



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO ACADÉMICO 2018-2019

**PERSISTENCIA DE LESIONES
CERVICOVAGINALES RELACIONADAS CON
VPH POSTRATAMIENTO DE HSIL**

**PERSISTENCE OF CERVICOVAGINAL LESIONS
RELATED TO HPV AFTER HSIL TREATMENT**

AUTOR:

PÉREZ AJAMI, DANIEL TALAL

TUTOR/A:

DRA. MOROLLÓN LÓRIZ, MARÍA ISABEL

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS.....	38

RESUMEN

Objetivos

Realizar un análisis descriptivo de las características de las pacientes de nuestra muestra que fueron sometidas a conización como terapia ante una preneoplasia cervical. Investigar la evolución a los cuatro años de seguimiento acerca de la persistencia del Virus del Papiloma Humano (VPH), la existencia o no de nuevas lesiones y las reintervenciones ejecutadas y su relación con diversos factores de riesgo.

Material y métodos

Mediante el examen de las historias clínicas electrónicas se ha efectuado un estudio descriptivo retrospectivo de las 190 pacientes a las que se les realizó una conización durante el año 2014 en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza.

Resultados

El 79,5% de las pacientes presentaron control de VPH negativo y sin lesión histológica a los 4 años de seguimiento. Hubo que reintervenir a 31 mujeres, siendo la tercera intervención en tres pacientes. Se practicaron 10 histerectomías y 24 conizaciones, de las cuales el 85,3% fueron durante los dos primeros años de seguimiento. El 33,3% de las reintervenciones se realizaron en mujeres postmenopáusicas y el 65,6% de ellas en presencia de bordes afectos. Al 32,7% de las mujeres con VPH persistente tras la conización requirieron reintervención (58% del total), mientras el otro 42% de reintervenciones se reinfectaron por el mismo u otro genotipo durante el seguimiento.

Conclusiones

Se ha demostrado que la persistencia del VPH y la presencia de bordes afectos son factores de riesgo para desarrollar una nueva lesión cervical. No se puede afirmar que la edad lo sea en esta muestra por estar sesgados los criterios de reintervención en las pacientes postmenopáusicas. Gracias a las estrategias de seguimiento activo se ha logrado que la mayoría de las pacientes permanezcan sin infección y sin lesión histológica a los 4 años y previniendo en todos los casos el desarrollo de un cáncer invasor.

Palabras clave: conización, Virus del Papiloma Humano, cribado, reintervención, seguimiento.

ABSTRACT

Background

Developing a descriptive analysis of the characteristics of the patients in our sample who were submitted to conization as treatment of a cervical preneoplasia? To investigate the evolution after four years of follow-up regarding the persistence of Human Papilloma Virus (HPV), the existence of new cervical lesions and the new reoperations and its statistical relationship with several risk factors.

Methods

A retrospective research of a sample of 190 patients who were submitted to conization throughout the year 2014 in the Gynaecology Service of the Miguel Servet University Hospital (HUMS), which was developed by examining the electronic clinical records.

Results

The 79,5% of the patients presented negative HPV control and no histological lesion at 4 years of follow-up. It was necessary to reoperate 31 women, which had been the third intervention in three patients. 10 hysterectomies and 24 conizations were performed, 85,3% of them were done during the first two years of follow-up. 33,3% of the reinterventions were performed in postmenopausal women and 65,6% of them in the presence of affected borders. 32,7% of women with persistent HPV after conization required reoperation (58% of the total), while the other 42% of reinterventions were reinfected by the same or another genotype during follow-up.

Conclusions

It has been demonstrated that the persistence of HPV and the presence of affected borders are risk factors to develop a new cervical lesion. It also cannot be confirmed that age is one of them in this sample because the criteria for reoperation in postmenopausal patients were biased. Thanks to active follow-up strategies, the majority of patients have remained without infection and without histological alterations after 4 years and in all cases preventing the development of invasive cancer.

Keywords: conization, Human Papillomavirus, screening, reoperation, follow up care.

INTRODUCCIÓN

El **cáncer de cuello uterino (CCU)** es la tercera neoplasia más frecuente en el sexo femenino en el mundo, con una estimación de 530.000 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 85% (450.000) se presenta en países en vías de desarrollo (África, sureste de Asia y América Central)¹. La edad media del diagnóstico es de 48 años, aunque aproximadamente la mitad de los casos se diagnostican antes de los 35 años y solo el 10% en mayores de 65 años¹. Estos datos reflejan que la neoplasia cervical es una patología de gente joven, lo que implica la necesidad de impulsar un esfuerzo adicional para fomentar su prevención y mejorar su tratamiento en fases precoces.

En el último informe publicado en 2018 por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre las cifras de cáncer en España² se observa que la incidencia de cáncer de cérvix se encuentra en el puesto 18º de las neoplasias más frecuentes entre las mujeres con 2.584 casos por año, situándose como la cuarta más frecuente de los tumores ginecológicos por detrás de mama, útero y ovario. Sin embargo, si atendemos a cifras de prevalencia a 5 años de tumores en España, asciende hasta el puesto número 14º en el total de ambos sexos, debido principalmente a la baja tasa de mortalidad y al diagnóstico más temprano de esta localización con los medios actuales, en comparación con otros cánceres como ovario, páncreas o del SNC.

España es considerado un país de bajo riesgo de cáncer de cuello de útero. No obstante, el impacto y la carga total de la enfermedad desde el punto de vista socio-sanitario y económico es elevada si se tiene en cuenta el conjunto de toda la patología asociada al HPV en ambos sexos: verrugas genitales, cánceres y lesiones preneoplásicas del tracto anogenital tumores de la orofaringe.

Factores de riesgo

Diversos estudios, realizados con técnicas de biología molecular de alta sensibilidad y con muestras biológicas adecuadas, detectan genotipos del **virus del papiloma humano (VPH)** de alto riesgo en prácticamente el 100% de los casos de carcinoma escamoso de cérvix³. Por lo que, atendiendo el modelo propuesto por Rothman en 1976, la infección por VPH sería causa necesaria, pero no suficiente, para desarrollar una neoplasia cervical ya que no todas las infecciones persisten o progresan a carcinoma. Por ello, para que se

desarrolle un CCU deben coexistir la infección por VPH junto a uno o varios factores de riesgo durante un periodo de tiempo más o menos prolongado.

1. Factores dependientes del virus

Se trata de un virus DNA que infecta las capas basales del epitelio cutáneo o mucoso. La infección se produce a través de pequeñas escoriaciones en el epitelio escamoso que facilitan la entrada del virus, especialmente en áreas de especial susceptibilidad como son la unión escamo-columnar cervical o del canal anal. Se han aislado más de 150 genotipos diferentes, de los cuales aproximadamente 40 se transmiten por contacto sexual, infectando por igual a ambos sexos⁴. El VPH es la infección por transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo, cuyo potencial oncogénico lo convierte en un peligroso problema de salud a nivel global.

En función de su relación con la oncogénesis, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica a los genotipos del VPH en dos grupos⁵: de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), entre los que destacan el 16 y 18 (16 es el más agresivo), responsables de aproximadamente el 70% de los casos de CCU en el mundo y de otros como vulva, pene, ano y orofaringe; y de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR), destacando los genotipos 6 y 11, causantes del 90% de los condilomas acuminados y verrugas anogenitales.

Se calcula que aproximadamente el 75% de los hombres y de las mujeres se infectan por el VPH a lo largo de su vida, aconteciendo la gran mayoría durante el comienzo de la actividad sexual⁵. Por ello, la mayor prevalencia se observa en mujeres menores de 30 años, estando infectadas cerca de un tercio de ellas. Alrededor del 90% de estas infecciones son transitorias y se resuelven en el transcurso de los dos años siguientes gracias al desarrollo de la respuesta inmunitaria, la cual parece en recientes estudios que ofrece cierto grado de protección frente a futuras reinfecciones por el mismo tipo de VPH⁵. En el 10% cuya infección persiste, sólo el 1% desarrollará en el futuro lesiones neoplásicas asociadas al virus⁵.

Aparte, la coinfección por varios genotipos del VPH es un factor de riesgo mucho más notable que el aislamiento de una sola cepa aislada, cobrando especial relevancia la asociación del VPH16 con el VPH68⁹.

2. Factores ambientales

2.1. Anticoncepción hormonal oral

Numerosos estudios describen la relación entre los anticonceptivos combinados orales (ACO) y el desarrollo de CCU, con un riesgo relativo de 2,2 (IC95%: 1,9-2,4)⁶, aunque si bien tiende a desaparecer en los cinco años siguientes a la interrupción del consumo. Sin embargo, más recientemente se ha establecido que esta relación se basa en el tiempo de duración del tratamiento hormonal (más de cinco años) y la infección del VPH en estas mujeres. Aparte, las relaciones sin protección son más propensas en pacientes con ACOs, debido a que el uso de preservativo en estas las mujeres es inferior al 15% según la Encuesta Nacional 2018 sobre la Anticoncepción en España⁷.

