



**Universidad  
Zaragoza**

## **Trabajo Fin de Grado**

---

**Importancia del Virus del Papiloma Humano y del estado de los márgenes en la evolución de las pacientes sometidas a conización**

---

**Importance of Human Papillomavirus and margin status in the evolution of patients subjected to conization**

**Autor:**

Javier Navarro Sierra

**Tutor:**

Dra. María Isabel Morollón Lóriz

**Universidad de Zaragoza**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia**

**Curso Académico 2016-2017**

## ÍNDICE

• RESUMEN	3
• INTRODUCCIÓN	5
• OBJETIVOS	17
• MATERIAL Y MÉTODOS	18
• RESULTADOS	21
• DISCUSIÓN	27
• BIBLIOGRAFÍA	31

## **RESUMEN**

### **Objetivos:**

Hacer un análisis descriptivo de los factores de riesgo que presentaban las pacientes que fueron sometidas a una conización, como opción terapéutica ante una patología cervical. Analizar la evolución a dos años de dichas pacientes, estudiando la relación entre el estado de los márgenes y la persistencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y la incidencia de reintervención.

### **Material y métodos:**

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de las 190 pacientes a las que se les realizó una conización a lo largo del año 2014 en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza.

### **Resultados:**

El 81,1% de las pacientes presentaron lesiones HSIL (High-grade intraepithelial lesión) en la biopsia previa a la conización. Hubo 29 mujeres a las que hubo que reintervenir (15,3%), de ellas, 20 fueron reconizaciones y 9 fueron histerectomías. El 69% de las reintervenciones se realizaron en mujeres con bordes afectados (20 mujeres), mientras que un 13,8% (4 casos) se realizaron sobre bordes no valorables y un 17,2% (5 casos) en mujeres con bordes libres. Todas las pacientes reintervenidas presentaron persistencia de la infección por VPH.

### **Conclusiones:**

Queda demostrada que la afectación de los bordes de la conización y la persistencia de la infección por el VPH son los principales factores de riesgo para desarrollar una nueva lesión cervical tras la conización y tener que reintervenir a la paciente. Gracias a las estrategias de seguimiento activo actuales se logra disminuir la tasa de infección por el VPH así como la prevalencia de lesiones cervicales potencialmente malignas.

### **Palabras clave:**

Virus del Papiloma Humano, cribado, HSIL, conización, bordes afectados, reintervención

## **ABSTRACT**

### **Background:**

To analyze the risk factors presented by the patients who were subjected to conization, as a treatment for their cervical pathology. To analyze the evolution of the patients subjected to conization for two years, studying the relationship between the margin status or the persistence of the human papillomavirus infection and the probability of being reoperated.

### **Methods:**

A retrospective descriptive research conducted in the Gynecology Service of the Miguel Servet University Hospital (HUMS), with a sample of 190 patients who were subjected to conization throughout the year 2014.

### **Results:**

High-grade intraepithelial lesion (HSIL) were found in the 81,1% of patients biopsies before the conization. 29 women had to be reoperated (15,3%), 20 of them were reconizations and 9 were hysterectomies. 69% of the women who had to be reoperated had affected margins (20 women), while 13,8% (4 cases) had invaluable margins and 17,2% (5 cases) had free margins. All the reoperated women were still infected by HPV.

### **Conclusion:**

Affectation of cone margins and infection by HPV are the main risk factors for developing a new cervical lesion after the conization, and therefore, for being reoperated. Due to the current active monitoring strategies, the rate of infections by HPV and the prevalence of potentially malignant cervical lesions decrease.

### **Keywords:**

Human Papillomavirus Infection, screening test, HSIL, conization, affected margins, reoperation.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo entre las mujeres. Anualmente se diagnostican unos 500.000 casos nuevos, de los cuales el 83% (410.000) tienen lugar en países en vías de desarrollo.<sup>[1]</sup>

En el último informe editado en 2017 por la Sociedad Española de Oncología Médica sobre las cifras de cáncer en España se observa que, a nivel de incidencia, el CCU no se encuentra entre las 10 neoplasias más frecuentes en las mujeres (mama, colorrectal, útero, pulmón, vejiga, linfoma no Hodgkin, páncreas, estómago, ovario y leucemia) y es el tercero más frecuente entre los ginecológicos por detrás de útero y ovario. Sin embargo, si atendemos a las cifras de prevalencia, el CCU aparece en quinta posición, detrás de mama, colorrectal, útero y melanoma; este hecho es probablemente debido a la baja tasa de mortalidad que tiene el CCU comparado con los de otra localización, como puede ser el de pulmón, páncreas u ovario.<sup>[2]</sup>

### ***Factores de riesgo***

A día de hoy se ha logrado definir muy bien cuáles son los principales factores de riesgo para desarrollar un CCU, a destacar:

#### Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)

El VPH es un virus ADN que infecta las capas basales del epitelio cutáneo o mucoso, replicándose paralelamente a la maduración de este. Se han aislado más de 150 genotipos diferentes, de los cuales, unos 40 se transmiten por contacto sexual y pueden infectar la piel y mucosas del área anogenital, oral y del tracto respiratorio superior, tanto en hombres como en mujeres.

En función de su capacidad oncogénica, los VPH se clasifican en VPH de alto riesgo oncogénica (VPH-AR), entre los que destacan los genotipos 16 y 18, responsables de aproximadamente el 70% de los casos de CCU en el mundo; y los VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR), entre los que destacan los genotipos 6 y 11, responsables del 90% de las verrugas anogenitales o condilomas acuminados.<sup>[3]</sup>

Se calcula que aproximadamente el 75% de las mujeres y el 85% de los hombres se infectan por el VPH a lo largo de su vida. La mayor parte de esas infecciones ocurren al inicio de la actividad sexual y por ello la mayor prevalencia de infección por el VPH se observa en mujeres menores de 30 años (25-30%). Sin embargo, casi el 90% de estas infecciones son transitorias y se resuelven en el transcurso de los dos años posteriores a la infección. Del 10% de los casos en los que la infección persiste, tan solo un 1% desarrollará lesiones neoplásicas asociadas al VPH.<sup>[3]</sup>

Es importante recordar que la infección por el VPH es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar CCU. Por ello, debe ir siempre asociada a otros factores de riesgo.

### Nivel socioeconómico bajo

El presentar un estatus socioeconómico bajo se relaciona con el inicio precoz de las relaciones sexuales, un elevado número de parejas sexuales y con el no uso del preservativo, factores todos ellos que favorecen la infección por el VPH. De aquí se deriva el hecho de que en la actualidad el 83% de los CCU se dan en países en vías de desarrollo.<sup>[1]</sup> A este hecho se le suma que muchas de estas mujeres no siguen los programas de cribado y por lo tanto tienen más posibilidades de acabar desarrollando un CCU.

