



---

**Universidad de Valladolid**



# Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral:

Utilidad de la biopsia dirigida por colposcopia en una población portadora de H.P.V. de Alto Riesgo oncogénico.

Tesis presentada por Diego Erasun Mora para optar al grado de doctor por la Universidad de Valladolid.

**Dirigida por:**

Prof. Jose Schneider Fontán

2024





### Agradecimientos:

Al Profesor Jose Schneider Fontán. Sin duda, tu convicción de que un ginecólogo de apellido Erasun pudiera hacer una tesis doctoral ha sido el principal motor. Agradecerte tu ilusión. Te pido perdón por el tiempo que te he robado de los tuyos.

A mis pacientes, el mejor libro de aprendizaje, base y destino de este trabajo. A mis compañeros por su ayuda y apoyo, así como ilusión por descubrir lo mejor que podemos dar.

Al grupo de investigación en Psiquiatría y Salud Mental IDIVAL, especialmente al Dr. Javier Vázquez Bourgon, por su apoyo y ánimo al crecimiento en la investigación clínica y a la integración de la salud de la mujer en sus intereses investigadores y a su apoyo incondicional en este proyecto.

A Jasone y a mis hijos, por su amor, paciencia y compañía tanto en los buenos como en los malos momentos. Sois mi sustento en este camino llamado vida, que no es tal sin vosotros.

A mi padre, el verdadero Dr. Erasun, auténtico impulsor de mi vocación, faro director y ejemplo del buen hacer. Desinteresado hacia sí mismo, entregado a su profesión con convicción, cariño, ciencia y paciencia, sin duda, el mejor mentor. Y a mi madre, porque sin ti esta tesis no estaría acabada, sin ti no sería yo, sin ti no seríamos lo que somos.



*“Quien no sabe lo que busca, no sabe lo que encuentra”.*  
*Claude Bernard.*





# Índice

- 1 Introducción. Aproximación histórica.**
- 2 Anatomía e histología del cérvix uterino.**
- 3 Virus del papiloma humano / *Human Papiloma Virus* (H.P.V.)**
- 4 Histopatología del cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras.**
  - a) C.I.N. I
  - b) C.I.N. II
  - c) C. I.N. III
  - d) C.I.S.
  - e) Carcinoma Infiltrante.
- 5 Factores de persistencia viral y de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix.**
  - a) Inicio precoz y elevado número de parejas sexuales.
  - b) El genotipo viral.
  - c) Carga viral.
  - d) Inmunosupresión/infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (V.I.H/S.I.D.A).
  - e) Tabaco.
  - f) Utilización prolongada de anticonceptivos orales.
  - g) Elevada paridad.
  - h) Confección con algunos microorganismos de transmisión sexual.
  - i) Ausencia de cribado desarrollado y bajo estatus socioeconómico.
  - j) Estatus vacunal.
- 6 Epidemiología del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras.**
- 7 Estrategias de prevención en el cáncer de cérvix.**
  - a) Prevención primaria.
  - b) Prevención secundaria.
  - c) Prevención terciaria.

## **8 Recursos clínicos para a detección de las lesiones preinvasoras en el cérvix.**

- a) Exploración.
- b) Citología.
- c) Test de P.C.R. H.P.V.
- d) Cotest.
- e) Colposcopia.
  - Objetivos.
  - Terminología I.F.C.P.C.
    - 1. Descripción general.
    - 2. Hallazgos colposcópicos normales.
    - 3. Hallazgos colposcópicos anormales.
      - a) Cambios grado I.
      - b) Cambios grado II.
      - c) Cambios inespecíficos.
      - d) Miscelánea.
      - e) Sospecha de infiltración.

## **9 Tratamiento de las lesiones cervicales. Morbilidad asociada.**

- a) Técnicas.
- b) Indicaciones de tratamiento escisional.
- c) Indicaciones de permitir observación sin tratamiento.
- d) Indicaciones de tratamiento destructivo.
- e) Indicaciones de “ver y tatar”.

## **10 Estado actual del manejo de las lesiones precursoras del cáncer de cérvix.**

### **11 Hipótesis de trabajo.**

### **12 Objetivos.**

- a) Objetivo principal.
- b) Objetivos secundarios.

### **13 Material y métodos.**

### **14 Resultados.**

- a) En población de estudio.
- b) En grupo No Biopsia.
- c) En grupo Biopsia.
- d) Comparación entre ambos subgrupos.

- 15** **Discusión.**
- 16** **Conclusiones.**
- 17** **Bibliografía.**
- 18** **Anexo I: Referencias a las ilustraciones.**
- 19** **Anexo II: Tablas de resultados.**



# Anexo. Abreviaturas

a.C.: Antes de Cristo.

A.C.I.P.: *Advisory Committee on Immunization Practices.*

A.D.N.: Ácido Desoxirribonucleico.

A.E.P.C.C.: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

A.G.C.: *Atypical Gland Cells.*

A.I.S.: Adenocarcinoma in Situ.

A.L.T.S.: A.S.C.U.S.-L.S.I.L. *Triage Study.*

A.R.: Alto Riesgo.

A.S.C.C.P.: *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology.*

A.S.C.U.S.: *Atypical Squamous Intraepithelial Lesion.*

A.S.C.-H.: *Atypical Squamous Cells without exclude H.S.I.L.*

CC 3: : Centímetros cúbicos.

C.I.N.: *Cervical Intraepithelial Lesion.*

C.I.S.: Carcinoma In Situ.

C.D.C.: *Center of Disease control and Prevention.*

C.D.K.: *Cycline Dependent Kynases.*

d.C.: Después de Cristo.

D.N.A.: *Desoxyribonucleic Acid.*

E.: *Early.*

EE.UU.: Estados Unidos.

F.D.A.: *Food and Drug Administration.*

H.P.V.: *Human Papillomavirus.*

H.S.I.L.: *High grade Squamous Intraepithelial Lesion.*

I.A.R.C.: *International Agency for Research on Cancer.*

I.C.: Intervalo de Confianza.

I.C.D.: *International Classification of Disease.*

I.F.C.P.C.: *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy.*

I.T.S.: Infección de Transmisión Sexual.

L.: *Late.*

L.A.S.T.: *Lower Anogenital Squamous Terminology.*

L.L.E.T.Z.: *Large Loop Excision of the transformation zone.*

L.E.E.P.: *Loop Electrosurgical Excision.*

L.S.I.L.: *Low grade Squamous intraepithelial lesion.*

Mms.: Milímetros.

N.I.C.: Neoplasia Intracervical Epitelial.

N.C.I: *National Cancer Institute.*

O.R.F.: *Opening Reading Frame.*

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud.

P.C.R.: *Polymerase Chain Reaction.*

P.C.R. H.P.V-A.R.: Prueba de la P.C.R. para la determinación del H.P.V. de Alto Riesgo.

p.Rb: *Retinoblastome Protein.*

R.N.A.: *Ribonucleic Acid.*

S.I.D.A.: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida.

U.E.C.: Unión Escamocolumnar.

U.R.R.: *Up Regulatory Region.*

V.L.P.: *Virus-like particles.*

V.I.H.: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

V.P.H.: Virus del Papiloma Humano.





# 1 Introducción. Aproximación histórica.

Si bien en los escritos de Hipócrates, en el 400 a. C. ya se describía el cáncer de cuello uterino, los inicios en su conocimiento y los descubrimientos sobre esta patología son más modernos. En 1842, Rigoni-Stern, en Verona, Italia, observó que las monjas de clausura de su ciudad tenían la misma incidencia de cáncer de mama que el resto de la población femenina, pero nula de cáncer de cuello uterino. En contraposición, las prostitutas tenían una elevada incidencia de esta patología. Esta observación le hizo considerar que la patología cervical y el cáncer de cérvix podrían tener asociación con la actividad sexual, aunque este autor, siguiendo las líneas conocidas de la época, lo asoció a “irritabilidad nerviosa” más que a llevar una “vida licenciosa” (1).

La hipótesis sobre la aparición de cáncer de cuello de útero pudiera estar asociada a la actividad sexual fue desechada, hasta que en 1950 en Quebec (Canadá), Gagnon, que ejercía de médico aportando cuidados ginecológicos a monjas de clausura, confirma esta asociación, al comprobar que no se registraba ningún caso de cáncer de cérvix en este colectivo (2). Desde entonces cobró fuerza la idea de que el cáncer cervicouterino es una patología en relación directa con la actividad sexual.

Para la correcta exploración del cérvix uterino, que presentaba evidentes dificultades anatómicas, era necesaria una herramienta que facilitara la observación de la estructura cervical. La primera imagen de un espéculo vaginal se remonta al siglo I d.C., localizada en las antiguas ruinas de Pompeya (Ilustración 1). Sin embargo, el espéculo moderno tal y como lo conocemos, tiene su origen en el siglo XIX, gracias a Recamier (3) (Ilustración 2). De esa época data también el comienzo de las descripciones sobre el cuello uterino in vivo.



Ilustración 1. Primer espejo descubierto en las ruinas de Pompeya.



Ilustración 2. Espejo de Recamier, considerado como el inicio del espejo actual.

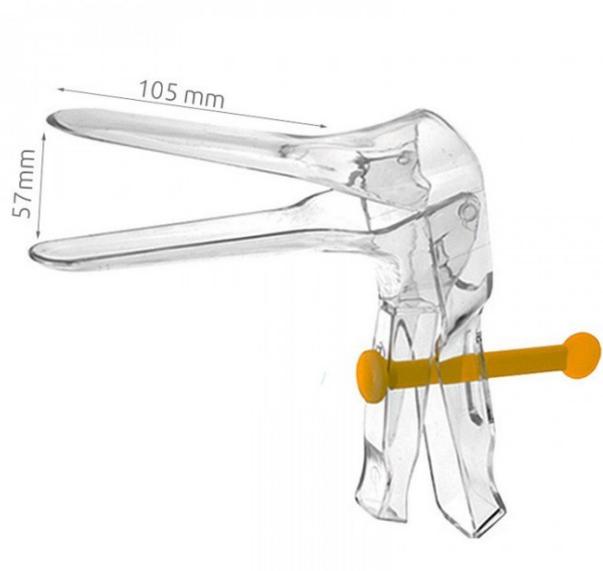


Ilustración 3: espejo moderno.

Aunque el concepto de cáncer, como proliferación incontrolada de células, fue acuñado por Virchow en la primera mitad del siglo XIX, ya se venían describiendo lesiones blancas cervicales, llamadas leucoplasias. Estas lesiones parecían seguir un proceso de transformación hasta hacerse un cáncer invasivo (4). Von Franque y Hinselmann a inicios del siglo XX, en Viena, fueron los que comenzaron a describir las características del cérvix uterino normal y de las lesiones intraepiteliales, reconociéndolas como un estatus precanceroso (3). Paralelamente se produjeron avances también en la histopatología. Autores como Schauenstein, Schottlander, Kermaunder o Kullen identificaron el carcinoma in situ, diferenciándolo histopatológicamente del carcinoma infiltrante (3). Glatthaar subdividió el epitelio atípico en tres categorías, siguiendo un criterio histopatológico, denominándolas neoplasia intraepitelial cervical (NIC), grado I, II y III, en correlación con las descripciones citológicas de las lesiones escamosas de alto y bajo grado (5).

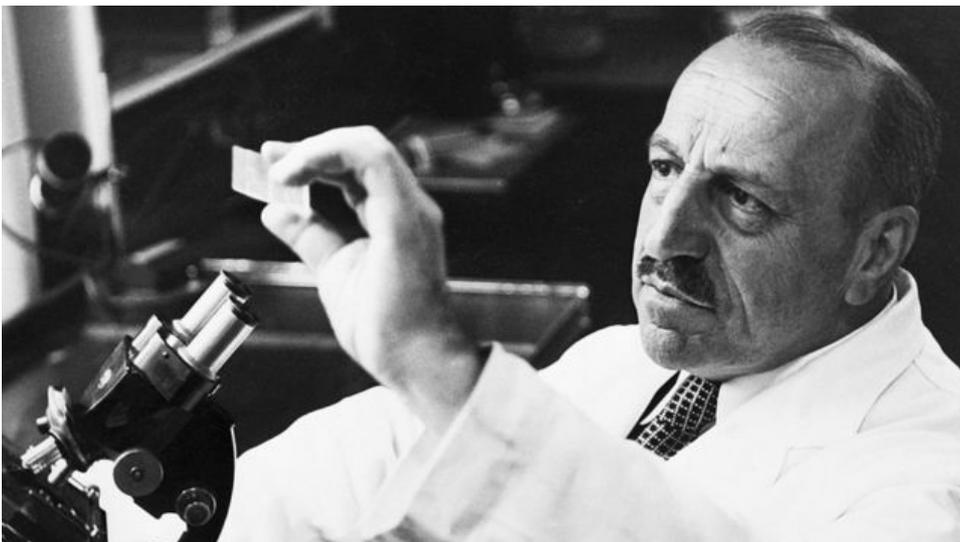
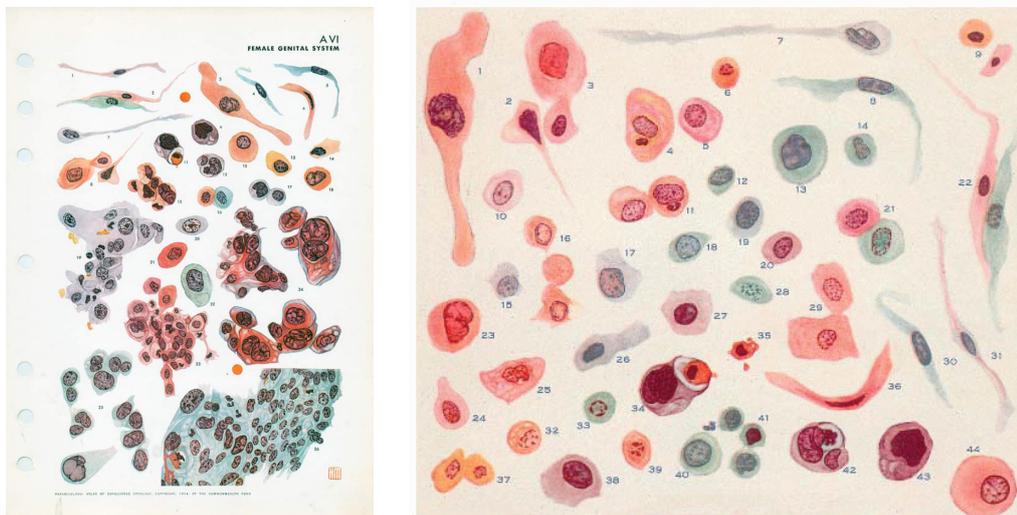


Ilustración 4. George Papanicolau.

Como ocurre con relativa frecuencia en la ciencia médica, en los años 20 del siglo XIX, se venían desarrollando paralela e independientemente, dos líneas de investigación relativas a las células del cuello uterino. Por un lado, el rumano Aurel Babes, en 1926, introdujo la detección sistemática mediante citología del cáncer de cuello uterino, a la par que George Papanicolaou (Ilustración 4), observando los cambios hormonales de las células cervicales, describió que había mujeres con células anómalas en el contenido vaginal con cáncer inicial. En 1928 ambos presentaron sus trabajos originales, marcando el inicio de la citopatología moderna (6). Estos hallazgos no se harían práctica sistemática hasta 1943, cuando Papanicolaou y Traut, publican la obra *“Diagnosis of Uterine Cancer By the Vaginal Smear”* (7). (Ilustraciones 5 y 6).



Ilustraciones 5 y 6. Esquemas gráficos ilustrativos originales de los estudios de George Papanicolaou.

Estos descubrimientos, están asociados a la mejora en lo que a recogida y sistematización en el procesado de las muestras se refiere. En 1947, Ayre perfecciona el método de recogida de muestras desarrollado por Papanicolaou con la introducción de una espátula de madera (Ilustración 7) que permite el raspado y exfoliado del cérvix uterino, que lleva su nombre, y que sigue siendo utilizada en nuestros días (8). Todos estos avances en cuanto a la recogida, procesado, lectura de muestras citológicas vaginales y la consiguiente reducción de la mortalidad por cáncer de cérvix convirtieron a la técnica de Papanicolaou en un hito en la historia de la medicina a nivel mundial (3).



Ilustración 7. Espátula de Ayre usado para realizar extensiones exfoliativas en las muestras cervicales.

El desarrollo en la visualización del cérvix uterino, la herramienta fundamental es el colposcopio. El desarrollo de este dispositivo está unido a los estudios de Hans Hinselmann en la década de los años '20 (Ilustración 8 a y b) y es considerado como el padre la colposcopia. Este, al estudiar los hallazgos de la leucoplasia cervical, se plantea la necesidad de un sistema de amplificación de imagen mediante un dispositivo de lentes ópticas de aumento e iluminación, que permita realizar observaciones con mayor precisión. Con este fin, desarrolló una lente de aumento a partir de un microscopio de disección binocular de Leitz, lo que le permitió generar 3, 5 y 30 aumentos con una fuente de luz acoplada y toda la estructura sobre un pedestal (3), (Ilustración 9). El conjunto así formado constituyó el primer colposcopio y, por tanto, el nacimiento de la colposcopia moderna.

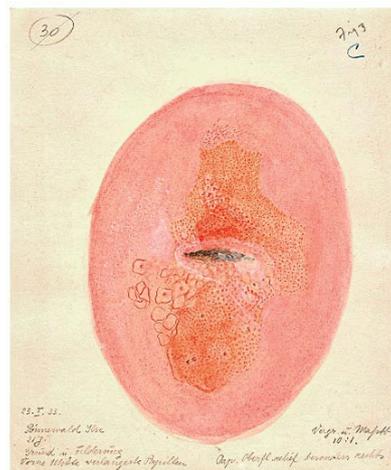


Ilustración 8 a. Hans Hinselmann. Considerado el padre de la colposcopia.

Ilustración 8 b. Esquema ilustrativo de los hallazgos colposcópicos originales de Hans Hinselmann.

Ilustración 9. Colposcopio original de Hinselmann.

Schiller (Ilustración 10), también en la primera mitad del siglo XIX, utiliza la técnica del médico francés Lugol (Ilustración 11) para el estudio el cérvix uterino (Ilustración 12). Esta consistía en la aplicación de 5 gramos de yodo y 10 gramos de yoduro potásico disueltos en 85 mls. de agua destilada. La observación posterior de tejido le permitió apreciar como el epitelio escamoso normal se tiñe de color pardo, debido a la interacción del yodo con el glucógeno del epitelio escamoso maduro normal (Ilustración 13). En contraposición, el epitelio displásico o neoplásico no se tiñe, dando tonalidades amarillas/mostaza (9). Schiller también describió la existencia de tejidos normales, como el epitelio cilíndrico normal o el epitelio escamoso atrófico, todos ellos tejidos ausentes de glucógeno y, por tanto, no captantes de glucógeno. Esto le llevó a la conclusión, en 1933, de que era recomendado realizar exploraciones asintomáticas periódicas del cérvix uterino, ya que ausencia de sintomatología, había mujeres que pudieran ser portadoras de una enfermedad invisible e intangible al tacto (10).



Ilustración 10. Walter Schiller, inventor de la prueba con solución de Lugol que lleva su nombre.



Ilustración 11. Jean Lugol, inventor de la solución yodada que lleva su nombre.



Ilustración 12. Esquema ilustrativo de los hallazgos del cérvix uterino al realizar el test con solución yodada de Lugol.



Ilustración 13. Hallazgos colposcópicos normales pre y post realización de la prueba de Schiller.

La colposcopia como técnica diagnóstica tuvo dificultades de aceptación, nacidas, por un lado, por la presencia de la segunda guerra mundial, y por otro, del escepticismo en su utilidad expresado por los americanos. Un ilustre autor como Novak en EE. UU., mostró reticencias al empleo de esta técnica, dictaminando que la técnica colposcópica y su terminología eran de escaso provecho (3). A pesar de ello, su introducción se consiguió en 1931 gracias a una publicación de Emmert en el Journal of the American Medical Association de dicho año (11). En cambio, en otros lugares como Europa, la técnica no sólo presentó aceptación, si no desarrollo, gracias a los estudios científicos pioneros como los de Coupez, Limbrug o Navratil entre otros (3). Países como Alemania, Suiza o en continentes como Sudamérica, alcanza un importante desarrollo, con mejoras en sistemas ópticos, de iluminación o en el campo de la colpofotografía. La técnica siguió creando adeptos y ampliando fronteras hacia Asia, con autores como Ando y Masubichi en Japón durante 1950, Palmer en Francia o Stallworthy en Inglaterra, ambos en la década de los '50 (3).

Bolten en 1953, alemán migrado a Filadelfia, es quien asienta las bases para la aceptación e integración definitiva de la colposcopia en EE. UU., a base de estancias y prácticas docentes en el Jefferson Medical College, en la State University Medical School, Luisiana. Se encargó de la formación de un grupo de discípulos con renombre como Bise, Dampier, Schneider, Torres o Lang (12).

En 1964, Scott y un grupo de colposcopistas formados por Bolten fueron los fundadores de la *American Society for Colposcopy and Colpomicroscopy* como primera estructura sociosanitaria encargada de romper la barrera creada en torno a esta técnica. No obstante, no fue hasta mediados de los años '70, con los trabajos de Coppleson, Stafl, Burke, Richart y Townsend sobre la oncogenia en el carcinoma de cérvix, cuando se establecieron las bases definitivas de la colposcopia moderna (3). A partir de ese momento, se objetiva una progresiva expansión de la colposcopia con la realización de biopsias ante hallazgos colposcópicos anómalos en mujeres con citología alterada. Este incremento en las técnicas, asociado a la evolución de unas descripciones más sistemáticas y uniformes de los hallazgos citológicos, fue lo que conllevó a un incremento en los errores inherentes a la práctica sistemática, como por ejemplo los falsos positivos (13). Esto llevó a que el *National Cancer Institute* en 1988 promoviera la convocatoria de una conferencia en Bethesda, Maryland, con el propósito de revisar y consensuar una nomenclatura citológica común. De esta manera, el conocido como Sistema Bethesda incorporó una modernización en la clasificación y elaboración del informe citológico (14).

Este cambio disminuyó el umbral patológico, con objetivo de evitar falsos negativos, lo que aumentó las derivaciones a las unidades de colposcopia. También se tradujo en un aumento en el número de biopsias, sobrediagnóstico y el sobretratamiento, incrementando la morbilidad y el gasto médico derivado. En cambio, todo ello derivó en un mejor conocimiento sobre el pronóstico de esta patología y al desarrollo de directrices para el manejo de los hallazgos clínicos e histológicos, siendo el origen de las actuales guías clínicas (15).

A medida que se avanzaba en el conocimiento en el diagnóstico de las lesiones cervicales y la evolución natural de la enfermedad, surgieron los tratamientos. El objetivo era erradicar la patología y evitar su progresión hacia un carcinoma infiltrante. Los primeros tratamientos desarrollados fueron la conización y la histerectomía, tratamientos quirúrgicos agresivos y con una elevada morbilidad derivada tanto de las complicaciones hemorrágicas como al escaso desarrollo de las técnicas anestésicas.

Aunque Lisfranc ya había relatado en el siglo XVIII amputaciones cervicales de forma paliativa, las primeras descripciones sobre la extirpación del ectocérvix como tratamiento de las lesiones cervicales fue descrita en 1861 por J. Marion Sims (16).

Esta se convertiría, hasta la década de los setenta en el tratamiento de elección ante los hallazgos de una citología alterada. No obstante, era una técnica que requería un quirófano con técnica anestésica, presentando también una morbilidad terapéutica elevada.

En la década de los '70 irrumpe la crioterapia como tratamiento preferente, gozando de una amplia aceptación (17). Posteriormente, en 1974, se introduce la escisión con láser CO2 que se hace dominante en la década de los '80 (18). Finalmente, Cartier describe la resección con asa de electrodiatermia, promovida posteriormente por Prendville a finales de los años '80 e inicios de los '90 (19). Este tratamiento se ha mantenido hasta la actualidad por su facilidad, versatilidad y escasos riesgos asociados, aunque todas las alternativas previamente descritas mantienen ciertas indicaciones, engrosando el arsenal terapéutico.

Uno de los mayores hitos en la biología y oncogenia del carcinoma de cérvix, es el descubrimiento del virus del papiloma humano (*Human Papillomavirus*/H.P.V.) como agente directamente implicado en el cuadro. Si bien, el coilocito, como agente citopatológico primario fue descrito por Leopold Koss en 1955 (20); no fue hasta 1976 cuando Meisels y Fortin quienes advirtieron que el agente causal de la atipia coilocítica es el H.P.V. En 1983, Harold zur Hausen (Ilustración 14) es el primero que aisló el H.P.V. genotipo 16 en piezas de cánceres de cuello uterino, pasando a ser considerado el agente etiológico de dicha entidad (21).



Ilustración 14. Harold zur Hausen. Descubridor del H.P.V. como agente causal del cáncer de cérvix más frecuente, hallazgo que le hizo valedor del Premio nobel de medicina en 2008.

En 1984, con el perfeccionamiento de la hibridación por filtro para la detección sistemática del D.N.A. del H.P.V., se empezó a extender la detección del virus en las tomas cervicovaginales. Progresivamente se fueron incorporando los tests de reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction/P.C.R.*) para diferentes genotipos con técnicas de hibridación de transferencia. El objetivo era certificar si la sistematización de las técnicas de detección del ácido desoxirribonucleico (*Desoxyribonucleic Acid/ D.N.A.*) del H.P.V. por P.C.R. era aplicable a situaciones clínicas de rutina, lo que obtuvo un resultado favorable, mejorando la sensibilidad y la especificidad en las muestras clínicas rutinarias (22). A partir de ese momento, se empezaron a crear plataformas clínicas para la detección sistemática del D.N.A. del H.P.V., como el Virapap ©, siendo esta plataforma la primera aceptada por la agencia de medicamentos americana (*Food and Drug Administration/F.D.A.*). Es en este momento cuando empiezan a realizarse estudios para valorar la sensibilidad como técnica diagnóstica comparada con la citología convencional. Estos estudios mostraron que alteraciones citológicas menores con resultado de P.C.R. negativo, no requerían estudios posteriores como la colposcopia, porque no albergaban patología. Por otro lado, son las mujeres con un resultado H.P.V. positivo en las que existía la posibilidad de encontrar un hallazgo de cáncer de cérvix (23). Es a partir de 2001, a la luz de los resultados del estudio A.S.C.U.S.-L.S.I.L. *Triage Study/ ALTS* (24), cuando se fomentan los pilares para la trazabilidad clínica en la aplicación de los tests del H.P.V.

Dada la magnitud del descubrimiento del H.P.V. como agente causal del cáncer de cérvix, a los beneficios en el estudio en la historia natural de la enfermedad oncológica y a la aplicabilidad clínica que tiene en la actualidad, fue por lo que el descubrimiento del aislamiento del H.P.V. en el carcinoma de cérvix por Harold zur Hausen le valió el premio nobel de medicina y fisiología en 2008.

Por último, ante los hallazgos demostrados en la causalidad de un agente vírico en un proceso oncológico, se realizaron avances en el campo de la ingeniería biomédica en dirección hacia las vacunas. Estas ya habían demostrado eficacia en la prevención de patologías clásicas como la viruela, el sarampión, la parotiditis o la gripe (25). Es a principios de los años '90 cuando se descubre la capacidad de generar inmunogenicidad en respuesta a ciertas partículas del H.P.V. (26).

Ian Frazer (Ilustración 15) y su equipo empezaron a buscar forma de producir proteínas estructurales de la cápside del virus, generando lo que se conoce como partículas virus-like (VLP) que son las estructuras proteicas que conforman los mecanismos inmunogénicos de las vacunas actuales (27). En 2002 se publicó el primer informe que documenta la eficacia de la vacuna profiláctica frente a la persistencia viral H.P.V. tipo 16 en un seguimiento de 17 meses (28). Es en 2006, cuando la F. D.A. y el Comité Asesor para la Inmunización y Vacunación (*Advisory Committee on Immunization Practices / A.C.I.P.*) del Centro para el Control de Enfermedades (*Center of Disease control and Prevention / C.D.C.*) aprueban y regulan la aplicación de la primera vacuna con indicación preventiva del cáncer de cérvix uterino (29).



Ilustración 15. Ian Frazer, considerado como el padre de la vacunación del H.P.V.

## 2 Anatomía e histología del cérvix uterino

Embriológicamente, el sistema genital interno femenino, se desarrolla en torno al tercer mes de gestación. De los dos conductos paramesonéfrico se desarrolla el principal tracto genital interno. Cada conducto paramesonéfrico, se divide en tres partes: una parte craneal y vertical, de donde desarrollaran abdominalmente las trompas de falopio; una zona media y horizontal que cruza sobre los conductos mesonéfricos, de donde se origina el ligamento ancho y una parte caudal vertical que se fusiona con el conducto paramesonéfrico contralateral, contribuyendo a la constitución del útero, cérvix y los dos tercios superiores de la vagina (30), (Ilustración 16). Tradicionalmente existe la idea del que el cérvix primitivo, se origina en el periodo embrionario como una fusión continua de los conductos de Müller, mientras que los fondos de saco, la parte superior de la vagina y el canal cervical son formados desde una vacuolización de los tejidos paramesonéfrico (31).

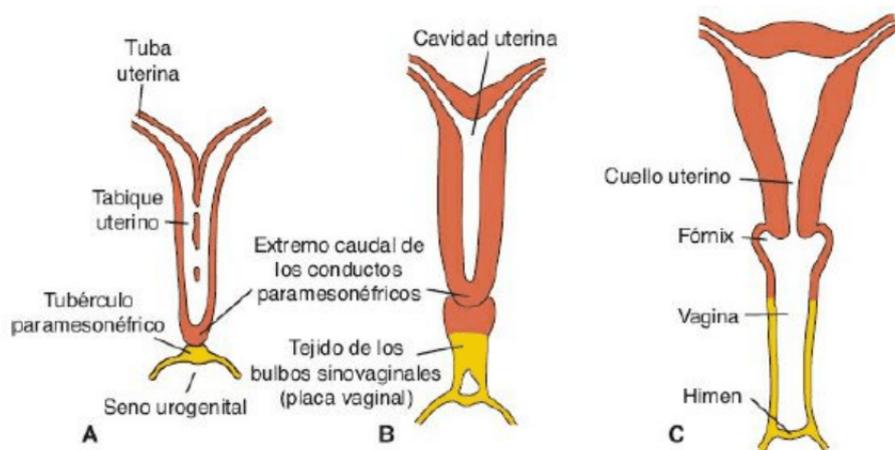


Ilustración 16. embriogénesis del cérvix uterino.

El cérvix uterino (o clásicamente, el orificio de la tenca) es una estructura tubular en continuación con la región inferior o distal del útero. Tiene una longitud media en sentido longitudinal craneo caudal de tres centímetros por dos de diámetro (32). Consta de dos porciones, el exocérvix o parte visible a la exploración vaginal y el endocérvix o canal endocervical. Comunica el cuerpo uterino con la vagina en una orientación oblicua. La posición en el fondo de la vagina en la exploración dependerá de la posición uterina en la cavidad pelvica, si este se encuentra en ante versión, el cérvix aparecerá en posición posterior, en cambio si el cuerpo uterino se encuentra en retroversión, el cuello se encontrará en la vagina en una posición anterior (3). El cuello esta delimitado, superiormente por el cuerpo uterino, en la pelvis ventralmente por la vejiga, posteriormente con el recto, lateralmente por el tejido conectivo de sostén llamado parametrio e inferiormente comunicado con la vagina mediante los fondos de saco (33), (Ilustración 17).

La vascularización cervical proviene de las ramas inferiores de las arterias uterinas, llamadas ramas cervicovaginales. Se introducen desde los parametrios laterales. El drenaje venoso asciende de manera paralela a las ramas arteriales hasta las venas uterinas, que desembocan en las venas hipogástricas (33). El cuello uterino se sustenta lateralmente por los parametrios, posteriormente por los ligamentos uterosacos y anteriormente por los ligamentos cardinales o de Mackenrodt . El drenaje linfático es abundante debido a la proximidad con la vagina. Se inicia en los espacios linfáticos del estroma, drenando en los pequeños ganglios linfáticos parametriales para abocar en los ganglios linfáticos parecervicales, hacia las cadenas obturatrices, hipogástricas iliacas y para aórticas (34).

La inervación sensitiva proviene de las ramas sacras segunda a cuarta (S2-S4), que generan los plexos paracervicales y uterosacos. Estos plexos involucran el ganglio de Frankenhäuser, dando sensibilidad al endocérvix, al exocérvix como al tercio superior de la vagina (3).

A nivel clínico, una estructura anatómica fundamental es la zona de transformación, definida como el área de tejido que parte desde la unión escamocolumnar original y la nueva unión escamocolumnar. También podemos definirla como línea de cambio tisular entre el orificio cervical interno y externo (3). Según la etapa hormonal de la mujer puede ser tipo I o completamente visible, tipo II o parcialmente visible y tipo III, no visible, típico de etapas hipoestrogénicas como la menopausia o la infancia (35).

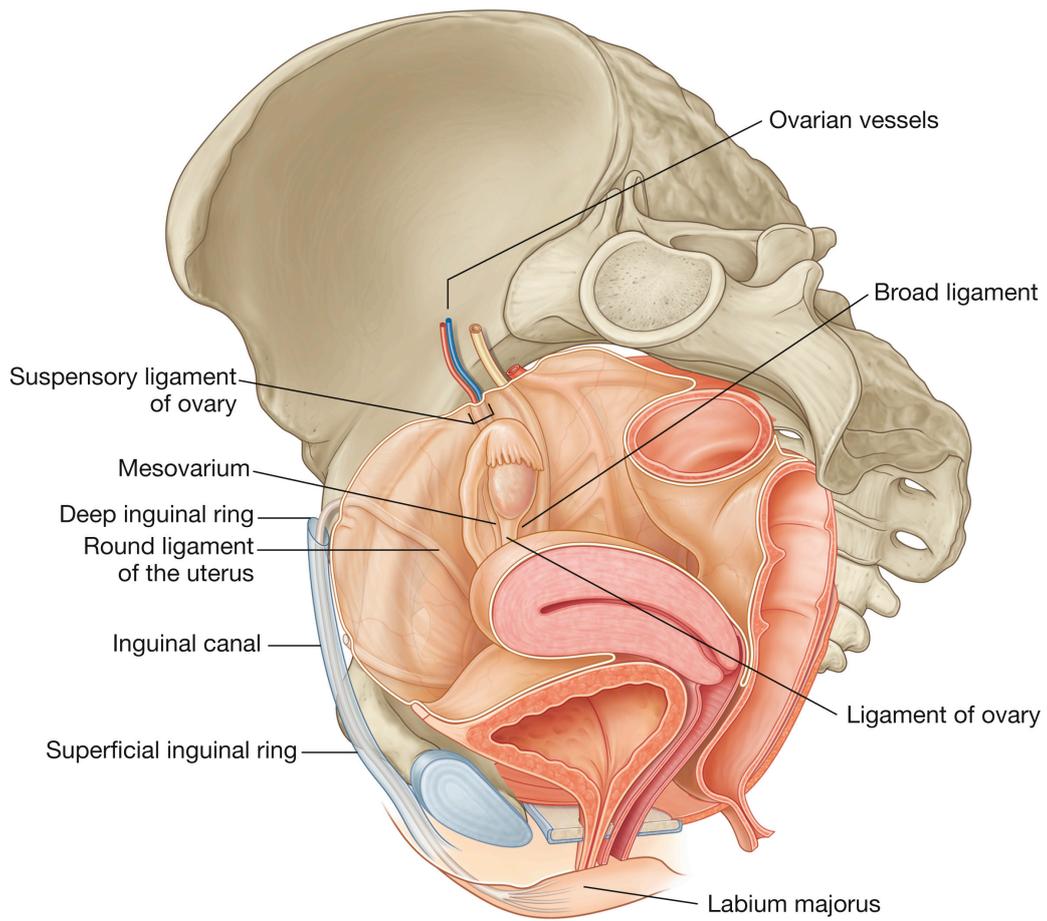


Ilustración 17. Anatomía pélvica. útero en anteversión, limitado ventralmente por la vejiga urinaria, posteriormente por el recto, inferiormente por la vagina comunicado por el cérvix uterino.