2.2. Multiparidad

Las mujeres con tres o cuatro embarazos a término asumen un riesgo 2,6 veces más alto de aparición de CCU que aquellas que nunca habían dado a luz⁸. Este factor junto con el anterior, sugieren una asociación positiva entre VPH y esteroides, aparte del daño traumático que el parto pudiera ocasionar sobre el cérvix⁸. Además, este riesgo aumenta con el número de embarazos y con la menor edad del primero de ellos¹⁰.

2.3. Tabaquismo

El tabaco se considera un factor de riesgo independiente para desarrollar cáncer cervical, siendo sinérgico con el VPH y el resto de los factores. Tanto los estudios de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) como de la ICESCC (*International Collaboration of Epidemiological Studies*) han corroborado que las fumadoras activas tienen dos veces incrementado el riesgo (IC95%: 1,75-2,21) de CCU con respecto con las que nunca han fumado (proporcional al tiempo y número de cigarrillos)⁹. También se ha comprobado que el efecto inmunosupresor del tabaco acrecienta la prevalencia del VPH. Es por ello, que la deshabituación tabáquica debe ser primordial en estas pacientes.

2.4. Edad de la primera relación sexual

La prevalencia de infección por VPH más alta comprende el intervalo de edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde a los patrones de

comportamiento sexual de la comunidad. En grupos de edad de 15 a 25 años, si tienen compañeros sexuales distintos, llegan a tener prevalencias de hasta el 40%. Después de este pico, le sigue una disminución muy marcada, estabilizándose entre los 25 a 40 años en un 5-10%¹¹, interpretándose esta cifra como una medida indirecta del número de mujeres portadoras crónicas de la infección viral y, por tanto, del grupo de alto riesgo para progresión neoplásica. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres postmenopáusicas, postulándose que fuera el reflejo de una reactivación de una infección latente y que se asociaría a la reducción fisiológica de la inmunidad natural con la edad.

Al aumento de la prevalencia en determinadas franjas de edad se le suma el hecho de permanecer más tiempo infectado por el VPH, lo que ocasiona un incremento del riesgo de 2,5 si la primera relación sexual se produce antes de los 16 años, y de 1,5 si antes de los 20 años¹⁰.

En relación al comportamiento sexual de la población, cabe destacar que tanto el preservativo, como la circuncisión masculina influyen, pero de una manera insuficiente, en la reducción de contagio y adquisición del VPH¹³. El riesgo de infección es universal, siendo la abstinencia sexual lo único que garantiza la no transmisión.

2.5. Coinfecciones

La coinfección por otros microorganismos responsables de ITS, principalmente *Chlamydia trachomatis* se ha identificado como un factor de riesgo significativo independiente de desarrollar cáncer cervical en estudios diversos estudios (RR = 2,21; IC 95%: 1,88-2,6)¹²; siendo este riesgo considerablemente mayor para el tipo histológico de células escamosas que el de adenocarcinoma (2,5 vs 1,61)¹². Es por ello por lo que se debe adoptar un enfoque agresivo en el tratamiento de esta enfermedad, el cual permitirá no sólo proteger contra la enfermedad inflamatoria pélvica y la futura infertilidad asociada, sino que también puede optimizar la prevención del carcinoma de cérvix.

Asimismo, la seropositividad al herpes genital (HSV2) se ha asociado con la aparición de cáncer cervical (OR = 1,9; IC del 95%: 1,06-2,79) y, con alguna mayor incertidumbre, con el cáncer de útero (IC95%: 1,03-11,85)¹². Además, la medición de la interacción

basada en el riesgo relativo (RR) entre el HSV2 y el VPH sugiere un efecto sinérgico entre ambos virus (RR=3,44; 95% CI: 1,50-7,86)¹².

2.6. Bajo nivel socioeconómico

El situarse en un bajo estatus socioeconómico a menudo se correlaciona con precocidad en las relaciones sexuales, mayor número de parejas e hijos, no uso del preservativo y elevada tasa de ITS. Al mismo tiempo, presentan limitaciones para acceder a los servicios de atención de salud, nutrición deficiente y una escasa concienciación acerca de los temas de salud y de las posibilidades de cribado; por lo que esta falta de prevención tanto primaria como secundaria conduce a que los países menos desarrollados sean líderes en este tipo de neoplasia¹.

2.7. Estado inmunológico

Las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienden a presentar una mayor prevalencia y persistencia del VPH a edades más tempranas y, por consiguiente, mayor incidencia de anomalías citológicas y de riesgo a desarrollar cáncer cervical¹³. Este riesgo es inversamente proporcional al recuento de linfocitos CD4, por lo que la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) adquiere un papel fundamental en la regresión de las lesiones preneoplásicas.

La progresión de las anomalías cervicales también es notable en otros estados de inmunodepresión, principalmente celular, como ocurre durante el trasplante de órganos, en hemodiálisis, neoplasias hematológicas o por el tratamiento inmunosupresor de las enfermedades reumatológicas¹⁴.

2.8. Desnutrición

O, mejor expresado, malnutrición. Recientemente, la relación entre la dieta y el cáncer ha cobrado un considerable mayor protagonismo gracias al potencial preventivo de la misma. Sin estar claramente establecido, algunas publicaciones han asociado el consumo de carnes rojas, alcohol, alimentos con gran cantidad de azúcar y ultraprocesados, con un mayor riesgo de padecer CCU. Por el contrario, los antioxidantes, la fibra y las proteínas vegetales se consideran protectores dietéticos¹⁵. Sin embargo, debido al bajo nivel de evidencia, estas vinculaciones se deben contemplar con cautela y las recomendaciones

dietéticas deben ser individualizadas, insistiendo especialmente a aquellas mujeres con varios factores de riesgo. Se deben incorporar estas medidas junto al modelo de estilo de vida saludable, principalmente enfocado para las enfermedades cardiovasculares.

Prevención del Cáncer de cuello uterino

En primer lugar, gracias a la identificación de los factores de riesgo anteriormente comentados, se han podido establecer y desarrollar diferentes estrategias preventivas, las cuales han sido primordialmente implantadas en los países desarrollados; entre las que se encuentran la educación sexual para concienciar sobre el uso de los métodos barrera, los consejos sobre estilo de vida y prevención del tabaquismo adolescente y la vacunación frente al VPH.

La prevención primaria, junto a la existencia de un adecuado y sistemático cribado, cuya correcta aplicación permite detectar lesiones premalignas asintomáticas y prevenir su evolución a carcinoma invasor; han conseguido que el CCU se convierta en un cáncer raro en nuestro medio. La efectividad de dichas medidas se constata al comparar las cifras de incidencia y mortalidad en los diferentes países, reduciéndose 5 veces la incidencia (9 casos por cada 100.000 personas/año vs 50 en países en desarrollo) y más de 10 veces la mortalidad (2 casos por cada 100.000 personas y año vs 20)¹². A pesar de lo conseguido, los datos de la SEOM estimulan a seguir trabajando en estos métodos y, sobre todo, a generalizarlos en aquellos sectores de la población en los que ambos métodos de prevención aún no están correctamente arraigados.

1. Prevención primaria

La vacunación sistemática y poblacional frente al virus del papiloma humano se considera actualmente la intervención más eficaz y costo-efectiva para la prevención de la infección y sus enfermedades asociadas.

Las vacunas están compuestas por partículas no infecciosas similares a los virus (VLPs, *viral like particles*) que se obtienen mediante técnicas de recombinación genética de la cápside de los diferentes genotipos. A pesar de no presentar potencial infeccioso, su administración no está recomendada en embarazadas por la limitación de los ensayos clínicos realizados respecto al perfil de seguridad en este grupo⁵.

Por el momento, se dispone de tres vacunas aprobadas por la AEMPS: la bivalente (Cervarix®), que contiene los VLPs de los genotipos 16 y 18; la tetravalente (Gardasil®), eficaz frente a los genotipos 6, 11, 16, 18; y la nonavalente (Gardasil 9®), la última en ser comercializada, que incluye, además de los ya mencionados, las VLPs de los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58, responsables de un 20% adicional de casos de cáncer de cuello de útero, alcanzando un potencial preventivo total para dicha neoplasia de un 90%.

Las diferentes vacunas han demostrado en los diferentes ensayos poseer una eficacia profiláctica, previniendo la infección del virus, pero no modifican el curso de una infección ya establecida, careciendo de eficacia terapéutica. Por consiguiente, la vacunación presenta mayor eficacia si se administra previa al contacto del virus, es decir, antes del inicio de las relaciones sexuales.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2007 la implementación del VPH en el calendario vacunal. Actualmente, esta vacuna debe administrarse a todas las adolescentes de entre 9 a 14 años mediante una pauta de dos dosis separadas 6 meses entre sí. La pauta de vacunación a partir de los 15 años es de 3 dosis en los meses 0, 1 y 6, siendo 0, 2 y 6 meses para la tetra y la nonavalente. Estas vacunas no están indicadas en menores de 9 años por la falta de estudios sobre inmunogenicidad y seguridad. En personas con inmunodepresión se recomienda usar siempre la pauta de 3 dosis, independientemente de la edad⁵. En hombres las pautas son similares, aunque en España no está aprobado su vacunación sistemática a pesar de sí estarlo en otros países de la UE como Austria o Alemania.