### Uso prolongado de anticonceptivos orales

Se ha demostrado que el riesgo de CCU aumenta con la duración del uso de anticonceptivos orales, de modo que el empleo de los mismos durante 5 o más años se asocia con un aumento de aproximadamente el doble de riesgo comparado con las mujeres que nunca han tomado anticonceptivos orales.<sup>[4]</sup>

### Tabaco

La International Collaboration of Epidemiological Studies (ICESCC) llevó a cabo una revisión de un gran número de estudios epidemiológicos en la que determino que las mujeres fumadoras presentaban un aumento significativo del riesgo de CCU en comparación con las mujeres que nunca habían fumado (Riesgo relativo (RR) =1,60; intervalo de confianza (IC) 95%: 1,48-1,73). Asimismo, el riesgo aumentaba en función del número de cigarrillos fumados al día (RR=1,98; IC95%: 1,78-2,21 para más de 15 cigarrillos al día frente a ninguno) pero no en función de la duración del hábito tabáquico.<sup>[4]</sup>

### Multiparidad

Por otro lado, los resultados de la ICESCC establecieron que el número de embarazos a término también se asocia con un riesgo aumentado de CCU. El riesgo relativo de CCU aumenta con el mayor número de embarazos a término (RR=1,10; IC 95%: 1,08-1,12 por cada embarazo adicional) y con la menor edad en el momento del primer embarazo a término (RR= 1,07 IC 95%: 1,06-1,09 por cada año menos).<sup>[4]</sup>

### Co-infección con otros microorganismos de transmisión sexual

La coinfección con otros microorganismos de transmisión sexual como la *Chlamydia trachomatis* o el herpes genital (VHS-2) favorecen la persistencia de la

infección por VPH así como el desarrollo de lesiones pre-malignas y malignas. En un estudio multicéntrico de casos y controles realizado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) se demostró que la seropositividad para VHS-2 aumentaba el riesgo de CCU (odds ratio (OR)= 2,2; IC 95%:1,4-3,4), de la misma manera que la detección de anticuerpos contra la *Chlamydia trachomatis* aumentaba el riesgo de dicha enfermedad (OR= 1,8; IC 95%: 1,2-2,7).<sup>[4]</sup>

### Inmunodepresión

La inmunodepresión, especialmente la debida a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o el trasplante de órganos, también favorece la persistencia de la infección por VPH así como el desarrollo de lesiones pre-malignas y malignas. Asimismo, se ha visto que la asociación entre VIH y VPH es más fuerte en las mujeres con un recuento bajo de linfocitos T CD4.<sup>[4]</sup>

### **Prevención del CCU**

Gracias a la identificación de dichos factores, los países desarrollados (o con los recursos suficientes) han podido llevar a cabo diferentes estrategias preventivas, reduciendo así la tasa de incidencia y mortalidad del CCU. Dentro de dichas estrategias, destacaría a nivel de la prevención primaria, la vacunación frente al VPH, la educación sexual, el consejo antitabáquico y el uso del preservativo; mientras que a nivel de la prevención secundaria, es fundamental hoy en día el cribado mediante citología/prueba VPH/Co-test. La aplicación de forma adecuada y sistemática de los métodos de cribado ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CCU gracias a la detección de lesiones premalignas asintomáticas cuyo diagnóstico y tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor.<sup>[1]</sup>

A pesar de todos estos esfuerzos, se estima que en España se siguen diagnosticando unos 2.511 casos nuevos de CCU y se producen 848 muertes anuales.<sup>[1]</sup>

### Prevención primaria

#### **Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano**

La vacunación sistemática frente al VPH se considera actualmente la intervención más eficaz y efectiva para el control de la infección y la prevención de las enfermedades asociadas a VPH.

Las vacunas VPH están constituidas por partículas no infecciosas similares al virus (VLPs, acrónimo del inglés *viral like particles*) que se obtienen mediante técnicas de recombinación genética de la cápside de los diferentes genotipos de VPH.

Actualmente se dispone de tres vacunas frente al VPH: la bivalente (Cervarix®), que contiene las VLPs de los genotipos 16 y 18, la tetravalente (Gardasil®), que contiene las VLPs de los genotipos 6, 11, 16 y 18, y la nonavalente (Gardasil 9®), aprobada por la FDA y que acaba de empezar a ser comercializada, que incluye además de los 4 genotipos ya mencionados (6, 11, 16 y 18), las VLPs de los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58, alcanzando un potencial preventivo total para el CCU del 90%.<sup>[3]</sup>

Las diferentes vacunas frente al VPH han demostrado tener una eficacia profiláctica, evitando la infección por parte del virus, pero no han demostrado tener eficacia terapéutica, por lo que no modifican el curso de una infección en curso. Por tanto, la vacuna muestra su mayor eficacia cuando se administra antes del inicio de las relaciones sexuales y por tanto, antes de la primera exposición al virus.

En el año 2007, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la vacunación sistemática contra el VPH. Actualmente, esta vacuna debe administrarse a todas las niñas a los 12 años de edad mediante una pauta de dos dosis separadas 6 meses entre sí. A partir de los 14 años la pauta pasa a ser de tres dosis en los meses 0, 1 y 6 para la vacuna bivalente, mientras que la tetravalente y la nonavalente deben darse en los meses 0, 2 y 6 a partir de los 15 años de edad. La vacuna no se recomienda en menores de 9 años por falta de estudios suficientes sobre su inmunogenicidad y seguridad. En personas con inmunodepresión se recomienda usar siempre la pauta de 3 dosis.<sup>[3]</sup>

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente han demostrado tener 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).<sup>[3]</sup>

### Prevención secundaria

#### **Cribado poblacional vs Cribado oportunista**

En España, es competencia de cada Comunidad Autónoma el diseñar una estrategia de cribado para el CCU, y actualmente 15 de las 17 comunidades utilizan un modelo de cribado de tipo oportunista (solo La Rioja y Castilla y León siguen un cribado poblacional y dentro de Aragón se ha implementado exclusivamente en el Sector Barbastro), siendo probablemente la principal causa de que sigan apareciendo casos de CCU.<sup>[1]</sup>