Su función básica es la del drenaje de la menstruación del útero hacia la vagina, la comunicación de los espermatozoides en busca de la concepción y la contención de los embarazos hasta el parto.

Histologicamente en el cérvix uterino, al igual que existe diferenciación anatómica, también hay diferenciación tisular. El exocérvix o ectocérvix esta revestido por un epitelio escamoso estratificado y el endocérvix esta recubierto por un epitelio cilíndrico monocapa.

El epitelio escamoso es progresivamente madurativo, perdiendo materia nuclear (Ilustración 18). En él se diferencian cuatro estratos: una capa basal con células germinales, con núcleos característicamente teñidos de manera intensa. Esta capa de células no tiene captación para el marcador inmunohistoquímico Ki-67, salvo de manera puntual en fase lútea. Una segunda capa de las células parabasales o espinosas, característicamente poliédricas e irregulares, con núcleos ovalados y con abundantes nucleolos. Esta capa si que ofrece captación para Ki-67. Una tercera capa de células intermedias, también llamadas naviculares, con células ricas en glucógeno, de citoplasma claro. Son células de morfología aplanada y de núcleos pequeños, oscuros y redondos sin nucleolos. Y por último la capa cornea, la más superficial, formada por células planas de núcleos picnóticos que contienen abundante glucógeno (36). La madurez de este proceso se realiza cada 4 días. Esta regeneración epitelial es estrógeno dependiente, ya que las células basales y parabasales contienen receptores para estas hormonas que inducen la síntesis de D.N.A. acortando el ciclo vital (37). Adicionalmente en este sustrato se pueden encontrar también células endocrinas, melanocitos y células de Langerhans (38).

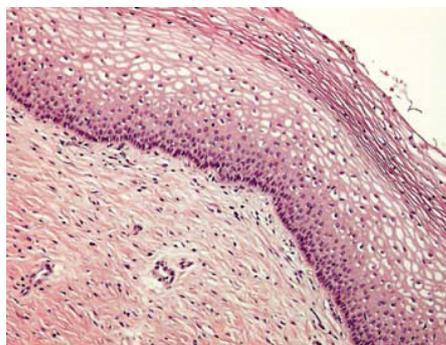


Ilustración 18. Epitelio escamoso maduro exocervical normal.

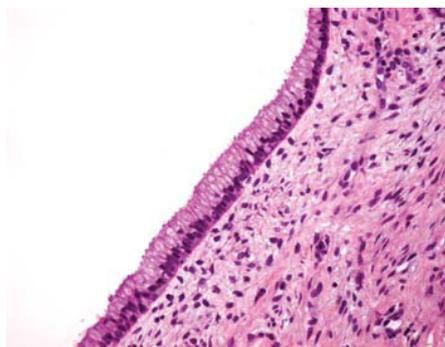


Ilustración 19. Epitelio cilíndrico normal del canal endocervical

Por otro lado, el epitelio del canal endocervical es un tejido glandular monocapa (Ilustración 19). Sus células poseen núcleos redondos que se encuentran en posición basal y tienen una función secretora. Producen y secretan moco, aunque también existen células ciliadas, pudiendo participar en el transporte de espermatozoides (38). Estas células se pueden invaginar, dando forma a las criptas glandulares endocervicales, que histológicamente representan la hiperplasia microglandular, de naturaleza fisiológica y benigna (39).

El estroma cervical está conformado por un tejido conjuntivo fibroso y, en menor proporción, por fibras elásticas y de músculo liso. Posee una alta vascularización e intenso infiltrado linfocitario formando agregados. Estos agregados no tienen porque tener un centro folicular, aunque si es frecuente (38). Inmerso en ello se pueden localizar restos embriológicos, compatibles con conductos mesonéfricos o de Wolff (40).

Una estructura de alta relevancia clínico-patológica es la zona de transformación (Ilustración 20 a y b), como ya se ha comentado con anterioridad en la anatomía macroscópica, este área también tiene relevancia microscópica. Histológicamente se define como un proceso de metaplasia de un epitelio cuboide hasta epitelio escamoso maduro de forma gradual. Esta se origina a partir de la unión escamocolumnar (U.E.C.). La U.E.C. es la intersección células escamosas y cilíndricas, produciendo un proceso de metaplasia fisiológica.

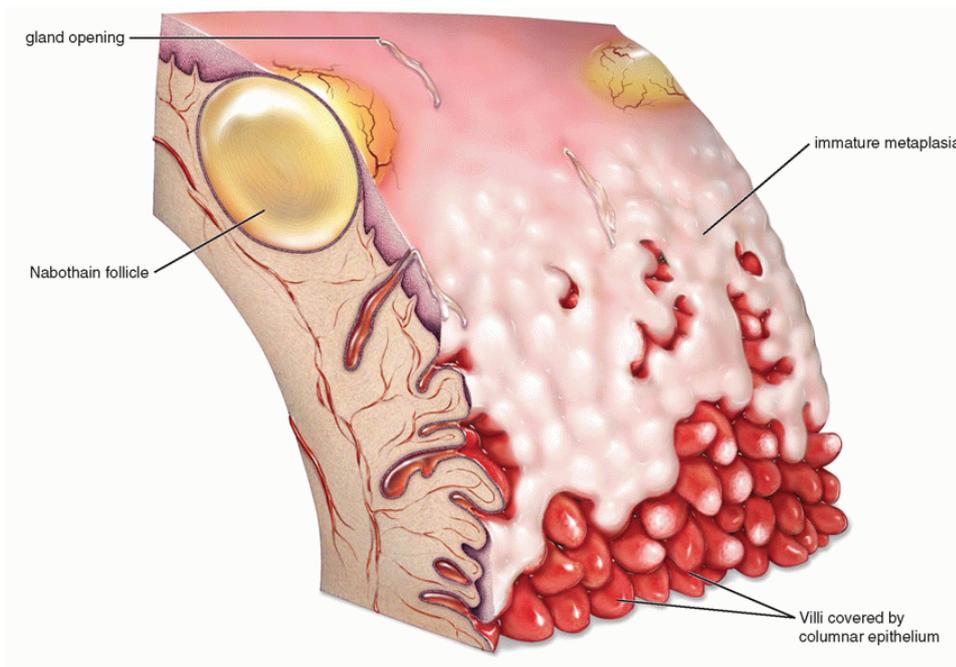


Ilustración 20.a. Zona de transformación macroscópica.

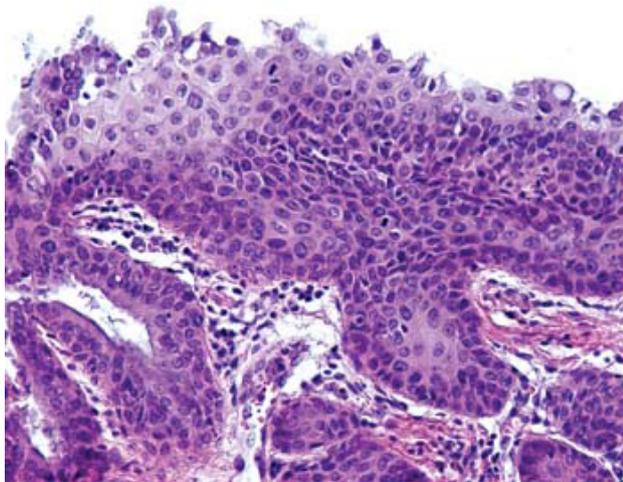


Ilustración 20.b. Zona de transformación microscópica.

En la zona de transformación se produce un proceso natural de cambio tisular. Este se debe tanto a la epitelización escamosa, proceso por el cual las células endocervicales se ven empujadas hacia la región exocervical expuesta a la vagina, como a la metaplasia escamosa, secundario a una proliferación de las células basales o de reserva que siguen un proceso de transformación. Este proceso convierte el epitelio glandular en un tejido escamoso maduro (38). La causa de estos procesos no se conocen con exactitud, se postula que la irritación mecánica, la inflamación crónica, la exposición a la vagina con alta carga de bacterias de la familia lactobacillus spp. que acidifican el pH o las variaciones en la concentración de hormonas sexuales pueden estar relacionadas (32).

Un hallazgo variante de la normalidad frecuente en este contexto madurativo es la metaplasia escamosa inmadura (Ilustración 21). Es un proceso de cambio tisular intermedio en el proceso madurativo del epitelio de la zona de transformación, pero que posee unos hallazgos histológicos característicos como el aumento del ratio núcleo/citoplasma, celularidad inmadura, hipercromasia nuclear o elongación de los núcleos. A diferencia de una lesión escamosa, en este caso hay homogeneidad en las mitosis, sin anormalidad en los núcleos y no presenta captación del marcador inmunohistoquímico Ki-67 (38).

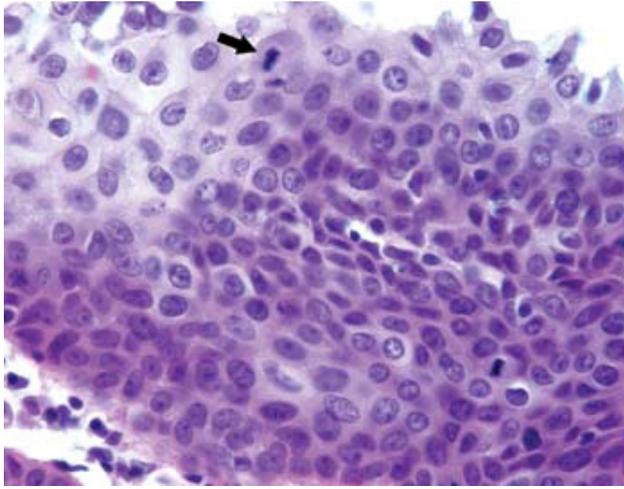


Ilustración 21. Metaplasia escamosa inmadura.

### 3 Virus del papiloma humano (H.P.V.)

El H.P.V. es un eslabón clave en la oncogénesis del cáncer de cérvix más frecuente, siendo causa necesaria, pero no suficiente en la oncogénesis de los carcinomas cervicales más frecuentes (41).

La familia viral Papilomaviridae es un grupo de pequeños virus, de 55-60 nm de diámetro, con un D.N.A. de doble cadena de 8000 pares de bases (42). Presenta una configuración circular episómica, teniendo solamente una cadena con actividad de transcripción. De manera estructural, el virión está incluido dentro de una cápside proteica poliédrica sin envoltura de 72 capsómeros; no obstante son virus muy estables, con capacidad de generar una infección duradera en el tiempo y resistentes a los tratamientos (43).

Atendiendo al criterio filogenético, se han formado diferentes niveles taxonómicos "familia", "género", "especies", "tipos", "Subtipos" y "variantes". Filogenéticamente es una familia amplia que engloba más de 200 subtipos y los 5 géneros principales H.P.V. son: Alphapapilomavirus, Betapapilomavirus, Gammapapilomavirus, Mu virus del papiloma y Nu virus del papiloma (44).

A nivel clínico, el género Alfa es el más relacionado con la patología genital (45). Dentro de este género, las especies con mayor riesgo para el ser humano son de  $\alpha 5$  a  $\alpha 11$ , siendo la especie  $\alpha 9$  la más relevante (46). El resto de los géneros no tiene significación clínica.

Siguiendo esta clasificación y estratificando por el riesgo de desarrollar una lesión, la clasificación más utilizada es la que denomina a los virus según el riesgo y un número. Los denominados de alto riesgo son H.P.V. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82, otros denominados de probable alto riesgo siendo el 26, 53 y 66; y 12 de bajo riesgo representados por H.P.V. 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108 (47).

El genoma viral (Ilustración 22) se divide en tres regiones, la región reguladora superior (U.R.R., siglas de *Up Regulatory Region*), la temprana (E., sigla de *Early*) y la tardía (L., sigla de *Late*). Son conocidos como los marcos abiertos de lectura (O.R.F., siglas de *Opening Reading Frame*), siendo cada uno leído como unidad específica por la polimerasa de ácido ribonucleico (*Ribonucleic Acid*/ R.N.A.).

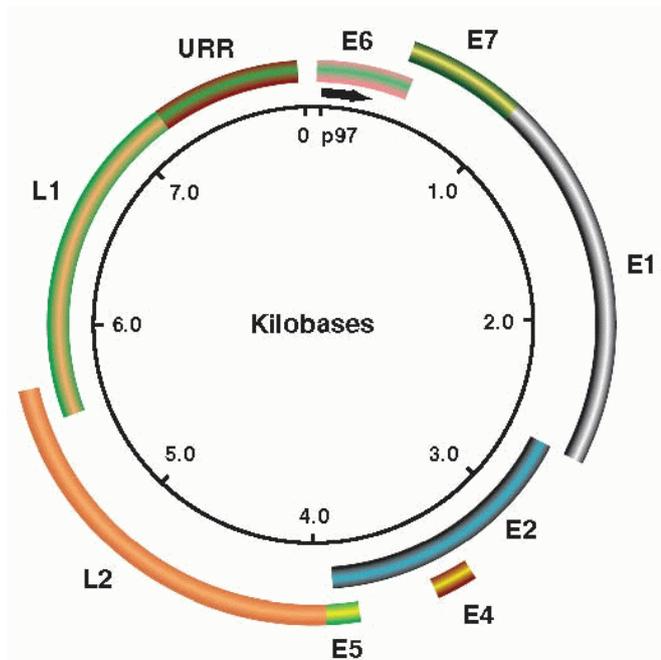


Ilustración 22 Genoma del H.P.V.

En la región temprana se han estudiado ocho marcos abiertos de lectura que codifican las proteínas, denominadas de la E1 a E8. Son encargadas de la replicación, la transcripción y la expresión de otras regiones. La proteína reguladora superior de la región temprana se encarga de mantener un número alto de copias virales. En los genotipos de alto riesgo oncogénico también es la encargada de codificar proteínas que promueven la transformación celular. De alta relevancia son las regiones E6 y E7, ya que sus productos proteicos interactúan con los oncogenes supresores tumorales p53 y de la proteína del retinoblastoma (p.R.B.). El acúmulo de mutaciones espontáneas en estos oncogenes, puede dar proliferación incontrolada, supresión de apoptosis celular y, por tanto, con potencial oncogénico (48). Por otro lado, las regiones génicas tardías, L1 y L2, están involucradas en la formación y ensamblaje de la cápside. Tras el ensamblaje, cierran su ciclo biológico e inician un nuevo proceso infeccioso (48).

Un marcador de interés en la biología molecular de la carcinogénesis de la infección por H.P.V. es la sobre expresión de la proteína P16 (49). Esta es una proteína supresora de tumores. Su función es inhibir las ciclinas dependientes de kinasas (CDKs) 4 y 6, las cuales regulan el ciclo celular. La P16 inhibe las CDKs que impiden la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb). De esta manera, se facilita la progresión en el ciclo celular. Así mismo, permite una unión de las oncoproteínas E6 y E7 a los genes supresores de tumores p53 y pRb, facilitando los procesos de oncogénesis por bloqueo del ciclo celular, inhibición de la apoptosis y acúmulo de mutaciones somáticas (49). La P16 está claramente sobreexpresada tanto en los cánceres de cérvix como en las lesiones preinvasoras H.P.V. dependientes (50).

La patogenia de la infección por H.P.V. requiere un contacto de una superficie infectada con un microtrauma en el epitelio para poder penetrar en el tejido huésped, siendo el contexto del cérvix uterino, se considera una infección de transmisión sexual (51). Una vez infectada la célula, la maquinaria molecular del virus aprovecha los mecanismos replicativos del huésped para replicar y perpetuarse. Una vez finalizado el ensamblaje en nuevas cápsides, se exterioriza infectando nuevas células. La persistencia viral intracelular con acúmulo de fallos celulares que impidan la apoptosis es uno de los mecanismos oncogénicos (53). No obstante el huésped por mecanismos inmunitarios adaptativos es capaz de controlar la infección reduciendo la carga y persistencia viral. Este es uno de los mecanismos de seguridad que posee el organismo para evitar una progresión hacia el cáncer de cérvix (54). (Ilustración 23)

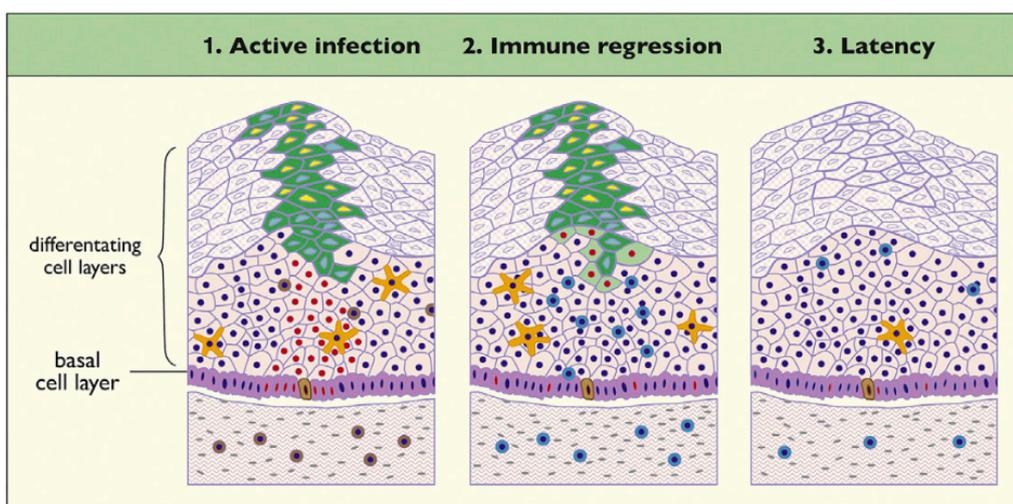


Ilustración 23: Mecanismos inmunogénicos de contención viral.

## 4 Histopatología del cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras

El estudio anatomopatológico del tejido cervical es clave en el trabajo del colposcopista. La alteración histológica del epitelio secundaria a la infección por H.P.V. es lo que se conoce como término displasia. La displasia de un tejido se define como la alteración en la conformación celular o en su diferenciación, por la modificación errática en la morfología u organización celular (55).

La displasia cervical según el sistema internacional de clasificación de enfermedades (*International Classification of Disease/ I.C.D.-11*) se define como una “condición del cérvix causada por una infección crónica, que se caracteriza por un crecimiento anormal de las células y un comportamiento del epitelio escamoso con transformación anómala premaligna”. Esta definición excluye al carcinoma in situ escamoso (56). Esta referencia sobre las lesiones displásicas cervicales sólo las aplicaremos al tejido escamoso, ya que en la displasia glandular se ha modificado su nomenclatura por adenocarcinoma in situ (57).

La clasificación clásica de la displasia cervical escamosa pre invasiva se basa en la afectación morfológica del epitelio escamosa a nivel de sus capas o estratos. Esta clasificación denomina la patología por C.I.N. grados I, II o III (5):

a) C.I.N. I o L.S.I.L. (*Low grade intraepithelial lesion*/Lesión escamosa de bajo grado): La estructura celular de referencia es el coilocito, que es la célula característica secundaria a la infección por H.P.V. Es una célula con degeneración en la madurez escamosa con núcleos activos. Se localizan en los dos tercios superiores. Los núcleos están aumentados de tamaño con cromatina gruesa y periférica. Los nucleolos no son visibles y la membrana nuclear está arrugada. Alrededor del núcleo, el citoplasma se redistribuye dando un aspecto de halo (57). (Ilustración 24).

b) C.I.N. II: Hay un aumento de la proliferación de células basales y parabasales, que alcanza los dos tercios inferiores del estrato. Se objetiva un aumento de los núcleos en estas células inmaduras, con un tamaño nuclear variable. La membrana nuclear es irregular, la cromatina densa y de aspecto granular. Los nucleolos o están ausentes o son pequeños. Las imágenes de mitosis alcanzan la mitad de la superficie epitelial (58). (Ilustración 25).

c) C.I.N. III o H.S.I.L. (*High grade intraepithelial lesion*/Lesión escamosa de alto grado): Se objetiva una proliferación de células inmaduras en todo el grosor del epitelio. Se encuentran mitosis en la parte alta de la superficie epitelial, con hallazgos citológicos similares a los del C.I.N. II (58). (Ilustración 26).

d) Carcinoma In situ (C.I.S.). Es un C.I.N. III con la membrana basal adelgazada. No existen diferencias clínicamente relevantes entre C.I.N. III y C.I.S. (38).

No obstante, la organización mundial de la salud, con objetivo de hacer esta terminología más reproducible y homogeneizar el significado biológico, ha adoptado una terminología binominal para las displasias escamosas. La clasificación L.A.S.T. (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) agrupa a las lesiones escamosas de bajo grado/ L.S.I.L. en cambios citopáticos, C.I.N. I y C.I.N. II con marcador inmunohistoquímico P16 negativo. Las lesiones de alto grado/H.S.I.L. a las lesiones C.I.N. II con marcador inmunohistoquímico P16 positivo y las lesiones C.I.N. III (59).

El hallazgo llamado afectación intraglandular o de las criptas glandulares, en el estudio anatomopatológico, tiene su origen en el epitelio escamoso, cuya célula originaria es el queratinocito. La afectación intraglandular en las lesiones escamosas implica una mayor afectación lateral y en profundidad, ya que no sólo afecta al epitelio escamoso si no al epitelio glandular integrado en la zona de metaplasia (60). (Ilustración 27).

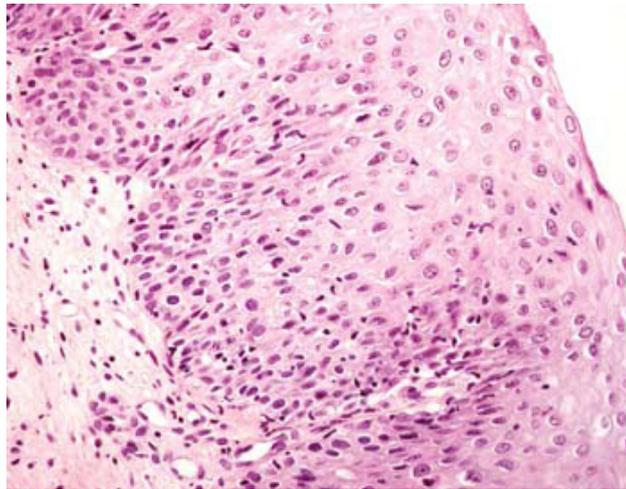


Ilustración 24. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado tipo C.I.N. I.

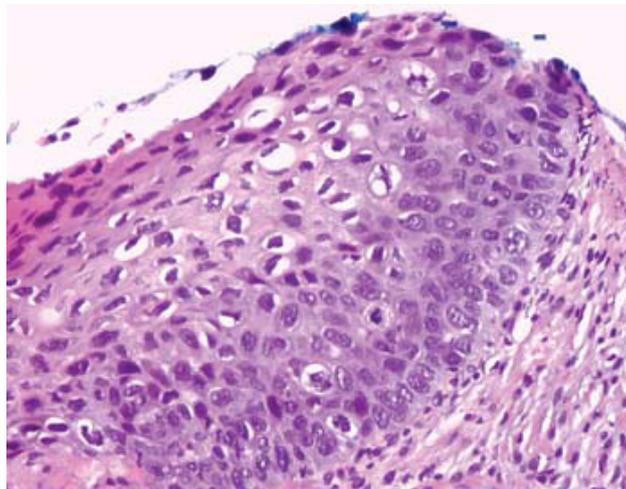


Ilustración 25. Lesión escamosa intraepitelial tipo C.I.N. II.

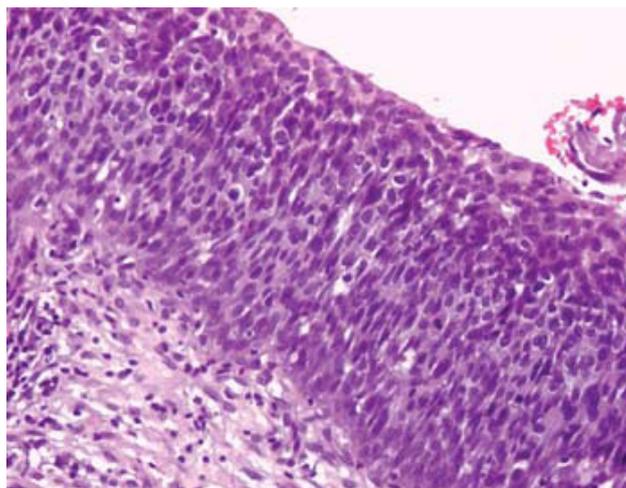


Ilustración 26. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado tipo C.I.N. III.

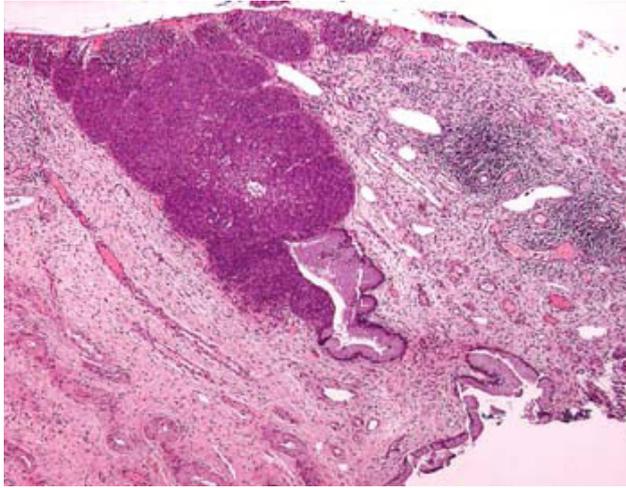


Ilustración 27. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado con afectación intraglandular.

La lesión cervical glandular preinvasiva, o adenocarcinoma in situ (Ilustración 28), se origina habitualmente en la unión escamocolumnar o en su proximidad. Generalmente existe una coexistencia con lesiones escamosas, aunque suele existir una extensión hacia el canal endocervical (61). Microscópicamente, preserva la estructura glandular pero la arquitectura lobulillar está más acentuada. El epitelio glandular presenta deplección de la mucina, estratificación nuclear, atipias, núcleos hiper cromáticos y pérdida de la polaridad, además de mitosis. Es frecuente que presente positividad difusa para los marcadores p16 y Ki67 (62).

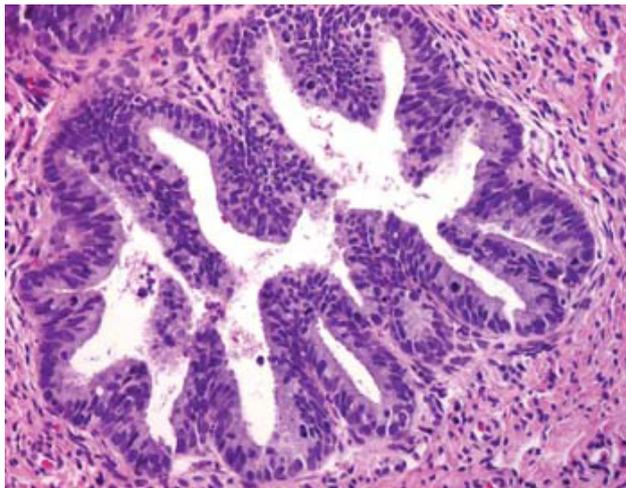


Ilustración 28. Adenocarcinoma in situ de cérvix de tipo usual.

El carcinoma infiltrante (Ilustración 29 A y B), se define por la ruptura de la membrana basal por la neoplasia con expansión de células tumorales por el tejido estromal con posibilidad de la migración de células neoplásicas ya sea por contigüidad, por el torrente sanguíneo o por el torrente linfático (63). La mayoría de los carcinomas infiltrantes en el cérvix uterino, independientemente de su origen histológico, tienen relación con la infección por H.P.V. (64). Siendo el más frecuente el carcinoma epidermoide presentando aproximadamente el 60% , seguido por el adenocarcinoma (15%) y el carcinoma adenoescamoso representando un 10 % de los tumores (65).

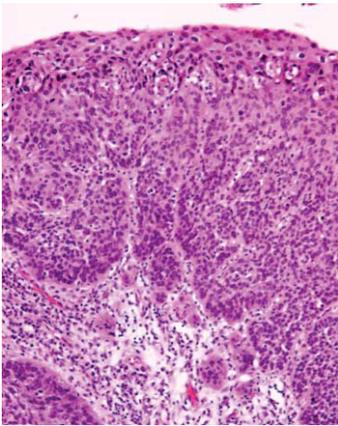


Ilustración 29 A. Carcinoma infiltrante escamoso de cérvix.

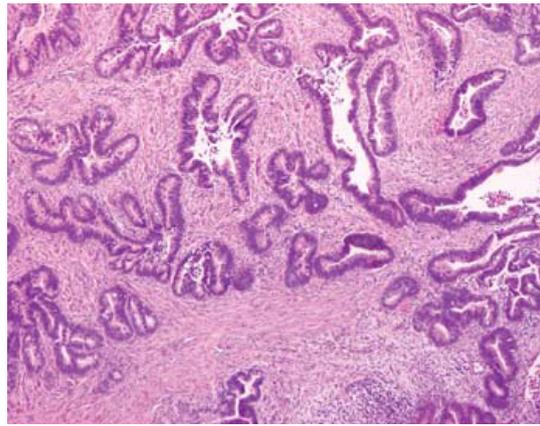


Ilustración 29 B. Adenocarcinoma infiltrante de cérvix.

Una primera entidad clínico patológica invasiva que se ha de definir es el carcinoma microinfiltrante. Esta consiste en la ruptura de la membrana basal e infiltración tumoral menor de 3 milímetros en profundidad y de 7 milímetros en extensión horizontal en ausencia de afectación del espacio linfovascular (38).

El carcinoma escamoso se caracteriza macroscópicamente por lesiones solidas de bordes irregulares pudiendo presentar un crecimiento excrecente o papilomatoso, con vascularización macroscópicamente tortuosa e irregular, tanto en forma como en tamaño (Ilustración 29 A). Microscópicamente por nidos irregulares o angulosos, hojas solidas o cordones anastomosantes de células epiteliales escamosas infiltrando el estroma. Se describen diferentes patrones como el tipo basal, el queratinizante o el papilomatoso según la morfología macro y microscópica (38).

El adenocarcinoma puede verse como una lesión irregular de bordes imprecisos, muy vascularizada de vasos tortuosos e irregulares, o puede no verse al ser una lesión endocervical (Ilustración 29 B). Microscópicamente se clasifica según el patrón citoplasmático (66). Las variantes son 1) el tipo usual, en caso de exista entre nada y 50% de las células con mucina intracitoplasmática, 2) el tipo villoglandular con presencia de largas y delgadas papilas limitadas por epitelio endocervical usual; 3) el tipo mucinoso, característicamente muestra más del 50% de las células con mucina intracitoplasmática y 4) el mucinoso sin otra clasificación, que no se enmarca dentro de los tipos previamente descritos. Además podemos encontrar los tipos mucinoso de tipo intestinal, carcinoma tipo en anillo de sello y el carcinoma estratificado productor de mucina. También se clasifican según tengan o no un crecimiento destructivo (67).

Existen además, otras variantes mucho menos frecuentes, como el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide basal, todos ellos también relacionados con H.P.V. (67).

Por último, en torno al 10 – 15 % de los tumores cervicales, son H.P.V. independientes (68). Son histologías descritas y aceptadas por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores genitales femeninos. Los tumores descritos son el adenocarcinoma de tipo gástrico, adenocarcinoma de célula clara, adenocarcinoma mesonéfrico y adenocarcinoma endometroide (69).

# 5 Factores de persistencia viral y de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix

## A) INICIO PRECOZ Y ELEVADO NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES

En los estudios epidemiológicos, se ha demostrado que el inicio en edades precoces (< 18 años) y un número elevado de parejas sexuales (> 6) han sido asociados con un riesgo relativo mayor y estadísticamente significativo para el desarrollo de cáncer de cérvix (70).

## B) EL GENOTIPO VIRAL

El genotipo H.P.V. de alto riesgo, está más asociado en la oncogénesis del cáncer de cérvix, especialmente los genotipos 16 y 18 (71). Además, no solo es necesaria la presencia, sino la persistencia viral del mismo genotipo para aumentar el riesgo de carcinogénesis (72).

## C) CARGA VIRAL

Una elevada carga viral, asociada a ciertos genotipos, especialmente el genotipo 16, se asocia a mayor riesgo de lesiones C.I.N. 2+ (73).

## D) INMUNOSUPRESIÓN / INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (V.I.H.)

El estatus de función inmunitaria, al tratarse de una infección y patología derivada de un virus, es un factor importante de progresión o regresión de la persistencia viral (73-74). El V.I.H./S.I.D.A. es un factor de riesgo para el desarrollo de cánceres H.P.V. dependientes, entre ellos, el de cérvix, pero también otras situaciones de inmunosupresión como las mujeres trasplantadas (75), no habiéndose demostrado así para mujeres con otras enfermedades autoinmunes aun con tratamientos inmunosupresores, salvo para la azatioprina a altas dosis. (76)

## E) TABACO

La evidencia actual orienta a que el tabaco es un cofactor que aumenta el riesgo de lesiones C.I.N. 2+ y cáncer, frente a mujeres no fumadoras (77). Se han aportado diferentes hipótesis, desde el efecto oncogénico directo por efecto carcinogénico directo a la inmunosupresión celular, pero realmente ninguna de las hipótesis ha sido demostrada (78).

## F) UTILIZACIÓN PROLONGADA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

La evidencia actual apunta a que el riesgo de cáncer de cérvix, especialmente el adenocarcinoma, es más elevado en las mujeres usuarias de anticonceptivos orales tanto con infección como por estatus desconocido para el H.P.V. (70/78).

## G) ELEVADA PARIDAD

Sin que exista una causa demostrada de la causalidad, la elevada paridad se ha asociado al cáncer de cérvix en los estudios epidemiológicos, sobre todo para el carcinoma escamoso (70).

## H) COINFECCIÓN CON ALGUNOS MICROORGANISMOS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Se ha encontrado asociación entre infecciones por agentes como la Chlamydia o ciertos tipos de la familia del virus del herpes y la persistencia viral del H.P.V., con el conocido riesgo oncogénico. (79-82).

## I) AUSENCIA DE CRIBADO DESARROLLADO Y BAJO ESTATUS SOCIOECONÓMICO

La escasez de recursos y programas dirigidos a la prevención primaria y secundaria del cáncer de cérvix (70, 83) hace que la incidencia de carcinomas cervicales en los países subdesarrollados (84) sea más elevada que en los países con programas de cribado adecuados.

## J) ESTATUS VACUNAL

La vacunación se demuestra como factor protector y preventivo del cáncer de cérvix (85) por tanto, un inadecuado estatus vacunal, es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix.

## 6 Epidemiología del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras

El cáncer de cérvix uterino fue la cuarta causa de cáncer en las mujeres a nivel mundial en 2011 (86) y una revisión en 2020 informa que es la tercera tanto en incidencia como en mortalidad, principalmente en países de recursos medios y bajos (88). A nivel mundial se estima que se produjeron 604.000 casos nuevos en 2020 (IC 95%: 582.000 – 627.000) y 342.000 (IC 95%: 324.000 – 360.000) muertes secundarias a esta neoplasia (88). (Ilustración 30 A y B).

