



Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca Subdirección de
Enseñanza e Investigación Jefatura de
Investigación



**PRECISIÓN DEL TEST DNA VPH POR CAPTURA HÍBRIDA II COMO PREDICTOR DE
LESIÓN RESIDUAL CERVICAL EN PACIENTES TRATADAS CON ELECTROCIRUGÍA
POR LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO EN LA CLÍNICA DE
COLPOSCOPIA DE LA UNIDAD ESPECIALIZADA EN CÁNCER DE LA MUJER DEL
HOSPITAL GENERAL PACHUCA**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO
CASSANDRA MOLINA SALGADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ASESOR CLÍNICO
DR. JORGE OJEDA ORTIZ
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESORES UNIVERSITARIOS
DR. EN C. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
DRA. EN C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ CERUELOS

Periodo de la especialidad 2014-2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

“PRECISIÓN DEL TEST DNA VPH POR CAPTURA HÍBRIDA II COMO PREDICTOR DE LESIÓN RESIDUAL CERVICAL EN PACIENTES TRATADAS CON ELECTROCIRUGÍA POR LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DE LA UNIDAD ESPECIALIZADA EN CÁNCER DE LA MUJER DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN “GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

CASSANDRA MOLINA SALGADO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, “DICIEMBRE 2017”

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. ADRIAN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH



M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M. C. ESP. DULCE CAROLINA GONZALEZ CARRERA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

M. EN C. SERGIO MUÑOZ JUAREZ
PROFESOR INVESTIGADOR
ASESOR UNIVERSITARIO



M. EN C. ALEJANDRA HERNANDEZ CERUELOS
PROFESOR INVESTIGADOR
ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE LA SECRETARIA DE SALUD



DR. SERGIO LOPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILLERMO BARRAGÁN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. JORGE OJEDA ORTIZ
CIRUJANO ONCÓLOGO
ASESOR CLÍNICO



Servicios de Salud de Hidalgo
Hospital General Pachuca
Dirección de Enseñanza e Investigación

“La vida es una obra de teatro que no permite ensayos... por eso canta, ríe, baila, llora y vive intensamente cada momento de tu vida... antes que el telón baje y la obra termine sin aplausos.”

Charles Chaplin

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser el cimiento de mi formación personal y académica; por ser figuras representativas del trabajo, responsabilidad y esfuerzo; por sus ingeniosos comentarios y consejos cuando las circunstancias parecían no ser favorables y por hacer posible que la distancia no sea un obstáculo para comunicarnos.

A mi hermano por mantenerme viva en el mundo del arte y la cultura; por brindarme ratos de ocio y ser mi compañero de aventuras; por compartir conmigo su trabajo artístico y recordarme el encanto de la simplicidad humana.

A quienes me guiaron y colaboraron en la elaboración de este proyecto de investigación Dr. Jorge Ojeda Ortiz, Dra. Claudia Valencia y Dr. Sergio Muñoz Juárez, por mostrarme lo interesante que puede llegar a ser la investigación siempre que se tenga un objetivo útil en mente y por el tiempo que emplearon en hacer posible este trabajo.

Al Dr. José Jesús García Corrales por inspirarme con su trabajo y alentarme, sin ser consciente de ello, a aspirar a la subespecialidad en el área de la Urología Ginecológica.

Al Dr. Martínez Martínez por su paciencia en la enseñanza quirúrgica en el ámbito de la Oncología Ginecológica y por cuestionar los miedos y limitaciones que se impone el propio ginecoobstetra.

A los médicos adscritos que se interesaron por mi formación académica y profesional: Dr. Guillermo Barragán Ramírez, Dra. María de la Luz Cruz Hinojosa, Dra. Geraldine López Zaldívar, Dra. Thalya López Forey, Dr. Miguel Ángel García García y Dr. José de Jesús González Juárez.

Al Dr. Francisco M. Montero González por haber sido el médico residente que me permitió realizar la mayoría de mis primeros procedimientos quirúrgicos y con quien formé un verdadero equipo de trabajo durante la residencia.

A mis compañeros residentes de las especialidades de anestesiología y pediatría, sin olvidar al honorable cuerpo de enfermería, por haber fomentado el trabajo en equipo y mantener un agradable ambiente laboral.

M.C. Cassandra Molina Salgado

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ASCUS: Atipia en células escamosas de significado incierto

ACS: American Cancer Society

ASCP: American Society of Clinical Pathologists

ASCCP: American Society of Colposcopy and Cervical Pathology

ATHENA: Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics

CH II: Captura híbrida II

FDA: Food and Drug administration

LEEP: Loop electrosurgical excision procedure

LEIAG: Lesión intraepitelial de alto grado

LEIBG: Lesión intraepitelial de bajo grado

LLETZ: Large loop excision transformation zone

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical

PCR: Reacción de la polimerasa en cadena

URL: Unidades lumínicas relativas

VPH: Virus del papiloma humano

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Marco teórico	3
Antecedentes	8
Justificación	12
Objetivos del estudio	13
Hipótesis	13
Planteamiento del problema	14
Descripción de la metodología desarrollada	15
Hallazgos	16
Discusión	25
Conclusiones	28
Recomendaciones	29
Anexo	30
Bibliografía	31

MARCO TEÓRICO

El cáncer del cuello del útero representa un problema de salud pública, es la segunda neoplasia más frecuente en mujeres de 25-64 años a nivel mundial, siendo el responsable del 86% de casos nuevos y del 88% de muertes en países en desarrollo; así como primera causa de años perdidos en las mujeres de América Latina y El Caribe, donde se concentra 13% de los casos y 12% de las muertes que ocurren anualmente en el mundo (1). Uno de los descubrimientos más significativos de finales del siglo XX fue la asociación del cáncer del cuello uterino con la infección persistente o no resuelta de ciertos genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, durante muchos años la relación de causalidad no pasó de ser sólo una hipótesis atractiva (2). Actualmente está bien establecido que el principal factor causal de cáncer cervicouterino es la infección por VPH. El Virus del papiloma humano es un virus pequeño, constituido por una cápside icosaédrica y un genoma compuesto de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena y circular, con alrededor de 8,000 pares de bases (3).

En función de su tropismo, el virus del papiloma humano se clasifica en (4):

- Cutáneo-trópicos: Frecuentemente aislados en verrugas cutáneas, en enfermos con epidermodisplasia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos post-transplante y en algunos tumores epiteliales (VPHs 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65).
- Mucoso-trópicos: Identificados en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital en ambos sexos. Ocasionalmente, estos tipos virales se aíslan en tejidos y lesiones de la cavidad oral, orofaringe, laringe y en menor grado esófago, conjuntiva y lecho ungueal (VPHs 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73).

La expresión clínica más conocida de la infección viral por VPH la constituyen los condilomas acuminados o verrugas genitales, asociados en aproximadamente un 90% a infecciones por los genotipos de 6 y 11 (5).