Al hecho de que no todas las mujeres participan en las pruebas de cribado, se le suma que muchas de las que no lo hacen suelen ser las que están en mayor riesgo por su situación socioeconómica baja, su vida sexual de riesgo o su coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual (Virus Herpes Simple tipo 2, *Chlamydia trachomatis*, y el virus de la inmunodeficiencia humana). En Estados Unidos por



ejemplo, 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).<sup>[1]</sup> Se ha demostrado que promover la participación en estas mujeres es mucho más coste-efectivo que aumentar la frecuencia de citologías o el intervalo de edades en las que se lleva a cabo el cribado.<sup>[5]</sup>

En el año 2012 se publicó un estudio que comparó un sistema de cribado oportunista para CCU (Estados Unidos) con uno poblacional (Holanda), en el cual se demostró que la mortalidad por CCU en ambos países eran muy parecidas pero en el primero se habían realizado más citologías por persona y a un grupo de edad más extenso, por lo que el gasto había sido mucho mayor para los mismos resultados.<sup>[6]</sup>

El cribado de CCU tiene como principal objetivo disminuir la morbimortalidad causada por dicha enfermedad. Con las estrategias adecuadas, se pretende detener la evolución o mejorar el pronóstico de un proceso neoplásico cuando aún está en su fase presintomática. Lo que se pretende son tres cosas fundamentales:

- Detectar y tratar lesiones que en el caso de no haber sido detectadas de forma precoz hubieran podido desarrollar un cáncer invasivo y provocar consecuencias graves.
- Mejorar la calidad de vida de las pacientes gracias a la realización de estrategias terapéuticas menos mutilantes como consecuencia de haber detectado antes la enfermedad.
- Beneficio psicológico de tener una prueba negativa, lo que implica para la paciente presentar un riesgo mínimo de desarrollar la enfermedad.

En definitiva, el éxito de esta prueba de cribado consiste en que la tasa de mortalidad específica por CCU disminuya en términos generales; y de manera más concreta, en que la tasa de incidencia de lesiones HSIL disminuya, así como que aumente la tasa de detección de las mismas en el caso de que estén presentes.<sup>[7]</sup>

No obstante, el aplicar una técnica de cribado también puede tener sus consecuencias negativas como son el sobrediagnóstico (falsos positivos) que generan estados de ansiedad y tratamientos innecesarios en las pacientes, y resultados falsamente negativos, que transmiten falsa seguridad y retrasan el diagnóstico y tratamiento de una lesión neoplásica.

La aplicación de técnicas de cribado se basa en la aplicación de una técnica de alta sensibilidad, con una baja tasa de falsos negativos, que posteriormente se confirma mediante una prueba de alta especificidad obteniendo una baja tasa de falsos positivos, de modo que la probabilidad de padecer la enfermedad, en caso de que esta sea positiva, es muy elevada.

## Pruebas de cribado

- Citología convencional

La citología cervical consiste en estudiar la morfología de las células de una muestra obtenida del endocérvix y el exocérvix de una mujer, de manera que podamos detectar los cambios morfológicos específicos que produce en ellas la infección por el VPH. De esta manera podemos decidir si la paciente tiene riesgo o no de sufrir un cáncer en los próximos años y si debe realizarse seguimiento o un estudio colposcópico.

La sensibilidad de la citología es un 40% inferior a la de las pruebas de detección de VPH, debido principalmente a problemas en la toma de material y en la interpretación de las muestras por parte de los profesionales. Esta baja sensibilidad se ha compensado en muchos programas aumentando la frecuencia de realización de la prueba, gracias a su bajo coste. <sup>[1]</sup>

- Citología en medio líquido

La citología en monocapa, capa fina o medio líquido es una técnica que permite conservar el material obtenido directamente tras su extracción en un medio líquido, normalmente de base alcohólica, y realizar la extensión en el laboratorio en lugar de realizarla manualmente. Esta técnica permite realizar pruebas adicionales sobre la muestra (determinación de VPH), implica menor tiempo de estudio al microscopio y disminuye el número de muestras insatisfactorias, llegando a aumentar su sensibilidad (de un 42% a un 73% para la detección de lesiones CIN2 o superiores). <sup>[8]</sup>

- Sistemas de lectura automatizada

Los sistemas de lectura automatizada se han desarrollado gracias a la citología en medio líquido y su introducción se justifica en términos económicos y de eficiencia ya que facilita la localización de células atípicas de manera que el profesional solo debe estudiar aquellas áreas que han sido previamente seleccionadas por el sistema. No obstante, la decisión final sigue dependiendo totalmente del observador y actualmente hay dudas sobre si mejora la sensibilidad y la especificidad en la detección de lesiones de alto grado. <sup>[1]</sup>

- Determinación del virus del papiloma humano

En los últimos años se han desarrollado técnicas para detectar el VPH, especialmente los genotipos de alto riesgo (16 y 18). Entre los diferentes métodos utilizados se encuentran la búsqueda del ADN viral, del ARN que produce el virus o de las diferentes proteínas que se sintetizan a partir del ARN. <sup>[1]</sup>

En cualquier caso, sea cual sea la técnica utilizada, esta debe asegurar una elevada sensibilidad para la detección de HSIL, elevada especificidad (para evitar falsos positivos y por tanto un sobret ratamiento), elevada automatización, facilidad para validar las pruebas entre laboratorios y posibilidad de que la muestra se tome en un medio universal que permita llevar a cabo otras pruebas complementarias.

### Recomendaciones de cribado

En el año 2014, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), en base a todo lo anteriormente expuesto editó la nueva guía de cribado de cáncer de cuello de útero en España, en la cual se recogen las siguientes recomendaciones:

- *El cribado de CCU debe iniciarse a los 25 años en toda mujer que haya mantenido relaciones sexuales.* Esto se debe al hecho de que en España una tercera parte de las mujeres a esta edad son portadoras del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), pero en la mayoría de los casos de forma transitoria e irrelevante desde el punto de vista oncológico. El estudio CLEOPATRE, publicado en el año 2012, fue un estudio transversal cuyo objetivo fue calcular la prevalencia de la infección por el VPH, así como por sus diferentes genotipos específicos, entre las mujeres que se realizaron un cribado de CCU en España durante los años 2007 y 2008. El estudio incluyó a 3.261 mujeres entre 18 y 65 años, de las cuales el 14,3% dieron positivo al virus, pero estandarizando por edad, el 28.8% de las mujeres entre 18 y 25 años dieron positivo. Asimismo, el 84% de los casos fueron provocados por VPH-AR, destacando el genotipo 16 por encima de los demás (causante del 16.9% de todas las muestras positivas).<sup>[9]</sup>
- Por debajo de los 25 años se debe promover la prevención primaria del CCU, a través de la vacunación, la planificación familiar, la educación sexual y la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual.<sup>[10]</sup>
- *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.* De cada 1.000 mujeres en este rango de edad que no se realicen cribado, 31-33 desarrollaran un CCU, mientras que con cribado ese número desciende a 3-8 mujeres. Se ha demostrado que la mortalidad por CCU en función de si se repite la citología cada 1, 2 o 3 años apenas varía (0.03, 0.05 y 0.05 respectivamente), sin embargo el número de colposcopias disminuye claramente, 2.000, 1.080 y 760 respectivamente, por lo que la medida más costo-efectiva es repetir la citología cada 3 años. Asimismo, la razón de no utilizar la prueba de VPH en este rango de edad es la misma que en el apartado anterior.<sup>[1]</sup>