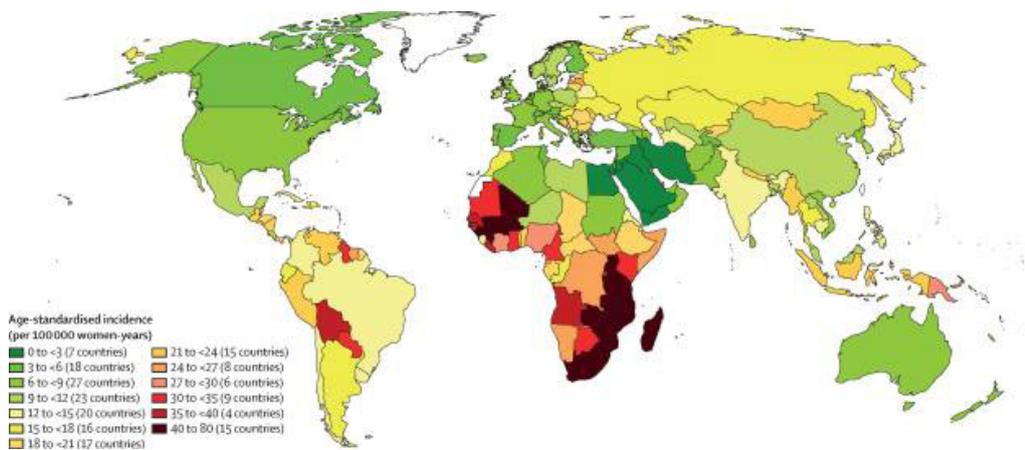


Ilustración 30 A. Incidencia de cáncer de cérvix estimada en el mundo en el año 2018.

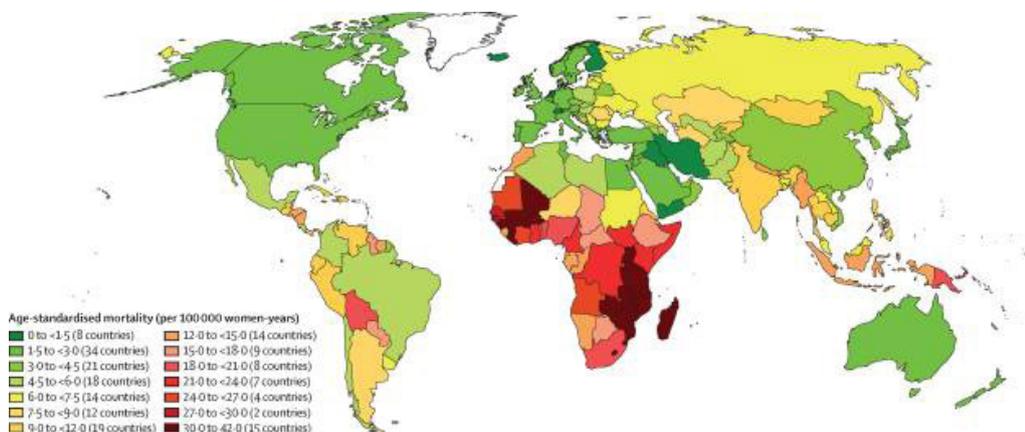


Ilustración 30 B. Mortalidad estimada asociada al cáncer de cérvix en el mundo en el año 2018.

En el sur de Europa en 2018 la incidencia fue de 7.8 casos por cada 100.000 habitantes-año sin ajustar por edad, ya que es una neoplasia que afecta principalmente a mujeres en edad media, y una mortalidad de 2.2 casos por cada 100.000 mujeres-año, siendo una neoplasia con una alta tasa de supervivencia, próxima al 65 % (89).

La patología preinvasiva del cérvix uterino, en cambio, tiene una prevalencia superior en la población. La A.E.P.C.C en su guía de cribado de 2014, estimó en base a la población sexualmente activa de más de 18 años basada en el estudio epidemiológico Afrodita (90) y Cleopatre (91), haciendo una estimación sobre una población de en 18.147.440 mujeres, en las cuales se estimó que infección por H.P.V. en un 14.3% (1.938.996 mujeres), de las cuales entre el 0.4-0.7% ( 54.087- 92.423) de las mujeres tendrían un H.S.I.L. citológico y 6.139 mujeres tendrían un C.I.N. III histológico, con una tasa de incidencia de 24.5-33.8 por 100.000 habitantes-año (92). (Ilustración 31).

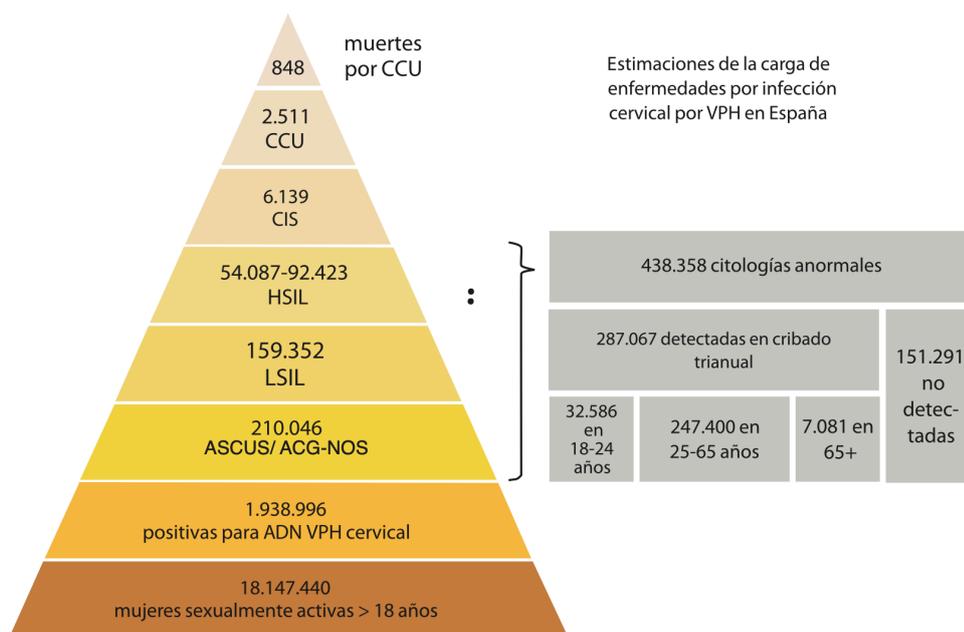


Ilustración 31. Carga de enfermedad estimada en España asociada al H.P.V.

Más reciente, la cohorte de Kaiser Permanente en California (93), con una población a estudio de 1.546.462 mujeres entre 25 y 65 años, seguidas durante 14 años, obtuvo una positividad para infección por H.P.V. de 126.429 mujeres (8.25%), una alteración citológica de 94.768pacientes (4.22% de la población), con hallazgo citológico de H.S.I.L. en 8.723 mujeres (0.6%) pero con un riesgo de progresión a cáncer de cérvix inmediato de 36.4% y a tres años de 41.0% al inicio del estudio.

# 7 Estrategias de prevención en el cáncer de cérvix

El adecuado conocimiento de la historia natural de la enfermedad, si cumple los criterios necesarios, permite mecanismos de prevención en las diferentes etapas de su proceso patogénico para evitar sus mecanismos de activación, evitar su progreso o permitir tratamientos menos agresivos (94). De esta manera, la prevención según Mausner y Bahn, se considera la inhibición del desarrollo de una enfermedad antes de que ocurra, pero también incluye las medidas para interrumpir o enlentecer la progresión de una enfermedad para restablecer la salud (95).

## A) PREVENCIÓN PRIMARIA

Es el mecanismo para evitar la aparición de la enfermedad, definida como protección y promoción de la salud. Se sitúa en la fase de susceptibilidad ante el factor de riesgo, o antes. El objetivo es reducir la incidencia de lesiones o de enfermedad, manteniendo el estado de salud integro. Generalmente, aquí se sitúan las medidas legislativas, medioambientales y estilos de vida, así como de las medidas protectoras específicas para cada patología.

En el ámbito de la prevención de la patología cervical, aquí podríamos incluir la educación afectiva sexual, la recomendación de retrasar el inicio de las relaciones sexuales y del elevado número de parejas sexuales, la vacunación, el uso sistemático del preservativo, recomendaciones o políticas educativas sobre el consumo de tabaco.

## B) PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria se encarga del diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad. Se sitúa en una fase presintomática. La enfermedad existe, pero aún no hay diagnóstico por ausencia de clínica.

El objetivo es reducir la incidencia, en este caso del cáncer de cérvix, gracias a un diagnóstico precoz.

Es en esta etapa donde enmarcamos los programas de cribado. La OMS define cribado como “la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida” (96).

Para que un cribado sea eficaz necesita una serie de criterios, tanto de enfermedad, como de sistema sanitario como de pruebas diagnósticas (97):

- A nivel de enfermedad debe ser frecuente y grave, para que sea percibida como un problema de carácter social por parte de la población. Su curso clínico debe ser conocido y su estadio presintomático debe estar claramente definido. El tratamiento en el estadio presintomático debe reducir la mortalidad o las complicaciones graves (si éste es el efecto) de manera más marcada que el tratamiento tras la aparición de los síntomas.

- A nivel de población: Debe tener riesgo elevado para la enfermedad, es decir, una incidencia alta de la misma. Debe ser población con buenas relaciones comunitarias y actitud cooperativa. Se debe contar con datos demográficos sobre dicha población, con el fin de que se puedan planificar correctamente los recursos necesarios para ejecutar el programa de cribado.

- A nivel de pruebas diagnósticas. Debe ser aceptable por la población, a riesgo de dificultar la participación en la misma. Debe ser reproducible, es decir, proporcionar los mismos resultados en similares condiciones, si no difícilmente se podría estimar su validez. Debe ser sensible para evitar los falsos negativos, aunque eso aumente los falsos positivos. Además, es necesario que existan pruebas de confirmación y tratamiento, y estén disponibles para su aplicación.

- A nivel de cribado de patología cervical y prevención de cáncer de cérvix, las estrategias de salud van encaminadas a hacer un cribado definido y eficiente a nivel nacional siguiendo estas directrices (92). Los cribados deben de tener una población diana bien definida, en el caso de la patología cervical, mujeres sexualmente activas entre los 25 y los 65 años.

Una aproximación a la población que tiende a ser poblacional, es decir, convoca a la población a realizar la prueba, frente a las estrategias oportunistas que son menos precisas. La periodicidad depende de la sensibilidad de la prueba y de la historia natural de la enfermedad, si la prueba de elección es por citología se realizará cada tres años y si es por P.C.R.-H.P.V. AR, se realiza cada cinco años, en caso de resultado negativo.

### C) PREVENCIÓN TERCIARIA

Es el procedimiento clínico que retrasa la progresión de la enfermedad y previene de la incapacidad, mediante tratamiento adecuado, agudo y rehabilitador. El objetivo es la reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad, incluyendo la mortalidad.

En el contexto de la patología cervical, en las lesiones preinvasivas el tratamiento va orientado a eliminarlas localmente, mientras que, ante la presencia de un cáncer de cérvix, los tratamientos, aunque adaptados al estadiaje clínico, van a ser más agresivos que los preventivos.

## 8 Recursos clínicos para la detección de las lesiones preinvasoras en el cérvix

El diagnóstico de la patología cervical tanto preinvasiva como infiltrante se realiza mediante un diagnóstico anatomopatológico, no obstante, hay diversas herramientas que nos ayudan en la aproximación a su patología y en la obtención de muestras para estudio histológico. En ello se basan los sistemas de cribado, en filtrar a poblaciones con riesgo superior a la población para estudio detallado mediante una técnica de alta especificidad y si precisa, en la obtención de una muestra para estudio que confirme el diagnóstico de sospecha.

Las diferentes técnicas diagnósticas en la patología cervical son:

### A) EXPLORACIÓN

La exploración cervical con espéculo permite observar la estructura cervical de manera macroscópica, en fresco (Ilustración 32). Esta inspección permite valorar la vascularización y si existe la presencia lesiones con un crecimiento exofítico, como son los polipos endocervicales, miomas, condilomas o carcinomas cervicales. Esta herramienta diagnóstica presenta limitaciones dentro de un programa de cribado ya que sólo aportara información ante patología macroscópica, pero debe de realizarse siempre que se realice alguna prueba diagnóstica cervical.

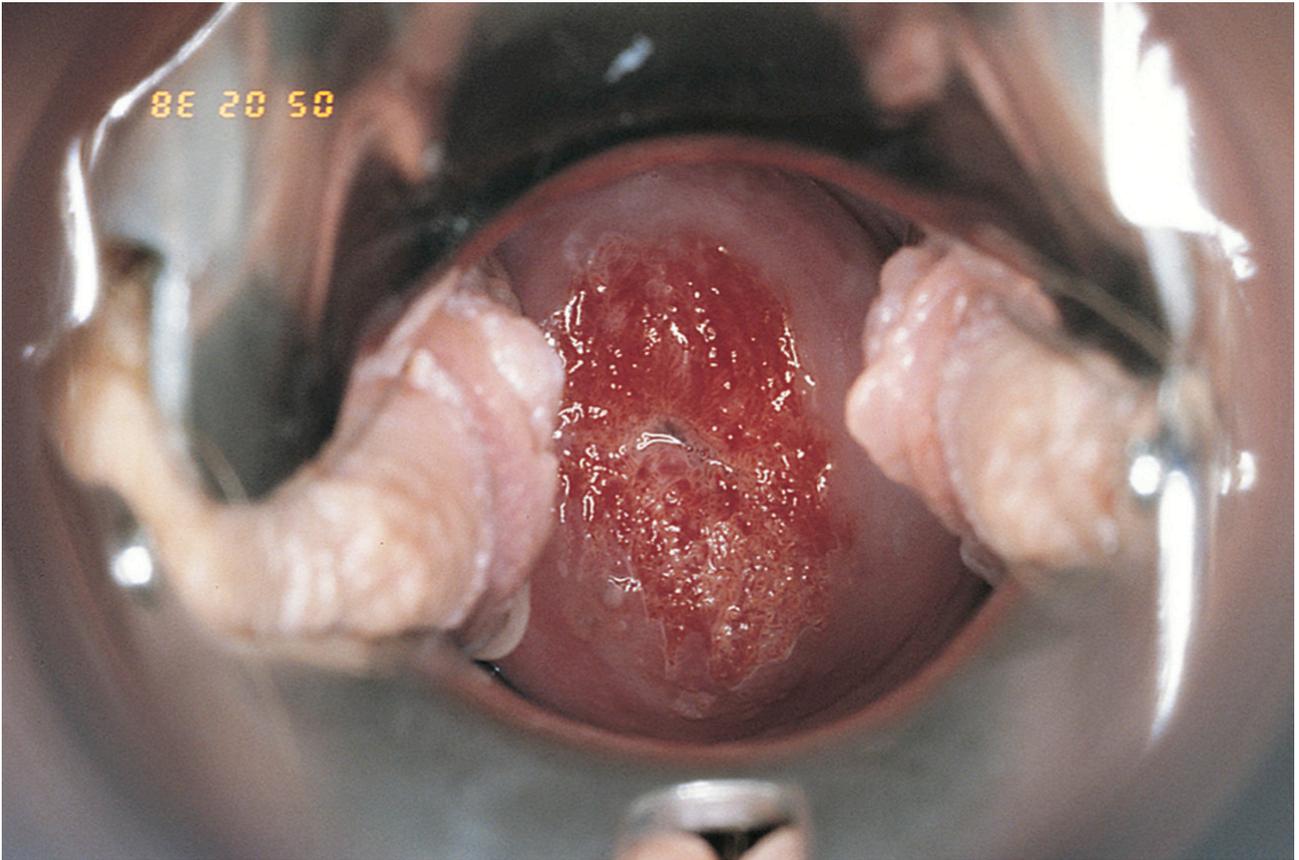


Ilustración 32. Imagen exploratoria macroscópicamente normal de un cérvix.

## B) CITOLOGÍA

Desde la descripción en los estudios originales de George Papanicolaou (98), la citología ha sido, y es en muchos programas de salud, la técnica de elección en el cribado y diagnóstico inicial de la patología cervical pre invasiva (99). La técnica consiste en realizar en una exploración ginecóloga básica y mediante un dispositivo, ya sea espátula de Ayre o escobilla de citología líquida, realizar un barrido sobre el exocérnix y el endocérnix para la obtención de células para su extensión en porta y estudio al microscopio. Sobre estas extensiones se realiza una técnica de tinción, conocida como “técnica de Papanicolaou” que es una mezcla de técnica con tres tinciones o colorantes: la hematoxilina que tiñe selectivamente los núcleos, el Orange G y la Eosina Alcohol 50 que tiñe el citoplasma. Un citopatólogo observa las extensiones al microscopio dando una descripción morfológica y diagnóstica de las células.

La técnica de recogida ha evolucionado desde la técnica clásica de triple toma: exfoliado de fondos de saco y exocervical con espátula, cepillado endocervical y extensión sobre porta con fijador, a la citología líquida. Esta se recoge mediante un escobillado o cepillado, obteniendo muestras exo y endocervicales. Además de poder realizar el estudio clásico de extensión, tinción y observación de células, es capaz de conservar las muestra celulares en un medio sobre el que se pueden realizar estudios en diferido como el genotipado del H.P.V. Este proceso mejora la eficiencia del proceso, además de mejorar el porcentaje de citologías satisfactorias o adecuadas (100).

La citología ha conseguido disminuir la incidencia y la mortalidad asociada al cáncer de cérvix de manera significativa (107), no obstante, la sensibilidad de esta técnica es limitada para la detección de lesiones H.S.I.L./ C.I.N. 2+ , siendo próxima al 65%, para citología convencional y 75% para citología líquida, así como su valor predictivo positivo es muy variable, rondando el 58% para H.S.I.L./C.I.N. 2+ y del 20% para H.S.I.L./ C.I.N. 3+ (101). Por otra parte su especificidad y valor predictivo negativo para lesiones H.S.I.L./ C.I.N. 2+ y H.S.I.L./ C.I.N. 3+ son elevadas, en torno al 97% y 99% (102, 103).

## C) TEST DE P.C.R. H.P.V.

Desde el conocimiento de la relación de la infección por H.P.V. con el cáncer de cérvix, la detección de su genotipado por diferentes técnicas, se ha convertido en pieza angular en el cribado de las lesiones precancerosas del cáncer de cérvix (104).

El proceso consiste en la obtención de una muestra, de manera similar a la citología. Mediante la utilización plataformas sistematizadas en la detección mediante reacción en cadena de la polimerasa o P.C.R. de D.N.A. o R.N.A. m., se objetiva la presencia o ausencia del D.N.A. viral en las células de la región estudiada, en este caso, la región de interés en el epitelio cervical, esto es la zona de transformación. La sensibilidad para detectar lesiones H.S.I.L./C.I.N. 2+ es próxima al 95% y presenta mayor valor predictivo negativo, próximo al 100%. No obstante, aumenta el número de falsos positivos, sobre todo en las edades más jóvenes donde existe una mayor prevalencia de infecciones no productivas, y por tanto, disminuyendo la especificidad, que según estudios, ronda el 80% (102, 105).

En base a estos datos, combina todas las necesidades de una prueba diagnóstica de cribado inicial, es sensible, reproducible y fácilmente aplicable (106). El inconveniente de esta técnica es que por sí sola, no es capaz de diagnosticar lesión, ya que la presencia de D.N.A. no justifica una lesión H.S.I.L./C.I.N. 2+, por tanto requiere de técnicas con mayor especificidad como son la citología y o la colposcopia, siendo muchas de ellas normales por la presencia de falsos positivos, aumentando pruebas innecesarias, sobre coste y sobrediagnóstico (102, 105).

## D) COTEST

Esta técnica es la combinación de las dos anteriores. Esta técnica es posible mediante la combinación de citología convencional y recogida en isopo seco para toma estudio de P.C.R.-H.P.V. o mediante la recogida en citología líquida.

En cuanto a resultados, existe un incremento de la sensibilidad para las lesiones las lesiones H.S.I.L./C.I.N. 2+ comparado con la P.C.R. del H.P.V. exclusivamente, lo que ha hecho incluso que hayan aumentado las derivaciones y tratamientos innecesarios en las unidades de colposcopia.

Incluso se ha constatado un descenso en el valor predictivo positivo para el cáncer de cérvix, por ser capaz de detectar lesiones que sean capaces de tener una regresión espontánea. No obstante, estos defectos en el cotest, no superan los beneficios frente a aplicar esta técnica dentro de un programa de cribado (107).

## E) COLPOSCOPIA

La colposcopia es la técnica exploratoria del cérvix uterino mediante visualización directa y amplificada por un microscopio llamado colposcopio, junto con la aplicación de soluciones colorantes que realzan las estructuras y destacan lesiones en el cuello que a priori, no visibles.

Estas soluciones son el ácido acético en una concentración del 3-5% (ácido acético glacial al 3-5% en agua destilada) y la solución de lugol que es una solución yodoyodurada formada por yoduro potásico (10 grs.), agua destilada (100 ml.) y cristales de yodo (5 grs.) , también llamado solución de Schiller (108).

La técnica de la colposcopia (Ilustración 33) consiste en la colocación de un espéculo, visualización completa del cervix y de los fondos de saco bajo visión directa con el colposcópico, limpieza de las secreciones, aplicación de luz verde polarizada para valorar la vasculatura cervical y la aplicación del ácido acético. Esta solución produce una deshidratación de los tejidos, dando un realce “acetoblanco” a los que tienen alto contenido proteico, lo que produce una refracción de la luz dando ese aspecto blanco. Este realce tisular también produce una delimitación de los vasos (efecto de punteado) y una delimitación geográfica conocida como mosaico. Posteriormente se realiza el test de Schiller, que se basa en la aplicación de la solución yodada de manera que los tejidos con glucógeno captan el yodo, produciendo un efecto marrón oscuro, conocido como yodo positivo. Las zonas con ausencia de glucógeno, como son los tejidos displásicos y otros fisiológicos como la atrofia o el tejido metaplásico joven, se quedarán con un efecto amarillo mostaza, conocido como zona yodo negativa. Es por este motivo por el que el test de Schiller es bastante inespecífico.

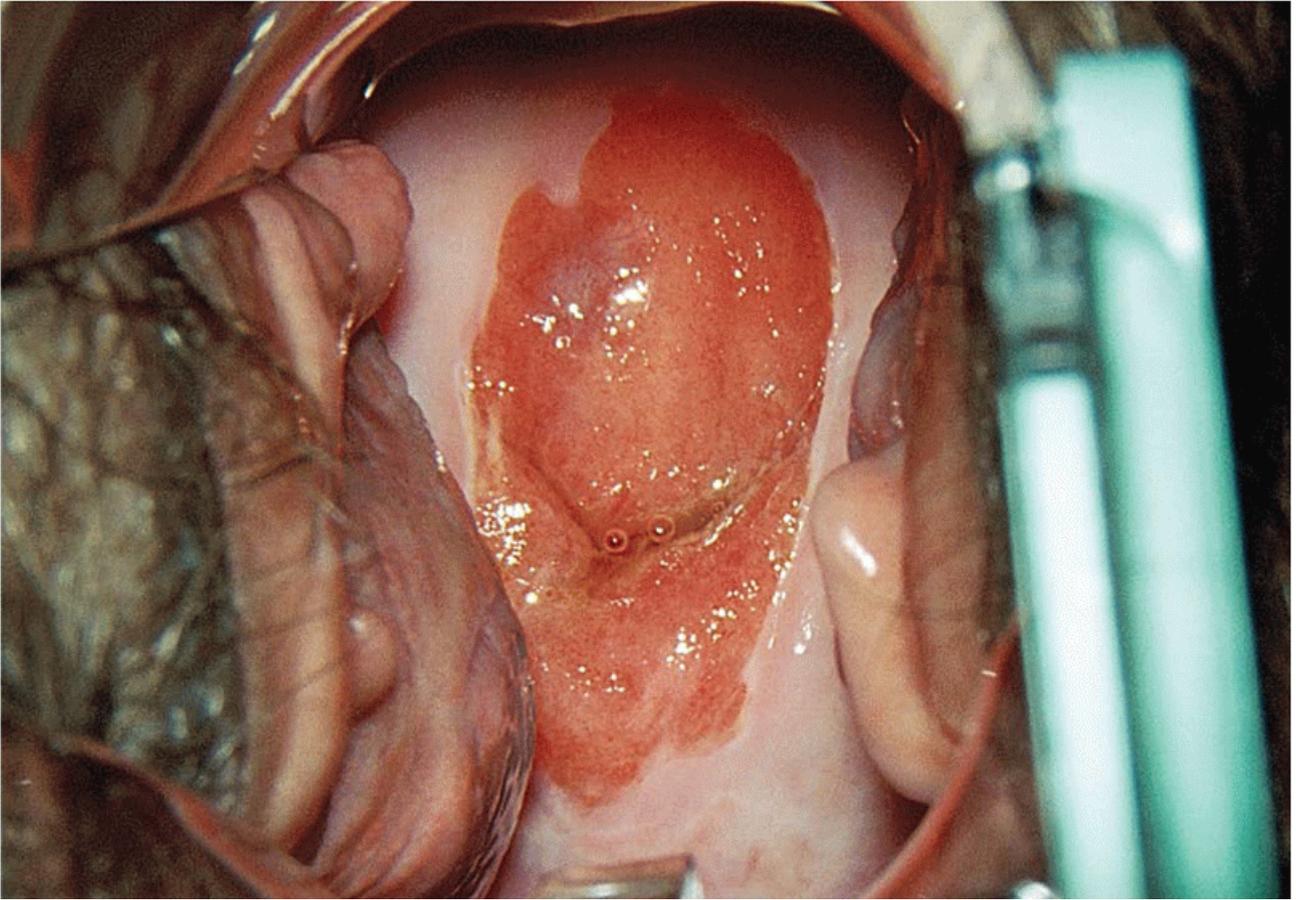


Ilustración 33. Imagen colposcópica normal tras aplicación de ácido acético al 3%.

Los objetivos de la colposcopia son (109):

1. Evaluar el epitelio vulva, anal, vaginal y cervical, y discriminar lo que es normal de lo anormal.
2. Determinar de manera precisa la posición geográfica y anatómica de la zona de transformación cervical.
3. Identificar los hallazgos atípicos en el epitelio escamoso y disponer de material para un diagnóstico histológico.
4. Reconocer o descartar patología glandular.
5. Reconocer o descartar carcinoma infiltrante.
6. Facilitar el tratamiento de lesiones intraepiteliales. En este sentido, la colposcopia debería ser realizada de manera sistemática previo a realizar cualquier tratamiento ante la sospecha de lesión intraepitelial.
7. Monitorizar la progresión o regresión de las lesiones cervicales.

En base a los hallazgos observados se realiza una descripción siguiendo una nomenclatura estandarizada. La clasificación nominal más aceptada y utilizada internacionalmente es la de la Federación Internacional de la Patología Cervical y Colposcopia (*International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy/I.F.C.P.C.*) (110). Consiste en describir de manera sistematizada los hallazgos durante la colposcopia, con la intención de realizar una descripción homogénea y uniforme ante dichos hallazgos.

La terminología de esta clasificación es la siguiente:

(1) Descripción general: Si la colposcopia es adecuada o no, según la visibilidad de la unión escamocolumnar (total, parcial o no visible), lo que implica que las zonas de transformación sean tipo I, tipo II o tipo III respectivamente. En caso de no verse completamente a pesar de maniobras, se considera inadecuada.

(2) Hallazgos colposcópicos normales, epitelio escamoso original, epitelio columnar, presencia de ectopia (definido como eversión del epitelio columnar normal), epitelio escamoso metaplásico, quistes de naboth o presencia de los orificios de las criptas glandulares abiertas.

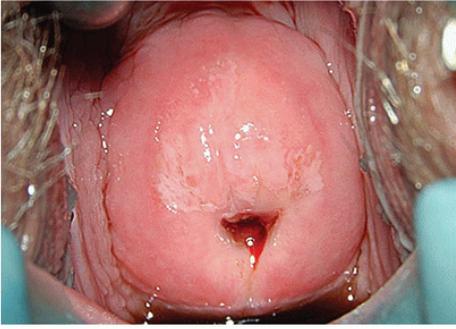
(3) Hallazgos colposcópicos anormales: Principios generales sobre localización, tamaño y qué porcentaje del cérvix uterino está ocupado por la lesión:

- Cambios grado I (menores): Epitelio acetoblanco delgado, mosaico fino, punteado vascular fino, borde geográfico irregular. (Ilustración 34).

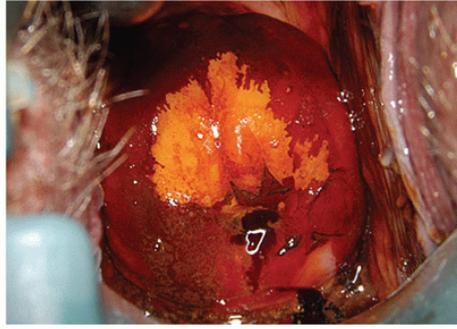
- Cambios grado II (mayores): Epitelio acetoblanco denso, mosaico grueso, punteado vascular denso, bordes bien definidos, signo del borde interno, signo de la cresta, aparición rápida de la captación acetoblanca, realce de la apertura de las criptas glandulares (Ilustración 35).

- Inespecíficos: Leucoplasia, erosiones, hallazgos yodonegativos.

- Miscelánea: condilomas, pólipo, inflamación, estenosis o endometriosis (Ilustración 36).



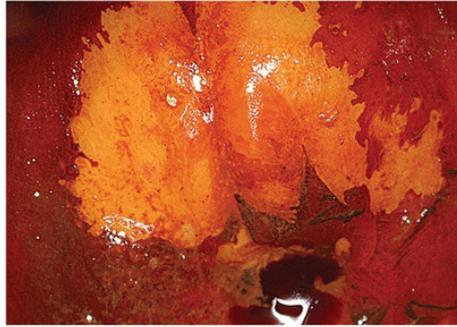
A



B

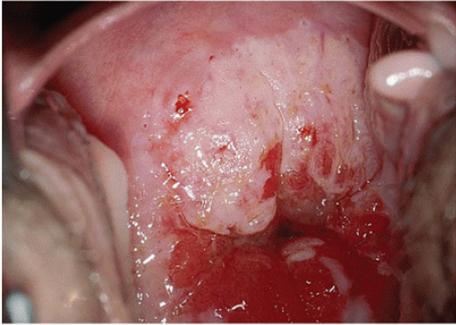


C

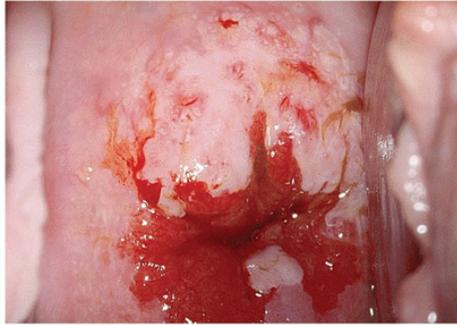


D

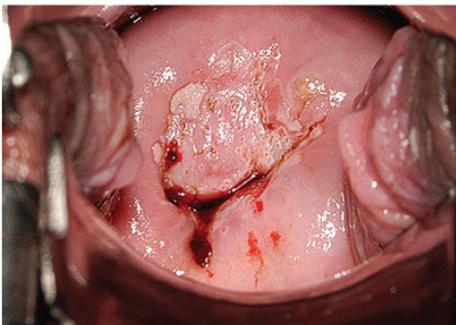
Ilustración 34. Imagen colposcópica de cambio grado I en forma de epitelio acetoblanco delgado, punteado vascular fino y borde geográfico irregular y su complementario tras la realización del test de Schiller.



A



B



C



D

Ilustración 35. Imagen colposcópica de cambio grado II en forma de epitelio acetoblanco grueso con signo del borde interno.

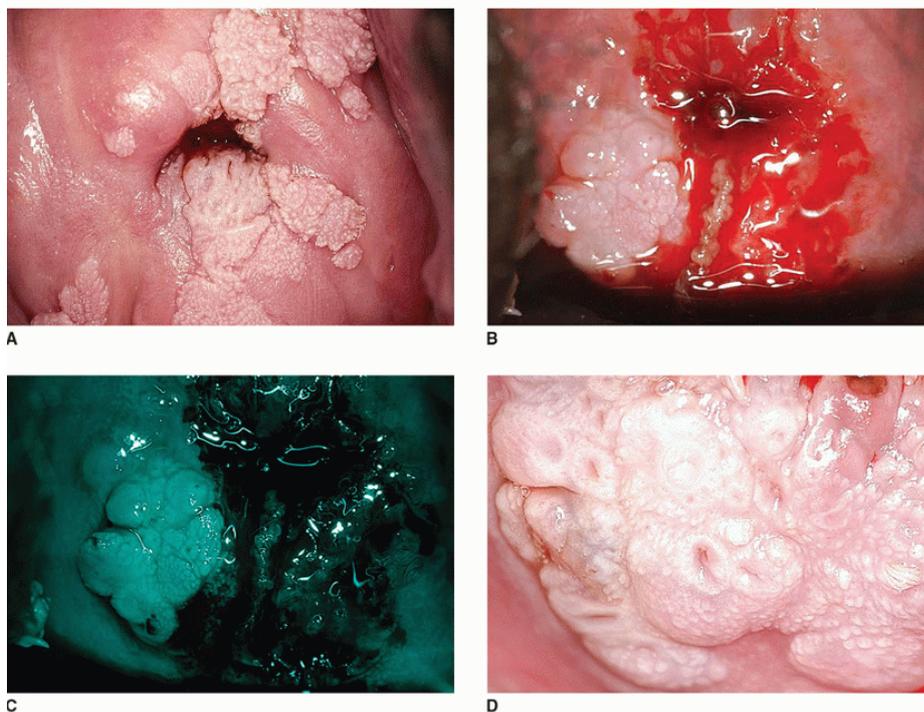


Ilustración 36. Cambio colposcópico tipo miscelánea, concordante macroscópicamente con un condiloma.

- Sospecha de infiltración: vaso atípicos, necrosis, ulceración, tumor o neoplasia grosera. (Ilustración 37).

Los cambios grado 1 y 2 tienen adecuada correlación histológica. Un estudio publicado en 2021 por Zhang et als., revisó 1,838 colposcopias, con las descripciones de los hallazgos siguiendo esta terminología y posterior biopsia para estudio histológico. Observaron que los cambios grado I tenían un valor predictivo positivo del 50% para hallazgos histológicos de bajo grado (menor o igual a L.S.I.L./C.I.N. I), aunque presentaban unas especificidades y valor predictivo negativo elevado para dichos hallazgos. Mientras que en los cambios grado 2, el epitelio aceto blanco denso, el mosaico, el punteado grueso y el signo de la cresta tenían un valor predictivo positivo para lesión H.S.I.L./C.I.N.2+ próximos al 70 % y especificidades, superiores al 90%. Además el signo del borde interno y el signo de la cresta presentaban un valor predictivo positivo superior al 80 % (111).

Esta técnica también es la recomendada para la realización de los procedimientos terapéuticos en el cérvix uterino, como son las conizaciones o las escisiones con asa de diatermia. Siguiendo este postulado, Carcopino et als., compararon en 648 pacientes el uso de la colposcopia frente a visión directa sin colposcopio, solamente guiado por el informe descriptivo.

El grupo sobre el que se realizó la escisión guiada por colposcopia tuvo una menor tasa de márgenes quirúrgicos afectados, minimizando la profundidad y el volumen de la pieza escindida (112).