El VPH se clasifica según su riesgo oncogénico en:

<i>Alto Riesgo Oncogénico</i>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
<i>Posible alto riesgo</i>	26, 53, 66
<i>Bajo Riesgo Oncogénico</i>	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Tabla 1. Clasificación del VPH en función de su riesgo de transformación neoplásica (6)

Se han desarrollado diversas técnicas de laboratorio que permiten identificar al virus del papiloma humano en muestras cérvico-vaginales, que son altamente sensibles y que actualmente se están utilizando a nivel mundial. La técnica más utilizada es la detección del ADN viral en células cervicales, prueba que demostró en un meta-análisis de estudios internacionales tener una sensibilidad global del 90% (mayor sensibilidad que la citología cervical en un 23%) (7).

Actualmente el cáncer de cérvix se considera una consecuencia tardía de la infección por VPH (8). Los estudios clínicos y epidemiológicos que han incorporado las técnicas de biología molecular han detectado la presencia de VPH de alto riesgo en casi el 100% en los cánceres de cérvix. Así mismo el VPH se detecta en el 70-90% de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) (9) y en menor proporción 50-70% en lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) (10).

El estudio de la historia natural de la infección del VPH ha identificado que la mayoría de las mujeres jóvenes adquirieron la infección en los años de mayor actividad sexual. La mayor parte de estas infecciones se resolvían de forma espontánea sin dejar secuelas, encontrando persistencia de la infección por el virus en el 5% de las mujeres después de los 35-40 años, siendo este subgrupo el de mayor riesgo para desarrollar LEIAG y cáncer (11).

En la segunda década de la vida se estima una prevalencia de infección por VPH del 20-25%, pero en algunos grupos de jóvenes llega a afectar hasta el 70% de los individuos (12). En la tercera década de la vida disminuye la prevalencia de la infección por VPH y, a partir de los 35 años se mantiene estable en valores próximos al 5% (13). Sin embargo, en América Latina y España se ha observado un segundo pico de infección en mujeres en la perimenopausia, probablemente a la reactivación de una infección latente secundaria a una pérdida gradual de la inmunidad o a la adquisición de nuevas infecciones en el periodo perimenopáusico.

Un 25% de las mujeres con infecciones transitorias por VPH muestran en la citología cambios propios de las LEIBG (14). Una extensa revisión de la literatura médica mostró que las LEIBG remiten espontáneamente hasta en un 60% de los casos (especialmente en mujeres jóvenes), persisten en el 30%, evolucionan a LEIAG en el 10% y a cáncer invasor en el 1% (15).

El cáncer cérvicouterino es originado por alteraciones celulares en el epitelio cervical que se manifiesta inicialmente con lesiones precursoras (16). El proceso evolutivo de las lesiones preinvasoras a neoplasia invasora es lento. El tiempo necesario para la progresión es difícil de establecer de acuerdo a los estudios de diferentes autores (17). En promedio transcurren un mínimo de 4 años y un máximo de 12 años, pasando previamente por todos los grados de severidad. Conforme avanza el grado de severidad de la lesión intraepitelial, el epitelio disminuye su capacidad de regresar a la normalidad y de auto regeneración (15).

Es importante destacar que las tasas de regresión de las lesiones intraepiteliales son muy elevadas; así el 80% de las mujeres en estadios iniciales (LEIBG) en el primer año hasta el 90% consigue eliminar la infección y normalizar el epitelio cervical, sólo el 20% de las LEIAG (II-III) regresan a la normalidad (2).

La transmisión del virus del papiloma humano (VPH) se produce por contacto sexual y los órganos más susceptibles de infección y con capacidad de iniciar una transformación neoplásica son la zona de transición del cuello uterino y la línea pectínea del canal anal.

La duración media de la infección VPH varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años. La resolución espontánea de la infección ofrece cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales. La infección por VPH de alto riesgo (VPH-AR) se considera una causa necesaria, pero no suficiente, de cáncer cervical. Se ha podido establecer el riesgo de progresión de LEIAG II a III a partir de VPH-AR estableciéndose en el 4% a los 3 años y 7% a los 10 años (2). El VPH es un patógeno estrictamente intracelular. En el tercio inferior del epitelio tiene lugar la replicación de las células basales, este contacto se ve favorecido por los microtraumatismos y las características del epitelio, como son la ectopia y la metaplasia escamosa. Una vez producida la infección de las células basales, el VPH expresa sus genes de forma secuencial, que dan lugar a las proteínas E6 y E7 que actúan como proteínas oncogénicas evitando la apoptosis.

El curso habitual de la infección por VPH tiende hacia la curación espontánea. Si no hay resolución inicial de la infección y persiste puede iniciarse un proceso de carcinogénesis que induce lesiones escamosas intraepiteliales, este proceso es lento y con etapas bien definidas. El 25% de las mujeres que tienen infección por VPH desarrollan LEIBG (infección aguda) que, en ausencia de tratamiento remite a los 12 meses en un 61% en pacientes jóvenes y en 91% a los 36 meses (18). La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas (19).

La infección por el VPH-AR se considera una causa necesaria pero no suficiente, de cáncer cervical. Varios estudios de seguimiento de mujeres en las que inicialmente se conocía su estado respecto a la infección por el VPH han permitido establecer el riesgo de progresión a LEIAG. En el 4% de las mujeres que inicialmente fueron positivas para VPH-AR, se diagnosticó una LEIAG III a los 3 años y menos del 1% a los 10 años (20). Walbloomers y colaboradores han informado que el CaCu invasor se asocia con la presencia de VPH en el 99.7% de los casos (8).

Estos datos sugieren que hay otros cofactores que modulan el riesgo de progresión de la infección por VPH a cáncer. Los cofactores de progresión, favorecedores de la persistencia de la infección por VPH, se clasifican en medioambientales, virales y del huésped.

Cofactores medio ambientales o exógenos:

- ✓ Tabaquismo: el riesgo de cáncer de cérvix uterino en mujeres VPH positivas que a la vez son grandes fumadoras aumenta de forma consistente del orden de 2 a 3 veces frente a las mujeres no fumadoras (21). El tabaco tiene un efecto carcinogénico directo y además produce alteración de la inmunidad local en el cuello uterino favoreciendo la cronicidad de la infección.
- ✓ Anticoncepción hormonal (ACHO): el riesgo de cáncer de cérvix uterino en mujeres VPH positivas que han utilizado ACHO por períodos extensos aumenta de forma consistente del orden de 2 a 3 veces comparado con las mujeres no usuarias. Se estima que 10 años de uso de ACHO entre los 20 y los 30 años produce un aumento de la incidencia acumulada de cáncer de cérvix a los 50 años de entre el 7,3 y el 8,3% en países menos desarrollados, y del 3,8 al 4,5% en países desarrollados (22).

El consumo de anticonceptivos orales actúa como cofactor pues aumenta la expresión de E6 y E7 del VPH. Los estrógenos favorecen la proliferación de las lesiones ya establecidas. Los gestágenos pueden estimular la expresión viral. Los estrógenos y gestágenos de los contraceptivos inhiben la apoptosis a nivel cervical y modifican la respuesta inmunitaria local, lo que facilitaría la carcinogénesis, sobre todo si el consumo es superior a los 10 años. El riesgo disminuye 8 años después de haberlos suspendido.

