer Research*, 70(8), 3159–3169.
- Schiffman, M., Wentzensen, N., & Wacholder, S. (2011). Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(5), 368–383.
- Sellers, J., & Sankaranarayanan, R. (2003). La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. *World Health Organization-IARC-AFRO-PATH-UICC-INCTR*, 1–140.
- Selvaggi, S. (2013). Clinical significance of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion with histologic correlation—: A 9-Year experience. *Diagnostic Cytopathology*.
- Serati, M., Siesto, G., Carollo, S., Formenti, G., Riva, C., Cromi, A., & Ghezzi, F. (2012). Factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(1), 86–90.
- Simoens, C., Goffin, F., Simon, P., Barlow, P., Antoine, J., Foidart, J. M., & Arbyn, M. (2012). Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: A Belgian multicentre study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(10), 1247–1255.
- Singer, A., Monaghan, J., & Quek, S. (2008). *Lower genital tract precancer: colposcopy, pathology and treatment*.
- Snijders, P., Steenbergen, R., & Heideman, D. (2006). HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. *Journal of Pathology*, 208(2), 152–164.
- Solomon, D., Davey, D., & Kurman, R. (2002). The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *Jama*, 287(16), 2114.
- Song, S., Lee, J., Oh, M., Hur, J., Na, J., Park, Y., & Saw, H. (2006). Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecologic Oncology*, 101(3), 418–422.
- Sopracordevole, F., Carpini, G., Del Fabro, A., Serri, M., Alessandrini, L., Buttignol, M., ... Ciavattini, A. (2019). Role of Close Endocervical Margin in Treatment Failure After Cervical Excision for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, arpa.2018-0363-OA.
- Stanley, M. (2010). Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*.
- Steenbergen, R. D. M., Snijders, P. J. F., Heideman, D. a M., & Meijer, C. J. L. M. (2014). Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nature Reviews. Cancer*, 14(6), 395–405.

- Steenbergen, R., Snijders, P., Heideman, D., & Meijer, C. (2014). Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nature Reviews. Cancer*, 14(6), 395–405.
- Stewart, L., Jerónimo, J., & Hormuzd, A. (2009). The accuracy of colposcopic grading for detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Lower Genital*.
- Stoler, M., & Schiffman, M. (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *Jama*, 285(11), 1500–1505.
- Sun, X., Ma, S., Zhang, J., & Wu, M. (2009). Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chinese Medical Journal*, 122(4), 367–372.
- Tasci, T., Turan, T., Ureyen, I., Karalok, A., Kalyoncu, R., Boran, N., & Tulunay, G. (2015). Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 19(2), 115–118.
- Teixeira, B., Teixeira, C., & Figueiredo-alves, R. (2017). Risk of preterm delivery in gestations following the treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) according to cone dimensions: systematic review. *Human Reproduction Archives*, 32(3), 1–5.
- Thierry, F., Spyrou, G., Yaniv, M., & Howley, P. (1992). Two AP1 sites binding JunB are essential for human papillomavirus type 18 transcription in keratinocytes. *Journal of Virology*, 66(6), 3740–3748.
- Tillmanns, T., Falkner, C., Engle, D., & Wan, J. (2006). Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure—Cone. *Gynecologic Oncology*, 100, 379–384.
- Torné, A., del Pino, M., & Cusidó, M. (2014). Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Revista Española de Patología*, 47, 1–43.
- Torné, A., Del Pino, M., Cusidó, M., Alameda, F., Andia, D., Castellsagué, X., ... Ponce, J. (2014). Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Revista Española de Patología*, 47(Supl 1), 1–43.
- Trottier, H., & Franco, E. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 24(SUPPL. 1), 4–15.
- Trujillo, E., Morales, N., Buitrago, O., Posso, H., & Bravo, M. (2016). Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en mujeres de Bogotá con anomalías en la citología cervicouterina. *Revista Colombiana de Cancerología*, 20(1), 3–9.
- Vaccarella, S., Franceschi, S., & Herrero, R. (2006). Sexual Behavior, Condom Use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(2), 326–333.
- Van Oortmarsen, G., & Habbema, J. (1991). Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 64(3), 559–565.
- Venegas-Rodríguez, G., Cardoza-Jiménez, K., & Alvarez, M. (2017). Recurrencia /