Por todo ello, la colposcopia, si bien no puede ser considerada como una técnica de cribado, por su baja sensibilidad y porque debe ser realizada por personal formado y especializado, es la técnica de elección ante pruebas de cribado alteradas como complemento y obtención de muestras para estudio histológico, así como para la realización de tratamientos. Además, la colposcopia, debería ser realizada por personal entrenado y cualificado dentro de una unidad de patología cervical y colposcopia, lo que debería reunir una serie de criterios objetivos para que esta prueba se realice en una unidad de referencia, siguiendo unos estándares de calidad. (113).

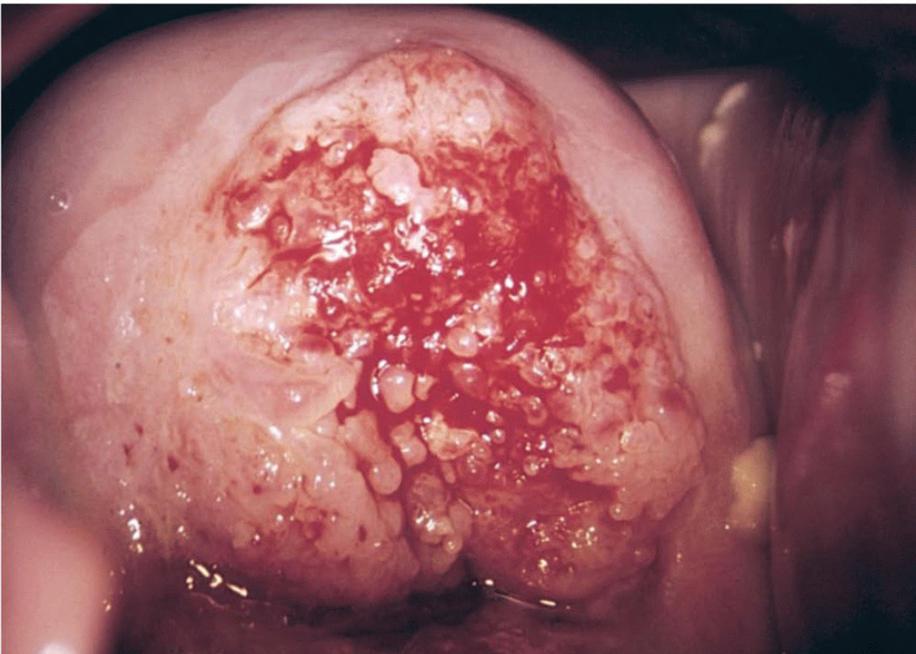


Ilustración 37. Cambio colposcópico con sospecha de infiltración.

## 9 Tratamiento de las lesiones cervicales. Morbilidad asociada

En la prevención del cáncer de cérvix uterino es necesario un tratamiento que permita cambiar el curso de las lesiones con potencial oncogénico, siempre y cuando este tratamiento no tenga mayor morbilidad que el tratamiento del tumor propiamente dicho. Además la técnica debe ser reproducible para que se pueda sistematizar dentro de un programa de salud (96).

El tratamiento clásico del cáncer de cérvix inicial y de sus lesiones precursoras, ha sido la conización con bisturí frío en quirófano (3). Esta consiste en la extirpación del ectocérvix y parte del canal endocervical mediante escisión circunferencial con bisturí frío vía vaginal. Posteriormente, la hemostasia se consigue mediante sutura en corona o sutura con puntos sueltos del estroma cervical, dejando el orificio cervical permeable para seguir haciendo su función de conexión y drenaje con la cavidad uterina. Aunque es una técnica que no se realiza de manera sistemática, mantiene ciertas indicaciones diagnóstico-terapéuticas como son el adenocarcinoma in situ o el carcinoma epidermoide de cérvix en sus estadios iniciales (114, 115). No obstante, presenta un riesgo hemorrágico superior a otras técnicas y requiere unos recursos estructurales (quirófano, ingreso...) y humanos (anestesista y enfermera quirúrgica) más complejos que para otras técnicas, con los sobrecostes que ello asocia. Además es una técnica con elevada morbilidad obstétrica debido a que aumenta el riesgo de incompetencia cervical con el riesgo de prematuridad asociada (116).

En la actualidad, los tratamientos más habituales se clasifican según su metodología y objetivos. Por un lado, los tratamientos destructivos como son la crioterapia, la vaporización láser CO<sub>2</sub>, la cauterización eléctrica/termoablación o la cauterización química.

Consisten en la ablación del tejido lesionado con fines destructivos mediante agentes físicos (calor o frío) o químicos (agentes cáusticos), con una profundidad de acción entre 5 y 7 mms. Son técnicas con escasa tasa de complicaciones tanto a corto como a largo plazo, fácilmente aplicables y reproducibles. Por contra no permite evaluar histológicamente la lesión, no permite evaluar los márgenes quirúrgicos y presenta por tanto, riesgo de infratratamiento (117).

Por otro lado los tratamientos escisionales, como son la conización con bisturí frío (Ilustración 38), la conización con laser o las técnicas escisionales con asa de diatermia (*Leep: Loop Electrosurgical Excision* o *L.L.E.T.Z.: Large Loop excision of transformation zone*) (Ilustración 38) son procedimientos de sección y extirpación del área lesionado. Según la terminología de la I.F.C.P.C. (35), las técnicas escisionales deben de clasificarse en base a la profundidad del tejido escindido en:

- Escisión tipo 1 aplicable en casos con zona de transformación tipo 1, que incluye únicamente exocérvix y no supera los 8 mm en profundidad del estroma.

- Escisión tipo 2 indicada en zonas de transformación tipo 2, en las que se reseca una pequeña parte de canal endocervical visible mediante colposcopia.

- Escisión tipo 3 indicada en lesiones con afectación endocervical extensa o zonas de transformación tipo 3, e implica una escisión más profunda del canal endocervical.

El procedimiento Leep o L.L.E.T.Z. se realiza en consultas ambulatorias bajo anestesia local, aunque también se puede realizar en quirófano. Siempre se debe realizar bajo control colposcópico (104). Consiste en la escisión de un tejido en forma cónica, mediante la aplicación de un asa de diatermia conectada a un cabezal de bisturí eléctrico, por el que circula una corriente eléctrica monopolar que secciona y cauteriza el tejido que se desea extirpar. Existen diferentes tamaños y formas de asas amoldables al volumen, zona de transformación o tipo de escisión que se desee realizar. Tiene evidentes ventajas, sobre todo en control de la enfermedad, estudio de los márgenes y mejora los resultados de la enfermedad recurrente respecto a las técnicas destructivas (117); por otro lado tiene menor riesgo obstétrico, menor morbilidad hemorrágica y es más barata que la conización clásica (116).

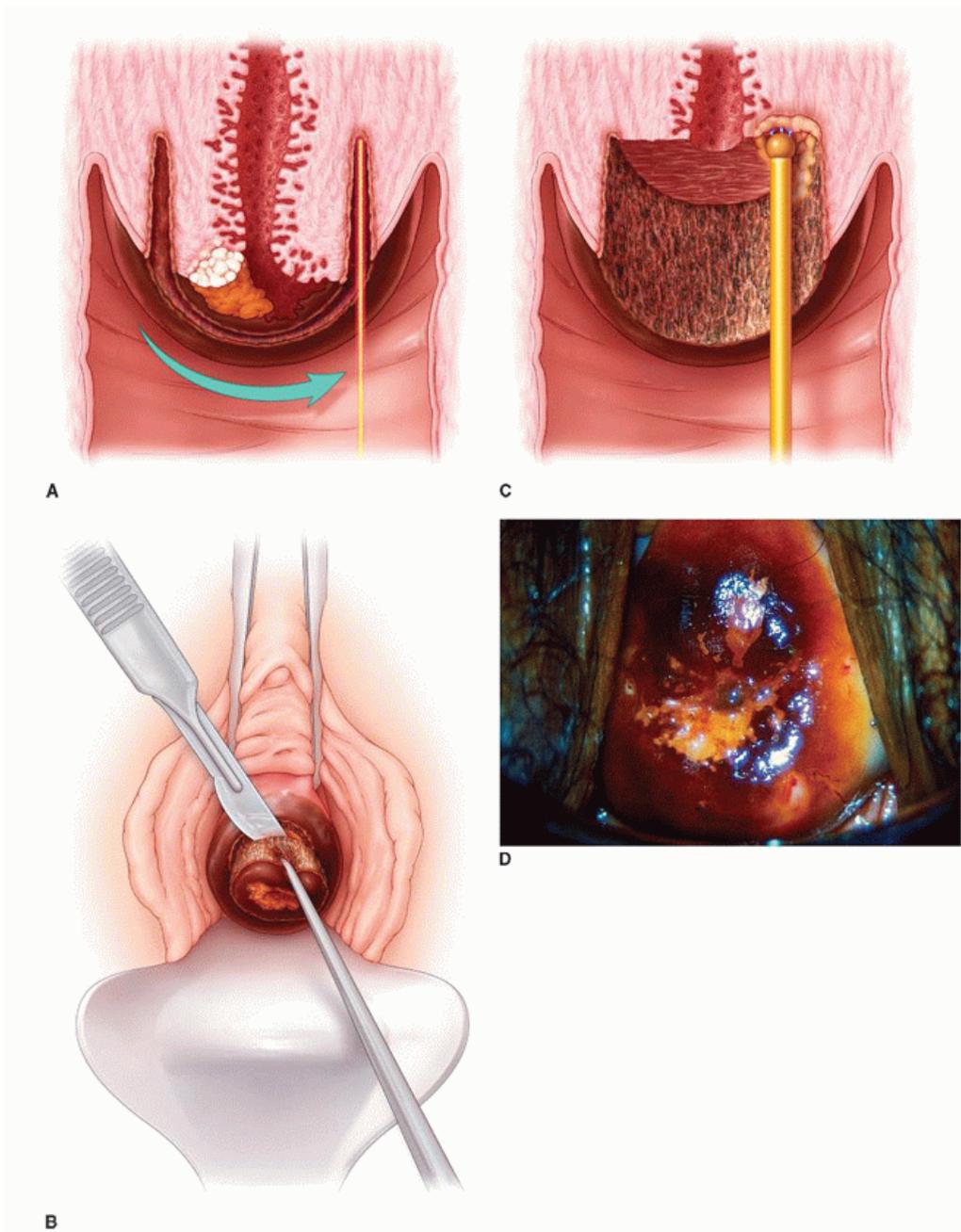


Ilustración 38. Conización con bisturí frío y hemostasia por cauterización.

En toda técnica escisional de una lesión displásica, donde el objetivo es la extirpación del tejido con márgenes histológicos libres, hemos de balancear adecuadamente la morbilidad que presenta cualquier técnica si extraemos excesivo tejido sano y por tanto, estamos realizando sobretratamiento. Frente esta decisión, el estudio histológico del margen quirúrgico suele ser objeto de controversia.

Ante el control del margen clínico, si la técnica se realiza bajo control colposcópico esto mejora sus resultados, como demostraron Carcopino et als. pasando de un 52.4 % de márgenes quirúrgicos libres cuando se realizaba sin control colposcópico, a un 84.5 % de márgenes libres cuando se realiza bajo control colposcópico directo (114). Al ser habitualmente una escisión con energía monopolar, es frecuente que el patólogo informe sobre dudosa o no valorable afectación de márgenes quirúrgicos.

Históricamente ante estos hallazgos, la reescisión era una técnica habitual, pero se ha observado que los hallazgos patológicos en la revaloración post conización tienen una alta tasa normalización. El estado de los márgenes como factor aislado tiene baja capacidad de predicción, dado que aproximadamente el 60% de las pacientes con márgenes positivos o dudosos no presentan C.I.N. en el seguimiento posterior (118). Esta normalización del tejido residual se debe particularmente al efecto de cauterización en el lecho, ya que ese efecto de cauterización tiene un fin terapéutico, a nivel de hemostasia, pero también a nivel potencial lesión residual microscópica no visible. Aún con estos datos, la reescisión hoy mantiene ciertas indicaciones, siempre y cuando la paciente tenga deseo reproductivo cumplido y si cumple al menos alguno de los siguientes criterios seleccionados como son la afectación del margen endocervical o legrado endocervical (L.E.C.) post-conización positivo, la afectación de dos o más márgenes (endocervical y/o exocervical y/o profundo) y la afectación de cualquier margen o L.E.C. post-conización positivo con imposibilidad de seguimiento (104).

Por tanto, reconizar ante la duda en la afectación de márgenes, no debe ser una práctica habitual y sobre todo en mujeres jóvenes en edad reproductiva, ya que en este grupo el sobretratamiento implica aumentar el riesgo obstétrico, y es por ello que, en la actualidad, la recomendación pasa por la reevaluación con test de cribado (cotest o P.C.R.-H.P.V.) para reasignar el riesgo de persistencia o recurrencia lesional (116/119).

La morbilidad de las técnicas escisionales con asa de diatermia, aun siendo técnicas con escasas complicaciones, es superior a las destructivas sobre todo en términos de complicaciones hemorrágicas y morbilidad obstétrica con prematuridad asociada.

Pero también otros riesgos descritos son la coitalgia, la coitorragia, la estenosis cervical o el dolor pélvico crónico siendo la conización fría la técnica que más complicaciones presenta, seguida de las escisiones con asa de diatermia, sobre todo, en función de la profundidad y por último, las técnicas destructivas las que menos complicaciones presentan (116).

Otro tratamiento descrito en la patología cervical preinvasiva es la histerectomía, realizando la variante total, incluyendo el cérvix uterino completo. Esta técnica consiste en la extirpación del útero entero (cuerpo y cérvix), en cualquiera de sus vías (vaginal/abdominal) así como en cualquiera de sus modalidades (abierta, mínimamente invasiva o vaginal). El objetivo, cuando la indicación es la patología cervical preinvasiva es la extirpación completa del cérvix y según situaciones, con un margen de manguito vaginal. A pesar de ser un tratamiento con intención curativa, la histerectomía no debería ser la modalidad de tratamiento de elección en la patología cervical preinvasiva, por tener elevada morbilidad para el beneficio clínico buscado frente a otras técnicas previamente descritas y se reserva para situaciones muy determinadas, como el adenocarcinoma in situ ante deseos genésicos cumplidos o la sospecha de lesión cervical sin posibilidad de tratamiento escisional, por ejemplo, en mujer con repetidas conizaciones. (104)

La limitación de cualquier tratamiento en patología cervical preinvasiva, es que no asegura un correcto control del agente causal, en este caso del H.P.V.. Por tanto, una mujer tratada tiene un riesgo de recaída superior a la población, incluso hasta 20 años posterior a la técnica (122).

Ahí radica también la necesidad de un adecuado control clínico/citológico y un estado vacunal óptimo para disminuir la posibilidad de recaída y potencial desarrollo de un carcinoma cervical infiltrante (123).

- Indicaciones de tratamiento en la patología cervical preinvasiva:

Las indicaciones terapéuticas deben de ser sustentadas por el trabajo clínico, realización de una colposcopia con hallazgos anormales, eventual toma de biopsia y emisión de resultados histológicos que permitan una correcta indicación terapéutica. Este proceso permite tanto la prevención de un carcinoma de cérvix como el sobretratamiento.

Es por ello que las guías clínicas son un apoyo que permite optimizar nuestro trabajo, aportando directrices de buenas prácticas y así poder obtener mejores resultados con seguridad para nuestras pacientes.

En este sentido, la A.E.P.C.C. en su guía de 2022 (104) remarca las indicaciones de tratamiento ante los siguientes supuestos con tratamiento escisional como opción preferente:

I) Ante hallazgo L.S.I.L./C.I.N. I endocervical si este resultado está precedido de una citología H.S.I.L., A.S.C.-H. o A.C.G. o existe una discordancia clínico-patológica marcada.

II) Ante un hallazgo histológico del H.S.I.L./C.I.N. 2-3.

Se permite la observación sin tratamiento, durante un máximo de 2 años únicamente en caso de H.S.I.L./C.I.N. 2 en mujer con deseo gestacional o lesión menor de dos cuadrantes o H.S.I.L./C.I.N. 3 en mujer menor de 30 años y lesión menor de un cuadrante. Para esta opción es imprescindible que la colposcopia sea adecuada con zona de transformación visible, que sea una lesión totalmente visible sin afectación endocervical, con aceptación de la paciente y siempre que exista posibilidad de seguimiento.

- Con tratamiento destructivo: en casos seleccionados siendo imprescindible que se cumplan los siguientes requisitos:

1) Colposcopia adecuada, con completa visualización de toda la zona de transformación.

2) No evidencia de afectación endocervical.

3) Confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario).

4) Resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia).

5) Lesiones cuya extensión sea menor al 75% de la superficie del exocérnix.

III) Hallazgos citológico o histológico de un adenocarcinoma in situ. Es necesario recalcar que diagnóstico definitivo de A.I.S. debe hacerse en una pieza de conización cervical que incluya una adecuada representación endocervical. Por tanto, ante estos hallazgos iniciales, el tratamiento de elección debe ser debe realizarse una conización cervical (escisión tipo 3).

Como se refleja en las guías más habituales, el estudio histológico preescisional es una constante, salvo en los siguientes supuestos, en los cuales se acepta la conducta de ver y tratar:

- La A.E.P.C.C. (104) lo recomienda en mujeres mayores de 25 años no gestantes, citología H.S.I.L., H.P.V. 16 y colposcopia con hallazgos anormales grado 2.

- La A.S.C.C.P. (93) recomiendan “cribar y tratar” cuando el riesgo de H.S.I.L./C.I.N. 3+ es mayor al 60%. Esta Sociedad también contempla que cuando el riesgo de H.S.I.L./C.I.N. 3+ se sitúa entre 25% y 60% ambas técnicas, la colposcopia-biopsia y “cribar y tratar” son escenarios válidos.

## 10 Estado actual del manejo de las lesiones precursoras del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix se distingue como uno de los carcinomas en los que la prevención primaria es especialmente efectiva, gracias a la capacidad de detectar y tratar lesiones premalignas conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (C.I.N.) durante su evolución. Estas lesiones pueden abordarse con tratamientos locales que son mínimamente invasivos y replicables (107). Sin embargo, a pesar de la efectividad comprobada de los programas de cribado y su impacto en la disminución de la mortalidad por este cáncer, aún no se ha establecido un consenso internacional sobre la estrategia óptima de cribado (ya sea mediante citología, P.C.R. para el H.P.V., o una combinación de ambas) ni sobre la metodología más eficiente para identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer para su posterior tratamiento (106-108). La falta de protocolos estrictos en muchos centros de referencia ha llevado a que las decisiones respecto al tratamiento escisional dependan en gran medida del criterio individual del médico, basadas en los hallazgos clínicos, los resultados de pruebas complementarias y el contexto clínico específico.

Existen dos corrientes principales en el enfoque del tratamiento. Por un lado, una aproximación conservadora aboga por utilizar la colposcopia para guiar la realización de biopsias dirigidas de áreas aparentemente anormales. Las decisiones subsecuentes dependen de los resultados histopatológicos de estas biopsias. Generalmente, siguiendo las guías más reconocidas (93,104), se recomienda el tratamiento escisional para pacientes con lesiones C.I.N. 2 o C.I.N. 3 (H.S.I.L./C.I.N. 2+), evitando intervenciones innecesarias en aquellas con lesiones C.I.N. 2/p16 negativas, C.I.N. 1 o negativas (L.S.I.L./C.I.N. 1-). Sin embargo, este enfoque puede conllevar un riesgo de infradiagnóstico de lesiones concurrentes que podrían permanecer sin ser detectadas y sin recibir tratamiento (150-155).

Por otro lado, existe una estrategia más intervencionista que sugiere proceder a un tratamiento escisional, tal como una escisión L.L.E.T.Z. con asa de diatermia en todas las mujeres con Alto riesgo, como aquellas con P.C.R. para H.P.V. de alto riesgo positiva y una impresión colposcópica de lesión de alto grado, sin importar el tipo de lesión. Este enfoque se centra en minimizar los riesgos de infradiagnóstico e infratratamiento, reduciendo el número de consultas y aumentando la eficiencia del proceso clínico. El método “ver y tratar”, si bien implica un riesgo de sobretratamiento, se considera aceptable debido a la baja morbilidad asociada a esta técnica (151-152).

Hay una tercera postura, aún más agresiva, que promueve dirigir a todas las mujeres con infección por H.P.V. de alto riesgo hacia un tratamiento ablativo, apoyada por estudios que indican una débil correlación entre las impresiones colposcópicas subjetivas, los resultados citológicos y la presencia real de lesiones H.S.I.L./C.I.N. 2+ (161).

El centro en el que se llevó a cabo nuestro estudio adoptó provisionalmente la segunda estrategia en su unidad de patología cervical y colposcopia en 2016. Las pacientes con evidencia de infección por H.P.V. de Alto riesgo procedentes de atención primaria son derivadas para evaluación colposcópica independientemente de los resultados citológicos. Hasta la fecha, esta política ha sido implementada por todos los profesionales involucrados. Se realiza una evaluación colposcópica seguida de una biopsia dirigida como paso previo y control interno antes de establecer oficialmente un protocolo terapéutico escisional basado en sospechas de lesión. La decisión de realizar una biopsia dirigida antes del tratamiento escisional ha quedado a discreción del colposcopista, dando lugar a dos grupos diferenciados: uno que procede al tratamiento escisional L.L.E.T.Z. basado en hallazgos colposcópicos y otro que incluye la toma de biopsias, ya sean únicas o múltiples, antes de la intervención.

# 11 Hipótesis de trabajo

Se plantea que los resultados anatomopatológicos obtenidos de mujeres diagnosticadas con infección por H.P.V. de Alto Riesgo (H.P.V.-A.R.) y sometidas a biopsia dirigida por colposcopia seguida de una técnica escisional L.L.E.T.Z., son comparables a aquellos de mujeres con la misma infección que reciben un tratamiento escisional directo tras hallazgos colposcópicos de lesión, con la diferencia de que, en el grupo de mujeres sometidas a biopsia dirigida, se evitaría significativamente el sobretratamiento.

# 12 Objetivos

## A) OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar si el tratamiento escisional directo en mujeres con infección por H.P.V.-A.R. ofrece una eficacia terapéutica comparable o superior a la obtenida mediante la biopsia dirigida por colposcopia.

## B) OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la incidencia de infradiagnóstico al basar el tratamiento en los resultados de las biopsias.

- Evaluar la prevalencia de sobretratamiento resultante del abordaje terapéutico escisional directo.

- Analizar las causas subyacentes tanto del infradiagnóstico como del sobretratamiento.

-Evaluar los resultados en torno al tabaco como factor de riesgo oncogénico en el cáncer de cérvix.

# 13 Material y métodos

Entre enero de 2016 y septiembre de 2022, se incluyeron en el estudio 820 pacientes derivadas a la unidad de patología cervical y colposcopia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander, España, tras detectarse H.P.V. - A.R. por P.C.R. en cérvix dentro de un programa de cribado. A todas las pacientes se les indicó un procedimiento L.L.E.T.Z., independientemente de los resultados citológicos previos.

Un total de 683 pacientes recibieron inicialmente una biopsia colposcópica antes del tratamiento, mientras que a 137 se les practicó directamente la técnica escisional. La asignación de pacientes a los profesionales se realizó de manera aleatoria, basada en la logística del servicio. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo por ginecólogos certificados y acreditados por la A.E.P.C.C., sin intervención de personal en formación.

El genotipado de H.P.V. se efectuó mediante técnica P.C.R., utilizando la plataforma CLART®H.P.V. 4, capaz de identificar 35 genotipos del virus. Se excluyeron los casos de H.P.V. de bajo riesgo, agrupando los casos en infecciones por H.P.V. 16, 18 y otros de alto riesgo no 16/18 (genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68A-68B).

La técnica colposcópica y escisional se realizó de manera estandarizada con equipos Olympus® OCS-500, aplicando ácido acético y solución de Lugol para mejorar la visualización de las lesiones. Los hallazgos se clasificaron según la nomenclatura de la I.F.C.P.C. 2011, y las biopsias se categorizaron basándose en los resultados colposcópicos.

Se utilizó Ultracain® con epinefrina como anestésico local. Las asas de resección, de un solo uso, se seleccionaron según las necesidades anatómicas, y la orientación de las piezas escindidas se marcó para facilitar el análisis patológico. La hemostasia postescisional se manejó con cautela para prevenir estenosis.

El análisis patológico se basó en el volumen de las piezas y el estado de los márgenes quirúrgicos, clasificando los resultados histológicos en diversas categorías, incluyendo lesión citopática, C.I.N. 1, 2, 3, carcinoma in situ e infiltrante. Se realizó un análisis comparativo entre los grupos para evaluar la eficacia diagnóstica y terapéutica de ambos abordajes, enfocándose en la identificación y tratamiento de lesiones de alto grado (H.S.I.L./C.I.N. 2+) y la evaluación del sobretratamiento.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software SPSS®/ IBM® en su versión 25. Las variables continuas se presentan como media +/- desviación estándar, y se compararon utilizando el análisis de varianza (A.N.O.V.A.). Por otro lado, las proporciones de las variables categóricas se examinaron mediante el test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de P fue inferior a 0.05 ( $P < 0.05$ ).

## 14 Resultados

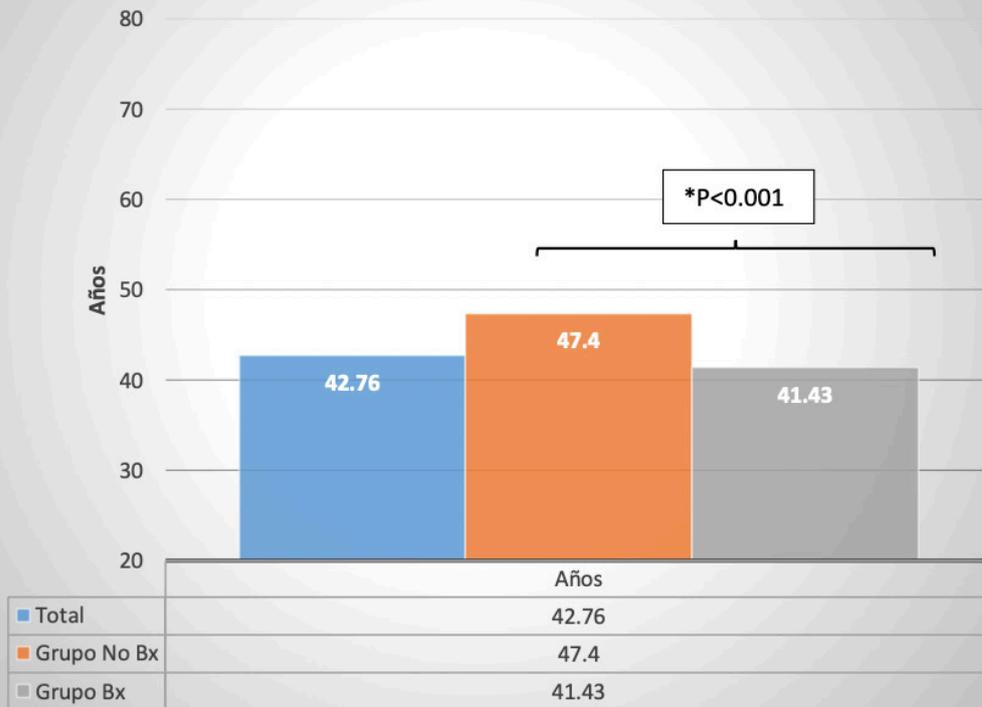
Entre enero de 2016 y septiembre de 2022, se estudiaron 820 mujeres sometidas a conizaciones L.L.E.T.Z. ambulatorias con asa de diatermia bajo anestesia local y guiadas por colposcopia. La muestra se dividió en dos grupos: el grupo BIOPSIA (n=683) y el grupo NO BIOPSIA (n=137). Todos los resultados se exponen en tablas de resultados, mostrados en el anexo II.

La edad promedio de la población fue de 42,76 años ( $\pm 11$  años), con un rango de 20 a 81 años. El promedio de gestaciones fue de 1,58 ( $\pm 1,5$ ), con un promedio de abortos de 0,50 ( $\pm 0,84$ ), partos vaginales de 1,02 ( $\pm 1,1$ ) y cesáreas de 0,15 ( $\pm 0,4$ ). El 39,0% de las participantes eran fumadoras, mientras que el 61,0% no lo eran. Todas las mujeres derivadas presentaban infección por H.P.V. de Alto Riesgo (100%), con un 55,7% infectadas por H.P.V.-A.R. genotipo 16/18 y un 44,3% por H.P.V.-A.R. genotipo no 16/18. La citología se realizó en el 84,2% de las mujeres como prueba de *Triage*, arrojando un 11,4% de resultados A.S.C.U.S., 19,1% L.S.I.L., 50,8% H.S.I.L., y 2,8% con atipias glandulares; el 15,8% restante fue directamente a colposcopia sin prueba de *Triage* previo. Los hallazgos colposcópicos mostraron un 42,9% de cambios grado I y un 57,1% de grado II. (Anexo II tablas 1 y 2).

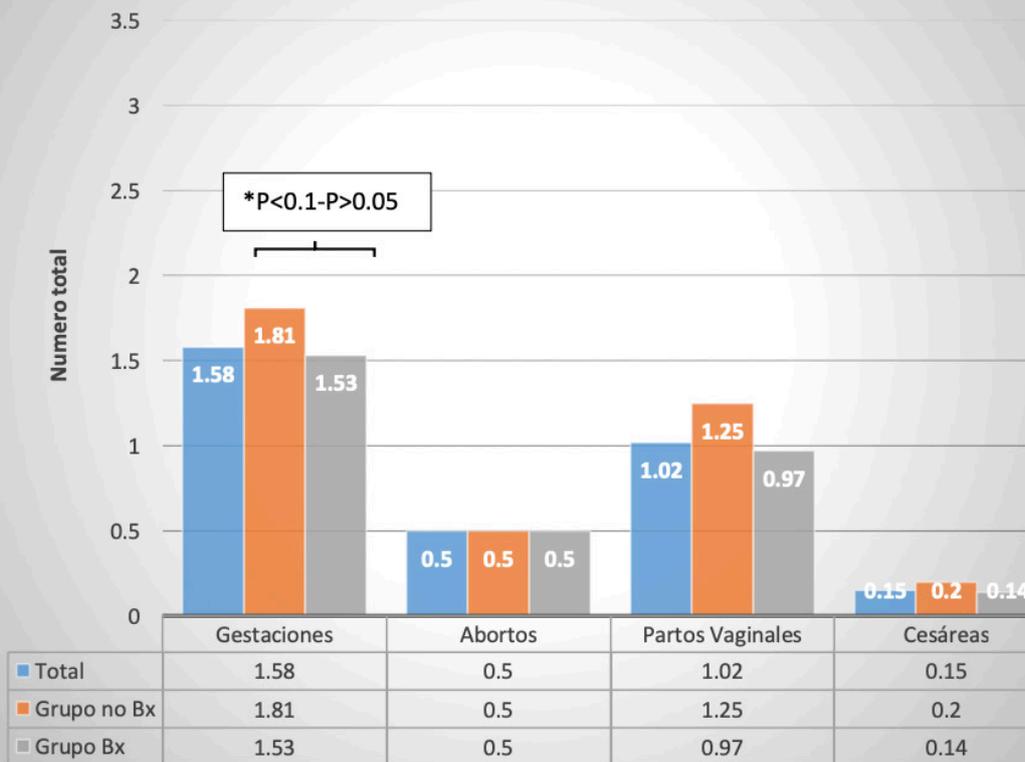
La escisión se realizó en una etapa en el 42,5% de los casos y en dos etapas en el 57,5%. El volumen medio de las piezas extirpadas fue de 4,6 cm<sup>3</sup> ( $\pm 18,4$ ). Los resultados anatomopatológicos variaron desde L.S.I.L./ C.I.N. 1- en el 28,3% de los casos, C.I.N. 2 en el 24,0% de las escisiones, C.I.N.2+ en el 70,7% de las pacientes, C.I.N. 3+ en el 47,8%, C.I.N. 3 en el 46,4% y 10 casos de infiltración, lo que supuso un 1,3% de los casos. Los márgenes estuvieron libres en el 80,3% de los casos y afectados en el 19,7% (Anexo II. Tabla 4).

Al ajustar por descripción colposcópica, los cambios grado I se asociaron con un 36,5% de C.I.N. 1- y un 63,5% de C.I.N. 2+, mientras que los cambios grado II se asociaron con un 18,3% de C.I.N. 1- y un 81,7% de C.I.N. 2+. En relación con el genotipado de H.P.V.-A.R., las pacientes con genotipo 16/18 (55,7%) mostraron un 60,3% de resultados C.I.N. 2+. Aquellas las portadoras de genotipos H.P.V. A.R. no 16/18 (44,3% de la muestra) presentaron un 39,7% de resultados C.I.N. 2+. (Anexo II. Tabla 4)

### Gráfico 1: Edad de la población



### Gráfico 2: Demografía Obstétrica



Respecto a las complicaciones inmediatas, principalmente hemorrágicas, no se registraron en 762 casos (92,8%). Se reportaron consultas en urgencias en 45 pacientes (5,5%), ingresos hospitalarios con taponamiento en 7 pacientes (0,9%) y necesidad de tratamiento quirúrgico en 6 pacientes (0,8%) (Anexo II. Tabla 4). El aclaramiento viral postescisional, definido por el hallazgo de una P.C.R. H.P.V.- A.R. negativo, fue del 62,7% en la primera visita postescisional, con un 19,3% de persistencia para el mismo genotipo y un 17% positivo para un genotipo diferente. Al año, el 4,3% presentó recidiva, definida como cualquier lesión C.I.N. 1+ anatomopatológica. A los dos años, según los datos disponibles (67,3%), el 63,2% de estas mujeres habían logrado un aclaramiento viral, definido como P.C.R. H.P.V.-A.R. negativo, el 14,3% mantenía persistencia del genotipo y el 22,5% presentaba un genotipo diferente (Anexo II. Tabla 5).

En el grupo NO BIOPSIA, la edad promedio fue de 47,41 años ( $\pm 11,9$ ), con un promedio de 1,81 gestaciones ( $\pm 1,4$ ), 0,50 abortos ( $\pm 0,7$ ), 1,25 partos vaginales ( $\pm 1,2$ ) y 0,20 cesáreas ( $\pm 0,5$ ). El 34,3% eran fumadoras y el 65,3% no lo eran. Este grupo presentó un 54,3% de infecciones por H.P.V.-A.R. genotipo 16/18 y un 45,7% por H.P.V.-A.R. genotipo no 16/18.

El 72,3% de las pacientes aportaban una prueba de *Triage*, frente a 27,7% de las que se incluyeron en estudio en la consulta por P.C.R. H.P.V. A.R.+ sin prueba de *Triage*. Los resultados de la prueba de *Triage* mostraron 16,1% de A.S.C.U.S., 17 12,3% de L.S.I.L., 40,8% de H.S.I.L., y 3,1% de atipias glandulares. La colposcopia reveló cambios grado I en 39,0% de los casos y cambios grado 2 en el 61,0% de los casos.

Se realizó escisión en un plano en el 34,8% de las pacientes, mientras que en el 65,2% de ellas se realizó en dos planos o más. El volumen promedio de las piezas escindidas fue de 3,0 cm<sup>3</sup> ( $\pm 3,0$ ). Los resultados anatomopatológicos mostraron L.S.I.L./C.I.N. 1- en el 43,8% de los casos, C.I.N. 2 en el 19,7% de las pacientes, C.I.N. 2+ en el 56,2%, C.I.N. 3+ en el 36,5% y 2 casos de infiltración, lo que supuso un 1,5% de los casos. Los márgenes estuvieron libres en el 75,0% de los casos y afectados en el 25,0%.