- ✓ Infecciones asociadas del tracto genital inferior (TGI): la infección simultánea por *Chlamydia Trachomatis* duplica el riesgo de persistencia de los tipos de alto riesgo de VPH de forma independiente de otros factores asociados al comportamiento sexual, aunque esta asociación no es siempre consistente (23).
- ✓ Multiparidad: en mujeres VPH positivas con antecedente de 5 embarazos o más se multiplica por 3 el riesgo de presentar LEIAG III o cáncer invasivo en relación con mujeres con paridad inferior a 5 embarazos (24).
- ✓ Factores nutricionales: aunque la evidencia es muy limitada para establecer conclusiones firmes, se considera que la ingestión de alimentos antioxidantes, como frutas y vegetales se relacionan con la disminución del riesgo de cáncer de cuello de útero. La asociación es más consistente sobre todo con la ingestión de vitaminas C, E, A y carotenos. La ingestión en la dieta de folatos, vitamina B6 y B12 puede estar también implicada en la carcinogénesis cervical. No obstante, no existen conclusiones definitivas que relacionen dieta, VPH y cáncer de cuello de útero (25).

Cofactores virales:

- ✓ Tipo de VPH: es el factor de riesgo más importante de persistencia viral y de progresión hacia una lesión preinvasora, siendo los genotipos 16 y 18 los que presentan mayor riesgo. El tipo 16 presenta un riesgo acumulado de producir LEIAG II o superior, a 10 años, de algo más del 20 %; frente al 17 % del tipo 18. El resto de los tipos de alto riesgo de VPH, de entre el 1 y el 2 % (26).

- ✓ • Coiñfección: en 1 de cada 4 mujeres infectadas se detecta presencia de más de un tipo viral. No está claro si esta presencia múltiple interfiere en la persistencia de un tipo de VPH determinado o en su progresión Moscicki AB (27). Algunos autores han evidenciado que la tasa de aclaramiento es independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes, la evidencia más reciente apunta a que los genotipos que coinfectan el cérvix actúan de forma independiente en el desarrollo de las lesiones cervicales.

Cofactores del huésped:

- ✓ Inmunosupresión: Las mujeres portadoras del Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivas presentan riesgo incrementado de desarrollar ciertos cánceres, especialmente los relacionados con la infección por VPH, con menor intervalo de desarrollo del proceso oncogénico. En esas pacientes se ha comprobado a nivel cervical la disminución de linfocitos CD4 y la inversión CD4/CD8, así como la disminución de linfocitos NK. Dicha alteración de la inmunidad facilitaría la integración de ADN viral del VPH (28).

ANTECEDENTES

Toda lesión de alto grado clasificada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión, ya que, a diferencia de las lesiones de bajo grado únicamente el 20% de los casos con NIC II-III van a remitir espontáneamente mientras que el resto persistirán o progresarán a cáncer invasor (29).

Östor menciona que el 57% de las NIC I sanan espontáneamente presentando progresión a enfermedad invasiva el 1%; 43% de las NIC II muestran regresión espontánea y solo 5% progresan a enfermedad invasiva, 32% de las NIC 3 muestran este mismo comportamiento de regresión a benignidad evolucionando a malignidad el 12% (30).

HISTORIA NATURAL DE LA NIC

	Regresión (%)	Persistencia (%)	Progreso a carcinoma <i>in situ</i> (%)	Progreso a enfermedad invasiva (%)
NIC I	57	32	11	1
NIC II	43	35	22	5
NIC III	32	< 56	-	> 12

Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186-92 (30)

Diversos estudios han puesto de manifiesto que las mujeres tratadas por una lesión intraepitelial presentan un riesgo mayor a largo plazo de desarrollar un cáncer cervical invasivo comparadas con aquellas mujeres que nunca hayan tenido NIC. Así, en un estudio multicéntrico de Reino Unido en el que se realizó seguimiento postconización a 2,116 mujeres durante 8 años, Soutter et al concluyeron que el riesgo de cáncer invasor en estas pacientes era 5 veces mayor que el de la población en general (16). En ese mismo sentido, una publicación finlandesa más reciente en la que se estudiaron 7,564 mujeres con una media de seguimiento de 12 años, reflejó que el riesgo elevado de cáncer invasivo

tras un tratamiento conservador por Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) persiste incluso durante los 20 años posteriores a la conización (31).

El fracaso del tratamiento quirúrgico conservador de LEIAG es una preocupación de grandes dimensiones. En un estudio realizado en un Hospital universitario de Corea, 12 (16.6%) de 183 pacientes desarrollaron enfermedad residual utilizando como seguimiento el test ADN-VPH a los 3 y 6 meses (32). Los márgenes afectados representaron un factor predictor de enfermedad residual posterior a LEEP. Los resultados del test ADN-VPH fueron similares a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento. El seguimiento con test ADN-VPH a los 3 y 6 meses ofrece información oportuna de enfermedad residual y, ante la presencia de reporte negativo para VPH es posible referir a la paciente a centros de primer nivel para continuar con el cribado de rutina (33).

El control de las pacientes tratadas por NIC II-III tiene como objetivo el diagnóstico precoz de persistencia o enfermedad residual, con el fin de tratarla y evitar su progresión a cáncer. Tras una conización con asa diatérmica por NIC II-III se estima que el 1.5-48% presentan una enfermedad residual o persistente (7). Este rango es tan amplio debido a la inexistencia de una definición universal de recidiva: algunos la consideran como cualquier citología alterada, otros como la presencia de displasia demostrada en una biopsia y, la mayoría, definen la recidiva como el hallazgo histológico de NIC II.

Diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia o recurrencia de una lesión intraepitelial después de haber recibido un tratamiento excisional: afección de los bordes quirúrgicos, edad, estado inmunológico y persistencia de la infección por VPH.

Entre un 1-55% de las piezas quirúrgicas tras una conización presentan displasia en alguno de sus márgenes de resección (35,36). Entre un 6-10% los márgenes son referidos como difíciles de evaluar por el patólogo (37).

En la actualidad se disponen de varias técnicas moleculares sensibles, fiables y reproducibles para la detección de DNA-VPH. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método de amplificación molecular que permite identificar cantidades muy pequeñas del ADN viral. Tiene una elevada sensibilidad (87.4%) y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias ADN-VPH entre 1 millón de células. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH, pero se requiere de personal especializado (38).

Otra técnica molecular utilizada es la captura de híbridos (CH II) es una técnica de amplificación de la señal que tiene una buena relación entre sensibilidad y especificidad, que utiliza un “cóctel” de sonda de alto riesgo que incluye 13 tipos de VPH (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) y otro que incluye 5 de bajo riesgo (6,11,42,43,44), si bien en la práctica clínica sólo se utiliza el de alto riesgo. El inconveniente principal de la captura de híbridos es que no permite identificar entre los diferentes tipos virales ni la presencia de infecciones múltiples (39).