- persistencia de neoplasia intraepitelial cervical posterior a cono Recurrence / persistence of cervical intraepithelial neoplasia after undergoing a LEEP conization at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Horiz Med*, 17(1), 6–10.
- Verguts, J., Bronselaer, B., Donders, G., Arbyn, M., Van Eldere, J., Drijkoningen, M., & Poppe, W. (2006). Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(11), 1303–1307.
- Vilos, G. A. (1998). The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstetrics and Gynecology*, 91(3), 479–483.
- Vink, M., Bogaards, J., Van Kemenade, F., De Melker, H., Meijer, C., & Berkhof, J. (2013). Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *American Journal of Epidemiology*, 178(7), 1161–1169.
- Vintermyr, O., Iversen, O., Thoresen, S., Quint, W., Molijn, A., de Souza, S., ... Holl, K. (2014). Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecologic Oncology*, 133(2), 159–166.
- Walboomers, J. M. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., ... Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, 189(1), 12–19.
- Weinmann, S., Naleway, A., Swamy, G., Krishnarajah, G., Arondekar, B., Fernandez, J., & Myers, E. (2017). Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: An observational study. *PLoS ONE*, 12(1), 1–14.
- Williams, J. (1888). *On cancer of the uterus: being the Harveian Lectures for 1886*.
- Woodman, C., Collins, S., & Winter, H. (2001). Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study. *Lancet*, 357(9271), 1831–1836.
- Wright, T., Stoler, M., Behrens, Apple, R., Derion, T., & Wright, T. (2012). The ATHENA human papillomavirus study: Design, methods, and baseline results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 46.e1-46.e11.
- Wu, J., Jia, Y., Luo, M., & Duan, Z. (2016). Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 81(4), 296–301.
- Young, T., Lee, J., Hur, S., Cho, C., Kim, Y., Seung, C., & Kang, S. (2010). Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*, 126(8), 1903–1909.
- Yu, Y., Han, L., & Yu, W. (2017). High risk factors associated with HPV persistence after loop electrosurgical excision procedure in patients with intraepithelial neoplasia. *International Journal of Clinical and Experimental*

- Pathology*, 10(2), 1817–1824.
- Zhu, M., He, Y., Baak, J., Zhou, X., Qu, Y., Sui, L., ... Wang, Q. (2015). Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: A retrospective study. *BMC Cancer*, 15(1), 744.
- Zur Hausen, H. (2000). Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 690–698.

ANEXOS

10 ANEXOS

ANEXO 1. INFORME DE CONSULTA DE PATOLOGÍA CERVICAL

SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA CARTAGENA

INFORME DE CONSULTA DE PATOLOGÍA CERVICAL

NHC xxx Servicio GINECOLOGÍA Pág. 1 de 2 Nombre xx Sec./Unidad 1ª Apellido xxx F. Consulta
16/05/20xx 09:30 2ª Apellido xxx Nª AC 18-xxxxxx Sexo Mujer DNI / Pasaporte xxx F. Nacim.
20/11/19xx Dirección Plaza xxx Edad 31 Años Teléfono 968xxxxxx NSS 28/040xxxxxx Cod. SNS xx CIP
Auto. CARMxxxxxx

ANTECEDENTES PERSONALES:

- Alergias:
- Serología:
- Tabaco:

ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS:

- Antecedentes de Patología Cervical
- Métodos anticonceptivos
- Paridad
- Menopausia
- Vacuna VPH

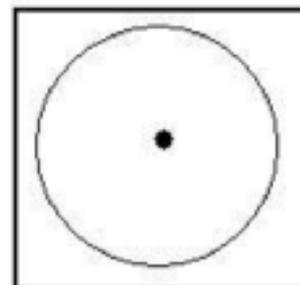
PRUEBAS EFECTUADAS:

- Citología
- Test de VPH
- Colposcopia
- Biopsia cervical

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

REVISIÓN

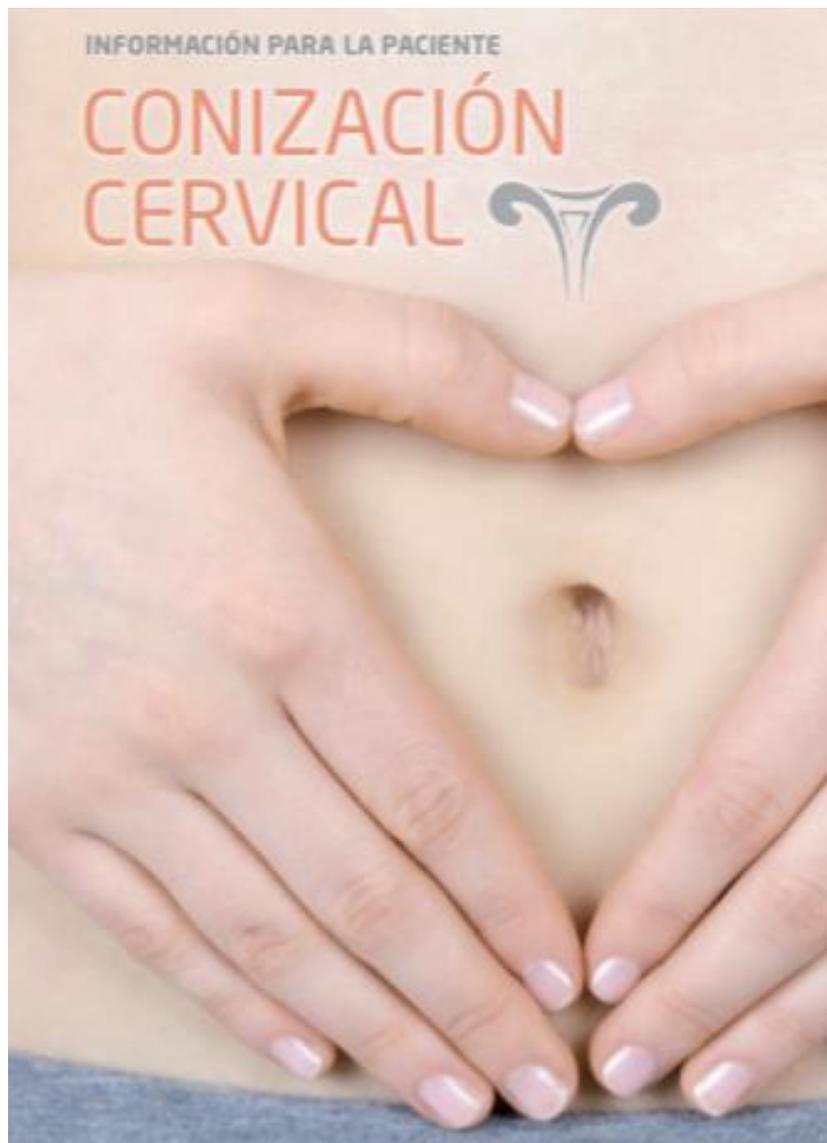


ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CONIZACIÓN CERVICAL

| | | |
|--|---|---|
|  <p>Región de Murcia Consejería de Sanidad y Consumo</p> |  <p>Hospital Universitario de Murcia</p> |  <p>Servicio Murciano de Salud</p> |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO | | |
| SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA | Apellidos: _____ | |
| Responsable: | Nombre: _____ | |
| | Nº Hª Cl.: _____ | |
| | Nº S.S.: _____ | |
| CONIZACIÓN CERVICAL | | |
| <p>INTRODUCCIÓN: Este documento sirve para que dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención.</p> <p>1º EXPLICACION:</p> <p>He sido informada de que es necesario/conveniente proceder, en mi situación, a una CONIZACIÓN CERVICAL.</p> <p>Se trata de una intervención quirúrgica consistente en la extirpación de una parte del cuello del útero en forma que cuya finalidad puede ser diagnóstica y/o terapéutica. En mi caso concreto el motivo es: _____ Me ha sido explicada la existencia de otras posibles opciones terapéuticas como amputación cervical, tratamiento destructivo local o histerectomía en determinadas condiciones.</p> <p>2º MODO DE REALIZACIÓN:</p> <p>La conización se efectuará con anestesia que será valorada por el Servicio de Anestesia.</p> <p>La conización puede efectuarse con bisturí, con láser o con asa electro-quirúrgica. En mi caso concreto se efectuará mediante: _____, habiéndome explicado las ventajas e inconvenientes de cada uno de estos métodos.</p> <p>La pieza extirpada se someterá a estudio anatómico patológico posterior, siendo informada de los resultados.</p> <p>Dependiendo de los resultados anatómico patológicos, y por tanto del diagnóstico definitivo, puede ser necesario completar esta intervención con otra más amplia de la que se me informará en su caso.</p> <p>Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá variar la técnica quirúrgica programada.</p> <p>3º RIESGOS:</p> <p>Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica quirúrgica como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatías, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad, etc.), lleva implícita una serie de complicaciones y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.</p> <p>Las complicaciones potenciales de la intervención quirúrgica son: hemorragia (inmediata o tardía), perforación uterina, estenosis cervical, cuello uterino incompetente, riesgos anestésicos, extirpación incompleta de la lesión (márgenes positivos), lesión residual y lesión de "novo", quemaduras accidentales en caso de utilizar electrocirugía, tanto en el electrodo activo como en quemaduras distales.</p> <p>Por mi situación actual el Médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como: _____</p> <p>Se me aclaran todos estos conceptos en lenguaje claro y sencillo y el Facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le ha planteado.</p> <p>Riesgos Personalizados</p> <p>Su situación vital en la actualidad (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada,...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de los riesgos o complicaciones.</p> <p>Autorizo a que un fragmento de la pieza quirúrgica que me han extirpado, así como cualquier otro tipo de muestra biológica, (sangre, médula ósea, mucosa bucal, etc.) sea conservado, por medio de diferentes sistemas y procedimientos, y archivado en el Banco de Tumores del Hospital Sta. Mª del Rosell de Cartagena, para investigación. El Banco de Tumores garantiza el anonimato de cada muestra conservada.</p> <p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>FDO.: _____ FDO.: _____</p> | | |
|  <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO de Murcia</p> | | |
|  <p>Hospital General Universitario de Murcia</p> | | |