- *El cribado entre los 30 y los 65 años debe realizarse con una prueba de VPH-AR clínicamente validada cada 5 años.* La prueba del VPH-AR, si bien, es algo menos específica, ha demostrado ser más sensible que la citología a la hora de detectar lesiones. 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 citología. 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. <sup>[11]</sup>
- *El cribado entre los 30 y 65 años puede realizarse con citología cada 3 años.* Se recomienda en aquellas situaciones en las que no se cuente con las infraestructuras ni los recursos necesarios para llevar a cabo la prueba del VPH-AR.
- *El cribado entre los 30 y los 65 años puede realizarse con citología y prueba del VPH-AR (Co-test) cada 5 años.* La realización de un Co-test no supone más sensibilidad en la detección de lesiones ni aumenta el intervalo de cribado en comparación con la prueba del VPH-AR, por lo que no debería recomendarse. <sup>[11]</sup> No obstante, actualmente en la mayor parte de España se sigue haciendo un cribado oportunista basado en la citología cada 3 años por lo que un cambio tan radical en el método de cribado puede no ser bien aceptado por los profesionales y los pacientes, por ello, el Co-test tiene una finalidad transitoria mientras se incorpora la prueba del VPH-AR y se consigue confianza y aceptación de la misma por parte de los profesionales.
- *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.

- A las mujeres inmunodeprimidas (VIH) se les realizará *citología anual entre los 21-30 años*, y posteriormente *Co-test trienal* (si  $CD4 \geq 200$  cl/ $\mu$ l o tratamiento antirretroviral activo) o *Co-test anual* (si  $CD4 < 200$  cl/ $\mu$ l o no hay tratamiento antirretroviral) *hasta los 65 años*.
- Las mujeres con histerectomía previa por lesión benigna deben finalizar el cribado tras la histerectomía.
- Las mujeres con histerectomía previa por HSIL deben continuar tras los 2 primeros años de controles negativos el seguimiento o cribado durante un periodo mínimo de 20 años.

### **Pruebas de selección ante resultados anormales de cribado**

Ante una prueba del VPH positiva, se propone realizar una citología (preferentemente “réflex” en los casos en los que la muestra se tomó en medio líquido) como estrategia de selección de dichas pacientes. Si la citología arroja un resultado positivo, la siguiente medida a tomar es la realización de una colposcopia con biopsia dirigida. Asimismo, en aquellas pacientes en las que la citología sea negativa pero estén infectadas por los genotipos 16 y 18 del VPH, también se lleva a cabo una colposcopia con biopsia dirigida.<sup>[1] [10]</sup>

Por otro lado, en mujeres entre 25 y 30 años en las que la prueba de cribado indicada es la realización de una citología directa sin prueba de VPH previa, se realizará una colposcopia con biopsia dirigida cuando los resultados de la citología sean positivos (LSIL, HSIL, ASCUS, AGUS, ASC-H).

- Colposcopia y biopsia dirigida

Un resultado anormal obtenido en la citología sugiere una lesión en el cuello del útero, por lo que dicho resultado debe ser confirmado mediante la realización de una colposcopia con una biopsia dirigida. El empleo de esta técnica ha resultado ser muy sensible para la detección de lesiones de alto grado o HSIL (81,4%), si bien es algo menos específica (63,3%),<sup>[12]</sup> ya que las imágenes colposcópicas anormales no siempre se corresponden con lesiones intraepiteliales. Asimismo, la sensibilidad de la prueba aumenta significativamente cuando se toman dos o más biopsias en lugar de una.

Mediante este procedimiento queremos, por tanto, confirmar si existe una lesión de bajo grado (LSIL), de alto grado (HSIL), o no hay lesión.

- Estandarización de la terminología de las lesiones premalignas

En el año 2012, un consenso llevado a cabo entre 35 organizaciones internacionales, entre las que se encontraban el *College of American Pathologists* y la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*, estableció un sistema de nomenclatura histopatológica denominado LAST, el cual clasifica las lesiones escamosas en dos grupos: lesiones de bajo grado (LSIL) y lesiones de alto grado (HSIL).<sup>[13]</sup> De manera que:

- **LSIL (se correspondería con CIN1):** proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento del tamaño nuclear, membrana nuclear irregular e incremento de la relación núcleo/citoplasma). Las figuras mitóticas se encuentran únicamente en el tercio inferior del epitelio. Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior, pero comienza en el medio y es normal en el superior. Hay presencia de coilocitos.
- **HSIL (englobaría a CIN2 y CIN3):** proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento del tamaño nuclear, membrana nuclear irregular e incremento de la relación núcleo/citoplasma). Figuras mitóticas que se pueden encontrar en el tercio inferior, la parte media y/o la superficie. Poca o nula diferenciación en la parte media y superficial del epitelio.

## ***Evolución***

Hay dos aspectos de la historia natural de las lesiones intraepiteliales que presentan interés clínico: su potencial de curación espontánea y el riesgo de desarrollo de cáncer invasivo. Por lo general, se distinguen dos entidades citohistológicas:

En primer lugar las lesiones de bajo grado o LSIL, de las que una proporción considerable experimenta una regresión espontánea y que no justifican ningún tratamiento. El riesgo de que estas mujeres desarrollen una lesión de alto grado en los 6-24 meses posteriores oscila entre el 4-13% y no se han descrito carcinomas invasores en esta población; por tanto, está indicado realizar un seguimiento con co-test a los 12 meses, repitiéndolo a los 3 años si sale negativo, y si de nuevo no hay lesión la mujer vuelve al cribado rutinario. Solo trataríamos en caso de que hubiera persistencia de la lesión de bajo grado.<sup>[10]</sup>

Y por otro lado, las lesiones de alto grado o HSIL, que conllevan un riesgo mayor de desarrollar un cáncer, lo que justifica su detección sistemática, diagnóstico y tratamiento precoz para evitarlo, con la excepción de las mujeres menores de 30 años y las gestantes, en las que se prefiere observación sin tratamiento.<sup>[10]</sup>

## ***Tratamiento***

El tratamiento sólo debería aplicarse en las lesiones demostradas en el estudio histológico de una biopsia dirigida y/o de un raspado endocervical.