Al correlacionar la descripción colposcópica con los resultados histológicos, los cambios grado I se asociaron con un 51,3% de C.I.N. 1- y un 48,3% de C.I.N. 2+, mientras que los cambios grado II se asociaron con un 27% de C.I.N.1- y un 73% de C.I.N. 2+. En relación con el genotipado de H.P.V.-A.R., las pacientes con genotipo 16/18, el 54,3%, mostraron un 58,1% de resultados C.I.N. 2+. Aquellas portadoras de genotipos H.P.V. A.R. no 16/18 (46,7% de la muestra) presentaron un 41,9% de resultados C.I.N. 2+.

En términos de complicaciones, no se registró ninguna en 125 procedimientos (91,0%), se reportaron consultas en urgencias en 9 pacientes (6,6%), ingresos hospitalarios con taponamiento en 2 pacientes (1,6%) y necesidad de tratamiento quirúrgico en 1 paciente (0,8%).

Desde el punto de vista pronóstico, con los datos disponibles (77,7% de las pacientes), se observó un 50,0% de aclaramiento, un 33,0% de persistencia viral para el mismo genotipo, y un 17,0% que presentaron un genotipo diferente al de la derivación. Al año, el 6,9% de los casos presentaron recidiva. A los 2 años, el 56,0% de las mujeres eran P.C.R. H.P.V. negativas, el 26% persistían con el mismo genotipo y el 17,0% presentaban un genotipo diferente.

En el grupo BIOPSIA, la edad promedio fue de 41,43 años ( $\pm 10,7$ ), con un promedio de 1,53 gestaciones ( $\pm 1,5$ ), 0,50 abortos ( $\pm 0,8$ ), 0,97 partos vaginales ( $\pm 1,0$ ) y 0,14 cesáreas ( $\pm 0,5$ ). El 40,1% eran fumadoras y el 59,9% no lo eran. Este grupo mostró un 55,6% de infecciones por H.P.V. 16/18+ y un 44,4% por H.P.V.- A.R. no 16/18. El 86,5% % de las pacientes aportaban una prueba de Triage, frente a 13,5% de las que se incluyeron en estudio en la consulta por P.C.R. H.P.V. A.R.+ sin prueba de Triage. Los hallazgos en la prueba de Triage post cribado incluyeron 10,5% de A.S.C.U.S., 20,5% de L.S.I.L., 52,8% de H.S.I.L., y 2,7% de atipias glandulares. La colposcopia reveló cambios grado I el 43,5% y cambios grado II en el 56,5% de los casos.

Se realizó escisión en un plano en el 44% de las pacientes, mientras que en el 66% de ellas se realizó en dos planos o más. El volumen promedio de las piezas escindidas fue de 4,8 cm<sup>3</sup> ( $\pm 20$ ). Los resultados obtenidos tras la biopsia previa variaron desde biopsia negativa en 15 casos (2,2%), muestra no valorable en 31 casos (4,8%), C.I.N. 1- en 91 casos (13,2%), C.I.N. 2 en 245 casos (35,8%) hasta C.I.N. 3 en 301 casos (44%). Los márgenes estuvieron libres en el 82,3% de los casos y afectados en el 17,7 %.

Respecto a los resultados postescisionales en cada grupo de biopsias fueron (Anexo II. Tabla 3. Gráficos 31 y 32):

- Negativa:

C.I.N.1 Posterior: 11/15 (71,4 %).

C.I.N.2 Posterior: 0/15 (0 %).

C.I.N.3 Posterior: 4/15 (28,6 %).

Infiltrante Posterior: 0/15 (0 %).

- Biopsia no valorable previa:

Negativa posterior: 0/31 (0 %).

C.I.N.1 Posterior: 20/31 (63,3 %).

C.I.N.2 Posterior: 6/31 (20 %).

C.I.N.3 Posterior: 5/31 (16,7 %).

Infiltrante Posterior: 0/31 (0 %).

- Biopsia C.I.N.1 previa:

Negativa posterior: 0/91 (0 %)

C.I.N.1 Posterior: 62/91 (68,2 %).

C.I.N.2 Posterior: 15/91 (16,5 %).

C.I.N.3 Posterior: 13/91 (14,3 %).

Infiltrante Posterior: 1/91 (1 %).

- Biopsia C.I.N.2 previa:

Negativa posterior: 0/245 (0 %).

C.I.N.1 Posterior: 52/245 (21 %).

C.I.N.2 Posterior: 105/245 (43 %).

C.I.N.3 Posterior: 88/245 (36 %).

Infiltrante Posterior: 0/245 (0%).

- Biopsia C.I.N.3 previa:

Negativa posterior: 0/301 (0 %).

C.I.N.1 Posterior: 29/301 (9,7 %).

C.I.N.2 Posterior: 43/301 (14,4 %).

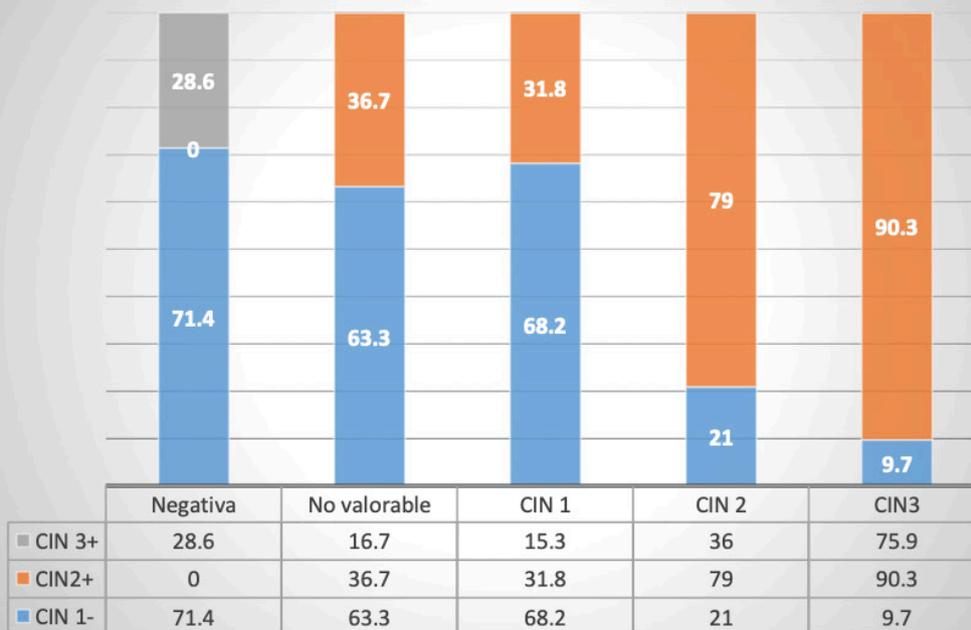
C.I.N.3 Posterior: 222/301 (73,6 %).

Infiltrante Posterior: 7/301 (2,3 %).

**Gráfico 31: Resultados post escisionales según resultados de biopsia (%)**



**Gráfico 32: Resultados post escisionales según resultados de biopsia agrupados (%)**



Si detallamos los resultados según la descripción colposcópica con los resultados histológicos, los cambios grado I se asociaron con un 34,6% de C.I.N.1- y un 65,4% de C.I.N.2+, mientras que los cambios grado II se asociaron con un 17,6% de C.I.N.1- y un 82,4% de C.I.N.2+. En relación con el genotipado de H.P.V.-A.R., las pacientes con genotipo 16/18, el 55,6%, mostraron un 60,6% de resultados C.I.N.2+. Aquellas las portadoras de genotipos H.P.V. A.R. no 16/18 (44,4% de la muestra) presentaron un 39,4% de resultados C.I.N.2+.

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, el 93,1% no presentaron complicaciones, 37 pacientes consultaron en urgencias (5,9%), 5 pacientes requirieron ingreso con taponamiento (0,5%) y 5 (0,5%) necesitaron tratamiento quirúrgico.

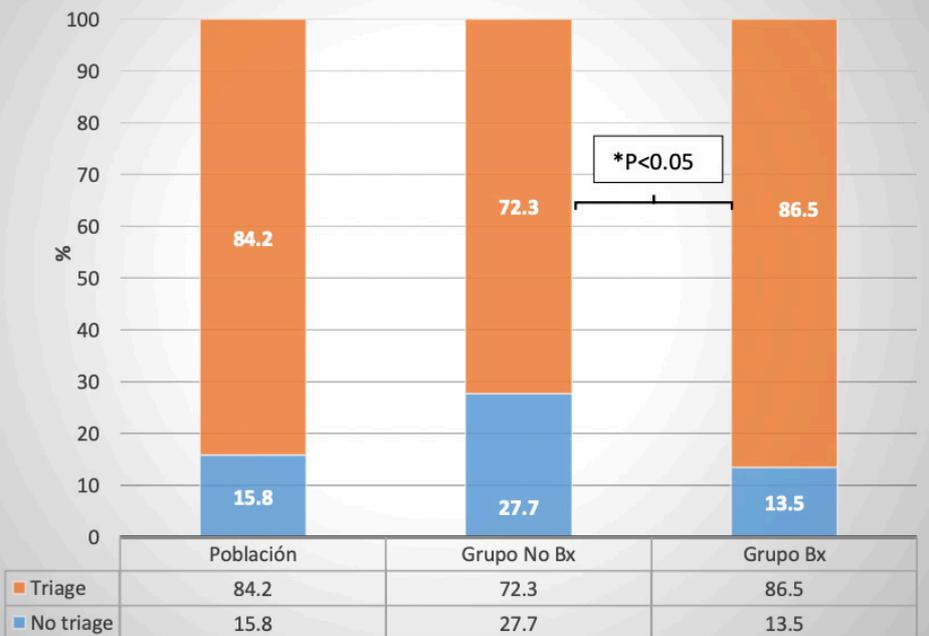
A nivel pronóstico, con los datos disponibles (65,4% de los casos), se logró un 65% de negativización, un 16,4% de persistencia y un 18,2% que presentaron un genotipo diferente a los seis meses al de la derivación inicial. Al año, el 3,7% de los casos presentaron recidiva, definida como resultado anatomopatológico C.I.N. 1+. A los 2 años, el 64,9% de las mujeres eran negativas, el 11,4% persistían con el mismo genotipo y el 23,7% presentaban un genotipo diferente.

Comparativamente, entre los grupos BIOPSIA y NO BIOPSIA se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, con 41,83 años ( $\pm 10,7$ ) en el grupo BIOPSIA frente a 47,41 años ( $\pm 11,9$ ) en el grupo NO BIOPSIA ( $P < 0,001$ ), y diferencias en el límite de la significación en el número total de gestaciones, 1,53 ( $\pm 1,5$ ) en el grupo BIOPSIA frente a 1,81 ( $\pm 1,4$ ) en el grupo NO BIOPSIA ( $P > 0,05$  y  $< 0,1$ ;  $P = 0,06$ ). No se observaron diferencias significativas en el número de abortos, partos vaginales, cesáreas, prevalencia de tabaquismo, ni en los genotipos de H.P.V. A.R. 16/18+ entre ambos grupos.

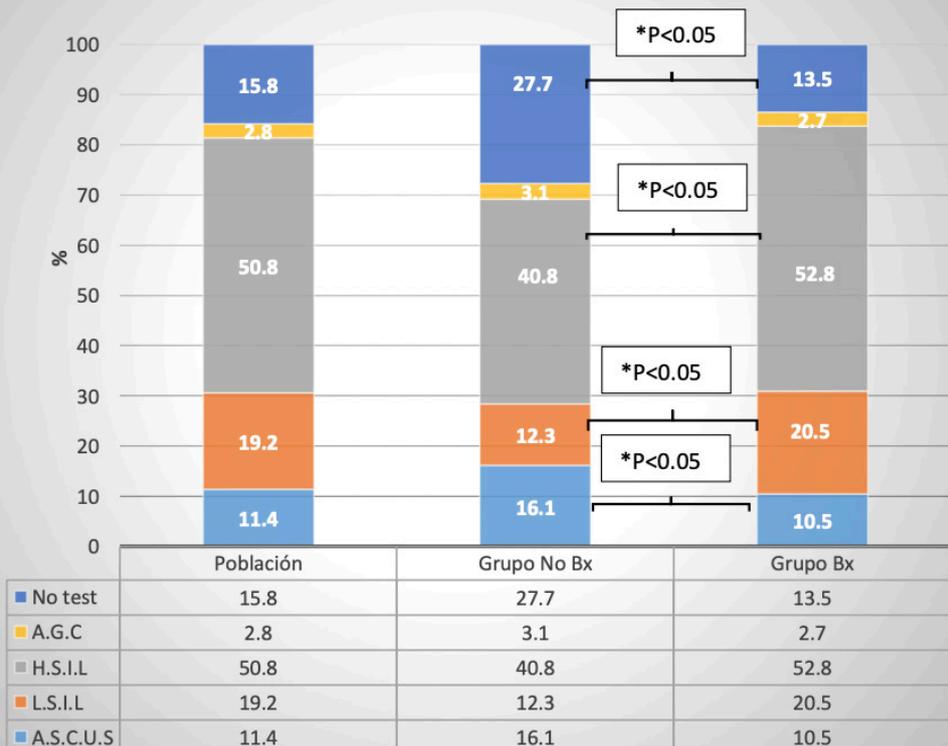
En cuanto a la prueba de *Triage*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de prueba de *Triage*, presente en el grupo NO BIOPSIA en el 72,3% frente al 86,5% de las mujeres con prueba presente en el grupo BIOPSIA con hallazgos estadísticamente significativos con valor  $P < 0,05$ . Además, presencia de A.S.C.U.S. (10,5% en el grupo BIOPSIA frente a 16,1% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0,05$ ), por L.S.I.L. (20,5% en el grupo BIOPSIA frente a 12,3% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0,05$ ), y por citología H.S.I.L. (52,8% en el grupo BIOPSIA frente a 40,8% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0,01$ ).

Además, en la derivación por P.C.R. H.P.V.-A.R. positiva sin prueba de *Triage*, 13,5% en el grupo BIOPSIA frente a 27,7% en el grupo NO BIOPSIA mostraron diferencias significativas ( $P<0,01$ ). No se observaron diferencias en la presencia de atipias glandulares entre los grupos (2,7% en el grupo BIOPSIA frente a 3,1% en el grupo NO BIOPSIA,  $P>0,1$ ).

**Gráfico 9: Presencia de prueba de *Triage***

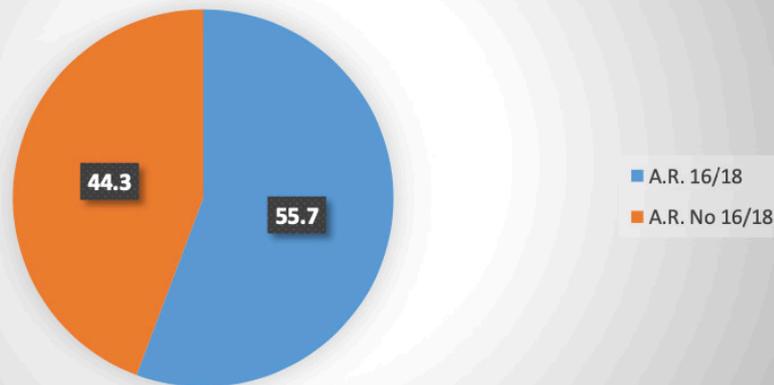


**Gráfico 10: Resultados de prueba de *Triage***

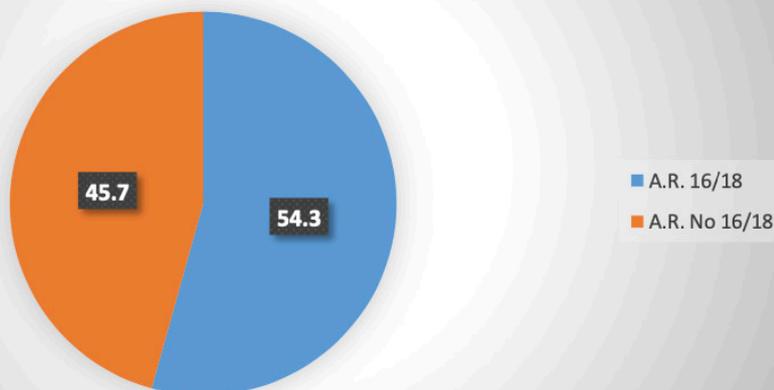


Respecto al genotipado H.P.V.-A.R., no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la presencia del genotipo H.P.V.-AR 16/18+ (55,8% en el grupo BIOPSIA frente a 54,3% en el grupo NO BIOPSIA) ni en el genotipo H.P.V.-A.R. no 16/18+ (44,2% en el grupo BIOPSIA frente al 45,7% en el grupo NO BIOPSIA,  $P>0.1$ ).

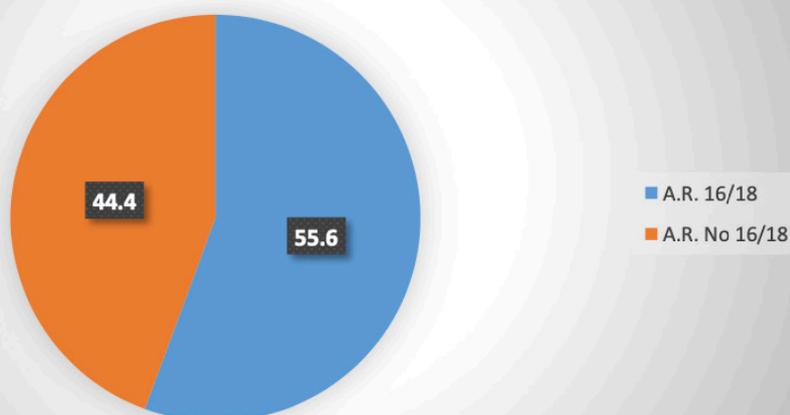
**Gráfico 6: Genotipado H.P.V. A.R. Población (%)**



**Gráfico 7: Genotipado H.P.V. A.R. Grupo No Bx (%)**

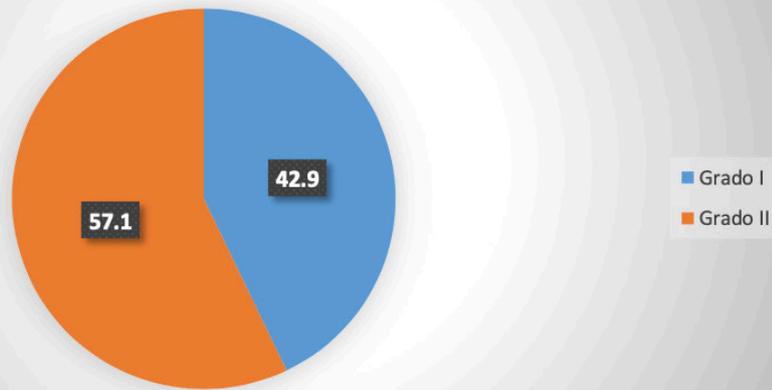


**Gráfico 8: Genotipado H.P.V. A.R. Grupo Bx (%)**

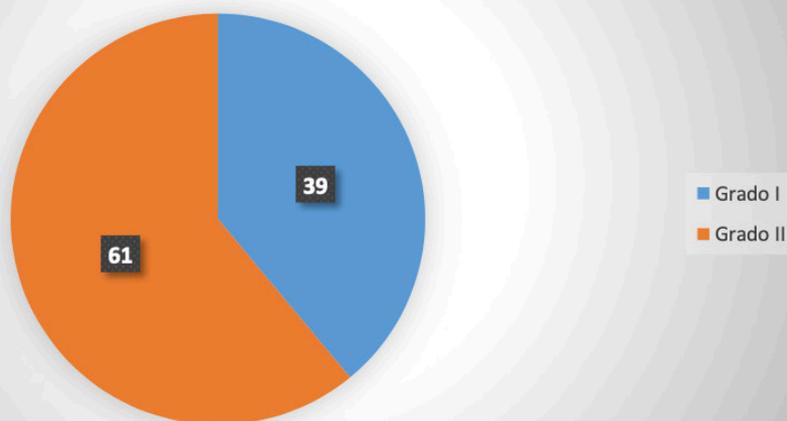


En relación con los cambios colposcópicos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos, con un 43,5% de cambios grado I y un 56,5% de grado II en el grupo BIOPSIA, comparado con un 39,0% de grado I y un 61,0% de grado II en el grupo NO BIOPSIA ( $P>0,1$ ).

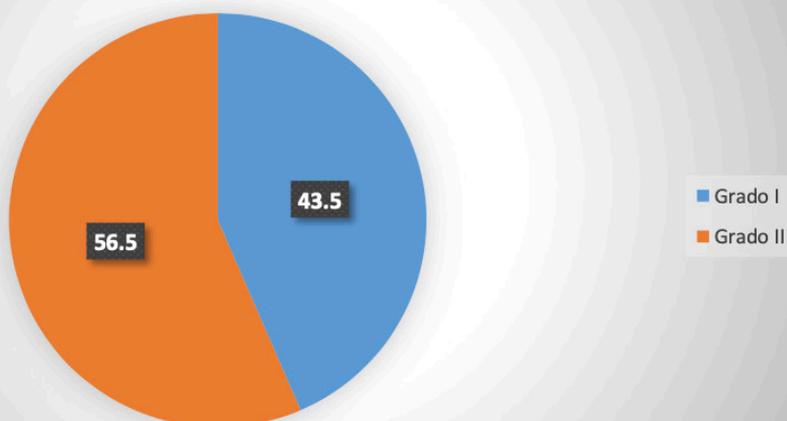
**Gráfico 11: Cambios colposcópicos población (%)**



**Gráfico 12: Cambios colposcópicos grupo No Bx (%)**

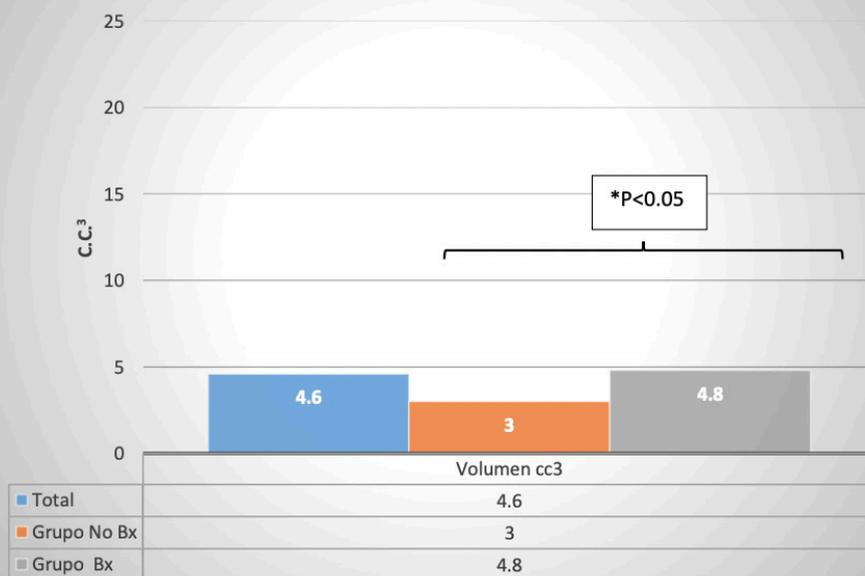


**Gráfico 13: Cambios colposcópicos grupo Bx (%)**

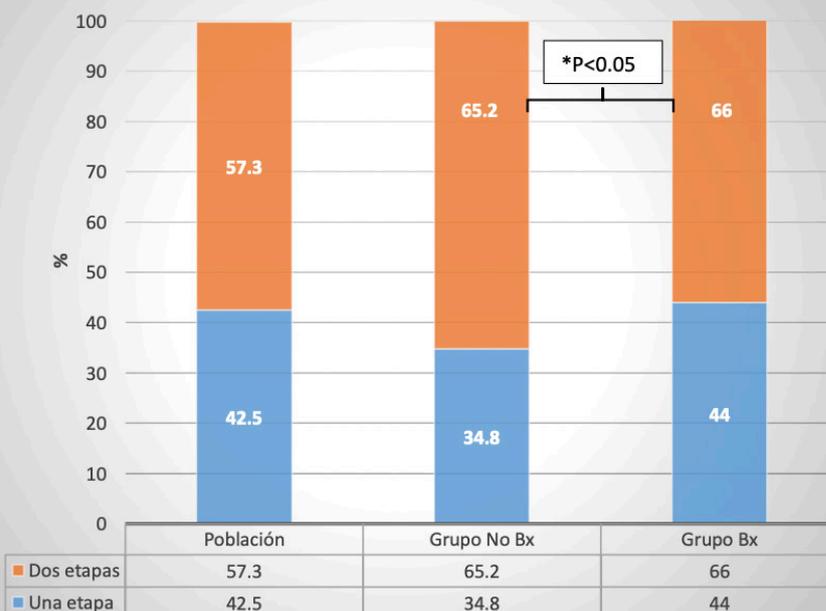


En cuanto al volumen de la pieza escindida, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos, presentando un volumen escisional de pieza de 4,8 cm<sup>3</sup> ( $\pm 20$ ) en el grupo BIOPSIA frente a los 3,0 cm<sup>3</sup> ( $\pm 3,0$ ) en el grupo NO BIOPSIA, ( $P > 0,1$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de etapas escisionales entre ambos grupos, hallando que se había realizado escisión en una etapa en el grupo NO BIOPSIA en el 34,8% de los casos frente al 44,0% en el grupo BIOPSIA ( $P < 0,05$ ) En cuanto a los márgenes afectados, se encontró un 25,0% en el grupo NO BIOPSIA frente a un 18,7% en el grupo BIOPSIA, con un valor P en el límite de la significación ( $P < 0,1$  y  $> 0,05$ ,  $P = 0,06$ ).

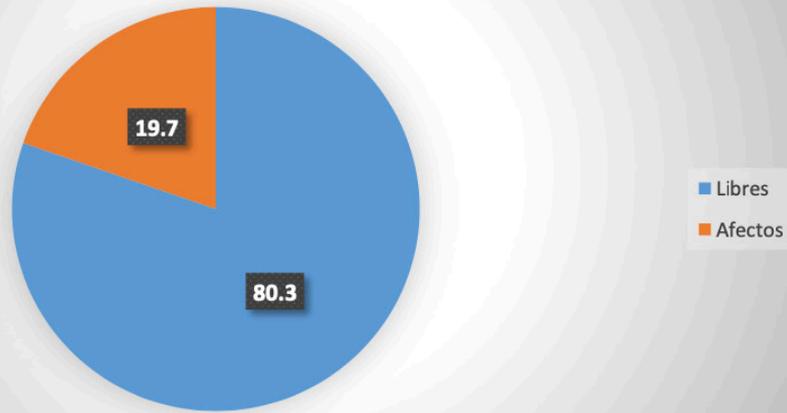
**Gráfico 14: Volumen pieza escindida**



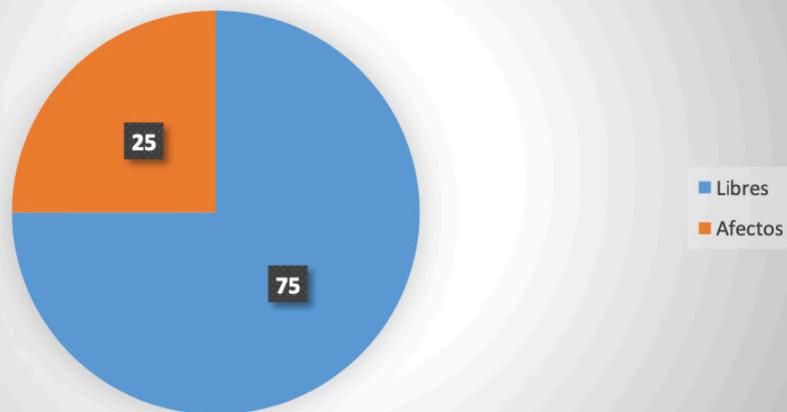
**Gráfico 15: Número de etapas escisionales**



**Gráfico 16: Márgenes quirúrgicos población (%)**

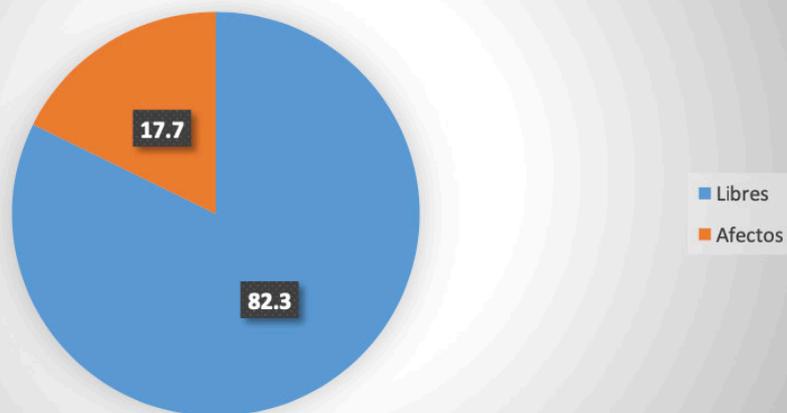


**Gráfico 17: Márgenes quirúrgicos grupo No Bx (%)**

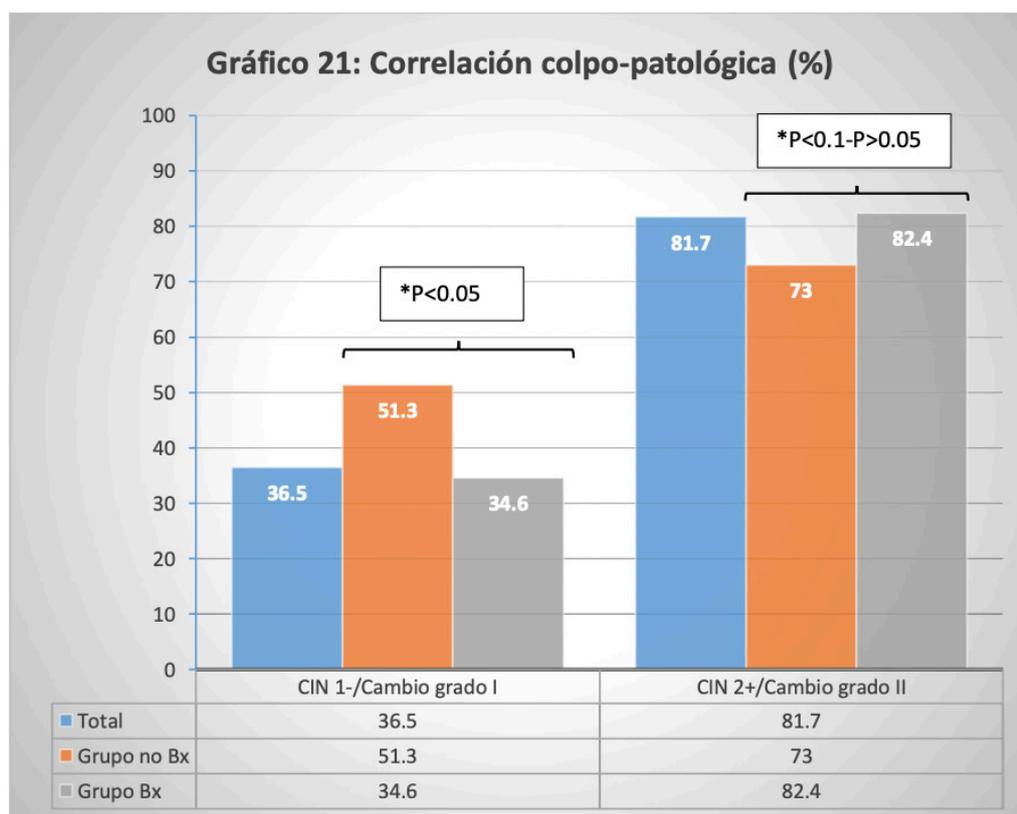


\*P<0.1-P>0.05

**Gráfico 18: Márgenes quirúrgicos grupo Bx (%)**

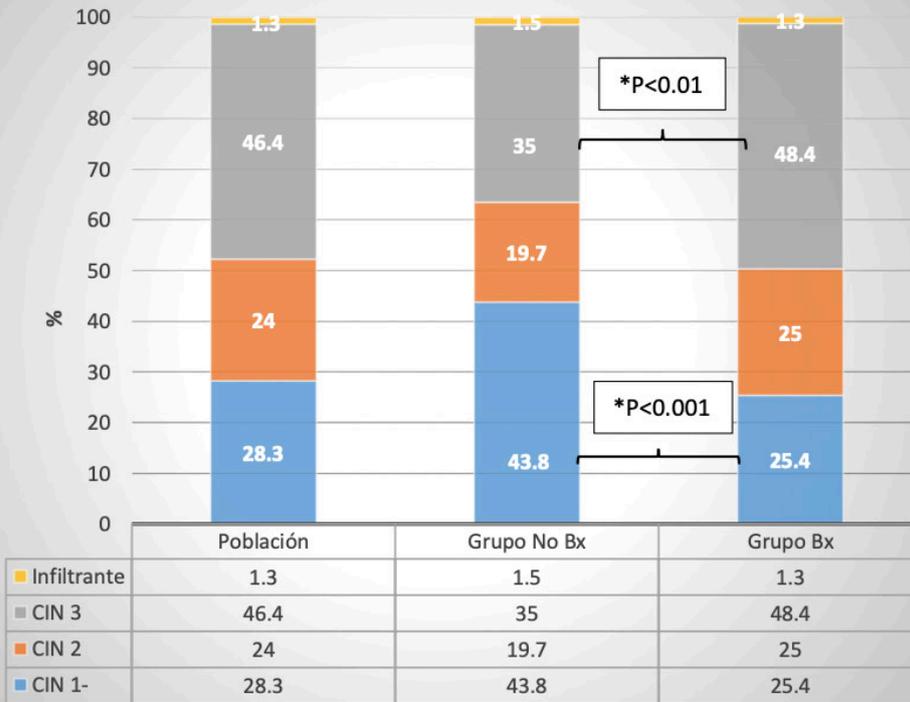


También se encontraron diferencias en el resultado anatomopatológico según los hallazgos colposcópicos, con un 34,6% de lesiones C.I.N.1- en el grupo BIOPSIA frente a un 51,3% en el grupo NO BIOPSIA ante cambios colposcópicos grado I ( $P < 0.05$ ). Mientras que ante los cambios grado II, las diferencias encontradas están en el límite de la significación, con un 17,6% de C.I.N.1- en el grupo BIOPSIA frente a un 26,7% en el grupo NO BIOPSIA, y un 82,4% de C.I.N. 2+ en el grupo BIOPSIA frente a un 73% en el grupo NO BIOPSIA ( $P > 0,05$  y  $< 0,1$ ,  $P = 0,06$ ) (Anexo II, Tabla 4).