| DECLARACIONES Y FIRMAS | |
|---|--|
| 1º PACIENTE | |
| Yo, D ^o /D ^a, con D.N.I., declaro que, tras haber leído los puntos 1º, 2º y 3º referentes a la prueba que me van a realizar y tras escuchar la explicación del Dr., he comprendido perfectamente todo lo anterior, por lo que doy mi consentimiento para que el Dr. y el personal ayudante que precise me realicen la CONIZACION CERVICAL . También declaro que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee. Se me hace entrega de una copia del presente Documento. | |
| Fdo. (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) | |
| Lugar y Fecha: / / | |
| 2º REPRESENTANTE LEGAL | |
| Yo, D ^o /D ^a, con D.N.I., como representante legal en calidad de: declaro que, tras haber leído <small>(especificar relación con el paciente)</small> los puntos 1º, 2º y 3º referentes a la prueba que le van a realizar a mi representado y tras escuchar la explicación del Dr., he comprendido perfectamente todo lo anterior, por lo que doy mi consentimiento para que el Dr. y el personal ayudante que precise realicen la (NOMBRE DE LA PRUEBA). También declaro que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee. Se me hace entrega de una copia del presente Documento. | |
| Fdo. (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) | |
| Lugar y Fecha: / / | |
| 3º FACULTATIVO | |
| Yo, D ^o /D ^a, con N ^o de colegiado, declaro que he informado al paciente y/o a su representante legal arriba mencionado del propósito y naturaleza del procedimiento/prueba que nos ocupa, así como de sus riesgos y alternativas. | |
| Fdo. (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) | |
| Lugar y Fecha: / / | |
| REVOCACION <small>(el paciente)</small> | |
| Yo, D ^o /D ^a, con D.N.I., revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha / / y expreso mi deseo de no proseguir con el procedimiento, asumiendo toda responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar. Se me hace entrega de una copia del presente Documento. | |
| Fdo. (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) | |
| Lugar y Fecha: / / <small>(representante/tutor legal)</small> | |
| Yo, D ^o /D ^a, con D.N.I., revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha / / y expreso mi deseo de no proseguir con el procedimiento, asumiendo toda responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar. Se me hace entrega de una copia del presente Documento. | |
| Fdo. (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) | |
| Lugar y Fecha: / / | |
| NO CONFORMIDAD | |
| Si usted, ante testigos, no acepta firmar este documento, hágalo costar. Se me hace entrega de una copia del presente Documento. | |
| Fdo. (nombre y dos apellidos, con mayúsculas) | |
| Lugar y Fecha: / / | |

ANEXO III: INFORMACIÓN PARA PACIENTES SOBRE CONIZACIÓN CERVICAL



ANEXO IV: VOLANTE PARA VACUNACIÓN FRENTE A VPH TRAS
CONIZACIÓN

PROTOCOLO DE VACUNACION FRENTE AL HPV EN MUJRES QUE
HAN SUFRIDO TRATAMIENTO ESCISIONAL POR LESIONES CERVICALES
PRENEOPLASICAS

DIAGNOSTICO:

TIPO HPV:

FECHA INTERVENCION:

Dirección de Salud de Cartagena (AREAS II y VIII)

Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Vacunación.

Plaza de San Agustín nº 3, consulta 302.

Cartagena

Tfno. 968.326676