En un estudio sueco se compararon ambas técnicas, PCR y CH II, en 177 mujeres para detección de DNA-VPH test antes y 4-6 meses postratamiento escisional por NIC 2-3. Los autores encontraron concordancia en los resultados, concluyendo que la sensibilidad de ambos métodos es elevada y casi equivalente (40). Ambas técnicas han sido aprobadas por Food and Drug Administration (FDA).

En el seguimiento post-conización, la tasa de aclaramiento del virus del papiloma (VPH) oscila en los estudios publicados entre el 26-100%, entendiendo por aclaramiento la ausencia del tipo de VPH previo al tratamiento en los controles posteriores al mismo. Por consiguiente, la detección de un tipo de VPH distinto al original en aquellos casos de seguimiento post-conización debe considerarse como nuevas infecciones y no como infecciones persistentes o resistentes a tratamiento (41, 42, 43).

El aclaramiento viral es relativamente rápido, así Baloglu et al (43), Nagai et al (36), Bodner et al (12), Riethmuller et al (44) y Zielinsky et al (45) encontraron a los tres meses postconización 69%, 70%, 72%, 77% y 78% de aclaramiento respectivamente. Kim et al encontraron una progresión significativa a lo largo del tiempo, encontrando a los 3 meses el 54% de aclaramiento en las pacientes previamente positivas con VPH de alto riesgo, a los 6 meses el 86% y a los 24 meses 99% de esas pacientes resultaron VPH negativas.

En un estudio realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México con lesiones preinvasoras del cérvix con LEEP (Loop electrosurgical excision procedure), se observó un incremento progresivo de carga viral evaluada en unidades relativas de luz (ULR), paralelo a la gravedad de la lesión. Niveles superiores a 100 ULR se asociaron a lesión cervical en más del 90% de los casos y esta asociación fue prácticamente constante para niveles superiores a 1,000 ULR. Por el contrario, un elevado porcentaje de casos con determinaciones inferiores a las 10 ULR no presentaron lesión cervical (46). Sin embargo, la presencia de una baja carga viral no debe considerarse excluyente de lesión grave, puesto que un porcentaje significativo de pacientes con diagnóstico de LEIAG o carcinoma presenta niveles de detección inferiores a 100 ULR (30% de H-SIL

y 46% de carcinomas invasores) o incluso inferiores a las 10 ULR (sólo un 8% de los H-IL pero hasta un 15% de los carcinomas invasores) (47,48).

Un estudio de Ordóñez y cols. (49) evidenció cuál era la mejor estrategia de seguimiento en las pacientes con lesiones de NIC; los autores compararon al test de VPH HCII contra el estado de los márgenes, así como la citología cervicovaginal, donde evidenciaron que el valor predictivo negativo para el primero alcanzó hasta el 98%, muy superior al de los otros dos métodos, en tanto que cuando se asocia con citología alcanza el 99%, por lo que tiene una gran aplicación clínica para descartar el riesgo de recurrencia o persistencia. Ello ha evidenciado que el esquema de seguimiento, con test de HPV, se realice a los seis meses, porque si los test de VPH son negativos a partir de los seis meses de tratamiento, el riesgo de persistencia de lesión es prácticamente nulo y en caso de ser positivo el riesgo de recurrencia es de 52%. No obstante, si un test es negativo y posteriormente se encuentra una recidiva lo más seguro es que se trate de una reinfección.

Se realizó una revisión en 2015 por parte de Cochane de ensayos controlados que comparan las estrategias realizadas en el seguimiento de pacientes tratadas con LLETZ por lesión intraepitelial. Se revisaron alrededor de 1,348 títulos y resúmenes con referencias en el seguimiento, sin embargo, la mayoría de estos artículos se enfocaron en la sensibilidad que presentan los diferentes tests para el diagnóstico de lesiones, más que obtener resultados a largo plazo para un diagnóstico futuro. Se requiere de un sistema de seguimiento bien establecido para pacientes postratamiento que permita identificar a aquellas mujeres con mayor riesgo de desarrollar nuevamente lesiones intraepiteliales de alto grado y/o cáncer de cuello uterino a largo plazo (50).

A pesar de que LLETZ representa un tratamiento altamente efectivo en pacientes con lesiones intraepiteliales y en enfermedad invasora temprana, existe del 4-17% de presentar NIC 2 como resultado de enfermedad residual. Estudios previos han relacionado el riesgo de enfermedad residual o recurrente con la extensa lesión previo al tratamiento LLETZ, a la extensión endocervical y a la escisión incompleta de la lesión (51, 52). El riesgo de presentar neoplasias intraepiteliales y cáncer de cérvix es 5 veces mayor en mujeres postratamiento que en la población en general. Por ello, la vigilancia meticulosa de este grupo de mujeres con citología y colposcopia anuales los próximos 10 años es un requisito indispensable en el seguimiento (53).

Numerosos estudios han sugerido que los test moleculares para determinación de tipos oncogénicos VPH-AR tienen mayor sensibilidad que la citología y un valor predictivo negativo cercano al 100% para la detección de NIC 2 (54, 55, 56). Se ha sugerido que un test “doble negativo” con ADN-VPH y citología

cervical indican menor posibilidad de desarrollar NIC 3 en un futuro que las tres citologías cervicales negativas seriadas, permitiendo un screening citológico con un intervalo igual o mayor a 3 años (57).

JUSTIFICACIÓN

El porcentaje de éxito de los tratamientos actuales para lesiones intraepiteliales es mayor al 95%, el seguimiento postratamiento es necesario porque las mujeres tratadas por neoplasias intraepiteliales presentan un riesgo de desarrollar un cáncer invasor 5 veces mayor que la población general, y éste puede aparecer en un periodo de 10 a 20 años posterior al tratamiento (20). El riesgo de recurrencia es del 15% y la mayoría de los casos se presentan en los primeros dos años posteriores al tratamiento.

El balance entre la sensibilidad y la especificidad de la citología cervical en un programa de cribado resulta aceptable para reducir el número de falsos positivos y de intervenciones innecesarias. Por el contrario, su tasa de falsos negativos limita su eficacia en el control de curación post-LLETZ presentando una sensibilidad poco satisfactoria. Algunos estudios sugieren que la citología incluso pierde sensibilidad tras el tratamiento ablativo debido a que su lectura resulta más difícil por el efecto de "cicatrización" (57,58). Esta limitación de la citología en el control post-conización explica el interés por encontrar herramientas adicionales como el test ADN-VPH que, ya sea de forma aislada o en combinación con la citología, pueda incrementar la sensibilidad para detectar enfermedad residual o recurrente.

Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento conservador de LEIAG es efectivo contra la progresión de la enfermedad a cáncer invasor (59,60). Se ha reportado la presencia de lesión intraepitelial cervical en 5-15% en el seguimiento posterior a LEEP (61). El seguimiento a largo plazo posterior al tratamiento quirúrgico de LEIAG se estima sea por un periodo de 20 años por la posibilidad de recurrencia tardía de cáncer cervical (62, 63). La detección temprana de un tratamiento fallido es vital. Históricamente, la citología cervical fue la principal herramienta para la detección de enfermedad residual y/o recurrente durante el seguimiento. Sin embargo, recientemente el test ADN-VPH posterior a la conización ha sido utilizado en numerosos estudios por sus ventajas sobre la citología (64,65). No obstante, aún no está claro el tiempo de seguimiento posterior a la conización entre el mes y los primeros 6 meses (59).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Determinar la precisión del test de DNA VPH HC II como predictor de enfermedad residual en las pacientes tratadas por Lesión Intraepitelial Cervical de alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad Especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca.

Objetivos Específicos

1.- Evaluar la precisión del test ADN VPH HC II como predictor de enfermedad residual de las pacientes tratadas por LEIAG con electrocirugía de la zona de transformación del cuello uterino con asa diatérmica (LLETZ) después de un periodo de 6 meses.

2.- Evaluar la precisión del test ADN VPH HC II como predictor de enfermedad residual de las pacientes tratadas por LEAIG con electrocirugía de la zona de transformación del cuello uterino con asa diatérmica (LLETZ) con márgenes afectados.

3.- Evaluar la precisión del test DNA VPH HC II como predictor de enfermedad residual de las pacientes tratadas por LEIAG con electrocirugía de la zona de transformación del cuello uterino con asa diatérmica (LLETZ) con márgenes libres de lesión.

5.- Evaluar la utilidad de esta prueba como predictor de lesión vaginal en las pacientes tratadas con histerectomía por lesión de alto grado.

Hipótesis

El test de ADN VPH HC II es una herramienta útil en la detección de enfermedad residual en las pacientes tratadas por Lesión Intraepitelial Cervical de alto grado.

El test de ADN VPH HC II no es una herramienta útil en la detección de enfermedad residual en las pacientes tratadas por Lesión Intraepitelial Cervical de alto grado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe un protocolo estandarizado para el seguimiento de las pacientes postratamiento escisional con LEIAG. En marzo 2012, las guías de detección de cáncer cervical fueron emitidas conjuntamente por la US Preventive Services Task Force (USPSTF), la American Cancer Society (ACS), la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) y la American Society of Clinical Pathologists (ASCP), basados en la evidencia de que el test VPH tiene mayor sensibilidad que la citología, recomiendan que a partir de los 30 años las mujeres se realicen citología cervical cada tres años o realizarse cada cinco años tanto citología cervical como test VPH-AR. Estas mismas guías recomiendan que las mujeres con citología negativa/VPH positivo deben permanecer bajo vigilancia los próximos 12 meses y repetir ambas pruebas ó, de forma alterna, estas pacientes pueden someterse a la detección de los genotipos del VPH 16 y 18, de tal suerte que las mujeres con positividad a estos genotipos sean referidas a la unidad de colposcopia y repetir posteriormente el test en los próximos 12 meses (32).

ATHENA (Adressing the Need for Advanced HPV Diagnostics) es un estudio prospectivo de 3 años de detección de cáncer que compara el test VPH-AR con la citología cervical y la combinación de ambas en mujeres a partir de los 21 años en los Estados Unidos, utilizando 10 diferentes estrategias de detección, que incluyen desde el uso exclusivo de citología cervical y su combinación con múltiples test DNA VPH (66).

El hecho de poder unificar un protocolo de seguimiento postratamiento que garantice la detección de mujeres con alto riesgo de recidiva y/o recurrencia a largo plazo, que permita ofertar un tratamiento oportuno y que implique menor número de revisiones en los próximos 20 años, así como como evitar la saturación de clínicas de colposcopia con pacientes subsecuentes, aún representa un reto para el médico.

Pregunta del problema

¿Cuál es la precisión del test DNA VPH por captura híbrida II como predictor de lesión residual cervical en pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical de alto grado (NIC III, CaCu in situ)?

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La población de estudio consistió en mujeres en un rango de edad de 25-64 años con antecedente de electrocirugía por lesión intraepitelial de alto grado (NIC III, CaCu in situ) con un mínimo de 6 meses de haber recibido el tratamiento, a quienes se les tomó una muestra cervical que consistió en la colocación de un cepillo que se introduce en canal endocervical y se hizo girar tres veces en sentido de las manecillas del reloj y, a continuación, la muestra se colocó en un vial contenedor con solución para preservación celular. La muestra se que se almacenó entre 7-14 días en una temperatura no mayor a 30°; si se postergó una semana más el envío de la muestra, ésta permaneció a una temperatura entre 2-8°, para posteriormente ser enviada al laboratorio QIAGEN donde se realizó el test DNA VPH por captura híbrida II (CH II) en forma automatizada por dicho laboratorio. De forma simultánea se tomó muestra para citología cervical que fue analizada en el Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado (como normalmente se hace a nivel institucional).

En el laboratorio QIAGEN el proceso de detección del VPH consistió en una serie de pasos que, resumidos, son los siguientes:

- a) Desnaturalización de la muestra por medio de calor y una base.
- b) Se adicionó la sonda de ARN para VPH-AR y se incuban a 65° por una hora.
- c) Se transfirió la muestra a la placa de captura y se incubó entre 20-25° por una hora.
- d) Se eliminó el sobrenadante, se agrega el reactivo 1 y se incubó a 20-25° por 30-45 minutos.
- e) Se realizaron lavados, se agrega el reactivo 2 y se incubó a 20-25° por 15-30 minutos.

Los resultados del test DNA VPH por CH II fueron reportados como positivo o negativo para alguno de los trece tipos de VPH de alto riesgo (16,18,31,33, 35, 39, 45, 51,52,56,58,59, 60) por el laboratorio QIAGEN y el resultado de la citología cervical fue el utilizado en la clasificación Bethesda.

La positividad del test significa que la muestra contiene uno o varios de los trece tipos de VPH-AR para los que está dirigida, por lo que existe la posibilidad de que la mujer tenga anomalías celulares correspondientes a una lesión intraepitelial o cáncer, o, simplemente ser portadora de VPH-AR con riesgo de desarrollar NIC III a los 3 años en un 10% y/o a los 10 años en un 18-20%.

HALLAZGOS

La población estudiada consistió en 222 individuos con un rango de edad entre 24 y 64 años con antecedente de electrocirugía con asa diatérmica y/o histerectomía total abdominal por haber cursado con lesión intraepitelial de alto grado (NIC III y/o CaCu in situ), encontrando una media de 42.70 años de edad (± 9.81).

Se interrogó de forma intencionada a la población estudiada el antecedente de tabaquismo, encontrando que el 6.79% refirió consumo activo de tabaco, mientras el 93.21% lo negó. Figura 1.