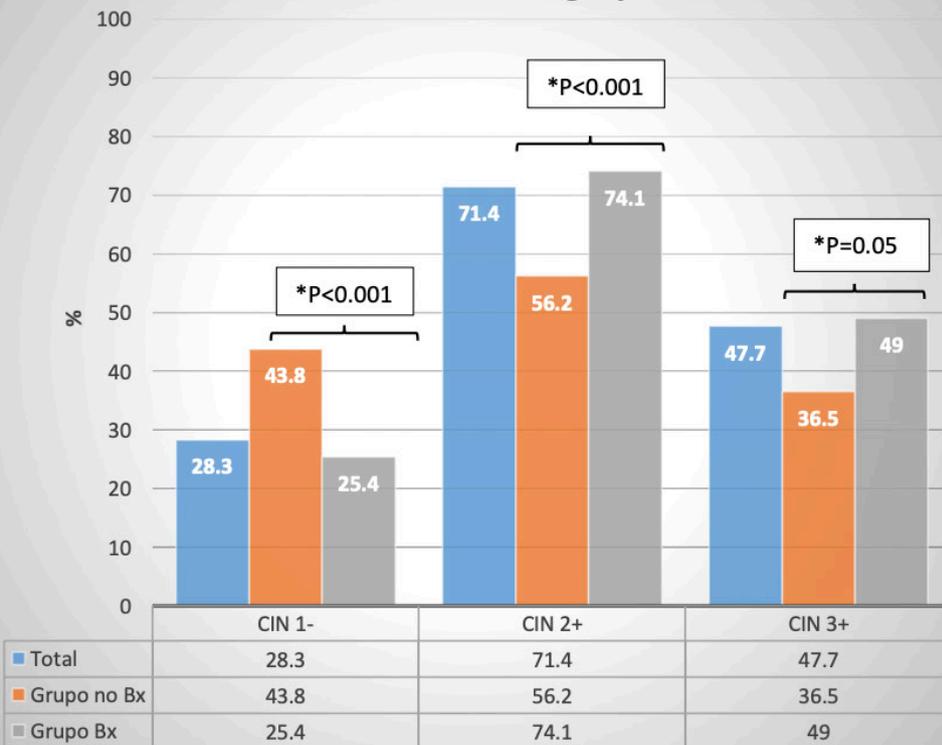


En términos de resultados postescisionales, se encontraron diferencias significativas tanto en lesiones de bajo grado como de alto grado. Las lesiones L.S.I.L./C.I.N. 1 o menor se presentaron en un 25,4% en el grupo BIOPSIA frente a un 43,8% en el grupo NO BIOPSIA ( $P < 0,001$ ), y las lesiones H.S.I.L./ C.I.N. 3 se presentaron en un 48,4% en el grupo BIOPSIA frente a un 35,0% en el grupo NO BIOPSIA ( $P < 0,01$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resultado C.I.N. 2 (25,0% en el grupo BIOPSIA frente a 19,7% en el grupo NO BIOPSIA ( $P > 0,1$ )) ni en los hallazgos anatomopatológicos de carcinoma infiltrante (1,3% en el grupo BIOPSIA frente a 1,5% en el grupo NO BIOPSIA, ( $P > 0,1$ )).

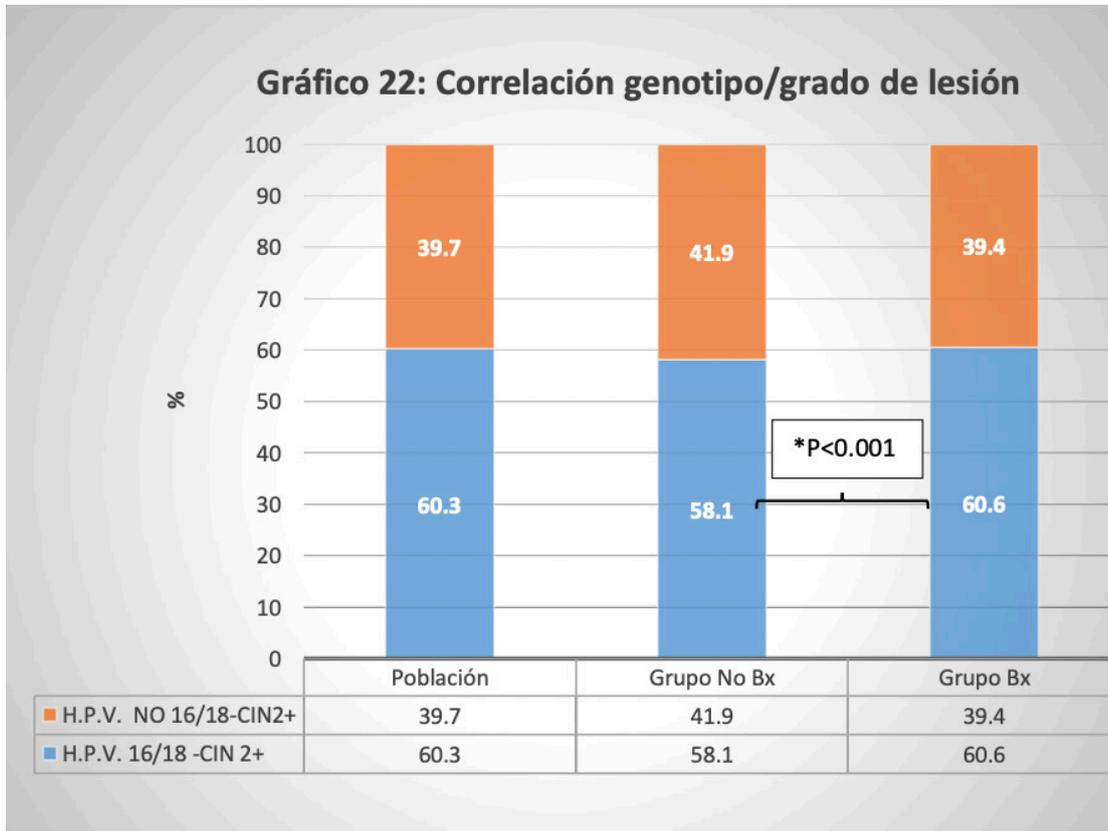
**Gráfico 19: Resultados A.P. definitivos**



**Gráfico 20: Resultados A.P. agrupados definitivos**

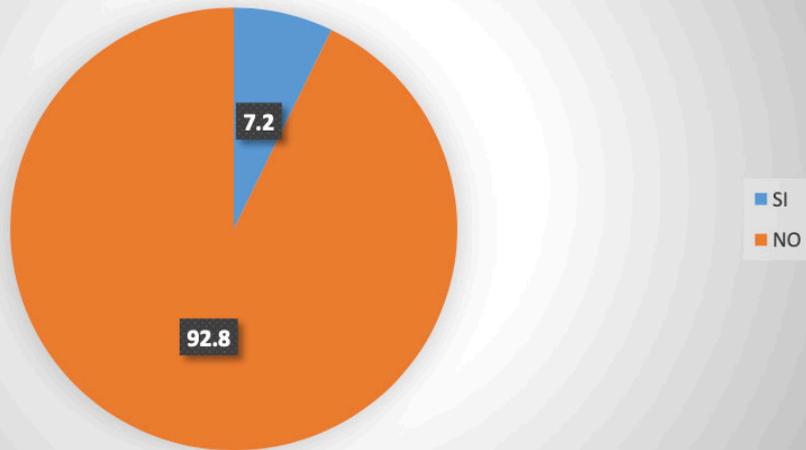


En cuanto a la correlación existente entre el genotipo y grado de lesión, hallamos un 60% de las lesiones CIN 2+ estaban asociadas a genotipos 16/18 en la población, mientras que, a nivel de grupos, en el grupo no biopsia esta asociación se dio en el 58,1% de las pacientes frente al 60,6% en el grupo BIOPSIA, diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,01$ )

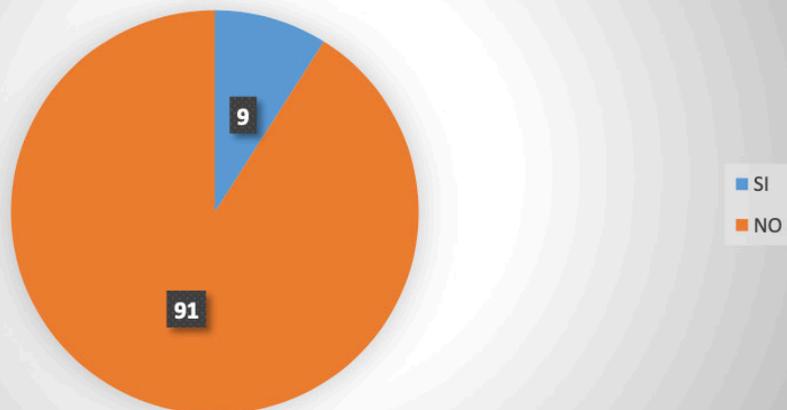


No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones hemorrágicas postescisionales entre el grupo BIOPSIA y el grupo NO BIOPSIA, con un 93,1% sin complicaciones en el grupo BIOPSIA frente a un 91,0% en el grupo NO BIOPSIA, consultas en urgencias en un 5,3% en el grupo BIOPSIA frente a un 6,6% en el grupo NO BIOPSIA, ingresos hospitalarios en un 0,7% en el grupo BIOPSIA frente a un 1,6% en el grupo NO BIOPSIA, y necesidad de tratamiento quirúrgico en un 0,7% en ambos grupos ( $P > 0,1$  en todos los casos).

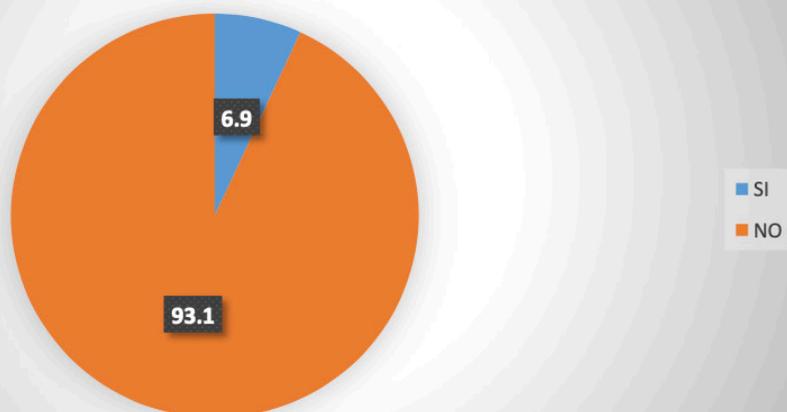
**Gráfico 23: Complicaciones hemorrágicas Población (%)**



**Gráfico 24: Complicaciones hemorrágicas grupo No Bx (%)**



**Gráfico 25: Complicaciones hemorrágicas grupo Bx (%)**

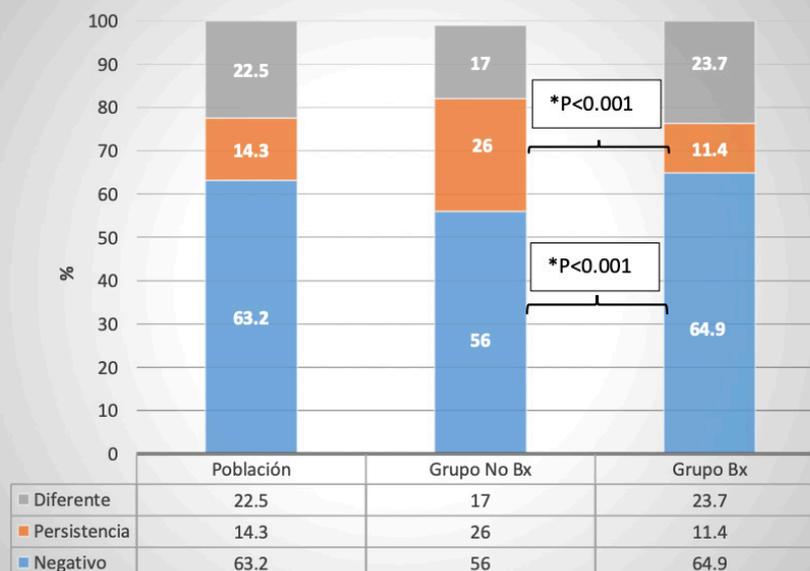


Al comparar las variables pronósticas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento de la P.C.R. H.P.V.A.R. a los 6 meses posteriores a la técnica (65% en el grupo BIOPSIA frente a 50% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0.001$ ) y a los 2 años (64,9% en el grupo BIOPSIA frente a 56% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0.001$ ). Así mismo, a nivel de persistencia viral postescisional, tanto en primera visita como a 2 años, las pacientes en el grupo biopsia presentaron mejores resultados pronósticos, en el grupo BIOPSIA 16,4% y 11,4% frente a los 33% y 26% respectivamente, con comparativas con diferencias estadísticamente significativas, ambas con valor  $P < 0.001$ . Mientras que no se encontraron diferencias significativas en la recidiva al año (3,7% en el grupo BIOPSIA frente a 6,9% en el grupo NO BIOPSIA,  $P > 0.1$ ).

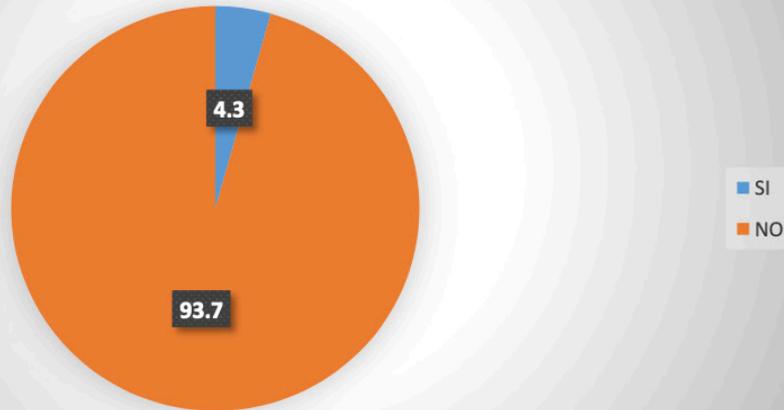
**Gráfico 26: Estatus H.P.V. a los 6 meses**



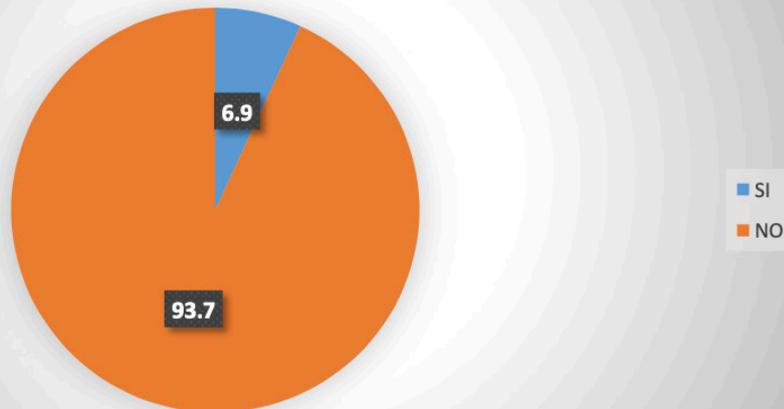
**Gráfico 27: Estatus H.P.V. a los 2 años**



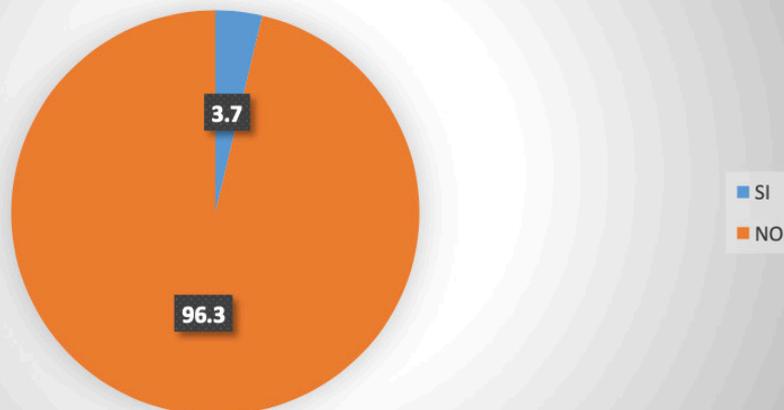
**Gráfico 28: Recaída al año población (%)**



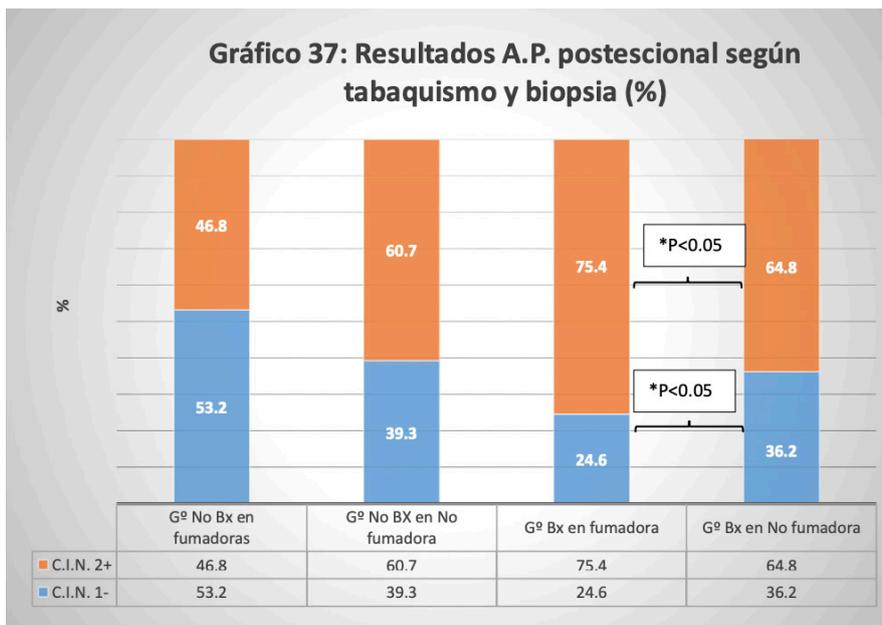
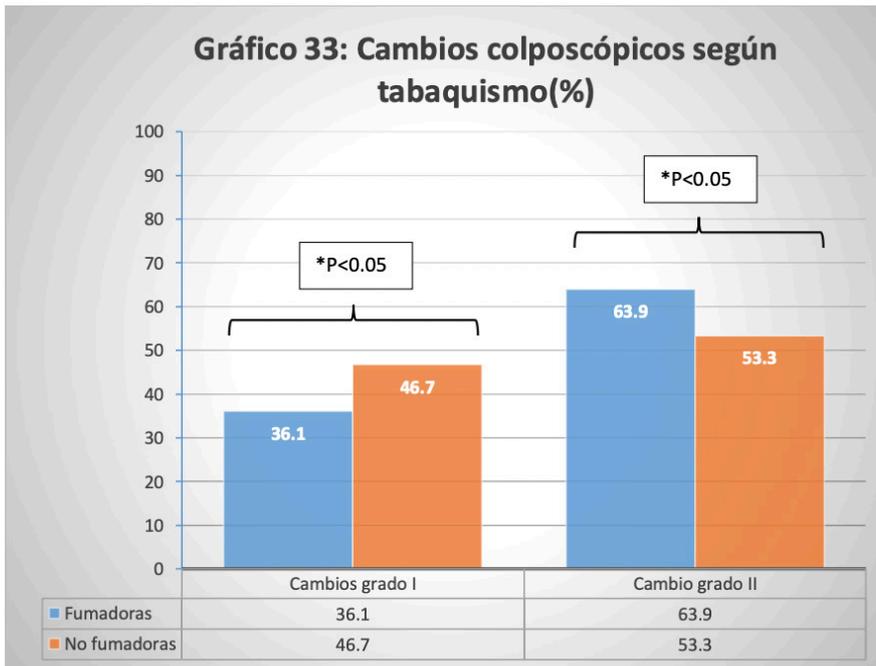
**Gráfico 29: Recaída al año grupo No Bx (%)**



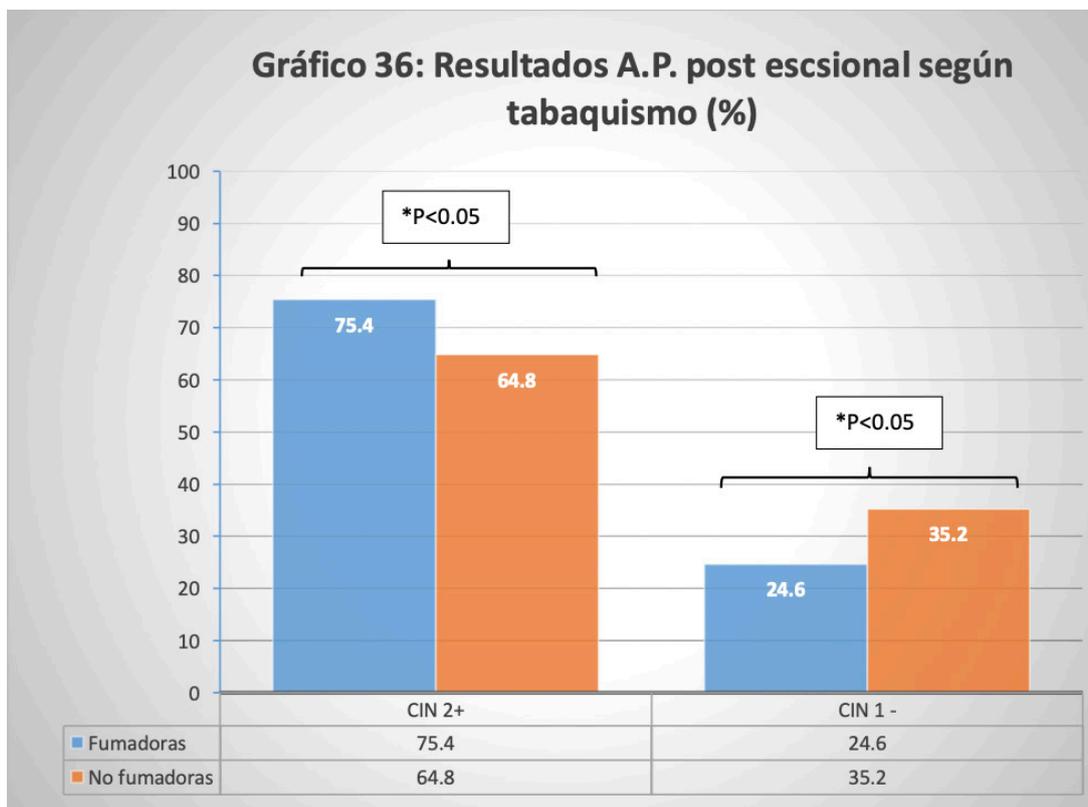
**Gráfico 30: Recaída al año grupo Bx (%)**



A nivel secundario, se estudió el potencial efecto del tabaco en la población estudiada (Anexo II, apartado F). De manera general, sin estratificar por presencia o ausencia de biopsia, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de cambios colposcópicos grado II, presentándose en un 63,9% en fumadoras frente a un 53,3% en no fumadoras ( $P<0,05$ ). También se han observado peores resultados anatomopatológicos en fumadoras, con un 75,4% de casos C.I.N. 2+ frente a un 64,8% en casos de no fumadoras ( $P<0,05$ ).

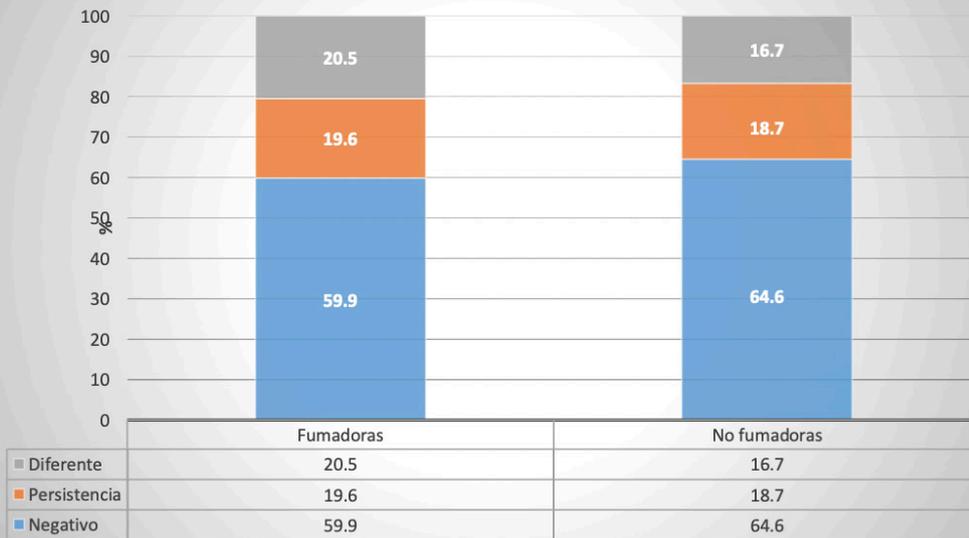


En cuanto al estado de los márgenes, se consiguieron un 77,4% de márgenes libres en el grupo de fumadoras, frente a un 82% de márgenes libres en el grupo de no fumadoras, hallándose estas diferencias en el límite de la significación ( $P < 0,1$  y  $> 0,05$ ;  $P = 0,09$ ).

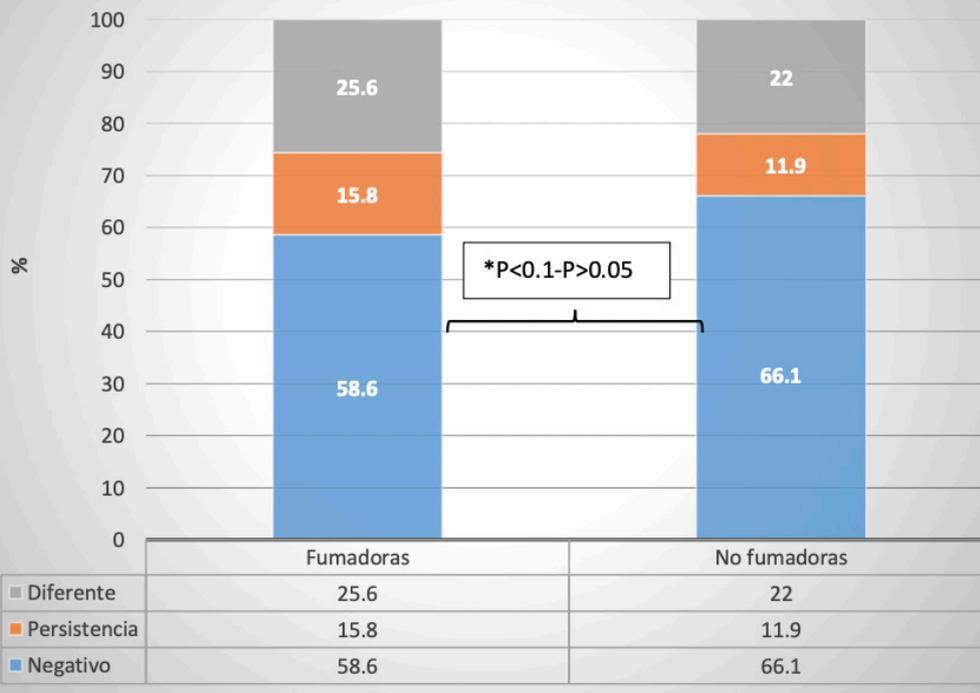


A nivel pronóstico, no se han observado diferencias en el aclaramiento viral post escisional, con un resultado P.C.R. H.P.V.-A.R. negativa en el 64,6% en grupo no fumadora frente al 59,9% en el grupo de fumadoras ( $P > 0,1$ ). Tampoco se han objetivado diferencias para persistencia viral en primera visita (19,6% de fumadoras frente a 18,7% de no fumadoras,  $P > 0,1$ ). A nivel de aclaramiento viral a los 2 años, encontramos que en el grupo no fumadoras hay un estatus P.C.R.H.P.V.-A.R. negativo en un 66,1 % de pacientes frente al 58,6% en el grupo de fumadoras, estando estos resultados en el límite de la significación ( $P < 0,1$  y  $> 0,05$ ;  $P = 0,07$ ) mientras que, a dos años, no se encuentran diferencias para la persistencia viral (15,8% de fumadoras vs. 11,9% de no fumadoras,  $P > 0,1$ )

**Gráfico 38: Estatus H.P.V. a los 6 meses según tabaquismo**

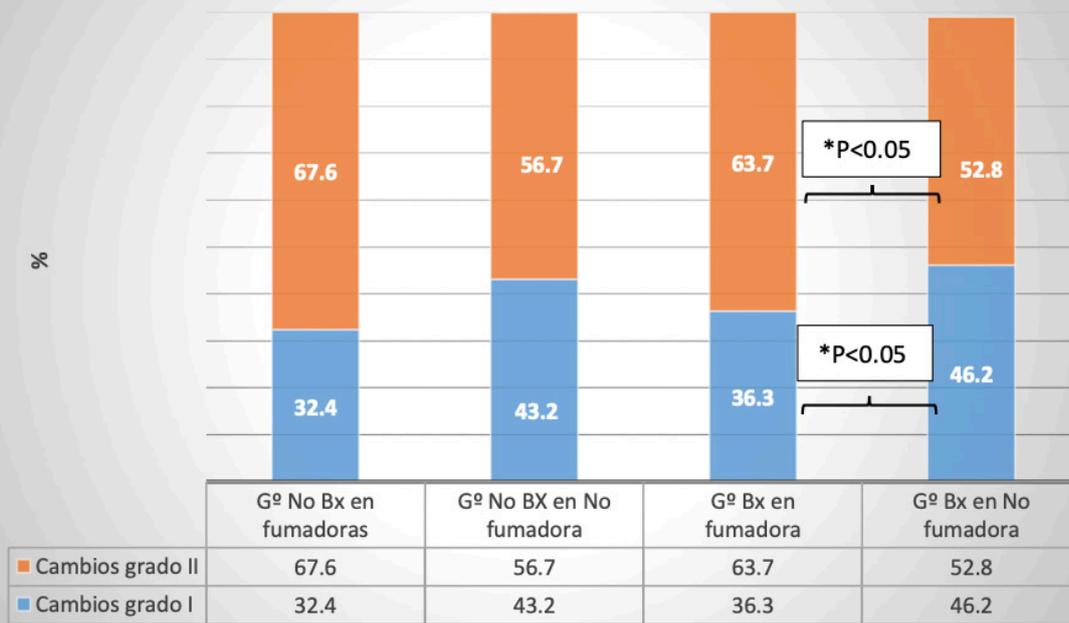


**Gráfico 39. Estatus H.P.V. a los 2 años según tabaquismo (%)**



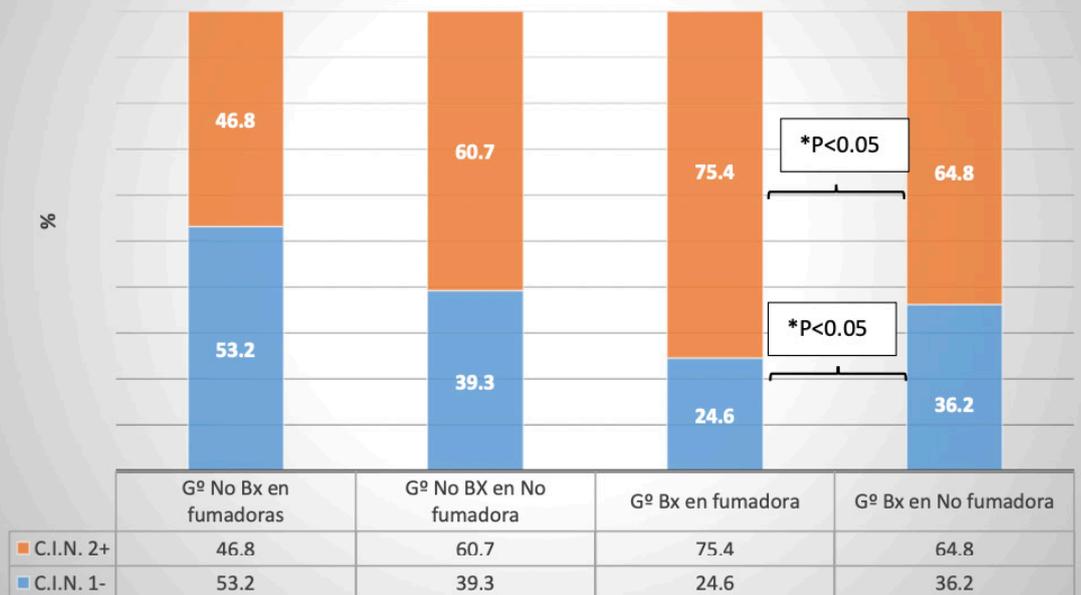
En el análisis por subgrupos por la presencia biopsia, en el grupo BIOPSIA se encontraron cambios grado 2 en un 63,7% de las fumadoras frente a un 52,8% en no fumadoras ( $P<0,05$ ) y peores resultados histológicos para las fumadoras, con un 79,9% de casos C.I.N. 2+ frente a un 70% en no fumadoras ( $P<0,05$ ).

**Gráfico 34: Cambios colposcópicos según tabaquismo y biopsia (%)**



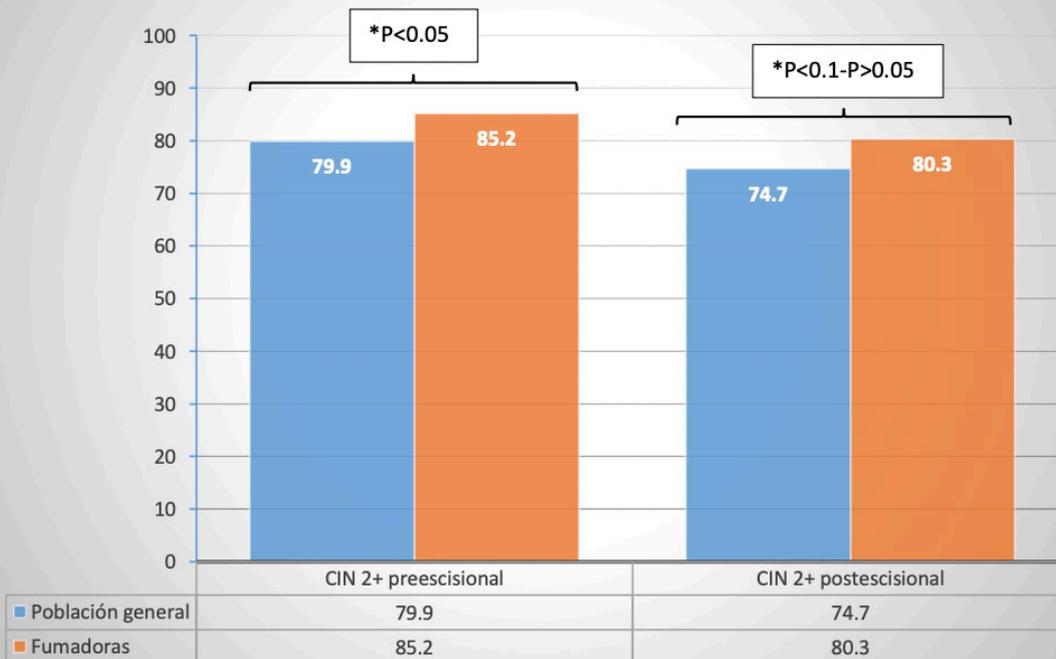
Sin embargo, aunque los datos referentes a los hallazgos en la colposcopia fueron similares en el grupo NO BIOPSIA, con un 67,6% de cambios grado 2 en las fumadoras frente a un 56,7% en las no fumadoras, estos resultados no hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $P>0,1$ ). Además, se observaron peores resultados anatomopatológicos en el subgrupo de no fumadoras, con un 60,7% de casos C.I.N. 2+ frente a un 46,8% en fumadoras, aunque tampoco resultaron diferencias estadísticamente significativas ( $P>0,1$ ).

**Gráfico 37: Resultados A.P. postescional según tabaquismo y biopsia (%)**



También se ha analizado la presencia de diferencias añadiendo el tabaco al análisis del cuadro, de tal manera que si comparamos los hallazgos de C.I.N. 2+ en biopsia preescisional en la población general a estudio, frente al grupo de fumadoras, encontramos en la población global a estudio un 79,9% de lesiones C.I.N 2 mientras que el hallazgo fue de 85,2% en el grupo de fumadoras, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos ( $P < 0,05$ ), mientras que si estudiamos los resultados anatomopatológicos postescisionales, encontramos un 74,7% de C.I.N.2+ frente un 80,3% de C.I.N.2+ en el grupo de fumadoras, hallazgos con diferencias en el límite de la significación ( $P < 0,1$  y  $P > 0,05$ ;  $P = 0,08$ ).