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente han demostrado un perfil de seguridad excelente en las revisiones realizadas por el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo la única contraindicación absoluta hasta la fecha la hipersensibilidad o reacción anafiláctica⁵ a una dosis previa o a alguno de sus componentes.

Cabe destacar el relevante hecho de que las vacunas actuales no ofrecen cobertura para todos los genotipos de VPH oncogénicos, por lo que continúa siendo imprescindible la recomendación a todas las mujeres vacunadas de que deben seguir las pautas establecidas de cribado de cáncer de cérvix.

2. Prevención secundaria

Cribado poblacional vs oportunista

En los países industrializados con cribado oportunista, aproximadamente el 50% de los casos de CCU se dan en mujeres sin cribado previo y, cerca de un 10%, con cribado insuficiente (última prueba hace más de 5 años)¹⁷. Estas mujeres frecuentemente pertenecen a estratos socioculturales bajos o marginales con dificultades para acceder a los servicios de salud y donde la actividad sexual continúa siendo de riesgo, con mayor prevalencia de ITS y menor protagonismo de los métodos anticonceptivos. Consecuentemente, la principal limitación del cribado continúa radicando en la dificultad de acceso a las pruebas por parte de un segmento de la población (particularmente el de mayor riesgo) y cuya solución es sustancialmente más relevante que aumentar la frecuencia de citologías o la franja de edad del cribado ya establecido.

En España, la estrategia de cribado del CCU es competencia de cada Comunidad Autónoma y actualmente sólo tres CCAA disponen de un programa de cribado poblacional: Castilla y León, La Rioja y Comunidad Valenciana. Recientemente, diversas publicaciones que analizan el cribado en los países europeos han concluido que los programas oportunistas son ineficaces, ineficientes y no equitativos por lo que deberían ser reconducidos a proyectos poblacionales¹⁷.

Por otro lado, el cribado oportunista origina graves problemas al realizarse normalmente con mayor frecuencia de la que se debería en ciertos sectores poblacionales (en muchas ocasiones por iniciativa propia del paciente). Esto ocasiona un gran gasto sanitario no justificado, sobrediagnóstico (falsos positivos) que comporta el uso de pruebas invasivas como la colposcopia y la biopsia (agravando el problema del gasto y de las listas de espera) y generando estados de ansiedad y depresión a la paciente; y resultados falsamente negativos.

Método de cribado

En los últimos años se han ido añadiendo más pruebas a la clásica citología cervical de triple toma. Entre ellas se encuentra la citología en medio líquido (muy útil al poder realizar pruebas adicionales sobre la misma), sistemas de lectura automatizada (facilitan la localización de atipias celulares) y la detección del virus del papiloma humano en la muestra.

La existencia de este abanico de pruebas ha impulsado varios proyectos cuya finalidad ha consistido en demostrar cuál de ellas es la más costo-efectiva para implantar en los sistemas de salud. Las principales diferencias entre las dos pruebas más estandarizadas en la actualidad (citología convencional y el test de determinación de VPH) radican en la validez de cada prueba. La primera, cuya sensibilidad es del 60% y su especificidad del 90%, posee el inconveniente de ser operador dependiente tanto del ginecólogo en la recogida de la muestra como del anatómo-patólogo en su análisis; mientras que el test de VPH tiene una sensibilidad superior al 90%, con una especificidad marcadamente inferior (cerca del 50%), por lo que, ante un test positivo, lo siguiente a realizar es una citología.

En 2017, se publicó en *The Lancet* un estudio de cohortes del Programa Nacional de Screening Cervical en Australia¹⁸ en referencia a este tema. En él, se observó una disminución de entre el 14% y el 22% del cáncer cervical tras la implantación del test de detección del VPH en el programa, junto con una reducción del 25% del coste sanitario derivado del mismo. Aparte, concluyeron taxativamente que la medida más eficaz para reducir la incidencia de este cáncer es, ciertamente, la vacunación global de las mujeres¹⁸, con una perspectiva extraordinaria en la reducción de la incidencia de esta neoplasia a medio y largo plazo.

Recomendaciones de cribado

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), en base a todo lo anteriormente desarrollado publicó en 2014 la nueva guía para el cribado de cáncer de cuello de útero en España, en la cual están recogidas las siguientes recomendaciones¹⁹:

- *El cribado de CCU debe iniciarse a los 25 años en toda mujer que haya mantenido relaciones sexuales.* Esto se debe, como ya se ha comentado, al hecho de que tercera parte de las mujeres a esta edad son portadoras de genotipos VPH-AR en España; sin embargo, en la gran mayoría de los casos esta infección regresa, por lo que carece de consecuencias oncológicas. Esta prevalencia fue demostrada en España mediante el estudio transversal CLEOPATRE (2012), donde se objetivó que el 29% de las mujeres de entre 18 y 25 años eran positivas al VPH, en su mayoría de alto grado (especialmente el genotipo 16)¹⁶.

- En las mujeres menores de 25 años, se debe fomentar la prevención primaria del CCU, tanto en los centros de atención primaria como en los institutos, principalmente mediante la vacunación, la educación sexual y la promoción de estilos de vida saludables desde la infancia.
- *Entre los 25 y los 30 años se recomienda realizar el cribado mediante citología, la cual se repite cada tres años en el caso de salir negativa.* Acorde con lo referido por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), en ausencia de cribado en los países desarrollados, el número de casos esperados de CCU por cada 1.000 mujeres a lo largo de la vida es de 31-33 casos, siendo de 3, 4-6 y 5-8 casos el número de carcinomas esperado con cribado cada 1, 2 o 3 años respectivamente, y la mortalidad para estos mismos intervalos es de 0,03, 0,05 y 0,05²⁰. Por el contrario, el número estimado de colposcopias según se realice citología cada 1, 2 o 3 años es, aproximadamente de 2.000, 1.000 y 750, correspondientemente²¹. De la misma forma, la razón de no utilizar la prueba de VPH en este rango es la misma que en el apartado anterior. Por tanto, se deberían realizar dos citologías: a los 25 y a los 28 años.
- *Entre los 30 y los 65 años debe realizarse con una prueba de VPH-AR cada 5 años.* La prueba de detección de VPH de alto riesgo ha demostrado mucha mayor sensibilidad y, por ende, un fuerte valor predictivo negativo, es decir, tras un resultado negativo de la prueba de VPH, el riesgo de desarrollar un HSIL en los siguientes 6 años es del 0,27%, frente al 0,28% del Co-test y el 0,97% de la citología²⁰. En el año 2014 se realizó un análisis conjunto de cuatro ensayos clínicos aleatorizados europeos que pusieron de manifiesto que la prueba del VPH-AR aportaba un 60-70% más de protección que la citología, que la incidencia de CCU a los 5,5 años de una prueba VPH-AR negativa era menor que a los 3,5 años de una citología negativa y que la prueba VPH permitía detectar casos de adenocarcinoma de cérvix que la citología se perdía.
- La SEGO también admite el cribado mediante citología cada 3 años si no se disponen de los recursos necesarios, y del Co-test (citología junto con la detección de VPH-AR), si bien esta combinación no ofrece ventajas frente a la prueba de

VPH-AR aislada, por lo que no debería estandarizarse. No obstante, al seguir siendo la citología el método esencial del cribado para la sociedad española, el Co-test puede servir como un paso intermedio a la implantación aislada de la prueba de VPH-AR y su aceptación por parte de las pacientes y del personal sanitario.

- *El cribado debe finalizar a los 65 años siempre y cuando se haya realizado un cribado previo adecuado y negativo en los últimos 10 años y no haya antecedentes de HSIL o CCU tratado en los últimos 20.* Para considerar que el cribado ha sido adecuado y negativo la paciente debe tener tres resultados citológicos negativos o dos Co-test negativos en los últimos 10 años, con el último realizado en los últimos 5. En el caso de no hayan tenido un cribado correcto, se les realizará un Co-test y si sale negativo, no se realizarán más pruebas.
- Aparte, existen ciertas situaciones que requieren consideración especial.
 - A las mujeres inmunodeprimidas (incluidas las VIH+), se deberán realizar citología anual entre los 21-30 años, y posteriormente Co-test anual o trienal según su función inmunológica y tratamiento antirretroviral.
 - Las mujeres con histerectomía previa por lesión benigna deben finalizar el cribado tras la histerectomía. Sin embargo, las mujeres con histerectomía previa por HSIL deberán continuar tras los 2 primeros años de controles negativos el seguimiento o cribado durante un periodo mínimo de 20 años.

Es realmente importante destacar que un intenso y largo seguimiento de las mujeres con resultado AS-CUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) no contribuye a una reducción de los casos de CCU, pero sí incrementa los costes hasta un 25%²⁴.

Conducta a seguir

Ante un test de VPH se deberá remitir para la realización de una citología. Por otro lado, la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical indica también la realización de una colposcopia ante un genotipado del VPH de los tipos 16, 18 y 45²¹. También parece de utilidad la estrategia inversa ante una citología cuyo resultado es de

ASCUS, con el objetivo de incrementar la especificidad de dichas lesiones al averiguar si están o no infectadas por el virus.