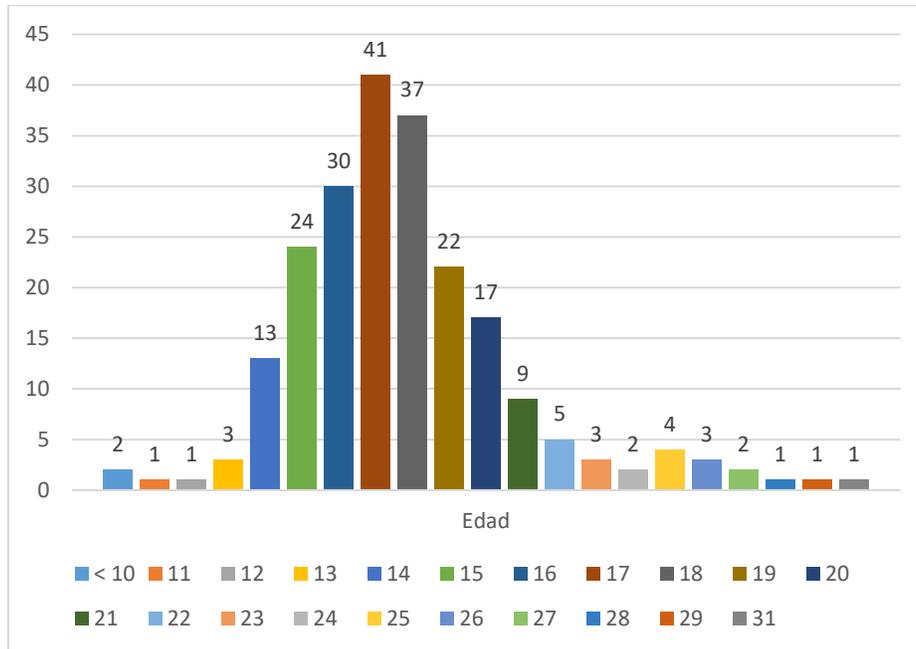
Figura 1. Pacientes con tabaquismo tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

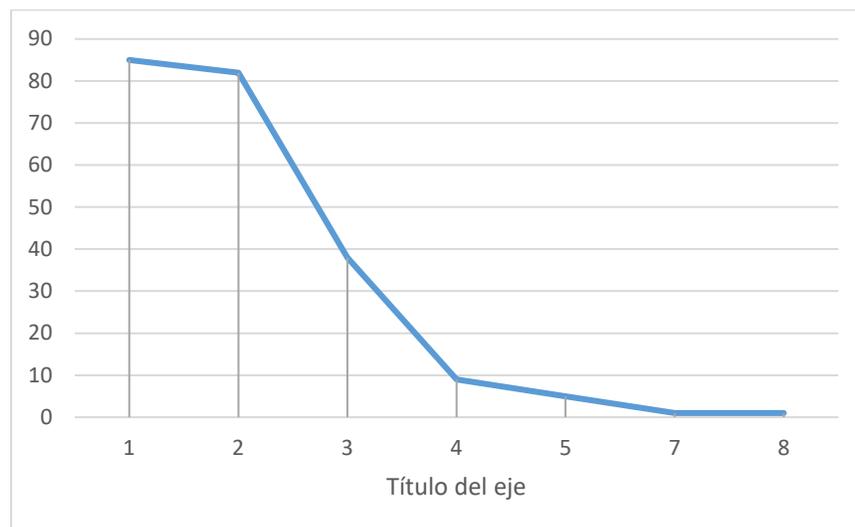
La edad de inicio de vida sexual de las pacientes estudiada corresponde a 17.87 (± 3.12) años, con una mínima de 10 años y una máxima de 31 años, la distribución de edades se encuentra representada en la Figura 2. Del mismo modo, se indagó sobre el número de parejas sexuales por cada paciente, encontrando una media de 1.98 (± 1.09) (Figura 3).

Figura 2. Edad de inicio de vida sexual en pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

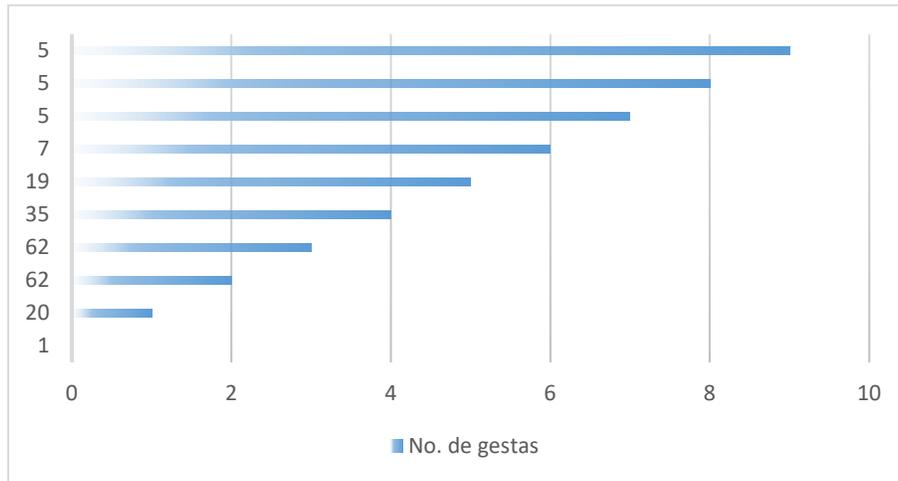
Figura 3. Número de parejas sexuales referido por pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

Dentro de los antecedentes obstétricos de importancia se obtuvo un total de 727 embarazos con una media de 3.28 (± 1.77) por paciente, de los cuales la resolución vía vaginal se presentó en un total de 572 embarazos, obteniendo un 78.67% partos (Figura 4).

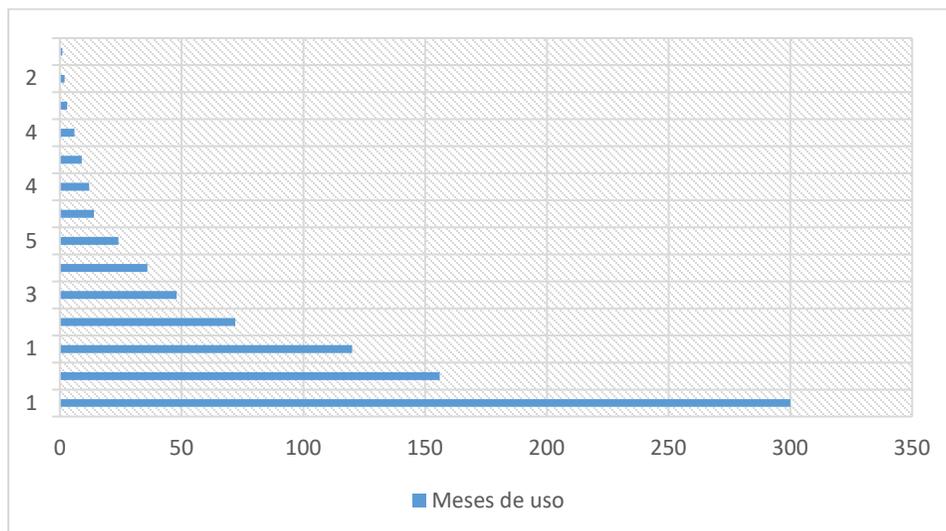
Figura 4. Número de gestas de las pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

Se indagó de forma intencionada acerca del uso de anticonceptivos orales en la población estudiada, obteniendo que sólo el 13.5% los utilizó con una media 38.8 (± 61.9) meses de uso, siendo el tiempo máximo de empleo 300 meses y el mínimo 1 mes, como se muestra en la Figura 5.