**Gráfico 35: Resultados A.P. pre y post escisional en fumadoras (%)**



## 15 Discusión

El cáncer de cérvix dependiente del H.P.V.-A.R. es una enfermedad prevenible y erradicable, tal como establece la I.A.R.C. y el departamento de prevención de la O.M.S. en 2020 (107). La herramienta que esta agencia considera necesaria para alcanzar dicho objetivo se basa en la aplicación de las medidas “90-70-90”: un 90 % de niñas vacunadas a los 15 años, un 70 % de mujeres menores de 45 años cribadas y un 90 % de mujeres con patología detectada tratadas correctamente. Esta estrategia debería aplicarse de manera global y local, a través de la implantación de protocolos estrictos para cada una de las medidas, lo que facilitaría la aproximación y la correcta aplicación sobre la población objetivo (124).

La hipótesis de potencial erradicación se basa en la historia natural de la infección por H.P.V.-A.R. y su proceso carcinogénico (45,46, 48, 51, 125). Basado en este conocimiento, el cáncer de cérvix puede prevenirse mediante la aplicación de estrategias de prevención primaria y secundaria (107/124).

En cuanto a la prevención primaria, es crucial el desarrollo y aplicación de sistemas de cribado para mujeres asintomáticas que cubran a la mayoría de la población objetivo, con participación representativa y la realización de pruebas diagnósticas de alta sensibilidad, además de la aplicación de técnicas fácilmente reproducibles. Respecto a la prevención secundaria, la existencia de un tratamiento simple, reproducible y seguro, que presente menor complejidad y morbilidad-mortalidad que el tratamiento de la enfermedad oncológica establecida, es fundamental (95). Todo ello contribuye a que estas estrategias sean eficaces, efectivas, aplicables y altamente aceptadas por la población. Por lo tanto, estrategias que permitan que el resultado de su aplicación adecuada sea una reducción en la incidencia del cáncer de cérvix (126).

Sin embargo, en España en 2022, a pesar de este conocimiento, se estimaron 2.480 casos de cáncer de cérvix. La incidencia estimada fue de 10,3 casos por cada 100.000 personas-año (IC: 8,4 - 12,4 casos/100.000 personas-año), considerándose una incidencia baja (127). Por tanto, es una enfermedad poco frecuente comparada con otros tipos de cáncer (p. ej., cáncer de mama). Aun así, en 2015 se estimaron 2.399 casos, con una incidencia de 10,2 casos por cada 100.000 personas-año (IC: 8,4 - 12,2 casos/100.000 personas-año, 128). Estos datos indican que durante 7 años no ha habido una disminución en la incidencia estimada de nuevos casos anuales, lo que sugiere que hay estrategias que no se están implementando de forma adecuada.

En el ámbito político-sanitario español, encontramos la primera deficiencia: la falta de aplicación estandarizada y sistemática de un protocolo de cribado en patología cervical a nivel poblacional. Actualmente, los sistemas de salud regionales están desarrollando la aplicación de un cribado poblacional uniforme para todo el territorio. Este sistema recomienda estratificar las actuaciones y técnicas diagnósticas según la edad de la población objetivo. El protocolo propuesto se inicia en mujeres sexualmente activas a los 25 años, con cribado mediante citología cada tres años para mujeres entre 25 y 35 años y cribado mediante determinación de la P.C.R. del D.N.A. de H.P.V. cada cinco años para mujeres mayores de 35 años, en caso de resultado negativo en la prueba de cribado. El programa concluiría a los 65 años si se ha llevado a cabo de manera adecuada (129). Esta normativa será de aplicación obligatoria en todo el estado para 2025. Sin embargo, se entiende que los programas de cribado en las diferentes comunidades autónomas no han sido iguales en su estrategia y, hasta la fecha, esta norma aún no se aplica en todas ellas. Esta heterogeneidad resultó en que en 2020 solo el 68,4% de las mujeres en edad de cribado fueron evaluadas por el sistema de salud. Aunque esto es superior a la media europea, que se sitúa alrededor del 54% (130), es una cifra que está lejos de los objetivos marcados por la I.A.R.C. (124).

Por ejemplo, el programa de cribado vigente en la comunidad autónoma de Cantabria plantea un sistema oportunista y trianual de citología para todas las mujeres entre 25 y 65 años, mientras que la detección mediante P.C.R. del D.N.A. de H.P.V. es una herramienta complementaria frente a un hallazgo citológico alterado (131). Una de las críticas está dirigida a la metodología oportunista del protocolo.

La participación en el programa de salud depende de la voluntad de la población objetivo, de las mujeres, y de su iniciativa ante las señales informativas proporcionadas por el sistema de salud, y por otro lado, de las recomendaciones que el profesional asistencial les proporcione, siendo estos, en la mayoría de los casos, facultativos de atención primaria (médicos de familia, médicos generales en formación vía M.I.R. o enfermeras especializadas en atención a la mujer/matronas), lo cual aumenta la carga asistencial a la que ya están sometidos. Además, la falta de participación frecuentemente se debe a una autopercepción de salud adecuada debido a la ausencia de síntomas, al miedo a la patología o al desconocimiento del programa de salud, lo que resulta en una participación escasa en la población objetivo (132). Otra crítica al protocolo es el examen a todas las candidatas mediante citología, de la cual se conoce su baja sensibilidad para la detección de lesiones H.S.I.L./C.I.N. 2+ (100,133), especialmente en mujeres mayores de 35 años y en la menopausia, donde la sensibilidad de la citología para detectar dichas lesiones es menor y, por lo tanto, menos efectiva que la detección del D.N.A. por P.C.R. de H.P.V. (107).

Por otro lado, en el ámbito de la asistencia especializada, se observa una notable falta de uniformidad en la conducta clínica frente a resultados alterados en las pruebas de cribado. La tendencia actual, según las guías más recientes, es clasificar los hallazgos basándose en la probabilidad de presentar una lesión actual o futura, en contraposición a aquellos hallazgos considerados transitorios y con un riesgo bajo de evolucionar hacia una lesión significativa o de riesgo carcinogénico (93,104). Así, un resultado de cribado citológico igual o inferior a L.S.I.L., incluso en presencia de una infección activa por H.P.V.-A.R. positivo no 16-18, conlleva a un seguimiento citológico anual. Por otro lado, un hallazgo normal o de bajo grado junto a H.P.V.-A.R. positivo 16-18, o la persistencia viral durante dos años para un mismo genotipo H.P.V.-A.R. positivo, o un hallazgo citológico de H.S.I.L., A.S.C.-H. o atipia glandular, requiere derivación a una unidad de patología del tracto genital inferior y cervical para una evaluación colposcópica y, eventualmente, tratamiento directo, dependiendo de las circunstancias clínicas. Esta adaptación responde a la necesidad de las instituciones de racionalizar las derivaciones para colposcopias ante el aumento de resultados positivos en las pruebas de cribado.

Además, existen guías actuales que recomiendan la derivación a una unidad de patología del tracto genital inferior y cervical para evaluación ante cualquier hallazgo citológico alterado, especialmente en casos de P.C.R. H.P.V.-A.R. positivo. La decisión de tratamiento o seguimiento se tomará en el servicio de ginecología, basándose en los resultados de la colposcopia y la biopsia, si procede (131). Sin embargo, debemos destacar el riesgo asociado a la limitada sensibilidad de la citología para detectar alteraciones, la cual no supera el 70%. Esto representa un problema de infradiagnóstico para mujeres en riesgo de desarrollar lesiones displásicas precursoras y cáncer de cérvix (107,133).

Por lo tanto, una estrategia clínica para el manejo del riesgo de cáncer de cérvix basada únicamente en la citología no parece ser el enfoque más adecuado.

Con estos datos, queremos subrayar que el objetivo de la derivación a una unidad especializada en patología cervical y colposcopia debería ser discriminar entre pacientes con lesiones establecidas de alto riesgo carcinogénico o cáncer de cérvix, que requieran tratamiento, y aquellas mujeres con alteraciones banales y transitorias, que, por tanto, no necesiten tratamiento, sino seguimiento. Este control se justifica por la incertidumbre de su posible resolución o evolución hacia lesiones de mayor potencial oncogénico y cáncer. Este proceso clínico, como norma general en la práctica diaria, se lleva a cabo mediante biopsia dirigida por colposcopia y estudio anatomopatológico. El facultativo realiza una colposcopia y, ante hallazgos sospechosos, efectúa una o varias biopsias dirigidas, utilizando para ello una pinza de sacabocados, punch o realizando un estudio del canal endocervical mediante cepillado o legra. Con el resultado de la biopsia, se correlaciona el patrón colposcópico con la histología, se evalúa el riesgo y se decide sobre la conveniencia de realizar un tratamiento o no (104).

No obstante, las guías también establecen criterios para el tratamiento directo de hallazgos anormales en pruebas de cribado, como pueden ser la presencia de H.S.I.L. y P.C.R. H.P.V.-A.R. genotipo 16 (93), la discordancia clínico-patológica o ante el riesgo de no realizar un seguimiento estricto y adecuado tras una prueba de cribado alterada (104). Este manejo se basa en la idea de ser resolutivo, minimizando el riesgo de infradiagnóstico e infratratamiento, además de hacer más eficiente el proceso diagnóstico-terapéutico.

También se pueden aplicar criterios establecidos para evitar posibles sobretratamientos ante hallazgos histológicos anormales, como pueden ser lesiones pequeñas que solo afecten a un cuadrante (121), zona de transformación y lesión, ambas completamente visibles, deseos genésicos presentes o futuros, con aceptación por parte de la paciente y siempre que se cumplan criterios estrictos de seguimiento (104).

Todas estas directrices orientan al facultativo para evitar la siempre dicotómica decisión de tratar o no, asumiendo en cada caso tanto el infradiagnóstico en los casos de control de pruebas de cribado sin colposcopia, el infratratamiento ante lesiones de alto grado que puedan permitir seguimiento sin tratamiento, así como evitar el sobretratamiento en los casos de pacientes en edad reproductiva donde exista una potencial posibilidad de regresión.

A la luz de nuestros datos, hemos de ser críticos con el peso específico que podemos dar a la colposcopia. Por un lado, es una técnica que se ha mantenido invariable, con pocos avances desde su creación. No deja de ser una técnica de amplificación con lentes de aumento, en la que se aplican sustancias colorantes a un órgano. El objetivo: realzar cambios tisulares secundarios a la concentración proteica generada por la infección producida por H.P.V. Estas sustancias (ácido acético al 3-5% y Lugol) son las mismas desde hace más de 100 años, sin aportación de nuevas técnicas o colorantes asociados. Aunque se ha progresado en la digitalización, prácticamente no se ha incorporado ningún otro avance tecnológico a esta técnica.

Otra de las características que influye en la dificultad técnica de la colposcopia es la adecuación del cérvix uterino para su exploración. No es lo mismo la exploración de una paciente cuyo cérvix presenta una zona de transformación totalmente visible, tipo 1, que aquella que presenta una zona de transformación tipo 3, es decir, no visible. Más difícil aún si la colposcopia es insatisfactoria, como en los casos que presentan atrofia intensa, estenosis de canal, infección, inflamación o cervicorragia activa, haciendo que la sensibilidad para dicha técnica sea menor (134). También existen factores intrínsecos y fisiológicos como la elevada paridad o la presencia de cambios secundarios a una gestación, situación que complica la exploración adecuada del cérvix, además de la dificultad del manejo clínico de estas situaciones en el embarazo (135).

La alta subjetividad operador dependiente, tanto por experiencia como por percepción de los cambios que aparecen en la colposcopia, es otra de las características que hace que la técnica colposcópica sea tan variable. A pesar de la intención de la I.F.C.C.P. de categorizar los cambios colposcópicos para minimizar esta variabilidad, la rapidez de aparición, la densidad de los cambios acetoblanco, el tamaño del punteado vascular o del mosaico, la irregularidad en la vascularización o la tonalidad de los cambios en la prueba de Schiller son criterios que varían tanto intra- como inter-observador, incluso con mismos niveles de conocimiento de la colposcopia (136). Esto influye en la decisión ante una eventual toma de biopsia o indicación de tratamiento, puesto que la sospecha de la gravedad de la lesión viene derivada de la percepción del colposcopista, haciendo por tanto que la colposcopia sea una técnica con resultados muy heterogéneos (134-137).

El estudio anatomopatológico también genera controversias y ha presentado escasa evolución. El estudio convencional se basa en la tinción con hematoxilina-eosina. Como marcador inmunohistoquímico, se suele usar el marcador p16 para discriminar entre lesiones C.I.N. 2 en lesiones de bajo grado (L.S.I.L.) y alto grado (H.S.I.L.) según la clasificación vigente L.A.S.T. (59), pero no es una estrategia completamente instaurada, ya que en nuestros datos sigue habiendo un elevado número de C.I.N. 2, 245 casos en las biopsias preescisionales (35,5%) y 169 casos totales en todas las piezas de conización (24,0%). Es más, existen datos que nos alertan de que el marcador p16 sobrestima los resultados, aumentando la tasa de sobretratamiento (138). Además, el hallazgo de C.I.N. 2 sigue siendo un problema para el clínico por su incapacidad de predicción, ya que tiene una alta posibilidad de regresión, próxima al 50% (139, 140). Tampoco se han incorporado más marcadores de progresión o regresión que ayuden al patólogo o al clínico a tomar decisiones terapéuticas. Esto es especialmente preocupante en nuestras pacientes, porque en un 35% de los casos de biopsia, si nos apoyáramos únicamente en los resultados de la biopsia, mantendríamos la incertidumbre sobre si la actuación es adecuada o exagerada, más aún cuando en el grupo de C.I.N. 2 preescisional no encontramos ningún caso de carcinoma infiltrante en la pieza de conización. A pesar de esta posibilidad, todas las mujeres con biopsia preescisional con resultado C.I.N. 2 fueron sometidas a tratamiento escisional.

Los resultados histológicos obtenidos son heterogéneos, con un 21% de resultados C.I.N. 1, lo que indica un sobretratamiento, un 36% de C.I.N. 3, evidenciando un infradiagnóstico, y una correlación adecuada en un 43%. En el grupo sin biopsia, se obtuvo un resultado de C.I.N. 2 en un 19,7% de los casos. Siguiendo el metaanálisis de Zhang et al. (139), el 42,66% de estas pacientes habría experimentado una regresión espontánea, especialmente en las pacientes más jóvenes, mientras que la progresión se sitúa en un 10,28%. Esto también está descrito durante la gestación. Chen et al. realizaron un metaanálisis de datos publicados en pacientes gestantes con lesión de alto grado H.S.I.L./ C.I.N. 2, observando una tasa de regresión para el C.I.N. 2 durante el embarazo cercana al 40%, mientras que describen una progresión de lesión a H.S.I.L. C.I.N. 2+ cercana al 1% (141). En nuestro estudio, no somos capaces de reproducir estos datos, ya que no hubo ningún caso de gestación activa.

Estos datos invitan a la reflexión sobre el manejo de las mujeres con hallazgo C.I.N. 2, tanto en la fase diagnóstica como en la terapéutica, sugiriendo la posibilidad de un manejo más conservador.

Si a esto le sumamos la posibilidad de regresión espontánea en la historia natural de las lesiones de alto grado H.S.I.L./ C.I.N. 3, en la que se ha propuesto una regresión próxima al 30,0%, persistencia del 67,0% y progresión del 2% a dos años (140), se evidencia que acertar en el manejo de las lesiones en la patología cervical es un reto. Más aún cuando el desafío habitual es distinguir una lesión H.S.I.L./ C.I.N. 2+ de una L.S.I.L./ C.I.N. 1-. Ambas, intrínsecamente, no son lesiones infiltrantes, lo que debería permitirnos flexibilidad temporal en su diagnóstico y manejo. De hecho, en nuestros datos, el 23,0% de las mujeres con biopsia de C.I.N. 3 tenía una lesión C.I.N. 1 o menor en el resultado final.

El problema de la conducta expectante es el hallazgo de 10 casos de carcinoma infiltrante en el momento de la anatomía patológica definitiva, lo que representa un 2,3% de las biopsias C.I.N. 3, 1,28% de las biopsias C.I.N. 2+ y 1,12% de las anatomías postescisionales en el grupo BIOPSIA, y el 1,3 % del total de mujeres en nuestro estudio. No obstante, son casos de mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix donde el retraso en el diagnóstico y su manejo es un factor pronóstico ineludible.

Especialmente alarmante es el caso de carcinoma de cérvix en mujer con diagnóstico preescisional de C.I.N. 1, que además representa el 0,94% de los resultados de las biopsias con C.I.N. 1-, muy similar a la incidencia en el grupo de biopsia C.I.N. 2+ (1,28%). No obstante, nuestros datos son menores que los referidos en la bibliografía (134).

Por tanto, los hallazgos anatomopatológicos en lesión de alto grado y, sobre todo, en lesiones infiltrantes en nuestro estudio evidencian que los objetivos marcados en la precisión de la biopsia colposcópica en el manejo ante una mujer con infección por H.P.V.-A.R. y patología cervical están lejos del objetivo, enfatizando la necesidad de reflexiones críticas y retos en nuestro circuito clínico.

Si consideramos la derivación de las pacientes por infección por H.P.V.-A.R. positivo en las pruebas de cribado hacia tratamiento, estaríamos aceptando una tasa de sobretratamiento del 25,4%, que es el resultado de C.I.N. 1- en las muestras anatomopatológicas postescisionales en nuestra población. Si perfilamos por resultado de biopsia, estaríamos sobretratando al 43,8% en las mujeres en el grupo NO BIOPSIA, al 22,5% del total en el grupo BIOPSIA, 20,5% en el grupo de BIOPSIA con resultado C.I.N. 1- y 14,3% en el grupo BIOPSIA con resultado preescisional C.I.N. 2+.

El rendimiento diagnóstico de someter a las pacientes a terapia escisional directa por test P.C.R. H.P.V.-A.R. positivo para un carcinoma infiltrante fue del 1,3% en toda nuestra muestra, 1,5% de las mujeres en el grupo NO BIOPSIA, 1,3% en el grupo CON BIOPSIA, 0,94% en el grupo BIOPSIA con resultado preescisional C.I.N. 1-, 1,28% en el grupo BIOPSIA con resultado C.I.N. 2+ preescisional y 2,3% en el grupo BIOPSIA con resultado C.I.N. 3 preescisional.

Si perfilamos por prevención de cáncer de cérvix al tratar lesiones C.I.N. 2+, C.I.N. 2 y C.I.N. 3, el rendimiento del tratamiento de lesiones precursoras fue del 74,1%, 25% y 48,4% de las muestras, respectivamente, en nuestra población de estudio. En el grupo NO BIOPSIA, se trataron por C.I.N. 2+ el 56,2% de las pacientes, mientras que en el grupo BIOPSIA fue el 74,1%.

Ante estos datos y sin perder el objetivo del clínico de prevenir el cáncer H.P.V.- A.R. dependiente, no se puede permitir un infradiagnóstico que cree vías de escape hacia una progresión o, en el caso de cáncer invasor establecido, demorar el diagnóstico y tratamiento más precoz, ya que de ello puede depender su tratamiento y pronóstico de supervivencia. Y este es uno de los datos clínicos claros emergentes de este estudio.

Partiendo de la base de una población de riesgo, con infección por H.P.V.-A.R. y en su mayoría (84,1%) con alteración citológica usada como técnica de filtrado, el asumir que iban a presentar lesión de riesgo (H.S.I.L./C.I.N. 2+) es uno de los criterios para realizar este estudio. Esto se constató con un hallazgo en el que el 71,7% de las mujeres portaban una lesión H.S.I.L./C.I.N. 2+, de las cuales 10 eran carcinomas infiltrantes.

A nivel de descripción colposcópica, el 57% de estas colposcopias fueron descritas como presencia de cambios grado 2, es decir, orientativos de lesión de alto grado. El 19,9% de estas colposcopias sospechosas presentaban una lesión L.S.I.L./C.I.N. 1 o menor. Más llamativa es la descripción colposcópica para los cambios grado I, grupo en el que el 63,5% de los resultados patológicos postescisionales fue de C.I.N. 2+. En el caso de plantear una correlación colposcópica con la biopsia, si nos guiáramos solo por la colposcopia para hacer o no un tratamiento escisional, ante unos cambios menores estaríamos omitiendo un 63% de lesiones C.I.N. 2+ con dos casos de infiltración. En cambio, ante unos cambios mayores estaríamos adecuando la técnica en un 81% de los casos de C.I.N. 2+ y encuadrando adecuadamente 8 casos de enfermedad infiltrante. Por tanto, con la subjetividad para la colposcopia descrita en la bibliografía y a la luz de nuestros resultados en nuestro estudio, donde los cambios colposcópicos, sobre todo menores, guardan una escasa correlación con los resultados anatomopatológicos, no parece la estrategia principal de aproximación más adecuada.

Para valorar la intención discriminatoria se realizaba la biopsia dirigida por colposcopia, a pesar de que en nuestro protocolo en el cual todas las mujeres iban a recibir un tratamiento escisional, y valorar si esta mejoraba el rendimiento en el proceso clínico. La comparativa entre estos dos grupos, uno en el que se realizaba la biopsia y otro en el que se realizaba la terapia escisional dirigida por colposcopia, nos aporta implicaciones relevantes para la práctica clínica.

En primer lugar, la discrepancia notable en los resultados entre los dos grupos despierta la preocupación sobre la rentabilidad de las biopsias dirigidas por colposcopia en la precisión ante la severidad de las lesiones. Existe una elevada tasa de falsos negativos en el grupo de biopsias con resultado negativo (28,6% C.I.N. 3 en el resultado final) y 30,3% de C.I.N. 2+ en el resultado histológico final en el grupo de pacientes con resultado biopsia preescisional CIN 1-, y un caso de enfermedad infiltrante. Estos resultados generan una alarma preocupante a nivel asistencial, puesto que, en el caso del carcinoma infiltrante, estamos ante una enfermedad instaurada y en los casos de C.I.N. 3, ante cuadros con elevada probabilidad de evolución hacia histologías más desfavorables. Si nos hubiéramos guiado simplemente por la histología, esto nos hubiera dirigido hacia un infratratamiento de dichas lesiones. Aunque hubieran seguido un seguimiento estrecho, hubiéramos estado ante la pérdida de oportunidad terapéutica. Y esta situación en el supuesto de que las mujeres se adaptaran adecuadamente al protocolo de seguimiento, ya que una de las posibilidades es la pérdida de seguimiento que puede ocurrir en cualquier paciente y en la sociedad actual, porque hasta un 35% de los casos pueden perder su seguimiento por diferentes situaciones (142).

Estos datos han sido observados previamente. Ruan et al. (143) en su estudio describen una consistencia entre la sospecha colposcópica próxima al 59%, con un índice de coeficiente de correlación Kappa de 0.464, obteniendo una sensibilidad para una colposcopia sospechosa ante un caso de H.S.I.L. citológico de 56.3%, una especificidad de 93,8%, un valor predictivo positivo de 77,5% y un valor predictivo negativo de 85%. Sus resultados muestran una capacidad de la colposcopia de infradiagnóstico del 21,7% y un sobrediagnóstico del 19%, resultados coincidentes con los referidos en la bibliografía (144-148) y con nuestros propios datos. Aunque este trabajo tiene la limitación de no comparar histologías definitivas mediante tratamiento escisional, destaca la insuficiencia de la colposcopia para detectar lesiones de alto grado, mostrando una baja sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado.

Como habíamos referido antes, en la revisión del programa nacional sueco de prevención de cáncer de cérvix, se estudiaron más de 80,000 colposcopias, encontrando una precisión del 67% para determinar la capacidad discriminatoria entre epitelio normal y atípico, sin mejorar este dato con facultativos de elevada experiencia.

Esta precisión sí se mejoraba ante hallazgos altamente sospechosos, mejorando el rendimiento al 76% pero su conclusión final es que se debían de realizar, por lo menos, biopsias a todas las mujeres con hallazgos alterados en las pruebas de cribado, ya que encontraban hasta un 14% de resultados C.I.N. 2+ ante una colposcopia normal y ante una colposcopia con cambios grado I sospechosos de lesión de bajo grado, con lo que los colposcopistas estaban infraestimando la lesión que portaban las mujeres (137). En nuestro caso, estos datos concuerdan: cuando la colposcopia fue sospechosa, con cambios grado 2, el resultado anatomopatológico final era de H.S.I.L./C.I.N. 2+ en un 81,1% de los casos, en cambio, cuando la colposcopia era considerada de bajo grado, estábamos infraestimando el 63% de la muestra.

Los datos obtenidos sobre el infradiagnóstico, en los que se evidencia una significativa deficiencia en la precisión diagnóstica de la biopsia guiada por colposcopia (30,3% de los resultados postescisionales en el grupo BIOPSA), son coincidentes con los referidos en la bibliografía. Una correlación exacta no superó el 43-51% de los resultados posteriores (149-153). Estos estudios mostraron que hasta en un 60% de pacientes con citología H.S.I.L. y resultado en biopsia dirigida por colposcopia de C.I.N. 1- mostraban C.I.N. 2+ en la pieza de conización definitiva cuando esta se realizaba de manera inmediata. Si nos hubiéramos guiado plenamente por la biopsia, habríamos dejado de diagnosticar un caso de carcinoma infiltrante y de tratar 33 casos de C.I.N. 2+, lo que supone un 6,6% de infradiagnóstico en lesiones C.I.N. 2+ con la consiguiente pérdida de oportunidad terapéutica. Claramente, en el caso del carcinoma infiltrante, es un error técnico inadmisibles. En el caso de las mujeres con C.I.N. 2 y C.I.N. 3, si se establecieran plazos de control a corto plazo, con control de aclaramiento frente a persistencia lesional, asumiendo que estamos ante una patología preinvasiva, se podrían establecer los mecanismos de control clínico adecuados que nos permitan evitar un proceso infiltrante, discriminándolos de aquellos con regresión espontánea.

La literatura indica que este riesgo de infradiagnóstico se puede reducir aumentando el número de biopsias. Wentzensen et al. en 2015 (154), encontraron una sensibilidad cercana al 65% para la primera biopsia ante un hallazgo colposcópico, pero la sensibilidad se incrementó al 100% cuando se realizaron 4 biopsias.

En nuestro estudio se realizaron una o dos biopsias, con una sensibilidad del 75% para la detección de lesión, con una correlación del 79% de resultado C.I.N. 2+ cuando la biopsia era de C.I.N. 2 y del 90% para C.I.N. 2+ cuando la biopsia era de C.I.N. 3, mientras que el infradiagnóstico rondaba el 30% cuando el número de biopsias realizadas era menor. Sería interesante incrementar las biopsias en las mujeres, sobre todo ante la colposcopia con cambios grado 1 y con resultado en la biopsia de bajo grado en nuestro estudio, especialmente en aquellas con peor pronóstico reflejado en la bibliografía, mayores de 30 años, P.C.R. H.P.V.-A.R.+ 16 o hallazgos colposcópicos grado 2 (154). No obstante, esta estrategia sigue generando una pérdida de oportunidad terapéutica, una mayor incomodidad en la mujer por cada biopsia y un aumento de la ansiedad asociada. Esto puede resultar en una potencial pérdida en el seguimiento, si estas generan rechazo a las pruebas diagnósticas, siendo además una estrategia no coste-efectiva. Por otra parte, a nivel técnico, en el tiempo que se realizan cuatro biopsias cervicales sin anestesia, se podría realizar correctamente una infiltración cervical con anestesia y una terapia escisional, lo que podría resultar menos molesto y más resolutivo. Si esta se realiza de manera conservadora en el volumen de pieza extirpada, no tiene por qué ser más mutilante que la extracción de cuatro fragmentos por biopsias amplias con pinza de sacabocados.

Por tanto, tenemos motivos para generar desconfianza en la rentabilidad de la colposcopia y de la biopsia dirigida en la detección de lesiones H.S.I.L./ C.I.N. 2+, ya que la pérdida de oportunidad puede convertirse en un drama ante un cuadro demostrado con una potencial evolución hacia un carcinoma infiltrante (124).

Ahora bien, los datos obtenidos no solo deben ser vistos desde la única óptica del infradiagnóstico. Debemos valorar el riesgo derivado del sobretratamiento, no solo en el grupo de mujeres con escisión directa, en el que encontramos un 47% de mujeres con resultado L.S.I.L./ C.I.N. 1-, sino también en el del grupo de biopsias, 14,8% (doblando al riesgo de infradiagnóstico), así como una correlación del 68,8% en los resultados C.I.N. 1- preescisional y postescisional. Estos resultados dan visibilidad a un grupo de pacientes que no precisarían un tratamiento escisional actual, datos que se correlacionan adecuadamente con los expuestos por Massad et al. en 2003, estudio realizado hace ya 20 años (155).

En términos netos, si nos guiáramos por la biopsia, habríamos evitado de manera correcta 73 técnicas escisionales, lo que supone un 10,6% de las técnicas escisionales mientras que, guiado simplemente por colposcopia, el sobretratamiento en cambios menores refleja el 37% de las técnicas.

Uno de los factores que podrían ayudarnos en la toma de decisiones basada en nuestros datos es el del tabaquismo. Es conocido el tabaco como factor carcinogénico para el cáncer de cérvix (74) e intermediario en el desarrollo de patología cervical (156), si bien no queda claro dónde interfiere. En nuestros datos, queda patente tanto en la población de estudio en general como en la muestra más numerosa que presentan peores resultados anatomopatológicos, y estos mediados por mayor número de cambios grado 2 en la colposcopia, con adecuada correlación. Si bien es cierto que estos datos no se confirman en el grupo NO BIOPSIA, podemos pensar que es por la menor potencia estadística de este grupo al separar entre fumadoras y no fumadoras. Además, encontramos mayores porcentajes de resultados histológicos C.I.N 2+ comparativamente con la población general en estudio, aportando por tanto el tabaco un plus de precisión diagnóstica y terapéutica, simplemente apoyándonos en la oportunidad de la detección durante la anamnesis que nos ayude en la toma de decisiones, además de ser un factor pronóstico oncogénico demostrado tanto en nuestro campo clínico como en otras áreas. Por tanto, la presencia de tabaquismo activo podría ser un cofactor de ayuda en la toma de decisiones, así como trabajar la erradicación de este factor de riesgo del comportamiento de nuestras mujeres.

Debemos ser cautos ante la aplicación de tratamientos escisionales innecesarios, sobre todo en mujeres jóvenes con deseo genésico, ya que es conocido el riesgo reproductivo y obstétrico futuro de estas técnicas. Si bien es cierto que todas las mujeres fueron sometidas a tratamientos ambulatorios L.L.E.T.Z. con asa de diatermia, los cuales son menos agresivos a nivel obstétrico que la conización clásica con bisturí frío (116). No obstante, tiene otros riesgos inherentes a la técnica, como son la hemorragia postescisional, la infección local con aumento de visitas a urgencias posteriormente, la estenosis cervical con la consiguiente dificultad de drenaje menstrual o la dificultad del seguimiento secundario a una mayor posibilidad de colposcopias insatisfactorias (117).

A nivel pronóstico, nuestros datos reflejan que no solo no existen diferencias de peor pronóstico en el grupo NO BIOPSIA, sino que, al contrario, aquellas mujeres con biopsia preescisional poseen mejores resultados pronósticos a largo plazo en términos de aclaramiento P.C.R. H.P.V. A.R., siendo este el mejor marcador basal de riesgo de cáncer de cérvix presente y futuro. El aclaramiento de la P.C.R. H.P.V. a los 6 meses fue del 65% en el grupo BIOPSIA frente al 50% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0.001$ , y el aclaramiento de la P.C.R. H.P.V. a los 2 años con los datos que disponemos fue del 64,9% en el grupo BIOPSIA frente al 56% en el grupo NO BIOPSIA,  $P < 0.001$ . No encontramos diferencias estadísticamente significativas a nivel de recaída al año (3,7% en el grupo BIOPSIA frente a 6,9% en el grupo NO BIOPSIA, con un valor  $P > 0.1$ ).

Esto podría explicarse debido al conocimiento del caso y de la colposcopia por haber realizado un estudio colposcópico de valoración y con los resultados anatomopatológicos, disponiendo de una mayor convicción terapéutica. No obstante, no disponemos de datos para dar una respuesta definitiva. Sin embargo, estos datos no se correlacionan correctamente con el estado de los márgenes, ya que, aunque hay diferencias entre ambos grupos (a nivel de márgenes afectados, en el grupo NO BIOPSIA encontramos un 25% frente a un 18,7% en el grupo BIOPSIA), estas diferencias se encuentran en el límite de la significación con un valor P de 0.06.

Esta variación en las conductas clínicas y la valoración de sus riesgos, permitiendo un manejo basado en la opinión del facultativo y su subjetividad, alertan sobre la ausencia de criterios unificados y protocolos asistenciales en nuestros centros para el manejo de los cuadros de infección cervical por H.P.V.-A.R. Esta inconsistencia hace que en el manejo haya una amplia variabilidad tanto en nuestros datos como en la bibliografía revisada. Esto contribuye tanto al infratratamiento como al sobretatamiento, valorado por el juicio clínico del facultativo responsable (124). El trabajo realizado por Lycke et al. pone de relieve esta subjetividad. En su estudio, se explora la concordancia de cuatro colposcopistas ante imágenes colposcópicas. En sus resultados, ante imágenes sospechosas de alto grado, existía una correlación histológica en el 82%, pero no existía concordancia en el lugar de obtención de la biopsia, por eso, su conclusión refuerza la necesidad de aumentar el número de biopsias (157).

Este escenario clínico no es ni será estático, ya que la complejidad en el manejo de estos casos se verá modificada por los cambios epidemiológicos de un mundo cambiante, globalizado y bajo el influjo de la vacunación. Este hecho hará que los datos poblacionales de infección por H.P.V.-A.R. y su patología derivada cambien en sus repercusiones sanitarias y asistenciales. Este hito marcará la aparición de nuevas cuestiones, como son la adecuación de los protocolos de cribado a poblaciones vacunadas y no totalmente vacunadas, el manejo ante la infección por genotipos de H.P.V.-A.R. no presentes en las vacunas actuales o la presencia de lesiones por H.P.V. -A.R. por genotipos presentes en la vacunación y su potencial evolución hacia carcinoma de cérvix (158).

Este estudio presenta limitaciones sustanciales, principalmente por no categorizar por estado de vacunación previo al estudio. Se conoce el efecto preventivo sobre el riesgo de lesión de alto grado y de cáncer de cérvix de la vacunación (159), independientemente del número de dosis vacunales, así como del tipo de vacuna (bivalente, tetravalente o nonavalente). Por otro lado, tampoco estratificamos por edad ni hallazgos citológicos. En la colposcopia, no describimos ni el tamaño ni la afectación de cuadrantes ni el tiempo entre biopsia y escisión, que son factores que pueden relacionarse con un aclaramiento de lesiones, lo que nos podría llevar a un comportamiento más conservador y justificar los resultados en sobretratamiento ante una lesión de alto grado (121, 160).

No obstante, a la luz de nuestros datos, no debemos bajar la guardia. El cáncer de cérvix existe y está presente en nuestro medio, incluso en mujeres asintomáticas dentro de la edad de programas de cribado, aún más en un mundo globalizado. A pesar de disponer de programas de vacunación y cribado activos, estos circuitos son mejorables, tanto desde el acceso a ellos como en el manejo ante la alteración de la prueba de cribado hasta el circuito terapéutico de la paciente en la consulta de patología cervical. Una vez obtenidos resultados alterados del programa de cribado, debemos ser críticos con nuestra capacidad de detección de lesiones solo por colposcopia. Debemos reunir todos los datos disponibles que conformen el cuadro, encuadrar a la mujer en su riesgo de presentar lesión y en su pronóstico vital, tanto oncológico como reproductivo. Ante la duda, debemos orientarnos en las guías clínicas basadas en la evidencia actual y en un correcto consenso con la paciente y, como demuestran nuestros datos y apoyados por la bibliografía (161), aventurarnos a realizar una terapéutica escisional local L.L.E.T.Z., evitando el infradiagnóstico.