Si la citología proyectara un resultado alterado (LSIL, HSIL, ASCUS, AGUS, ASC-H), se derivará a ginecología para la realización de una colposcopia. Esta prueba se acompañará en la mayoría de los casos de una la realización de una biopsia dirigida cuya sensibilidad aumenta al utilizar el ácido acético, el test de Schiller y la toma de dos o más regiones cervicales. Por el contrario, su especificidad ronda el 65% al no corresponderse siempre las imágenes colposcópicas con lesiones neoplásicas²².

Cabe remarcar la estandarización de las lesiones premalignas en el 2012 gracias al consenso entre el *College of American Pathologists* y la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology*, cuya terminología LAST para la catalogación de las lesiones escamosas ha sido recientemente recogida en la OMS. Establecieron dos categorías: L-SIL (previamente CIN1) y H-SIL (englobando CIN2 y CIN3)⁵.

Tratamiento

Objetivo

La elección de la terapia para las lesiones premalignas del cuello persigue eliminar la zona afectada para prevenir el progreso a un cáncer invasor mientras minimiza los efectos adversos y la iatrogenia por el sobretratamiento. El tratamiento sólo se debería efectuar ante patologías demostradas mediante biopsia dirigida, si bien se ha aceptado ante una citología HSIL y colposcopia con cambios mayores¹⁹.

Tipos de tratamiento

Existen dos métodos de tratamiento: los escisionales y los destructivos. Los primeros son los más ampliamente utilizados, especialmente la exéresis con asa diatérmica, la cual ha desbancado casi totalmente a la conización con bisturí frío, cuyo uso permitía una óptima valoración de los márgenes, pero a causa de una mayor hemorragia y distorsión anatómica (con posterior riesgo de incompetencia cervical durante la gestación). Estas dos técnicas (la complejidad y el precio de la conización con láser impide su difusión) extirpan la totalidad de la lesión (incluida la zona de transformación) con el objetivo de permitir su estudio anatomopatológico. Su realización es obligatoria ante una colposcopia no satisfactoria, antecedentes de lesiones cervicales e imposibilidad de seguimiento²⁵. Para mejorar el análisis completo de la pieza, algunos

autores recomiendan asociar a la cirugía un raspado endocervical, cuyos resultados aún no están completamente demostrados²⁶. La conización por asa de diatermia es el método utilizado en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Los tratamientos destructivos (crioterapia y vaporación con láser CO₂), los cuales persiguen la eliminación completa de la lesión, son procedimientos poco invasivos y aplicables incluso si no se dispone de anestesia. Sin embargo, no permiten su estudio histológico, por lo que se utilizan en casos muy seleccionados (colposcopia satisfactoria sin sospecha de invasión, afectación endocervical ni neoplasia glandular).

Además, se puede proponer la abstención terapéutica ante un CIN I/II en ciertas situaciones, ya que estas lesiones tienen el potencial de regresar espontáneamente (hasta del 40% en el CIN II). Dichas situaciones son las siguientes: mujeres menores de 25-30 años (se intenta ser lo más conservador posible por los riesgos reproductores), lesiones pequeñas (menos del 50% de superficie cervical), lesión completamente visible mediante colposcopia, no afectación endocervical y posibilidad segura de seguimiento. En estas situaciones se realizará una vigilancia exhaustiva, con control citológico y colposcópico cada 6 meses hasta un plazo máximo de 2 años, si persiste la lesión tras esos 2 años se aconsejará tratamiento quirúrgico¹⁹.

Por último, ante mujeres con fertilidad resuelta, patologías asociadas (como la infección por VIH), cancerofobia o imposibilidad técnica de conización, se planteará de entrada la histerectomía simple por vía vaginal o vía abdominal. También se programará ante bordes afectos (tras la reconización) o microinvasión IA1.

Cabe destacar que si durante la gestación se diagnostica un HSIL debe retrasarse el tratamiento definitivo hasta las 8-12 semanas posteriores a la terminación del embarazo²⁷.

Seguimiento postratamiento

El tratamiento no es sinónimo de curación definitiva, pues aproximadamente un 15% de las mujeres se diagnostican nuevamente de una de una lesión intraepitelial postratamiento en los siguientes dos años a la intervención²⁸. Los dos factores principales de esta recurrencia son la afectación de los márgenes de resección y la persistencia de la infección por el VPH, a los que se suman la edad (más de 50 años) y la inmunosupresión.

De igual modo, el riesgo de volver a desarrollar un cáncer cervical entre las mujeres tratadas de CIN es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 20-30 años²⁹.

De los dos factores anteriormente comentados, la afectación de los márgenes es el primordial implicado, especialmente si existen dos o tres márgenes afectados, siendo el más relevante el margen endocervical. Sin embargo, la existencia de márgenes afectados no es sinónimo de CIN residual, pues casi dos tercios de estas pacientes no presentarán de nuevo una preneoplasia en el seguimiento posterior²⁹. De darse esta situación, el control de dichas pacientes es más estricto, con Co-test y estudio endocervical a los 4 meses, y posteriormente a los 12 y 24 meses tras el tratamiento.

La evidencia actual avala que el tratamiento correcto consigue eliminar tanto la lesión premaligna como el VPH-AR causante. Por consiguiente, una prueba de detección del VPH positiva a los 6-12 meses tras el tratamiento permite identificar el fallo del mismo con una elevada sensibilidad; de igual modo que una prueba negativa indica un riesgo mínimo de recurrencia o persistencia. Se puede afirmar por tanto que la prueba VPH es más adecuada que la citología en el seguimiento debido a que su elevada sensibilidad permite obtener un valor predictivo negativo cercano al 100%¹⁹.

Por el contrario, si los márgenes escisionales son negativos, el seguimiento consistirá en realizar un Co-test a los 6 meses a la paciente y posteriormente a los 2 años, continuando con el cribado rutinario hasta al menos 20 años tras la intervención.

Vacunación del VPH en las pacientes tratadas por lesión intraepitelial preneoplásica.

La evidencia actual indica que la vacunación frente al VPH en las mujeres sometidas a tratamiento previene el riesgo de segundas lesiones, reduciendo la presencia de lesión HSIL posterior en el 64-88% de los casos respecto a las no vacunadas³⁰.

La vacunación persigue varios objetivos, entre los que se encuentran la protección frente a la reinfección o reactivación del virus (si la lesión está producida por los serotipos vacunales) o la defensa cruzada frente a otros serotipos (si no lo está). Asimismo, la prevención de la recidiva tiene una importante repercusión sobre el porvenir genésico de la paciente, puesto que una segunda conización se asocia a un riesgo 2 veces mayor de parto prematuro³¹.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Realizar un análisis descriptivo de las pacientes de nuestro centro hospitalario que fueron sometidas a una cirugía resectiva (conización con asa de diatermia) como terapia ante una lesión cervical precursora. Los factores de riesgo estudiados fueron la edad, la vacunación a VPH, el uso de preservativo, el tabaco, y la edad de inicio de las relaciones sexuales.
- Estudiar en las pacientes a los 4 años tras el tratamiento la presencia de VPH y el desarrollo de nuevas lesiones.
- Indagar si las pacientes cuyos márgenes estuvieron afectados o próximos en su primera conización fueron más frecuentemente reintervenidas que las que no los tuvieron.
- Analizar la evolución de las pacientes con persistencia de la infección por VPH tras la cirugía y su posible correlación con las reintervenciones posteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), perteneciente al Sector Sanitario II de Zaragoza.

La población a estudio ha sido constituida por 190 pacientes a las que se les practicó una conización a lo largo del año 2014 (incluye desde octubre de 2013 a enero de 2015) en el Servicio de Ginecología de dicho hospital por haber sido diagnosticadas de patología neoplásica cervical.

La obtención de los datos se procedió mediante la revisión de las Historias Clínicas de las pacientes del HUMS para obtener los resultados de las citologías, test de detección de VPH, biopsias y legrados endocervicales.

Variables del estudio

Edad

La edad se ha estudiado como una variable cuantitativa discreta que posteriormente se ha categorizado en 3 grupos para estudiarse por intervalos: menores de 30 años, entre 30-49 años y 50 años o más.

Vacunación VPH previa

La vacunación previa del VPH se ha estudiado como una variable cualitativa nominal, diferenciando entre: “cervarix”, “gardasil” y “no”. Los resultados se han obtenido de la entrevista clínica con el paciente el primer día de consulta.

VPH previo

El VPH previo se ha estudiado como una variable cualitativa nominal en la que se ha diferenciado entre las pacientes que han dado resultado “negativo”, las que han dado positivo para “VPH 16 y 18” (genotipos de alto riesgo), positivo para “otros genotipos”, y las que “no se han realizado la prueba”. La prueba empleada para la detección del VPH fue la COBAS 4800 HPV TEST.

Citología previa

La citología previa se ha estudiado como una variable cualitativa nominal en base al sistema de nomenclatura de Bethesda 2001: LSIL: lesión de bajo grado, HSIL: lesión de alto grado, ASCUS: atipia de significado indeterminado, AGUS: células glandulares atípicas de significado incierto y ASC-H: células escamosas atípicas de significado incierto.