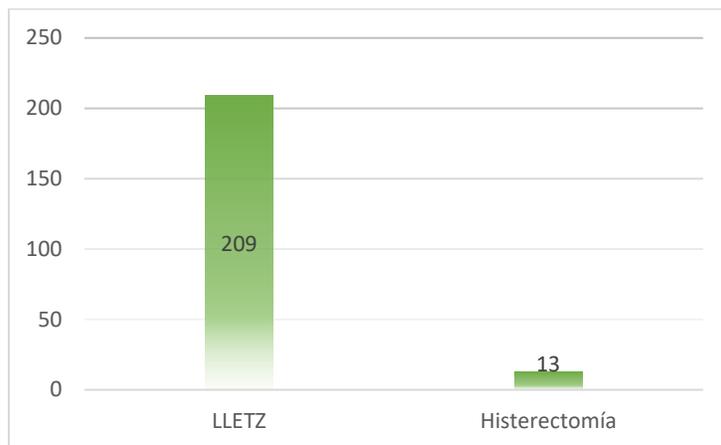
Figura 5. Uso de anticonceptivos orales en las pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

Del total de pacientes estudiadas con lesión intraepitelial de alto grado, se obtuvo que al 94.5% se le realizó escisión de la zona de transformación con asa diatérmica (LLETZ), mientras al 5.4% se le realizó histerectomía total abdominal (Figura 6).

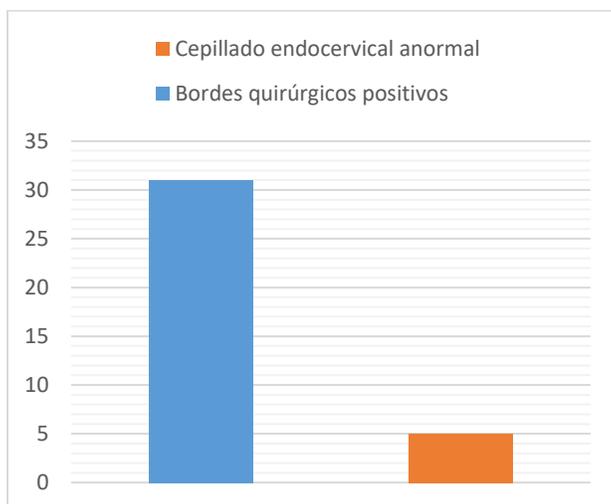
Figura 6. Procedimiento quirúrgico realizado en las pacientes con lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección.

Se consideró con lesión residual a 35 (15.76%) pacientes de las cuales en el 88.5 % el criterio diagnóstico fue la presencia de bordes quirúrgicos positivos para lesión y el resto (11.4%) presentó citología de cepillado del canal endocervical positivo a lesión (Figura 7), en este grupo de pacientes la edad media fue 43.5 (±9.68) años.

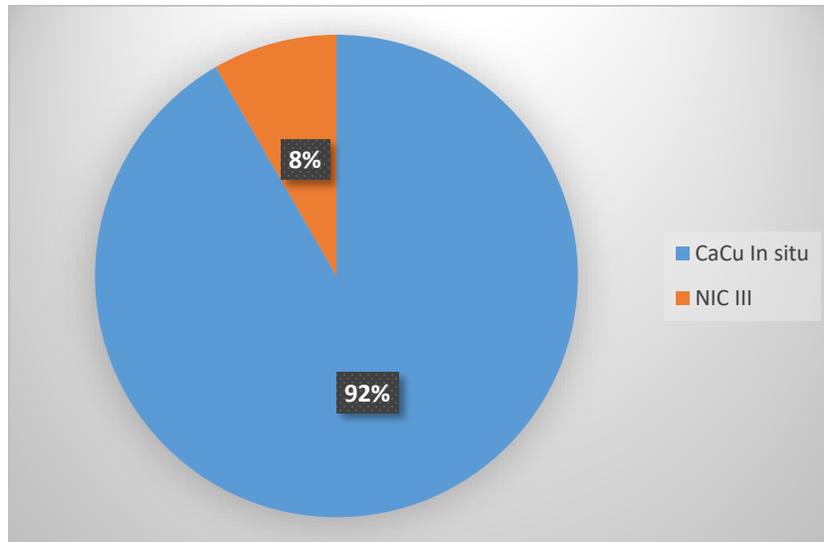
Figura 7. Pacientes con lesión residual con bordes quirúrgicos y/o citología del cepillado del canal endocervical positivos a lesión en pacientes tratadas con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

Los resultados del estudio histopatológico posterior a cualquiera de los dos procedimientos quirúrgicos reportan como diagnóstico final 91.4% CaCu in situ y 8.3% NIC III. (Figura 8) Del total de piezas quirúrgicas estudiadas les 14.03% reportaron bordes quirúrgicos positivos a lesión y 2.26% con cepillado del canal endocervical con células anormales

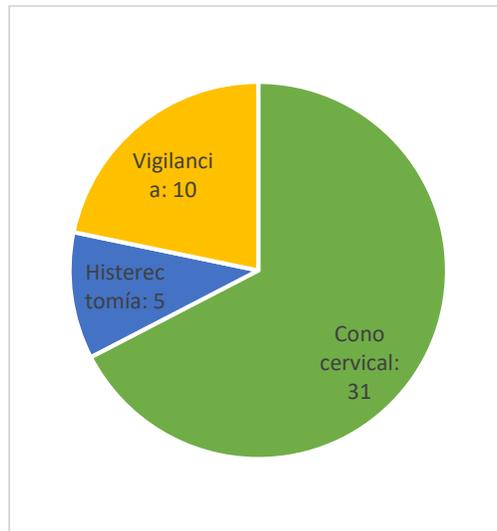
Figura 8. Diagnóstico histopatológico y reporte de bordes quirúrgicos y cepillado del canal endocervical positivos a lesión en las pacientes tratadas con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal con lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

Del total de las pacientes con reporte histopatológico de piezas quirúrgicas con bordes quirúrgicos positivos a lesión se realizó al 49.6% un segundo cono cervical y al 16.1% histerectomía total abdominal, dejando al 32.2% restante en vigilancia (Figura 9).