No obstante, debemos ser conservadores en el tamaño de la lesión extirpada para evitar el riesgo de complicaciones y efectos secundarios de estas técnicas. Por otro lado, también sería beneficioso disponer y aplicar estrategias que nos ayuden a categorizar mejor las lesiones de bajo grado en el contexto C.I.N. 2+, por ejemplo, desarrollando marcadores de regresión, así como aquellos casos con lesión de bajo grado que tengan un pronóstico demostrable en sentido progresivo, todo ello dentro de marcos de investigación ante la ausencia de evidencia científica actual. Todo ello, en un escenario cambiante ante un panorama epidemiológico donde la vacunación ha irrumpido de manera totalmente demostrada y las cohortes de mujeres con tasas de vacunación, que a nivel poblacional son superiores al 80% en países desarrollados, están ya llegando a edades de cribado, donde tendremos que ser aún más vigilantes para evitar la dicotomía entre infradiagnóstico y sobretratamiento.

## 16 Conclusiones

1. La práctica de una biopsia dirigida por colposcopia hubiera evitado el sobretratamiento en un número significativo de mujeres.

2. En relación con la conclusión precedente, la práctica de una biopsia dirigida por colposcopia no hubiera detectado en nuestra serie un número significativo de C.I.N. 3, y lo que es mucho peor, un caso de cáncer invasor.

3. A la vista de los resultados anteriores, y considerando que la finalidad de las campañas de cribado es la disminución de la mortalidad por el cáncer en cuestión, parece más adecuada a dicho fin la estrategia sumamente agresiva conocida como *“screen and treat”*.

4. Es imprescindible explorar nuevas vías, que permitan disminuir el sobretratamiento asociado a la estrategia *“screen and treat”*, sin pagar el alto precio que suponen los falsos negativos asociados al protocolo clásico de biopsia dirigida por colposcopia, que se ha mostrado insatisfactorio.

5. En el grupo de mujeres fumadoras, los hallazgos clínicos e histológicos fueron significativamente peores que en el grupo de mujeres no fumadoras, confirmando los datos de otros trabajos previos.

## 17 Bibliografía

- 1 Scotto J., Bailar J.C. 3rd. Rigoni-Stern and medical statistics. A nineteenth- century approach to cancer research. *J. Hist. Med. Allied. Sci.* 1969 Jan.;24(1):65-75.
- 2 GAGNON F. Contribution to the study of the etiology and prevention of cancer of the cervix of the uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1950 Sep.; 60(3):516-22.
- 3 Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York,. Lippincott-Raven Publishers, 2013.
- 4 Frazier I.H. Chapter 21: Human Papillomaviruses. IN. Artensen AW, ed. *Vaccines: A Biography.* New York, Ny; Springer, 2010.
- 5 GLATTHAARE. Studien über die Morphogenese des Plattenepithelkarzinoms der Portio vaginalis uteri [Studies on the morphogenesis of pavement-epithelium carcinoma of the portio]. *Schweiz Z. Pathol. Bakteriologie.* 1950;13:4-84.
- 6 Wright J.R. Jr. Cytopathology: why did it take so long to thrive? *Diagn. Cytopathol.* 2015 Mar; 43 (3): 257-63.
- 7 Swailes AL, Hossler CE, Kesterson JP. Pathway to the Papanicolaou smear: The development of cervical cytology in twentieth-century America and implications in the present day. *Gynecol Oncol.* 2019 Jul;154(1):3-7.
- 8 AYRE JE. Selective cytology smear for diagnosis of cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1947 Apr; 53 (4): 609-17. doi: 10.1016/0002-9378 (47) 90278-0.
- 9 Schiller W. Early diagnosis of carcinoma of the cervix. *Surg Gyn and Obs.* 1933.; 56: 210-22. Graves WD. Detection of the clinically latent cancer of the cervix. *Surg Gtn and Obs.* 1933;56: 317-22.

- 10 Graves WD. Detection of the clinically latent cancer of the cervix. *Surg Gtn and Obs.* 1933;56: 317-22.
- 11 Emmert F. The recognition of cancer of the uterus in its earliest stages. *JAMA.* 1931; 97: 1684.
- 12 Torres JE, Riopelle MA. History of colposcopy in the United States. Chronology of colposcopy development worldwide. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993 Mar; 20 (1): 1-12.
- 13 Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 Jun;80(12):3812-5.
- 14 The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* 1989 Aug 18;262(7):931-4.
- 15 Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Oct;11(4):223-39.
- 16 Reich O, Pickel H. 200 years of diagnosis and treatment of cervical precancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Dec;255:165-171.
- 17 Crisp WE. Cryosurgical treatment of neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 1972 Apr; 39 (4): 495-9.
- 18 Wright VC, Davies E, Riopelle MA. Laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia: principles and results. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Jan 15;145(2):181-4.
- 19 Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Sep;96(9):1054-60.
- 20 KOSS LG, DURFEE GR. Cytological changes preceding the appearance of in situ carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1955 Mar-Apr;8(2):295-301.
- 21 Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 Jun;80(12):3812-5.

- 22 Dallas PB, Flanagan JL, Nightingale BN, Morris BJ. Polymerase chain reaction for fast, nonradioactive detection of high- and low-risk papillomavirus types in routine cervical specimens and in biopsies. *J Med Virol.* 1989 Feb;27(2):105-11.
- 23 Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM. An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol.* 1992 Sep;80(3 Pt 1):389-95.
- 24 Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Feb 21;93(4):293-9.
- 25 Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, Ferris DG, Ferenczy AS, Villa LL. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25(2 Suppl):S65-81, quiz S82.
- 26 Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D. R., and Schiller, J. T. (1992) Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 12180-12184
- 27 Frazer IH. The HPV Vaccine Story. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2019 May 29;2(3):210-212.
- 28 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21;347(21):1645-51.
- 29 Bosch F.X. Prefacio. En Alba A. La infección por VPH. 3º ed. Bypass. 2012; 9-10.
- 30 Mikos T, Gordts S, Grimbizis GF. Current knowledge about the management of congenital cervical malformations: a literature review. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):723-732.
- 31 Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: WoltersKluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- 32 Hendrickson MR, Atkins KA, Kempson RL. Uterus and fallopian tubes. In: Mills SM, de. *Histology for pathologists* (3rd ed.) Philadelphia-New York, Lippincott- Raven Publishers, 2007:1011-3.
- 33 Baggish MS., Karra MM. Atlas of Pelvic anatomy and Gynecologic surgery. (5th ed.).Philadelphia. Elsevier. 2020.

- 34 Disaia, P., Creasman W., Manell R., McMeekin, S. Mutch, D. *Clinical Gynecologic Oncology* (9th ed.). Philadelphia. Elsevier. 2017.
- 35 Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166–72.
- 36 Konishi I, Fujii S, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer.* 1991;68:1340–1350.
- 37 Richards A, Dalrymple C. Abnormal cervicovaginal cytology, unsatisfactory colposcopy and the use of vaginal estrogen cream: an observational study of clinical outcomes for women in low estrogen states. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Mar;41(3):440-4.
- 38 Malpica A., Deavers MT., Euscher E. *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus* 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010
- 39 Wright TC. Ronnett BM, Ferenczy A. Bening diseases of the cervix. In: Blaustein's *Pathology of the female genital tract* (6th ed.). New York, Ny: Springer-Verlag, 2011.
- 40 Ferry JA, Scully RE. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:1100–1111
- 41 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. .Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-19
- 42 Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):177-185.
- 43 Pérez C. Estructura y función de los genes virales y terminología empleada. En Alba A. *La infección por VPH.* 3º ed Bypass; 2012: 11-18.
- 44 Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. Elsevier. 2013; 445:224-231.
- 45 Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005 Jun 20;337(1):76-84.

- 46 Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, Desalle R, Befano B, Yu K, Safaeian M, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Solomon D, Castle PE, Burk RD. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer Res.* 2010 Apr 15;70(8):3159-69.
- 47 Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):518-27.
- 48 Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS.* 2010 Jun;118(6-7):422-49.
- 49 Werness BA, Levine AJ, Howley PM: Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990, 248: 76-79 7. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E: The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989, 243:934-937.7
- 50 Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol.* 1998 Dec;153(6):1741-8.
- 51 Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;47:2-13.
- 52 Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Feb;10(2):101-6
- 53 Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol.* 2009 Mar;19(2):97-113.
- 54 Dillon S, Sasagawa T, Crawford A, et al. Resolution of cervical dysplasia is associated with T-cell proliferative responses to human papillomavirus type 16 E2. *J General Virology* 2007 Mar;88 (Pt 3): 803e13.
- 55 Hall PA, Coates PJ. Assessment of cell proliferation in pathology--what next? *Histopathology.* 1995 Feb;26(3):105-12.

- 56 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.,; ICD-11; World Health Organization, 2019
- 57 Wrigth TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous Lesion of they the cervix. In: Kurman RJ, ed. New York: Springer-Verlag, 1994.
- 58 Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. in. Somer Sc, de Pathology annual. New York: Appleton-Centyury-Crofts, 1973.
- 59 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. 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 Oct;136(10):1266-97.
- 60 Kimura M, Matsumoto T, Morizane T, Sonoue H, Ogishima D, Kinoshita K. Histopathological study of the spreading neoplastic cells in cervical glands and surface epithelia in cervical intra-epithelial neoplasia and microinvasive squamous cell carcinoma: Ki-67 immunostaining is a useful marker for pathological diagnosis from the gland involvement site. Pathol Int. 2006 Aug;56(8):428-33.
- 61 Ostor AG, Duncan A, Quinn M, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. Gynecol Oncol. 2000;79:207-210.
- 62 McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. Pathology. 2007;39:97-111.
- 63 Farghaly S. Uterine Cervical Cancer Clinical and Therapeutic Perspectives. Switzerland: Springer; 2019.
- 64 Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010;202:1789-1799.
- 65 National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. Bethesda: National Cancer Institute; 2020.

- 66 Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018 Feb;42(2):214-226.
- 67 Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:667-672.
- 68 Fernandes A, Viveros- Carreño D, Hoegl J, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32:1-7.
- 69 WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. In: WHO classification of tumours: female genital tumours. 5 edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020: 631.
- 70 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 885-91.
- 71 Gilham C, Sargent A, Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort. *BJOG* 2020;127:58-68.
- 72 Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Nov;28(11):1816-1824.
- 73 Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001;184(6):682-90.
- 74 Gera Nagelhout, Renée Mf Ebisch, Olga Van Der Hel, Gert-Jan Meerkerk, Tessa Magnée, Thomas De Bruijn & Barbara Van Straaten (2021): Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis, *Expert Review of Anticancer Therapy*.
- 75 Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):59-67.

- 76 Dugué PA, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lynge E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E711-9.
- 77 Bosch FX, De Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer [Review]. *Dis Markers*. 2007;23 (4):213-227
- 78 Asthana S, Busa V, Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Apr;247:163-175.
- 79 Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, Papp JR, Black CM, Unger ER (2005) Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 162:668-675
- 80 Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, Nicosia R, Chiarini F, Antonelli G, Degener AM (2009) Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis* 9:16
- 81 Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJLM., Van den Brule AJC, Franceschi S, Ashley R, International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group (2002).
- 82 Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1604-1613.
- 83 Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3262-73.
- 84 Denny L. Control of cancer of the cervix in low- and middle-income countries. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 728-33.
- 85 Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16- 26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 390: 2143-59.
- 86 Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011; 22: 2675-2686.

- 87 Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide]. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3): e191-e203.
- 88 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5.
- 89 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
- 90 De Sanjosé S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore L, Torne A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population. Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 140:234-40.
- 91 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.
- 92 GUÍA DE CRIBADO DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO EN ESPAÑA, 2014, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Pags: 12-15. ISBN: 978-84-608-3655-1
- 93 Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wisner AL, Perkins RB, Guido RS, Wentzensen N, Schiffman M. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):90-101.
- 94 Jokin de Irala Estévez, Miguel Ángel Martínez González, María Seguí Gómez. *Epidemiología Aplicada*. 1ª Ed. Ariel Ciencias Médicas. 2004. ISBN: 84-344-3714-7
- 95 J. S. Mausner and A. K. Bahn, "Epidemiology—An Introductory Text," 2nd Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1985.
- 96 WHO. Screening programmes: a short guide Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm World Health Organization. 2020. ISBN 978 92 890 5478 2
- 97 Teresa Cerdá Mota, Nieves Ascunce Elizaga. *IMPLANTACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROGRAMAS POBLACIONALES DE CRIBADO*. 3a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. EMISA.2006. ISBN: 84-689-5779-8)

- 99 Raut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *Cal West Med.* 1943 Aug;59(3):121-2.
- 100 Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2671-2678.
- 101 Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(1):3-9.
- 102 Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jul;10(7):672-82.
- 103 Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587.
- 104 Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1754. Published 2008 Oct 13.
- AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.
- 105 Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, Lee M, Gentile L, Gondara L, Elwood-Martin R, Peacock S, Stuart G, Franco EL, Coldman AJ. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer.* 2017 Jan 15;140(3):440-448.
- 106 Lynge E, Törnberg S, Von Karsa L, Segnan N, Van Delden JJM. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer.* 2012;48(5):743-8.

- 107 Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, Kupets R, Smith R, Arrossi S, Bendahhou K, Canfell K, Chirenje ZM, Chung MH, Del Pino M, de Sanjosé S, Elfström M, Franco EL, Hamashima C, Hamers FF, Herrington CS, Murillo R, Sangrajrang S, Sankaranarayanan R, Saraiya M, Schiffman M, Zhao F, Arbyn M, Prendiville W, Indave Ruiz BI, Mosquera-Metcalf I, Lauby-Secretan B. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1908-1918.
- 108 Sellors JW and Sankaranarayanan R. Preparación de la solución de ácido acético al 5%, la yodoyodurada de Lugol y la de Monsel. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. 2003: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer.
- 109 Redman CWE, Kesic V, Cruickshank ME, Gultekin M, Carcopino X, Castro Sanchez M, Grigore M, Jakobsson M, Kupperts V, Pedro A, Reich O, Leeson S, Tabuica U, Zodzika J, Ciavattini A, Jach R, Katsyuba M, Koiss R, Martin-Hirsch P, Tjalma WA, Nieminen P; European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC) and the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO). European consensus statement on essential colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan; 256:57-62.
- 110 Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):166-72.
- 111 Zhang B, Hong S, Zhang G, Rong F. Clinical application of the 2011 IFCPC colposcope terminology. *BMC Womens Health*. 2021 Jun 24;21(1):257.
- 112 Carcopino X, Mancini J, Charpin C, Grisot C, Maycock JA, Houvenaeghel G, Agostini A, Boubli L, Prendiville W. Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: results of joint cohort studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1087-94.
- 113 AEPCC-Guía: COLPOSCOPIA. ESTÁNDARES DE CALIDAD. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Andía D., Castro M., de la Fuente J., Hernández J.J., López J.A., Martínez J.C, Medina N., Quílez J.C, Ramírez M., Ramón y Cajal J.M. Publicaciones AEPCC. 2018; pp: 1-80. ISBN 978-84-09- 06631-5.
- 114 Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655.

- 115 Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):869–878.
- 116 D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, Zullo F. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018 Oct-Dec;7(4):145–151.
- 117 Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PPL, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Rev.*
- 118 Murdoch J, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1992;99(12):990–3.
- 119 Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665–79.
- 120 Ryu A, Nam K, Chung S, Kim J, Lee H, Koh E, et al. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2010;21:87–92.
- 121 Munmany M, Marimon L, Cardona M, Nonell R, Juiz M, Astudillo R, Ordi J, Torn e A, del Pino M. Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen. *BJOG* 2016.
- 122 Swift BE, Wang L, Jembere N, Kupets R. Risk of Recurrence After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 and Adenocarcinoma In Situ of the Cervix: Recurrence of CIN 3 and AIS of Cervix. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Jul;24(3):252–258.
- 123 Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2020 Sep 22;38(41):6402–6409.
- 124 WHO. *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020; 56p.

- 125 Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
- 126 Benedet JL. Progress in gynecologic cancer detection and treatment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Jul;70(1):135-47.
- 127 Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2022.
- 128 REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. *Clin Transl Oncol.* DOI 10.1007/s12094-016-1607-9.
- 129 «BOE» núm.101, de 27 de abril de 2019, páginas 43018 a 43028. BOE-A-2019- 6277.<https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480>.
- 130 OECD/European Union (2022), *Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle*, OECD Publishing, Paris.
- 131 Disponible en: <https://saludcantabria.es/uploads/PROTOCOLO%20CANCER%20CUELLO%20DE%20UTERO%202015.pdf>
- 132 Bennett KF, Waller J, Chorley AJ, Ferrer RA, Haddrell JB, Marlow LA. Barriers to cervical screening and interest in self-sampling among women who actively decline screening. *J Med Screen.* 2018 Dec;25(4):211-217.
- 133 Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynecologic cytology: a review. *Cancer.* 2002 Aug 25;96(4):210-7.
- 134 Costa S, Nuzzo MD, Rubino A, et al. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. *Gynecol Oncol* 2003;90:57-63
- 135 Ren H, Jia M, Zhao S, Li H, Fan S. Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2022 Feb;35(2):284-292.
- 136 Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, et al. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol* 2007;110:833-40.
- 137 Alfonzo E, Zhang C, Daneshpip F, Strander B. Accuracy of colposcopy in the Swedish screening program. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 May;102(5):549-555.

- 138 Clark JL, Lu D, Kalir T, Liu Y. Overdiagnosis of HSIL on cervical biopsy: errors in p16 immunohistochemistry implementation. *Hum Pathol*. 2016 Sep;55:51-6.
- 139 Zhang J, Lu CX. Spontaneous Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2: A Meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(6):562-567.
- 140 Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A
- 141 Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2021 Jul 1;25(3):221-231.
- 142 Chen C, Xu Y, Huang W, Du Y, Hu C. Natural history of histologically confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Aug 20;11(8):e048055.
- 143 Elit L, Krzyzanowska M, Saskin R, Barbera L, Razzaq A, Lofters A, Yeritsyan N, Bierman A. Sociodemographic factors associated with cervical cancer screening and follow-up of abnormal results. *Can Fam Physician*. 2012 Jan;58(1):e22-31.
- 144 Ruan Y, Liu M, Guo J, Zhao J, Niu S, Li F. Evaluation of the accuracy of colposcopy in detecting high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec;302(6):1529-1538.
- 145 Akhter S, Bari A, Hayat Z (2015) Variability study between pap smear, colposcopy and cervical histopathology findings. *J Pak Med Assoc* 65:1295-1299
- 146 Ghosh I, Mittal S, Banerjee D, Singh P, Dasgupta S, Chatterjee S et al (2014) Study of accuracy of colposcopy in VIA and HPV detection-based cervical cancer screening program. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 54:570-575.
- 147 Ding Z, Li Y, Chen A, Song M, Zhang Y (2016) Punch biopsy guided by both colposcopy and HR-HPV status is more efficient for identification of immediate high-grade squamous intraepithelial lesion or worse among HPV-infected women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 207:32-36.
- 148 Rema P, Mathew A, Thomas S (2019) Performance of colposcopic scoring by modified International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy terminology for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia in a low-resource setting. *South Asian J Cancer*. Medknow 8:218 .

- 150 Fan A, Wang C, Zhang L, Yan Y, Han C, Xue F (2018) Diagnostic value of the 2011 international federation for cervical pathology and colposcopy terminology in predicting cervical lesions. *Oncotarget* 9:9166–9176.
- 151 Zuchna C, Hager M, Tringler B, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:321.e1-6.
- 152 Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse-Davies J. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:811-6.
- 153 Bonardi R, Cecchini S, Grazzini G, Ciatto S. Loop electrosurgical excision procedure of the transformation zone and colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical lesions. *Obstet Gynecol* 1992;80:1020-2.
- 154 Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol.* 1996;60:400-3.
- 155 Barker B, Garcia F, Lozevski J, Warner J, Hatch K. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol.*2001;82:22-6.
- 156 Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol* 2015;33:83–9.
- 157 Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3):424-8
- 158 Collins S, Rollason TP, Young LS, et al. : Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer* 46:405-411, 2010
- 159 Lycke, Kathrine Dyhr MD1,2,3; Kalpathy-Cramer, Jayashree PhD4; Jeronimo, Jose MD5; de Sanjose, Silvia PhD5,6; Egemen, Didem PhD5; del Pino, Marta MD7,8,9; Marcus, Jenna MD10; Schiffman, Mark MD5; Hammer, Anne PhD1,2,3. Agreement on Lesion Presence and Location at Colposcopy. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 28(1);p 37-42, January 2024.
- 160 Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AT. Cervical cancer screening: past, present and future. *Sexual Medicine Reviews* 2019; 8:28-37

- 161 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al, HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- 162 Zhang L, Li Q, Zhao M, Jia L, Zhang Y. Discrepancies between biopsy-based and excision-based grading of cervical intraepithelial neoplasia: the important role of time between excision and biopsy. *Int J Gynecol Pathol*. 2015 May;34(3):221-7.
- 163 Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, van der Pluijm-Schouten HW, Melcher WJG, van den Acker PAJ, Massuguer LFAG, Bekkers RLM. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123(1):59-66.

## 18 Anexo I: Referencias a las ilustraciones.

Ilustración 1: Primer espéculo descubierto, en las ruinas de Pompeya. Fuente. Internet: <http://tomascabacas.com/historia-del-especulo-vaginal/> .

Ilustración 2: Espéculo de Recamier, considerado como el inicio del especulo actual. Fuente de imagen: Internet. Referencial bibliográfica: Renner C. A propos du spéculum d&#39;etain de Récamier [The matrix speculum of Récamier]. *Hist Sci Med.* 2006 Oct- Dec;40(4):345-50. French.

Ilustración 3: Espéculo de plástico usado en la actualidad. Fuente: Archivo propio.

Ilustración 4: George Papanicolau. Fuente: Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustraciones 5 y 6: Esquemas gráficos ilustrativos originales de los estudios de George Papanicolau. Fuente: Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 7. Espátula de Ayre usado para realizar extensiones exfoliativas en las muestras cervicales. Fuente: Archivo propio.

Ilustración 8a. Hans Hinselmann. Considerado el padre de la colposcopia. Fuente: Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 8b: Esquema ilustrativo de los hallazgos colposcópicos originales de Hans Hinselmann. Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 9: Colposcopio original de Hinselmann. Fuente: Internet: <https://colposcopy.wix-site.com/actiniccolposcopy/history-of-colposcopy> .

Ilustración 10: Walter Schiller, inventor del Test con solución de Lugol que lleva su nombre. Fuente: Internet: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2013/tgi139j.pdf>

Ilustración 11: Jean Lugol, inventor de la solución yodada que lleva su nombre. Fuente: Internet: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2013/tgi139j.pdf> .

Ilustración 12: Esquema ilustrativo de los hallazgos del cérvix uterino al realizar el testo con solución yodada de Lugol. Fuente: Internet: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2013/tgi139j.pdf> .

Ilustración 13: Hallazgos colposcópicos normales pre y post realización del test de Schiller. Fuente: Archivo propio.

Ilustración 14: Harold zur Hausen. Descubridor del VPH como agente causal del cáncer de cérvix más frecuente, hallazgo que le hizo valedor del Premio nobel de medicina en 2008. Fuente: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/facts/>.

Ilustración 15: Ian Frazer, considerado como el padre de la vacunación del VPH. Fuente: Internet: <https://ipvsoc.org/member/ian-frazer/> .

Ilustración 16: Embriogénesis del tracto genital inferior femenino. El cervix uterino tiene un origen mixto, tanto desde los conductos paramesonefricos o de Wolff, como del seno urogenital. Fuente: Speroff, L., & Fritz, M. A. (Eds.). (2005). Development of the Müllerian System. In Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility (7th ed., pp. 113–115). Lippincott Williams & Wilkins.

Ilustración 17: Anatomía pélvica. útero en anteversión, limitado ventralmente por la vejiga urinaria, posteriormente por el recto, inferiormente por la vagina comunicado por el cervix uterino. Fuente: Drake R., Wayne Vogl A., Mitchell A. Gray's Basic Anatomy 3rd. Ed. Philadelphia. Elsevier ISBN: 9780323834438. 2012.

Ilustración 18: Epitelio escamoso maduro exocervical normal. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 19: Epitelio cilíndrico normal del canal endocervical. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010

Ilustración 20 A: Zona de transformación macroscópica normal. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 20 B: Zona de transformación normal. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 21: Metaplasia escamosa inmadura. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 22: Genoma del VPH. Fuente: Mayeaux, Jr. E., Cox Jr. T. Colposcopia Texto y atlas (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 23: Mecanismos inmunogénicos de contención del VPH. Fuente: Doorbar J. Host control of human papillomavirus infection and disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Feb;47:27-41.

Ilustración 24: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado tipo CIN I. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 25: Lesión escamosa intraepitelial tipo CIN II. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 26: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado tipo CIN III. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus*. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 27: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado con afectación intraglandular Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus*. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 28: Adenocarcinoma in situ de cervix de tipo usual. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus*. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 29 A: Carcinoma infiltrante escamoso de cérvix. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus*. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 29 B: Adenocarcinoma infiltrante de cérvix. Fuente: Malpica A., Deavers MT., Euscher E. *Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus*. 1st Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

Ilustración 30 A: Incidencia de cáncer de cérvix estimada en el mundo en el año 2018. Fuente: Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide*]. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3):e191-e203.

Ilustración 30 B: Mortalidad estimada asociada al cáncer de cérvix en el mundo en el año 2018. Fuente: Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide*]. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3): e191-e203.

Ilustración 31: Carga de enfermedad estimada atribuible al VPH en España. Fuente: guía de cribado del cáncer de cuello en España. 2014. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia ISBN: 978-84-608-3655-1.

Ilustración 32: Imagen exploratoria macroscópicamente normal de un cérvix. Fuente. Archivo propio.

Ilustración 33: Imagen colposcópica normal tras aplicación de ácido acético al 3%. Fuente: Archivo propio.

Ilustración 34: Imagen colposcópica de cambio grado I en forma de epitelio acetoblanco delgado, punteado vascular fino y borde geográfico irregular y su complementario tras la realización del test de Schiller. Fuente: Mayeaux, Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 35: Imagen colposcópica de cambio grado II en forma de epitelio acetoblanco grueso con signo del borde interno. Fuente: Mayeaux, Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 36: Cambio colposcópico con sospecha de infiltración. Fuente: Mayeaux, Jr. Ej., Cox Jr. T. *Colposcopia Texto y atlas* (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 37: Cambio colposcópico tipo miscelánea, concordante macroscópicamente con un condiloma. Fuente: Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. Colposcopia Texto y atlas (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 38: Conización con bisturí frío y hemostasia por cauterización. Fuente: Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. Colposcopia Texto y atlas (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers, 2013.

Ilustración 39: Tratamiento escisional con asa de diatermia. Fuente: Mayeaux,Jr. Ej., Cox Jr. T. Colposcopia Texto y atlas (3rd ed.). Philadelphia-New York. Lippincott- Raven Publishers, 2013.

## 19 Anexo II: Tablas de resultados.

A) TABLA 1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO:

<b>Variable</b>	<b>Población total (N=820)</b>	<b>Grupo No Biopsia (N=137)</b>	<b>Grupo Biopsia (N=683)</b>	<b>Valor P Biopsia vs. no Biopsia</b>
<b>Edad (años)</b>	42,76 (±11)	47,41 (±11,9)	41,43 (±10,7)	P<0,001
<b>Gestaciones</b>	1,58 (±1,5)	1,81 (±1,4)	1,53 (±1,5)	P>0,05 y <0,1; P=0,06
<b>Abortos</b>	0,50 (±0,84)	0,50 (±0,7)	0,50 (±0,8)	P>0,1
<b>Partos vaginales</b>	1,25 (±1,2)	1,25 (±1,2)	0,97 (±1,0)	P>0,1
<b>Cesáreas</b>	0,15 (±0,4)	0,20 (±0,5)	0,14 (±0,5)	P>0,1
<b>Fumadoras</b>	39,0%	34,3%	40,1%	P>0,1

B) TABLA 2. ANÁLISIS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

<b>Variable</b>	<b>Población total (N=820)</b>	<b>Grupo No Biopsia (N=137)</b>	<b>Grupo Biopsia (N=683)</b>	<b>Valor P Biopsia vs. no Biopsia</b>
<b>Genotipo H.P.V. 16/18</b>	55,7%	54,3%	55,8%	P>0,1
<b>Genotipo H.P.V. NO 16/18</b>	44,3%	45,7%	44,2%	P>0,1
<b>P.C.R.-H.P.V.-AR + sin Triage</b>	15,8 %	27,7%	13,5%	P<0,05
<b>P.C.R.-H.P.V.-AR + con Triage</b>	84,2%	72,3%	86,5%	P<0,05
<b>A.S.C.U.S.</b>	11,4%	16,1%	10,5%	P<0,05
<b>L.S.I.L.</b>	19,1%	12,3%	20,5%	P<0,05
<b>H.S.I.L.</b>	50,8%	40,8%	52,8%	P<0,05
<b>A.G.C.</b>	2,8%	3,1%	2,7%	P>0,1
<b>Colposcopia Cambios grado I</b>	42,9%	39,0%	43,5%	P>0,1
<b>Colposcopia Cambios grado II</b>	57,1%	61,0%	56,5%	P>0,1

C) TABLA 3. CORRELACIÓN PRE Y POSTESCISIONAL:

<b>Biopsia Preescisional</b>	<b>Biopsia postescisional</b>
<p>Negativa (n=15)</p>	<p>Negativa: 0 % C.I.N. 1-: 71,4 % C.I.N. 2+: 28,6 % C.I.N. 2: 0 % C.I.N. 3+: 28,6 % C.I.N.3: 28,6 % Infiltrante: 0 %</p>
<p>Biopsia no valorable previa (n= 31)</p>	<p>Negativa: 0% C.I.N. 1-: 63,3 % C.I.N. 2+: 36,7 % C.I.N. 2: 20,0% C.I.N. 3+:16,7% C.I.N.3: 16, 7 % Infiltrante: 0 %</p>
<p>C.I.N. 1 (N=91)</p>	<p>Negativa: 0% C.I.N. 1-: 68,2 % C.I.N. 2+: 31,8 % C.I.N. 2: 16,5 % C.I.N. 3+:15.3 % C.I.N.3: 14,3 % Infiltrante: 1 %</p>
<p>C.I.N. 2 (N=245)</p>	<p>Negativa: 0% C.I.N. 1-: 21,0% C.I.N. 2+: 79,0% C.I.N. 2: 43,0% C.I.N. 3+:36,0% C.I.N.3: 36,0% Infiltrante:0 %</p>
<p>C.I.N. 3 (N= 301)</p>	<p>Negativa: 0% C.I.N. 1-: 9,7 % C.I.N. 2+: 90,3% C.I.N. 2: 14,4 % C.I.N. 3+: 75,9 % C.I.N.3: 73,6 % Infiltrante: 2,3 %</p>

D) TABLA 4. ANÁLISIS DEL PROCESO TERAPÉUTICO:

<b>Variable</b>	<b>Población total (N=820)</b>	<b>Grupo No Biopsia (N=137)</b>	<b>Grupo Biopsia (N=683)</b>	<b>Valor P Biopsia vs. no Biopsia</b>
Volumen pieza escindida	4,6 cm <sup>3</sup> (±18,4)	3,0 cm <sup>3</sup> (±3,0)	4,8 cm <sup>3</sup> (±20)	P>0,1
Escisión en una etapa	42,5%	34,8%	44,0%	P<0.05
A.P. C.I.N. 1-	28,3%	43,8%	25,4%	P<0,001
A.P. C.I.N. 2	24,0%	19,7%	25,0%	P>0,1
A. P. C.I.N. 2+.	70,7%	56,2%	74,1%	P<0.001
A.P. C.I.N. 3	46,4%	35%	48,4%	P<0,01
A.P. C.I.N. 3+	47,8%	36,5%	49,0%	P=0.05
A.P. Infiltrante	1,3%	1,5%	1,3%	P>0,1
Márgenes negativos	80,3%	75,0%	82,3%	P<0.1 y >0.05, P=0.06
Correlación cambio grado I y C.I.N. 1-	36,5%	51,3%	34,6%	P<0.05
Correlación cambio grado II y C.I.N. 2+	81,7%	73,0%	82,4%	P<0.1 y >0.05, P=0.06
Correlación H.P.V. 16/18 y C.I.N. 2+	60,3 %	58,1%	60,6%	P<0.001
Correlación H.P.V. no 16/18 y C.I.N. 2+	39,7%	41.9%	39,4%	P> 0.1
Hemorragia post escisional	7,2%	9,0%	6,9%	P> 0.1

E) TABLA 5. ANÁLISIS PRONÓSTICO:

<b>Variable</b>	<b>Población total (N=820)</b>	<b>Grupo No Biopsia (N=137)</b>	<b>Grupo Biopsia (N=683)</b>	<b>Valor P Biopsia vs. no Biopsia</b>
P.C.R. negativa primera visita posterior	62,7%	50,0%	65,0%	P<0.001
Persistencia genotipo	19,3%	33,0%	16,4%	P<0.001
Diferente genotipo primera visita	18,0%	17,0%	18,2%	P>0.1
Recaída al año	4,3%	6,9%	3,7%	P>0.1
P.C.R negativa a 2 años	63,2%	56,0%	64,9%	P<0.001
Persistencia genotipo a 2 años	14,3%	26,0%	11,4%	P<0.001
Diferente genotipo a 2 años	22,5%	17,0%	23,7%	P>0.1

## F) SUBANÁLISIS TABAQUISMO:

E. 1. Tabla 6: Variables de interés en los que el tabaco se considera relevante.

<b>Población de estudio</b>	<b>Fumadoras: (n=321)</b>	<b>No fumadoras: (n=499)</b>	<b>Valor P</b>
Cambios colposcópico grado II	63,9%	53,3%	P<0,05
Resultados C.I.N. 2+ postescisional	75,4%	64,8%	P<0,05
Márgenes libres	77,4%	82%	P<0,1 y > 0,05; P=0,09
Aclaramiento viral 1ª visita postescisional	59,9%	64,6%	P>0,1
Persistencia viral 1ª visita postescisional	19,6%	18,7%	P>0,1
Aclaramiento viral 2 años visita postescisional	58,6%	66,1%	P<0,1 y >0,05; P=0,07
Persistencia viral 2 años visita	15,8%	11,9%	P>0,1

E.2. Tabla 7: Estudio de variables en el grupo No Biopsia dónde el tabaco se considera factor relevante:

<b>Estudio en grupo No Biopsia.</b>	<b>Fumadoras: (n= 47)</b>	<b>No fumadoras: (n=90)</b>	<b>Valor P</b>
Cambios colposcópicos grado II	67,6%	56,7%	P>0,1
Resultados C.I.N. 2+ postescisional	46,8%	60,7%	P>0,1

E.3. Tabla 8: Estudio de variables en el grupo Biopsia dónde el tabaco se considera factor relevante:

<b>Estudio en grupo Biopsia.</b>	<b>Fumadoras: (n=274)</b>	<b>No fumadoras: (n=409)</b>	<b>Valor P</b>
Cambios colposcópicos grado II	63,7%	52,8%	P<0,05
Resultados C.I.N. 2+ postescisional	75,4%	64,8%	P<0,05

E.4 Tabla 9: Estudio del efecto potencial del tabaco comparativamente con la población general.

<b>Valoración A.P. en fumadoras</b>	<b>Población general: (n= 820)</b>	<b>Fumadoras: (n=320)</b>	<b>Valor P</b>
C.I.N. 2+ preescisional	79,9%	85,2%	P<0,05
C.I.N. 2+ postescisionales	74,7%	80,3%	P<0,1 y > 0,05; P=0,07