Biopsia previa

La biopsia previa se ha estudiado como una variable cualitativa nominal: “LSIL”: lesión de bajo grado, “HSIL”: lesión de alto grado, “Negativo”: biopsia sin hallazgos patológicos, “No realizada” y “Adenocarcinoma in situ”.

Estudio anatomopatológico del cono

Hemos estudiado esta variable como cualitativa nominal diferenciando entre las siguientes categorías: “conos blancos” (sin hallazgos), “LSIL”, “HSIL”, y “Adenocarcinoma in situ”.

Estudio de bordes del cono

De nuevo, esta variable se ha estudiado como una variable cualitativa nominal diferenciando entre las siguientes categorías: “libres” (los bordes de la muestra estaban libres de lesión), “afectos” (el endocérnix, el exocérnix, o ambos a la vez se encontraban afectados) y “no valorables”.

VPH a los 4 años

Se han clasificado a las pacientes en base a tres categorías: “VPH positivo”, si en la última revisión, a los 4 años de seguimiento posterior a la conización, presentaron de nuevo infección por el VPH, “VPH negativo”, si no presentaron infección, y “No realizado”, ya que a algunas de las mujeres ya no se les volvió a solicitar dicha prueba. Esta variable se ha estudiado como una variable cualitativa nominal.

Citología a los 4 años

La citología a los 4 años se ha estudiado como una variable cualitativa nominal en base al sistema de nomenclatura de Bethesda 2001: LSIL: lesión de bajo grado, HSIL: lesión de alto grado, ASCUS: atipia escamosa de significado indeterminado, AGUS:

células glandulares atípicas de significado incierto y ASC-H: células escamosas atípicas de significado incierto que sugiere alto grado. También se ha incluido la categoría “no realizada”, dado que hubo alguna paciente a la que no se les realizó nunca un nuevo control. Se recoge el resultado de la última citología que se haya hecho la paciente dentro de los cuatro años de seguimiento.

Situación de la paciente a los 2 años

Esta clasificación se obtuvo mediante el estudio de las biopsias y/o legrados endocervicales y el test de VPH, instaurando tres categorías cualitativas nominales: paciente con “virus y lesión negativa”, “virus positivo y lesión negativa” y “lesión positiva”.

Situación de la paciente a los 4 años

Similar a la anterior, acorde con los resultados del último control a los cuatro años de seguimiento tras la operación.

Reintervenciones a los 2 años

Con dos variables cualitativas en función del tipo de reintervención, según si fue “histerectomía” o “reconización”; junto con el número total.

Reintervenciones entre los 2 y 4 años

Similar a la anterior, difiriendo el intervalo temporal.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo de las frecuencias y porcentajes obtenidos en las diferentes variables a estudio, permitiendo posteriormente analizar los resultados en los diferentes subgrupos.

En la comparación de datos y el contraste de hipótesis se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para relacionar estadísticamente las variables cualitativas “edad”, “VPH postconización” y “márgenes de la conización” con la variable dicotómica “reintervención”.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 realizando un análisis estadístico con un nivel de significación estadística de 0,05 para un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

En relación a las características de nuestra muestra a estudio nos encontramos con los siguientes resultados:

Edad

De los 190 casos intervenidos durante el periodo a estudio, 114 fueron mujeres entre los 30 y 50 años (60%), 49 menores de 30 (25,8) y 27 mayores de 50 (postmenopáusicas, 14,2%).

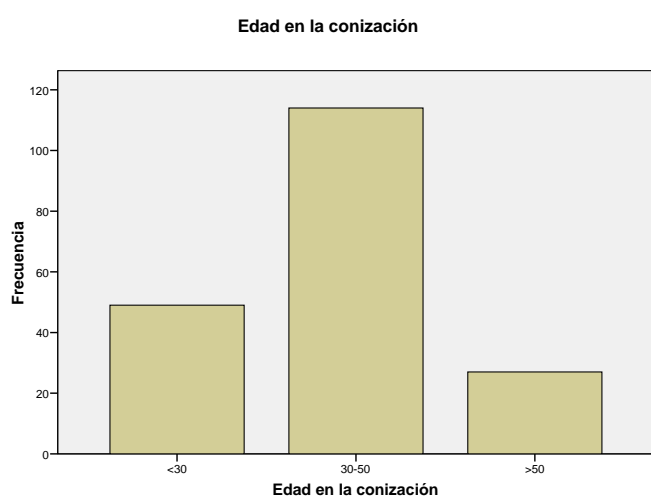


Figura 1. Gráfico de barras de los intervalos de edad de nuestra muestra.

Vacunación VPH previa

Aproximadamente el 99% de la muestra no se encontraba defendida inmunológicamente frente al virus antes de la conización.

Tabla 1. **Vacunación**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	188	98,9	98,9	98,9
	Cervarix	1	,5	,5	99,5
	Gardasil	1	,5	,5	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

VPH preconización

De los pacientes en los que se pudo obtener la información acerca de la infección por el VPH se observó que un 34,2% estaban infectadas por los genotipos 16 y/o 18, mientras que un 44,7% se encontraban infectadas por otro virus de alto riesgo no 16 ni 18. Asimismo, a 39 pacientes (20,5%) no se les determinó el virus inicial.

Tabla 2. VPH inicial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	1	,5	,5	,5
	16	53	27,9	27,9	28,4
	18	5	2,6	2,6	31,1
	Otros	85	44,7	44,7	75,8
	No realizado	39	20,5	20,5	96,3
	16 y 18	7	3,7	3,7	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

Citología Previa a la intervención

El 65,8% de la muestra presentaba un resultado citológico de lesión de alto grado (H-SIL: 40,5% y ASC-H: 25,3%). En dos pacientes no hay constancia de la citología.

Tabla 3. Citología inicial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	L-SIL	41	21,6	21,8	21,8
	H-SIL	77	40,5	41,0	62,8
	ASCUS	19	10,0	10,1	72,9
	AGUS	3	1,6	1,6	74,5
	ASC-H	48	25,3	25,5	100,0
	Total	188	98,9	100,0	

Biopsia previa a la intervención

Al momento de la indicación quirúrgica la histología mostraba un 81,1% de lesiones H-SIL, un 11,1% de lesiones L-SIL y un 4,2% de biopsias negativas. Aparte se encontró un caso de adenocarcinoma in situ.

Tabla 4. Biopsia previa

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LSIL	21	11,1	11,1	11,1
	HSIL	154	81,1	81,1	92,1
	Negativo	8	4,2	4,2	96,3
	No realizada	6	3,2	3,2	99,5
	Adenocarcinoma in situ	1	,5	,5	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

Estudio anatomopatológico del cono

De las 190 conizaciones realizadas, el 87,4% fueron H-SIL, el 7,4% presentaron L-SIL, el 4,7% no presentaron hallazgos patológicos y hubo un caso de adenocarcinoma in situ.

Tabla 5. AP conización

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Cono blanco	9	4,7	4,7	4,7
LSIL	14	7,4	7,4	12,1
HSIL	166	87,4	87,4	99,5
Adenocarcinoma in situ	1	,5	,5	100,0
Total	190	100,0	100,0	

Estudio márgenes del cono

De las 190 muestras obtenidas, el 72,6% presentaron bordes libres de enfermedad mientras que el 24,2% mostraron afectación del endocérvix, el exocérvix o ambos. Aparte, hubo 6 casos (3,2%) en los que no se pudieron valorar los márgenes.

Tabla 6. Márgenes conización

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Libres	138	72,6	72,6	72,6
Afectos	46	24,2	24,2	96,8
No valorable	6	3,2	3,2	100,0
Total	190	100,0	100,0	

Seguimiento

A continuación, se muestran dos tablas en las que se recogen los resultados de los últimos controles respecto a la infección por VPH y la anatomía patológica de la citología realizada.

Citología a los cuatro años

En esta primera tabla se observa que el 93,7% de las pacientes presentaron una citología negativa a los cuatro años de seguimiento. De las citologías patológicas, lo más frecuentemente hallado fue un resultado indeterminado (ASCUS: 4,7%), seguido de lesiones de alto grado.

Tabla 7. Citología 4a. control

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	L-SIL	1	,5	,5	,5
	ASCUS	9	4,7	4,7	5,3
	Negativa	178	93,7	93,7	98,9
	ASC-H	2	1,1	1,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

VPH a los cuatro años

En esta segunda se comprueba que solo el 17,4 de las pacientes presentaron infección a los cuatro años de la conización, siendo el serotipo más prevalente el AR no 16/18. El 80,5 mostraba VPH negativo mientras que a cuatro pacientes (2,1%) no se les ha vuelto a determinar.

Tabla 8. VPH 4a. control

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	153	80,5	80,5	80,5
	16	8	4,2	4,2	84,7
	Otros	25	13,2	13,2	97,9
	No realizado	4	2,1	2,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

Situación de las pacientes a los 2 años

En esta nueva clasificación de nuestra muestra, se visualiza que a los dos años sólo el 76,8% están completamente sanas respecto a su patología cervical, infectadas del agente causal un 22,1% y 2 pacientes (1,1%) ya habían presentado alteraciones ya fuese en la biopsia o en el legrado endocervical.