### Objetivos del tratamiento

Las lesiones intraepiteliales son asintomáticas y su tratamiento sólo está justificado para evitar su evolución hacia un cáncer. Se puede proponer la abstención terapéutica, bajo ciertas condiciones, para las lesiones susceptibles de experimentar una regresión espontánea. La elección del método y de la extensión del tratamiento se realiza con el doble objetivo de la eficacia y de la menor iatrogenia posible. La eficacia en la prevención del cáncer invasivo requiere la ablación o la destrucción más completa posible del epitelio patológico. La menor iatrogenia requiere la conservación de un máximo de epitelio y del estroma sano para preservar la función del cuello para la fecundación, el mantenimiento del embarazo y el parto en estas mujeres, que son con más frecuencia nulíparas en el momento del diagnóstico, así como para evitar los problemas funcionales.

### Métodos terapéuticos

Se distinguen tres categorías de métodos terapéuticos: los métodos destructivos, las resecciones y los tratamientos médicos.

Por no extendernos, nos centraremos en el método utilizado en nuestro centro, la conización por asa de diatermia, el cual pertenece al grupo de los métodos de resección. Dichos métodos tienen la ventaja de proporcionar una pieza quirúrgica cuyo estudio anatomopatológico permite confirmar el carácter completo del tratamiento y evita pasar por alto los cánceres invasivos o microinvasivos subestimados en el estudio colposcópico inicial.<sup>[14, 15]</sup> Para mejorar la apreciación del carácter completo de la resección, algunos autores recomiendan un raspado endocervical asociado a la conización, a pesar de unos valores predictivos imperfectos<sup>[16]</sup>. Las conizaciones con asa de diatermia han sustituido casi por completo a las que se realizan con bisturí frío o con láser, debido al bajo coste y a la sencillez de la técnica.<sup>[17]</sup>

El conocimiento de la historia natural de la lesión intraepitelial ha avanzado mucho en el último cuarto de siglo, pero aún son necesarios nuevos estudios para precisar los riesgos de progresión y de regresión de las lesiones en función de diferentes factores como son el genotipo de VPH asociado y la edad de las pacientes. Sin embargo, nunca es posible predecir a nivel individual la evolución de una lesión ni prever la duración real de la fase preinvasiva en caso de progresión. Este hecho no hace más que reforzar la justificación de la prevención primaria y secundaria del

cáncer de cuello uterino explicadas previamente, puesto que si se llevan a cabo de forma óptima mediante las combinaciones de las técnicas disponibles, debería poder reducir la incidencia de las CIN al menos en un 50% y evitar la aparición del cáncer en cerca del 97% de los casos. <sup>[18]</sup>

### ***Seguimiento Post-Tratamiento***

Aproximadamente el 15% (rango: 5-25%) de las mujeres tratadas se diagnostican nuevamente de una lesión intraepitelial post-tratamiento en los siguientes 2 años. <sup>[19]</sup> En la actualidad, esta recurrencia de las lesiones se relaciona principalmente con dos factores: la afectación de los márgenes de resección y la persistencia de la infección por el VPH.

La afectación de los márgenes de resección es un factor asociado a la persistencia lesional, siendo la afectación endocervical de mayor riesgo que la exocervical. Se ha demostrado que la afectación de 2 o 3 márgenes (exocervical, endocervical y profundo o lateral) presenta una elevada probabilidad de lesión residual. <sup>[20]</sup> Por tanto, aquellas pacientes cuya conización presenta márgenes afectados deben someterse a un seguimiento más exhaustivo mediante co-test más estudio endocervical a los 4 meses, valorando incluso la posibilidad de repetir el tratamiento escisional. <sup>[10]</sup>

Actualmente son muchas las evidencias que hablan a favor de que un tratamiento efectivo elimina tanto la lesión pre-maligna como el VPH causante. De manera que las mujeres que desarrollan una lesión persistente (en el primer año post-tratamiento) o recurrente (pasado el primer año), también presentan persistencia de la infección por el VPH. Por tanto, una prueba de VPH positiva a los 6-12 meses post-tratamiento permite identificar con gran sensibilidad a los pacientes con fallo del mismo, mientras que una prueba VPH negativa supone un riesgo muy bajo de persistencia/recurrencia (valor predictivo negativo próximo al 100%). <sup>[10]</sup>

### ***Vacunación VPH en pacientes tratadas por lesión intraepitelial***

En relación con lo anteriormente dicho, en la actualidad se recomienda que las mujeres sometidas a tratamiento de una lesión cervical reciban la vacuna frente al VPH, protegiéndose frente a la reinfección/reactivación por el virus vacunal u otros mediante protección cruzada.

La vacuna VPH administrada en mujeres sometidas a conización por HSIL permiten reducir la presencia de lesión  $\geq$  HSIL posterior en el 64-88% de los casos respecto a pacientes no vacunadas. <sup>[10]</sup>



## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Hacer un análisis descriptivo de las pacientes de nuestro centro que fueron sometidas a una conización, como opción terapéutica ante una patología cervical. 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.
- Analizar la evolución a dos años de las pacientes sometidas a conización estudiando la relación entre el estado de los márgenes y la incidencia de reintervención.
- Analizar la evolución de las pacientes en las que persistió la infección por el VPH tras la conización, y su posible relación 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 las 190 pacientes a las que se les realizó 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 presentado patología cervical.

Para obtener los datos se realizó una revisión de las Historias Clínicas de las pacientes del HUMS.

### ***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.

#### **Preservativo**

El uso del preservativo se ha estudiado como una variable cualitativa nominal diferenciando en las siguientes categorías: “sí”, “no” y “no siempre”. Los resultados se han obtenido de la entrevista clínica con el paciente el primer día de consulta.

#### **Tabaco**

El tabaco se ha estudiado como una variable cualitativa dicotómica: “sí” y “no”. Los resultados se han obtenido de la entrevista clínica con el paciente el primer día de consulta.

### Edad inicio relaciones sexuales

La edad de inicio de las relaciones sexuales se ha estudiado como una variable cuantitativa discreta que posteriormente se ha categorizado en 3 grupos para estudiarse por intervalos: menos de 18 años, entre 18-24 años y 25 años o más.

### 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 endocérvix, el exocérvix, o ambos a la vez se encontraban afectados) y “no valorables”.

### VPH post-cono

Se han clasificado a las pacientes en base a 3 categorías: “VPH positivo”, si en algún momento de los 2 años de seguimiento posteriores 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 pedir dicha prueba. Esta variable se ha estudiado como una variable cualitativa nominal.

### Reintervención

Se trata de una variable cualitativa nominal en la que hemos clasificado a nuestras pacientes en tres grupos: “Reconización”, si se les tuvo que reintervenir mediante dicho método, “Histerectomía”, si se les llevó a cabo dicho procedimiento, y “No”, si no se les realizó ninguna reintervención.

### VPH a los 2 años

Se han clasificado a las pacientes en base a 3 categorías: “VPH positivo”, si en la última revisión, a los 2 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 pedir dicha prueba. Esta variable se ha estudiado como una variable cualitativa nominal.

### Citología a los 2 años

La citología a los 2 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 de significado indeterminado, AGUS: células glandulares atípicas de significado incierto y ASC-H: células escamosas atípicas de significado incierto. 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 dos años de seguimiento.

### ***Análisis estadístico***

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

Para la comparación de datos se empleó el Chi Cuadrado a la hora de relacionar la variable dicotómica “reintervención” con la variable cualitativa “márgenes de la conización”.

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 al estudio de los factores de riesgo nos encontramos con los siguientes resultados:

### ***Edad***

Se obtuvieron 190 casos intervenidos durante el periodo a estudio, 111 mujeres de entre 30 a 50 años, 57 menores de 30 años y 22 mayores de 50 años.

		<b>Edad</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<30	57	30,0	30,0	30,0
	30-49	111	58,4	58,4	88,4
	50 o más	22	11,6	11,6	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

### ***Vacunación VPH***

Cerca de un 99% de la población de nuestro estudio no estaba vacunada previamente a la realización del cono

		<b>Vacunación</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	186	97,9	97,9	97,9
	Cervarix	1	,5	,5	98,4
	Gardasil	1	,5	,5	98,9
	No consta	2	1,1	1,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

### ***Uso preservativo***

Un 65% de nuestras pacientes no usaban preservativo frente a un 28,9% que sí lo hacían.

		<b>Preservativo inicial</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	88	46,3	46,3	46,3
	No siempre	36	18,9	18,9	65,3
	Si	55	28,9	28,9	94,2
	No consta	11	5,8	5,8	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

### Tabaco

Más de la mitad de nuestra población no presentaba el tabaco como factor de riesgo.

Tabaco inicial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	70	36,8	36,8	36,8
	No	113	59,5	59,5	96,3
	No consta	7	3,7	3,7	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

### Edad inicio relaciones sexuales

En el 58% de nuestras pacientes se desconoce la edad de inicio de las relaciones sexuales. Hay un 20% que comenzaron antes de los 18 años, otro 20% entre los 18 y los 24, y tan solo un 1,1% lo hicieron con 25 a más años.

Edad inicio RS (agrupada)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No consta	110	57,9	57,9	57,9
	<18	40	21,1	21,1	78,9
	18-24	38	20,0	20,0	98,9
	25 o más	2	1,1	1,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

### Infección VPH

De los pacientes en los que se pudo recuperar información sobre el VPH inicial se observó que alrededor de un 34,2% estaban infectados por los genotipos 16 y/o 18 (alto riesgo), mientras que un 44,7% eran positivos a otros virus que no eran ni el 16 ni el 18. Asimismo, hubo 39 pacientes a los que no se les había determinado el VPH inicial.

VPH previo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	1	,5	,5	,5
	16 y 18	65	34,2	34,2	34,7
	Otros	85	44,7	44,7	79,5
	No realizado	39	20,5	20,5	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

**Citología previa**

El 65,8% de las pacientes presentaban un resultado citológico que impresionaba de lesión de alto grado (un 40,5% H-SIL y un 25,3% ASC-H).

**Citología previa**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	L-SIL	41	21,6	21,6	21,6
	H-SIL	77	40,5	40,5	62,1
	ASCUS	19	10,0	10,0	72,1
	AGUS	3	1,6	1,6	73,7
	ASC-H	48	25,3	25,3	98,9
	No consta	2	1,1	1,1	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

**Biopsia previa**

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.

**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 (0,5%) de adenocarcinoma in situ.

**AP cono**

		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 en las conizaciones, el 72,6% presentaron bordes libres de enfermedad, el 24,2% presentaron bordes afectados y hubo 6 casos (3,2%) en los que los márgenes no pudieron valorarse.

**Margenes 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	

**VPH post-cono**

De las 190 pacientes sometidas a conización, un 34,2% presentaron VPH positivo en alguno de los controles posteriores, mientras que un 61,6% se mantuvieron con VPH negativo.

**VPH post-cono**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	VPH positivo	65	34,2	34,2	34,2
	VPH negativo	117	61,6	61,6	95,8
	No realizado	8	4,2	4,2	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

**Reintervenciones**

Tras la primera conización, hubo 29 mujeres a las que se les tuvo que reintervenir (15,3% de todas las pacientes), a 20 de ellas (10,5%) se les hizo una reconización, mientras que a 9 (4,7%) se les realizó una histerectomía.

**Tipo de reintervención**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Reconización	20	10,5	10,5	10,5
	Histerectomía	9	4,7	4,7	15,3
	No	161	84,7	84,7	100,0
	Total	190	100,0	100,0	



A continuación se muestra una tabla que relaciona la afectación o no de los márgenes de la conización con el hecho de que la paciente fuera sometida a una reintervención.

Se obtiene que el 69% de las mujeres reintervenidas presentaban márgenes afectados, el 17,2% los presentaban libres de enfermedad y hubo 4 casos (13,8%) en los que los márgenes no habían podido valorarse.

Asimismo, puede observarse que de las pacientes que presentaron márgenes afectados, un 43,5% tuvo que ser reintervenido, frente al 3,6% de las mujeres con márgenes libres. El 66,7% de las pacientes con bordes no valorables tuvieron que someterse a una reintervención.