Tabla 9. Grupo a los 2 años de control

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	VPH negativo sin lesión	146	76,8	76,8	76,8
	VPH positivo sin lesión	42	22,1	22,1	98,9
	Lesión positiva	2	1,1	1,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

Situación de las pacientes a los 4 años

A los cuatro años se comprueba que el número de casos con lesión cervical asciende a cuatro, de estas pacientes con lesión positiva, dos han dado como resultado LSIL en el legrado endocervical mientras que las otras dos fueron HSIL en la biopsia cervical, por lo que se reintervinieron a finales del 2018 por lo que no tienen controles posteriores. Sin embargo, la cantidad de mujeres en la segunda categoría han disminuido a un 18,4% mientras que las mujeres con virus negativo aumentan al 79,5%.

Tabla 10. Grupo a los 4 años de control

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	VPH lesión negativa	151	79,5	79,5	79,5
	VPH positivo lesión negativa	35	18,4	18,4	97,9
	Lesión positiva	4	2,1	2,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

Reintervenciones a los 2 años

El 69% de las reintervenciones en los dos primeros años tras la conización son nuevas conizaciones (con o sin legrado endocervical) mientras que el 31% son histerectomías.

Tabla 11. Tipo de reintervención

Reintervención < 2 años		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 2 años	Válidos Reconización	20	69,0	69,0	69,0
	Histerectomía	9	31,0	31,0	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

Reintervenciones entre los 2 y 4 años

En estos dos años de seguimiento, de las cinco intervenciones realizadas, cuatro son reconizaciones y solo una paciente se le practicó una histerectomía. Tres de estas 5 pacientes ya habían sido previamente reintervenidas (en los dos primeros años) por presentar de nuevo una lesión.

Tabla 12. Tipo de reintervención

reintervención > 2 años		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
> 2 años	Válidos Reconización	4	80,0	80,0	80,0
	Histerectomía	1	20,0	20,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	

Finalmente, se muestran tres tablas de contingencias que relacionan la asociación entre el hecho de ser o no reintervenida y presentar o no diferentes factores que consideramos de riesgo.

Relación entre la edad y el riesgo de reintervención

Aquí se observa que el 33,3% de las pacientes mayores de 50 años tuvieron que ser reintervenidas a diferencia de las menores de 30 años, que sólo fueron reintervenidas el 8,2%.

Tabla 13. **Tabla de contingencia Reintervención * Edad en la conización**

			Edad en la conización			Total
			<30	30-50	>50	
Reintervención	No	Recuento	45	94	18	157
		% de Edad en la conización	91,8%	82,5%	66,7%	82,6%
	Si	Recuento	4	20	9	33
		% de Edad en la conización	8,2%	17,5%	33,3%	17,4%
Total		Recuento	49	114	27	190
		% de Edad en la conización	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 14. **Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,690(a)	2	,021
Razón de verosimilitudes	7,474	2	,024
Asociación lineal por lineal	7,342	1	,007
N de casos válidos	190		

a. 1 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,69.

Relación entre la persistencia del VPH postconización y el riesgo de reintervención

En esta tabla se comprueba que el 32,7% de las mujeres que presentaron el test de VPH tras la conización patológico tuvieron que ser reintervenidas, mientras que sólo un 10,5% de las mujeres con VPH negativo requirieron una nueva intervención.

Tabla 15. **Tabla de contingencia Reintervención * VPH postconización**

			VPH postconización			
			Negativo	Positivo	No realizado	Total
Reintervención	No	Recuento	111	37	10	158
		% de VPH postcono	89,5%	67,3%	90,9%	83,2%
	Si	Recuento	13	18	1	32
		% de VPH postcono	10,5%	32,7%	9,1%	16,8%
Total		Recuento	124	55	11	190
		% de VPH postcono	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 16. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,961(a)	2	,001
Razón de verosimilitudes	12,809	2	,002
Asociación lineal por lineal	5,180	1	,023
N de casos válidos	190		

a 1 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,85.

Relación entre los márgenes y el riesgo de reintervención

Se obtiene que el 65,6% de las mujeres reintervenidas presentaban márgenes afectos, el 21,9% los presentaban libres de enfermedad y hubo 4 casos (12,5%) en los que los márgenes no habían podido valorarse.

Asimismo, puede observarse que de las pacientes que presentaron márgenes afectos, un 45,7% tuvo que ser reintervenido, frente al 5,1% de las mujeres con márgenes libres. El 66,7% de las pacientes con bordes no valorables tuvieron que someterse a una reintervención.

Tabla 17. Tabla de contingencia Reintervención * Márgenes conización

			Márgenes conización			Total
			libres	afectos	no valorables	
Reintervención	No	Recuento	131	25	2	158
		% de Reintervención	82,9%	15,8%	1,3%	100,0%
		% de Márgenes conización	94,9%	54,3%	33,3%	83,2%
	Si	Recuento	7	21	4	32
		% de Reintervención	21,9%	65,6%	12,5%	100,0%
		% de Márgenes conización	5,1%	45,7%	66,7%	16,8%
Total	Recuento		138	46	6	190
	% de Reintervención		72,6%	24,2%	3,2%	100,0%
	% de Márgenes conización		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 18. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	51,545(a)	2	,000
Razón de verosimilitudes	45,845	2	,000
Asociación lineal por lineal	50,232	1	,000
N de casos válidos	190		

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,01.

DISCUSIÓN

El principal objetivo del trabajo consiste en estudiar la evolución de nuestra muestra durante los cuatro de seguimiento posteriores a la conización.

No obstante, resulta imprescindible precisar las características de nuestra muestra para entender tanto el proceso previo como el posterior a la intervención. De las 190 pacientes, observamos que la gran mayoría son premenopáusicas, siendo el 85,8% menores de cincuenta años, coincidiendo con la época de mayor actividad sexual y, por ende, la de transmisión del VPH, como es lógico y esperable en esta enfermedad. Asimismo, estratificándola más, comprobamos que sólo el 25,8% eran menores de treinta años; este dato concuerda con la evidencia de que la mayor parte de las infecciones del papiloma son transitorias y se resuelven de forma espontánea antes de desarrollar una lesión preneoplásica.

Sólo dos pacientes se encontraban inmunizadas activamente del VPH, frente al 98% que no lo estaban. La lesión en estos dos casos se puede explicar mediante dos teorías: la primera, la más frecuente, es el hecho de haberlo contraído previo a la vacunación, por lo que no modifica el curso natural de esta; la otra posibilidad es la infección por alguno de los genotipos que no está incluido en la vacuna (VPH-AR no 16/18).

Nuestra muestra difiere de la bibliografía actual al encontrarnos con tan solo un 34,2% de pacientes infectadas por los genotipos 16 o 18, mientras que el 44,7% estaba infectada por alguno de los otros genotipos de alto riesgo. Los últimos artículos afirman que hasta un 70% de los casos de CCU en el mundo son debidos a estos dos genotipos. Sin embargo, cabe destacar el hecho de que a un 20,5% de nuestras pacientes no se les determinó el virus previo a la intervención al presentar un resultado patológico que establecía la indicación de conización independientemente de la prueba de VPH, por lo cual carecía esta de relevancia clínica.

Estudiando la citología previa al cono observamos que un 21,6 % de las pacientes presentan LSIL mientras que en un 65,8% la citología impresiona de alto grado (HSIL). El resto de las pacientes presentaron citologías con resultado de ASCUS. La indicación

de la mayoría de las conizaciones fue, como se ha observado, por diagnóstico histológico de HSIL, siendo el resto por LSIL persistente o por discordancias cito-histológicas.

Al estudiar las biopsias de las piezas de conización encontramos un 87,4% de HSIL, un caso de adenocarcinoma in situ, un 7,4% de las pacientes LSIL y 9 conos no presentaban lesión. Estos resultados demuestran que ha habido HSIL incluso en 7 pacientes a las que se les indicó el cono por LSIL persistente y, por tanto, parece apropiada la indicación de biopsia y posterior conización en mujeres con persistencia de LSIL. Se podrían explicar los nueve conos en blanco debido a que la lesión HSIL fuese pequeña y hubiera sido completamente extirpada al realizar la biopsia.

Cuando nos fijamos en los márgenes del cono, hemos encontrado márgenes libres en un 72,6%, en 24,2% los márgenes están afectados y en seis de las piezas no se pudo evaluar los bordes por fragmentación o por excesivos signos de electrocoagulación. Estos resultados los explicamos porque en general las conizaciones en la mayoría de las pacientes se hacen más conservadoras para evitar secuelas posteriores. Muchas de ellas son nuligestas con deseos genésicos futuros por lo que se intenta evitar las posibles complicaciones obstétricas derivadas de un cuello corto. Aparte, hay que ser conscientes de que estas conizaciones han sido realizadas sin exoscopio.

Evolución de la muestra a los 2 y a los 4 años

Hemos observado que un 76,8% de mujeres a los 2 años de seguimiento estaban con VPH negativo y sin lesión. Un 22,1% presentaba VPH positivo sin lesión cervical y dos pacientes habían desarrollado lesión preneoplásica. Durante estos dos primeros años se reintervinieron a 29 pacientes, bien por presentar nueva lesión en ese periodo de tiempo, bien por la anatomía patológica de los bordes o de la lesión (el adenocarcinoma) o por presentar patología ginecológica concomitante (miomas uterinos, prolapso, etc.). Tanto por el adenocarcinoma como por la patología ginecológica se decidió realizar histerectomía, mientras que para las nuevas lesiones o los bordes se optó mayoritariamente por la reconización.