**Tabla de contingencia Margenes conización \* Reintervención**

			Reintervención		Total
			No	Si	
Margenes conización	Libres	Recuento	133	5	138
		% de Margenes conización	96,4%	3,6%	100,0%
		% de Reintervención	82,6%	17,2%	72,6%
	Afectos	Recuento	26	20	46
		% de Margenes conización	56,5%	43,5%	100,0%
		% de Reintervención	16,1%	69,0%	24,2%
	No valorable	Recuento	2	4	6
		% de Margenes conización	33,3%	66,7%	100,0%
		% de Reintervención	1,2%	13,8%	3,2%
Total		Recuento	161	29	190
		% de Margenes conización	84,7%	15,3%	100,0%
		% de Reintervención	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	55,029 <sup>a</sup>	2	,000
Razón de verosimilitudes	48,736	2	,000
Asociación lineal por lineal	53,920	1	,000
N de casos válidos	190		

a. 1 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,92.

Por otro lado, de las 29 reintervenciones, 15 se realizaron de manera inmediata post-cono sin hacer ningún control, mientras que hubo 14 casos en los que se reintervino a lo largo del seguimiento. El 100% de este segundo grupo de pacientes presentaron VPH positivo.

**Seguimiento**

Finalmente, se muestran dos tablas en las que se recoge la persistencia o no de infección por VPH a los dos años de seguimiento post-cono, así como el resultado de la última citología realizada.

**VPH a los 2 años**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos VPH positivo	40	21,1	21,1	21,1
VPH negativo	142	74,7	74,7	95,8
No realizado	8	4,2	4,2	100,0
Total	190	100,0	100,0	

En esta primera tabla se observa como tan solo el 21,1% de las pacientes presentaron VPH positivo a los dos años de la conización, mientras que el 74,7% tenían VPH negativo y hubo 8 pacientes (4,2%) a los que no se les volvió a realizar esta prueba.

**Citología a los 2 años**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Negativa	164	86,3	86,3	86,3
L-SIL	8	4,2	4,2	90,5
ASCUS	7	3,7	3,7	94,2
ASC-H	3	1,6	1,6	95,8
No realizada	8	4,2	4,2	100,0
Total	190	100,0	100,0	

En esta segunda tabla se observa como el 86,3% de las pacientes tuvieron citología negativa a los dos años de seguimiento. Un 4,2% presentó lesiones LSIL, un 3,7% ASCUS y hubo 3 casos (1,6%) de ASC-H. Asimismo, hubo 8 pacientes (4,2%) a los que no se les volvió a realizar esta prueba.

## DISCUSIÓN

### *Estudio de los factores de riesgo*

Uno de los objetivos de nuestro trabajo es estudiar cómo se comportan algunos de los principales factores de riesgo para el CCU entre las mujeres sometidas a conización.

Se observa que el 88,4% de las mujeres son menores de 50 años, siendo esta la época de mayor actividad sexual. Asimismo, estratificando un poco más, obtenemos que el 58,4% tenían entre 30 y 49 años mientras que solo el 30% eran menores de 30 años; este dato concuerda con la evidencia de que la mayoría de las infecciones por VPH en pacientes jóvenes son transitorias y se resuelven de forma espontánea antes de llegar a desarrollar una lesión de alto grado. <sup>[3]</sup>

El 98% de nuestras pacientes no estaban vacunadas frente al VPH. Los dos casos que se dieron sobre pacientes vacunadas podrían explicarse con el hecho de que estas mujeres hubieran mantenido relaciones sexuales previas a la vacunación contra el VPH, y por lo tanto, ya estuvieran infectadas antes de vacunarse.

Si bien es cierto, que el uso del preservativo no confiere una total protección frente a la infección por el VPH, el empleo del mismo reduce las probabilidades de contraerla. En nuestra cohorte, el 65,3% de las mujeres no usaban preservativo frente al 28,9% que sí lo hacían.

En relación al tabaco, la literatura actual defiende una relación causal entre fumar y el CCU. <sup>[4]</sup> Sin embargo, el 59,5% de nuestra población no presentaba el tabaco como factor de riesgo, frente al 36,8% que sí fumaban.

En el 58% de nuestras mujeres no se pudo recuperar la información acerca de la edad a la que comenzaron a tener relaciones sexuales, lo cual impide sacar cualquier tipo de conclusión en relación a este posible factor de riesgo.

Al analizar los resultados de la prueba del VPH previo a la conización nos encontramos con que tan solo el 34,2% de las pacientes estaban infectadas por los genotipos 16 y 18, frente al 44,7% que estaban infectadas por otros genotipos. La bibliografía actual habla de que hasta un 70% de los casos de CCU en el mundo están producidos por los genotipos 16 y 18, <sup>[3]</sup> dato que no se comprueba en nuestro estudio. No obstante, debemos tener presente que a un 20,5% (39 casos) de nuestras pacientes no se les determinó el VPH previo dado que ya presentaban un resultado patológico que establecía la indicación de conización independientemente del resultado del VPH. Podemos suponer que estos casos fueran positivos para los

genotipos 16 y 18, lo que nos daría un porcentaje total del 54,7%, valor que se asemeja más a lo que defienden las guías.

### ***Citología y biopsia previas***

En el estudio de la citología previa al cono, nos encontramos con 125 mujeres (65,8%) que presentan un resultado que impresiona de lesión de alto grado (un 40,5% HSIL y un 25,3% ASC-H). Mientras que hay un 21,6% de LSIL (41 pacientes).

Por otro lado, en los resultados de la biopsia previa a la conización obtenemos que 154 mujeres (81,1%) tenían HSIL y que tan solo 21 mujeres (11,1%) eran LSIL.

Es decir, de las 41 pacientes que en la citología previa habían presentado LSIL, tan solo 21 presentaban LSIL en la biopsia, luego hay 20 mujeres (casi un 50%) que presentaron LSIL en la citología y HSIL en la biopsia. Este dato viene a reforzar la importancia de biopsiar a todas las mujeres con resultado LSIL en la citología ya que un gran porcentaje de ellas pueden presentar en realidad lesiones HSIL.

### ***Estudio de los conos***

Las indicaciones principales a la hora de realizar una conización son: un resultado HSIL en la biopsia, resultados LSIL persistentes o discordancia mantenida entre el resultado de la citología y la biopsia. <sup>[10]</sup>

En el estudio anatomopatológico de las conizaciones se obtuvo que 166 mujeres tenían HSIL (87,4%), 14 mujeres eran LSIL (7,4%), hubo 1 caso de adenocarcinoma in situ y 9 conos no presentaron hallazgos patológicos (4,7%). Por tanto, 7 de las 21 mujeres que presentaban una lesión LSIL en la biopsia, en realidad eran HSIL, de manera que se demuestra que la indicación de conización en este grupo de pacientes está justificado.