Posteriormente se valoró la muestra a los 4 años. Primero, sobre el VPH, se pudo observar que tan sólo el 17,4% continúa infectada por el virus, ya fuese por el mismo que originó la lesión (persistencia) o por un nuevo genotipo (reinfección). Asimismo, se refleja que en el último control el genotipo predominante es el “otros”, es decir, no 16 ni

18, lo que se es debido principalmente a la eficacia de la vacuna para prevenir nuevas infecciones. Sin embargo, esta no incluye todos los genotipos de alto riesgo oncogénico, por lo que resulta imprescindible continuar con los controles y la detección del virus a pesar de la inmunización, para poder ser capaces de prevenir y adelantarnos al desarrollo de futuras lesiones cervicales. En cuanto al estudio citológico de las pacientes a los cuatro años, se comprueba como la citología sin hallazgos es la norma, presentando una paciente LSIL, dos ASC-H y ocho (4,7%) ASCUS, siendo esta la alteración citológica más frecuente.

Aparte, se ve que el 79,5% de pacientes están con VPH negativo y sin lesión, el 18,4% presentan VPH positivo sin desarrollar ninguna lesión histológica y el 2,1% durante estos últimos han desarrollado una nueva lesión. Dos de estas cuatro pacientes fueron intervenidas en el 2019 por lo que no se dispone todavía de controles posteriores. La disminución del número de pacientes infectadas se puede explicar gracias al sustancial énfasis en la prevención de su reinfección insistiendo en los factores protectores (como los métodos barrera) y eliminación de los de riesgo (tabaco, ITS...). Durante estos dos años se reintervinieron a cinco pacientes. Tres fueron reconizaciones por HSIL en la biopsia, dos de las cuales tenían citología negativa en los controles. Otra paciente fue reconizada por persistencia de VPH 16 con LSIL en la última biopsia, a la cual no se vacunó en la primera conización sino en la segunda, lo que ha impedido una correcta evolución al persistir o reinfectarse por el virus. Por último, la histerectomía realizada a los cuatro años se ha justificado por persistencia del VPH de alto riesgo durante todos los controles, imposibilidad de realizar legrado cervical y dificultad de seguimiento, aunque sus citologías fueron negativas.

Cabe destacar el hecho de que de las doce mujeres que mostraron alteraciones en la última citología, ninguna presentaba hallazgos patológicos en la biopsia ectocervical o en el legrado endocervical, siendo la metaplasia la única modificación que hallaron en las pacientes con ASC-H. Sin embargo, las dos biopsias que se clasificaron como L-SIL y las dos que se catalogaron como H-SIL correspondían a pacientes con la citología normal. Este hecho apoya la teoría de que hay que realizar más colposcopias incluso con resultados normales, especialmente en pacientes con factores de riesgo (principalmente tabaco, inmunodeficiencias, VIH u otras coinfecciones) y en infectadas por VPH-16, ya que la sensibilidad de la citología es de un escaso 60% y puede conducir a la falsa creencia de que no hay enfermedad. La colposcopia y posterior biopsia, como hemos observado,

nos permite el descubrimiento precoz de nuevas lesiones preneoplásicas y su correcto tratamiento.

Tipo de reintervención

La mayoría han sido reconizaciones (66%) debido a que se sabe que es una intervención suficiente para garantizar los buenos resultados a largo plazo. Aun así, llama la atención el que hayamos realizado 10 histerectomías (34%) ya que, al ser nuestras pacientes de mayor edad, aunque no está indicada la realización de una histerectomía, se opta por ese procedimiento, bien por presencia de otra patología (como miomas o prolapso) o por temor de la paciente a evoluciones tórpidas.

Relación entre edad y la posibilidad de reintervención

Aunque el test de significación estadística confirma que existe una correlación entre el incremento de la edad y el requerimiento de posteriores reintervenciones ($p < 0,05$), lo cierto es que el 62,5% de las reintervenciones en mujeres mayores de cincuenta años se realizaron por consenso médico-paciente al presentar bordes positivos o patología ginecológica concurrente; por lo que existe un sesgo que impide afirmar esta hipótesis. Por otro lado, en la mayoría de las pacientes en edad fértil se optó por procedimientos más conservadores (cinco tuvieron que ser histerectomizadas por diferentes razones, como persistencia de HSIL y VPH en los primeros controles, en el caso del adenocarcinoma o bordes endocervicales afectados). Sí que comprobamos que las mujeres jóvenes (menores de treinta años) presentaron menor tasa de reintervenciones (un 8,2% frente al 16,7% y 33,3% de los otros subgrupos), cuyo resultado se puede relacionar con la mayor actividad inmune y el menor tiempo de infección del virus.

Relación entre la persistencia de la infección por VPH y la reintervención

El 32,7% de las mujeres que presentaron el test de VPH positivo en el primer control tras la conización tuvieron que ser reintervenidas (58% del total), mientras que sólo un 10,5% de las mujeres con VPH negativo desarrollaron una nueva lesión. La prueba de Chi Cuadrado confirma la asociación estadística entre ambos factores. Esto se debe principalmente al hecho de que, si no se consigue eliminar la infección con la conización, el virus puede continuar desarrollando la lesión. Las pacientes reintervenidas que consiguieron eliminar el virus al inicio contrajeron el mismo u otro genotipo durante los años seguimiento.

Relación entre los bordes de conización afectos y la posibilidad de reintervención

En nuestra cohorte, el 65,6% de las reintervenciones se realizaron en mujeres con bordes afectos (21 mujeres), mientras que un 12,5% (4 casos) se realizaron sobre bordes no valorables y un 21,9% (7 casos) en mujeres con bordes libres. Mediante la aplicación de la prueba de contraste de hipótesis Chi Cuadrado se demuestra que hay una relación estadísticamente significativa entre presentar bordes afectos en la conización y tener que ser reintervenido. En la mayoría de los casos, coincide con la persistencia del VPH en el primer control postratamiento.

Asimismo, de las pacientes que presentaron bordes no valorables (6), un 66,7% tuvieron que ser reintervenidas, todas ellas por lesiones HSIL; siendo tres mediante histerectomía y una mediante reconización. Este dato confirma la importancia de que a las mujeres que presentan bordes no valorables en sus conizaciones se les realice el mismo seguimiento que si se hubieran obtenido bordes afectos ya que hay un porcentaje sustancial de casos que pueden desarrollar de nuevo lesiones de alto grado.

CONCLUSIONES

La mayoría (79,5%) de las pacientes sometidas a conización presentan controles del Virus del Papiloma Humano negativos y sin lesión histológica a los cuatro años de seguimiento.

El 33,3% de las mujeres mayores de 50 años (postmenopáusicas) han requerido una nueva intervención.

No se puede afirmar que la edad sea un factor de riesgo en esta muestra debido a que los motivos de reintervención están sesgados al realizarse no sólo por criterios oncológicos sino también por patología ginecológica concomitante.

Se confirma que la persistencia del VPH tras la conización y la presencia de bordes afectos se relacionan estadísticamente con un incremento de las probabilidades de aparición de una nueva lesión cervical y requerir reintervención.

Se destaca la importancia de los controles sistematizados y prolongados en el tiempo para obtener unos resultados óptimos y conseguir así la prevención del desarrollo de un carcinoma infiltrante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crosbie E, Mark E, Silvia F, Kitchener H. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013;382:889-899.
2. Las cifras del cáncer en España 2018 - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. Disponible en <https://seom.org/ultimas-noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.
3. Silvia et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study de Sanjose. The Lancet Oncology. 2010;11:1048-1056.
4. G. Ghebrey, Rahel & Grover, Surbhi & Xu, Melody & T. Chuang, Linus & Simonds, Hannah. Cervical cancer control in HIV-infected women: Past, present and future. Gynecologic Oncology Reports. 2017 Aug;21:101-108.
5. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins M. Autores: Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, et al. Resisores-editores: Torné A, del Pino M. publicaciones AEPCC. 2016;pp:1-46.
6. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer: findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer. 2008;95:385-389.
7. Presentada la Encuesta Nacional 2018 sobre la Anticoncepción en España. Sociedad Española de Contracepción, 2018. Disponible en <http://sec.es/presentada-la-encuesta-nacional-2018-sobre-la-anticoncepcion-en-espana/>
8. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2009 March;359(9312):1093-1101.