En el estudio de los márgenes del cono se obtuvo que el 72,6% presentaron bordes libres de enfermedad, el 24,2% presentaron bordes afectados y hubo 6 casos (3,2%) en los que los márgenes no pudieron valorarse.

### ***Seguimiento post-cono***

Durante los dos años de seguimiento revisados de nuestras pacientes, con determinaciones periódicas de la infección por VPH y estudio citológico, tan solo el 21,1% tenían VPH positivo, frente a un 74,7% que eran VPH negativo.

Asimismo, hubo 8 pacientes (4,2%) que no volvieron nunca a revisión por lo que no se les pudo realizar ni la prueba de VPH ni el estudio citológico.

En el estudio citológico de las mujeres 2 años después de la conización, nos encontramos con que el 86,3% de las pacientes tuvieron citología negativa. Un 7,9% presentó lesiones LSIL o ASCUS y hubo 3 casos (1,6%) de ASC-H.

De las 18 pacientes que presentaron hallazgos en la última citología, únicamente se confirmaron por biopsia 3 lesiones LSIL y una lesión HSIL, las cuales se encuentran actualmente en control y tratamiento.

Por tanto, queda confirmado como gracias al seguimiento activo de estas pacientes, hubo un 74,7% de mujeres que negativizaron para el VPH, y tan solo 1 mujer de las 190 presentaba una lesión HSIL a los dos años (un 0,52%).

De las 190 mujeres sometidas a conización, hubo 29 casos (15,3%) en los que hubo que reintervenir. De ellos, a 20 se les hizo una reconización, mientras que a 9 se les realizó una histerectomía.

En relación a las histerectomías realizadas, ocho se llevaron a cabo de manera directa (dos de ellas fueron por otra causa, una por un adenocarcinoma in situ, y cinco por deseo de las pacientes). Mientras que hubo un caso en el que se realizó histerectomía tras aparecer lesión HSIL y VPH positivo en el primer control.

Por otro lado, en relación a las reconizaciones realizadas, ocho (40% de las reconizaciones) se llevaron a cabo de manera directa en pacientes con bordes afectos y lesiones HSIL en el cono. Otras ocho (40%) se realizaron sobre pacientes VPH positivo que volvieron a desarrollar una lesión HSIL. Y hubo cuatro reconizaciones sobre pacientes VPH positivo que desarrollaron lesiones LSIL (20%).

Actualmente, se considera que la afectación de los márgenes de la conización y la persistencia de la infección por el VPH son las dos causas principales de recurrencia de lesiones cervicales.<sup>[10]</sup> Así pues, lo que hemos pretendido con nuestro estudio es relacionar estos factores con la necesidad de haber tenido que reintervenir a las pacientes.

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

En nuestra cohorte, el 69% de las reintervenciones se realizaron en mujeres con bordes afectos (20 mujeres), mientras que un 13,8% (4 casos) se realizaron sobre bordes no valorables y un 17,2% (5 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.

De todas las pacientes que presentaron bordes libres (138), tan solo un 3,6% (5 casos) tuvieron que ser reintervenidas: a una mujer se le hizo una histerectomía por

otra causa y a las otras cuatro se les realizó una reconización por persistencia de VPH positivo y lesión HSIL.

Por otro lado, de todas las pacientes que presentaron bordes afectos (46), a un 43,5% (20 casos) hubo que reintervenirlas. A 5 mujeres se les hizo una histerectomía, 3 de forma inmediata, 1 por adenocarcinoma in situ, y 2 por desarrollo de lesiones HSIL en controles posteriores. A las otras 15 mujeres, se les hizo reconización, 6 de manera directa, 4 por desarrollo de lesiones HSIL y 5 por lesiones LSIL en los controles posteriores.

Asimismo, de las pacientes que presentaron bordes no valorables (6), un 66,7% (4 casos) 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 importante de casos que pueden desarrollar de nuevo lesiones de alto grado.

#### ***Relación entre la persistencia de infección por VPH y la posibilidad de reintervención***

De las 29 pacientes reintervenidas, hubo 15 casos que se hicieron de manera inmediata post-cono sin hacer ningún control. Las 14 restantes, presentaron VPH positivo en los controles previos a la reintervención.

Por tanto, se confirma la importancia de la persistencia de la infección por VPH en la posibilidad de que las pacientes tengan que ser reintervenidas.

#### ***Conclusión***

De todos los factores de riesgo de la patología cervical, los más prevalentes en nuestra cohorte han sido la edad, la ausencia de vacunación y el no uso de métodos de barrera.

La afectación de los bordes de la pieza de conización aumenta el riesgo de reintervención.

La persistencia de la infección por el VPH favorece el desarrollo de una nueva lesión cervical tras la conización, aumentando la tasa de reintervención.

Resulta fundamental el seguimiento activo de las pacientes sometidas a conización, en especial los casos de bordes afectos y persistencia de VPH, para disminuir la prevalencia de lesiones cervicales potencialmente malignas.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Torné Bladé A, Del Pino Saladrigues M, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quitllet F, Andia Ortiz D, Castellsagué Piqué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Prog Obstet Ginecol. 2014; 57(Supl.1):1-53.
2. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>. (Consultado el 17-2-2017).
3. 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. Revisores-Editores: Torné A, del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-46.
4. Carreras Collado R, Xercavins Montosa J, Checa Vizcaíno MA. Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de Útero. En: Castellsagué X, de Sanjosé S, Bosch Jose FX, editores. Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas. Buenos Aires ; Madrid: Médica Panamericana. 2007. p. 1-25.
5. Lynge E, Tornberg S, Von KL, Segnan N, Van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. Eur J Cancer. 2012;48:743-8.
6. Habbema D, De Kok I, Brown ML. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. Milbank Q. 2012;90:5-37.
7. 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.
8. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R, et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. Int J Cancer. 2014;134:1835-43.
9. 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.

10. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, octubre 2014.
11. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383:524-32.
12. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biosies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012;119:1293-301.
13. Darragh TM, Colgan TJ, Cox TJ, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1266-97.
14. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res* 2007 ; 33 : 660-664 [cross-ref]
15. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 143-146
16. 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
17. Ordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2 *Cytopathology* 2009 ; 20 : 5-16.
18. Baldauf JJ, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, Akladios YC. Neoplasias intraepiteliales del cuello uterino. *EMC - Ginecología-Obstetricia* 2013;49(3):1-23 [Article 597-A-10].



19. 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.
20. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Ratchusiri K. Clinicopathologic predictors of incomplete excision after loop electrosurgical excision for cervical preneoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 Oct;6(4):481-4.