9. José Alberto Fonseca-Moutinho. Smoking and Cervical Cancer. ISRN Obstetrics and Gynecology. 2011;pp:1-6.
10. Louie, Karly & de Sanjose, S & Diaz, Mireia & Castellsagué, Xavier & Herrero, Rolando & J Meijer, C & Shah, Keerti & Franceschi, S & Munoz, Nubia & Bosch, F. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. British journal of cancer. 2009; 100:1191-7.
11. De Sanjosé Llongueras, Silvia; García García, Ana M. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención. Sociedad Española de Epidemiología. 2009; Pp 40-44.
12. Carrillo-García, Ponce-de-León-Rosales, Cantú-de-León, Fragoso-Ontiveros, Martínez-Ramírez, Orozco-Colín, Mohar, Lizano M. Impact of human papillomavirus coinfections on the risk of high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014 Sep;134(3):534-9.
13. Firnhaber C, Westreich D, Schulze D, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical dysplasia in HIV-positive women in South Africa. J Int AIDS Soc. 2012;15(2):17382.
14. Minh Ly Nguyen, Lisa Flowers. Cervical Cancer Screening in Immunocompromised Women. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2013;40 (2):339-357.
15. Stepien, Magdalena, Chajes, Veronique and Romieu, Isabelle. The role of diet in cancer: the epidemiologic link. Salud Pública de México. 2016;58(2):261-273.
16. Castellsague X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. J Med Virol. 2012;84:947-56.
17. Freeman HP, Chu KC. Determinants of cancer disparities: barriers to cancer screening, diagnosis, and treatment. Surg Oncol Clin N Am. 2015;14:655-69.

18. Australia Jie-Bin Lew, Kate T Simms, Megan A Smith, Michaela Hall, Yoon-Jung Kang, Xiang Ming Xu, Michael Caruana, Louiza Sofia Velentzis, Tracey Bessell, Marion Saville, Ian Hammond, Karen Canfell. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *The Lancet Public Health*. 2017;2(2):96-107.
19. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, octubre 2014.
20. Torné Bladé A. Guía de Cribado de Cáncer de Útero en España. *Revista Española de Patología*. 2014;47(1):20-23.
21. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. 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. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:516-42.
22. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88-99.
23. Ghosh, Ishita & Mittal, Srabani & Banerjee, Dipanwita & Singh, Priyanka & Dasgupta, Sujoy & Chatterjee, Simi & Biswas, Jaydip & Panda, Chinmay & Basu, Partha. (2014). Study of accuracy of colposcopy in VIA and HPV detection-based cervical cancer screening program. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2014;54:570-5.
24. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, et al. Screening for Cervical Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2011 May. (Evidence Syntheses, No. 86s.).

25. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001318.
26. Barlin JN, Bristow RE, Murillo AM, Zahurak M, Veras E, Salani R. Predictive value of endocervical curettage at cervical conization and provider practices in management of high-grade cervical dysplasia. *J Reprod Med*. 2010;55:129-133
27. Massad L, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):829-46
28. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):500-7.
29. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May;20;101(10):721-8.
30. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med*. 2011 Oct;53 Suppl 1:S29-S35.
31. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):504-10.

ANEXOS

Gráfico de barras

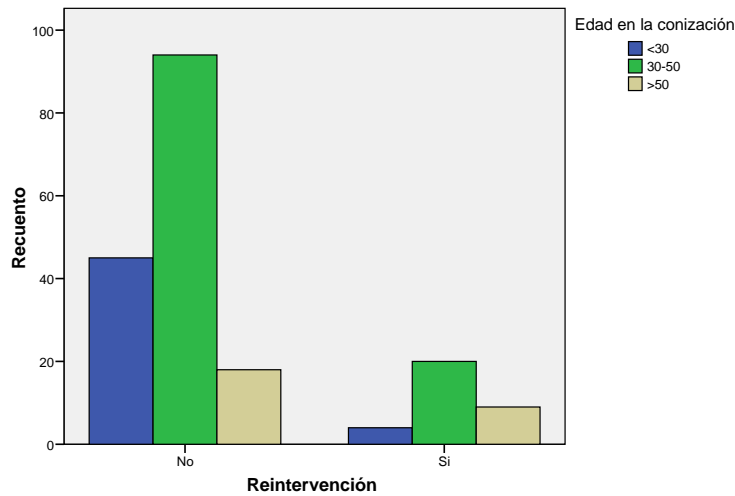


Figura 2. Gráfico de barras de la relación entre edad y la reintervención.

Gráfico de barras

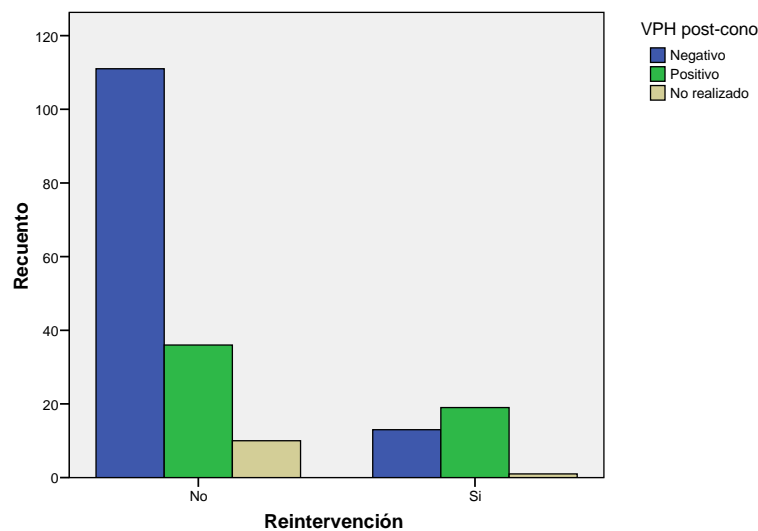


Figura 3. Gráfico de barras de la relación entre VPH postconización y la reintervención.

Gráfico de barras

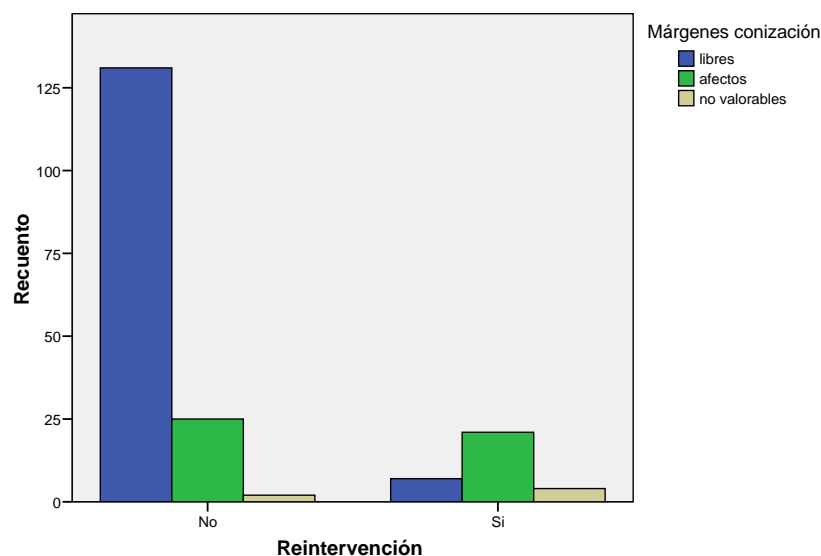


Figura 4. Gráfico de barras de la relación entre los márgenes del cono y la reintervención.

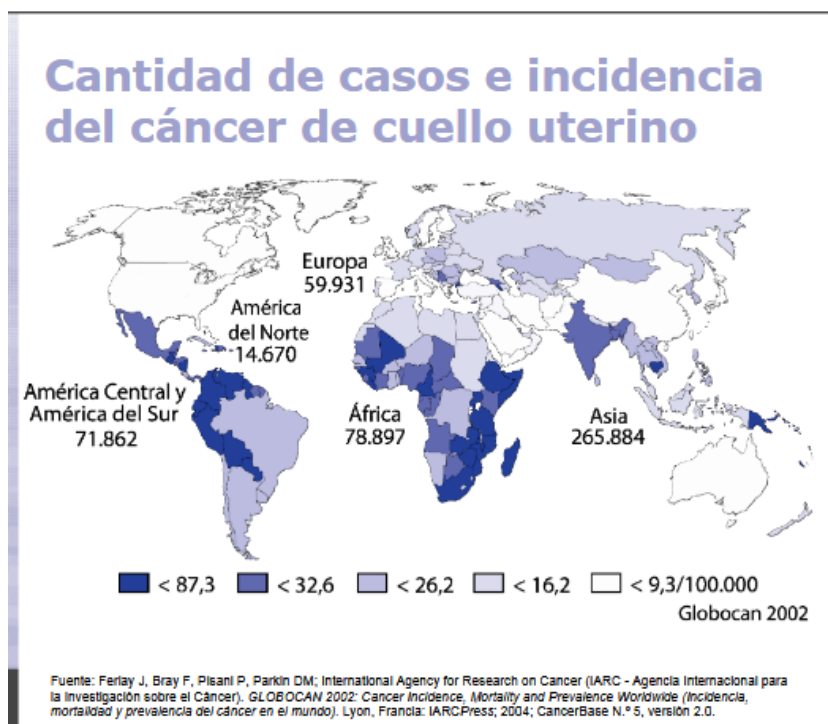


Figura 5. Cantidad de casos e incidencia del cáncer de cuello uterino. Fuente: Ferlay J, Bray F, Pilsani P, Parkin DM; International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARC/Press; 2004; CancerBase n°5, versión 2.0.