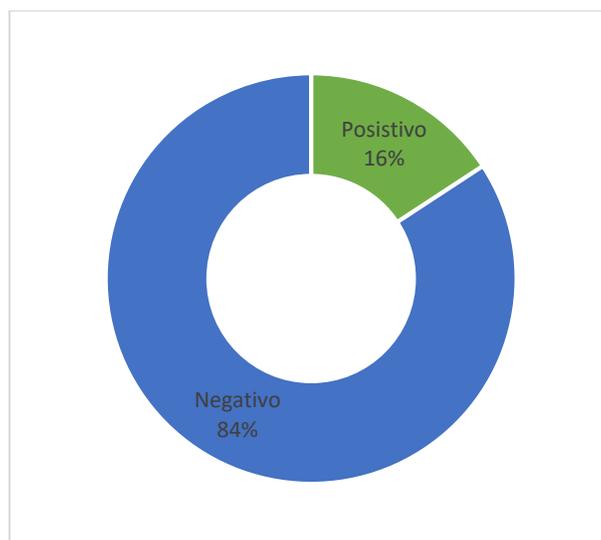
Figura 9. Manejo quirúrgico o expectante en pacientes con reporte histopatológico de bordes quirúrgicos positivos a lesión posterior al tratamiento quirúrgico con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

Del total de las pacientes tratadas en la Clínica de Colposcopia de la Unidad Especializada en cáncer de la mujer del Hospital General Pachuca, 10 de ellas contaban con test VPH por PCR de envío de su unidad de adscripción positivo a pool de alto riesgo. Durante el seguimiento se realizó el test VPH por captura híbrida II (Figura 10).

Figura 10. Resultado del Test DNA VPH por captura híbrida II en pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.

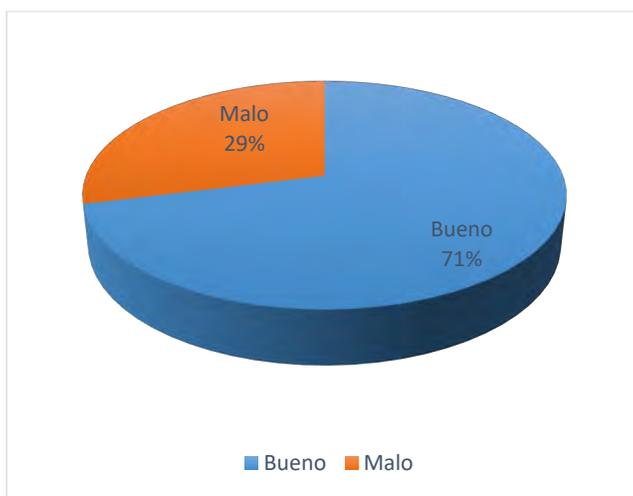


Fuente: Cédula de recolección de datos.

De la población total estudiada 2 contaron con test VPH de referencia y resultaron nuevamente positivas en la captura híbrida II, y las 222 pacientes presentaron última citología cérvico-vaginal sin alteraciones.

El tiempo transcurrido entre la electrocirugía y/o histerectomía total abdominal hasta la realización del test DNA VPH por captura híbrida II tuvo una media de 42.2 (\pm 38.6) meses, con un mínimo de 6 y máximo 204 meses postratamiento. Así como se obtuvo una relación de 4.8 (\pm 3.2) consultas por paciente, siendo el mínimo de 1 y máximo 20, con un buen seguimiento en el 71.04% y un incumplimiento en el 28.9% (Figura 11).

Figura 11. Seguimiento de las pacientes tratadas con electrocirugía por lesión intraepitelial cervical alto grado en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.



Fuente: Cédula de recolección de datos.

En base a los resultados obtenidos en relación a la electroescisión de la zona de transformación del cérvix con asa diatérmica en pacientes con lesión intraepitelial de alto grado con más de 6 meses posteriores al procedimiento y la positividad del Test DNA VPH por captura híbrida II, se obtuvo una sensibilidad del 94.2%, especificidad del 5.3%, valor predictivo positivo del 15.7% y valor predictivo negativo del 16.6% (Figura 12).

Figura 12. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del Test DNA VPH por captura híbrida II en pacientes tratadas con electrocirugía (LLETZ) por lesión intraepitelial de alto grado en Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.

Sensibilidad	94.2%
Especificidad	5.3%
Valor predictivo positivo	15.7%
Valor predictivo negativo	16.6%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

De acuerdo a los resultados obtenidos en relación a la histerectomía total abdominal en pacientes con lesión intraepitelial de alto grado con más de 6 meses posteriores al procedimiento y la positividad del Test DNA VPH por captura híbrida II, se obtuvo una sensibilidad del 8.5%, especificidad del 94.6%, valor predictivo positivo del 23.0% y valor predictivo negativo del 15.3% (Figura 13).

Figura 13. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del Test DNA VPH por captura híbrida II en pacientes tratadas con histerectomía total abdominal por lesión intraepitelial de alto grado en Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.

Sensibilidad	8.5%
Especificidad	94.6%
Valor predictivo positivo	23.0%
Valor predictivo negativo	15.3%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

Según los resultados obtenidos en relación a la pieza quirúrgica con bordes quirúrgicos positivos a lesión de las pacientes con lesión intraepitelial de alto grado tratadas con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal con más de 6 meses post-tratamiento y la positividad del Test DNA VPH por captura híbrida II, se obtuvo una sensibilidad del 17.1%, especificidad del 86.5%, valor predictivo positivo del 19.3% y valor predictivo negativo del 15.2% (Figura 14).

Figura 14. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del Test DNA VPH por captura híbrida II con reporte de bordes quirúrgicos con lesión en las pacientes tratadas con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal por lesión intraepitelial de alto grado en Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.

Sensibilidad	17.1%
Especificidad	86.5%
Valor predictivo positivo	19.3%
Valor predictivo negativo	15.2%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

En consideración de los resultados obtenidos en relación al diagnóstico histopatológico (CaCu in situ y/o NIC III) de las pacientes con lesión intraepitelial de alto grado tratadas con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal con más de 6 meses post-tratamiento y la positividad del Test DNA VPH por captura híbrida II, se obtuvo una sensibilidad del 97.1%, especificidad del 9.6%, valor predictivo positivo del 16.7% y valor predictivo negativo del 5.2% (Figura 15).

Figura 15. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del Test DNA VPH por captura híbrida II con reporte histopatológico compatible con lesión intraepitelial de alto grado de pacientes tratadas con electrocirugía y/o histerectomía total abdominal por lesión intraepitelial de alto grado en Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el periodo comprendido entre agosto-noviembre 2017.

Sensibilidad	97.1%
Especificidad	9.6%
Valor predictivo positivo	16.7%
Valor predictivo negativo	5.2%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

DISCUSIÓN

La población de este estudio se encuentra en un rango de edad que comprendió entre los 24-64 años con una media de presentación de lesión intraepitelial de alto grado (CaCu in situ / NIC III) de 42.7 (± 9.81) años, coincidiendo la población con la mayoría de estudios publicados que oscilan con una media entre los 27 y 47 años (60). Ejemplo de esto es el estudio realizado por Lubrano y cols. (61) con edad media de 37.8 (± 8.9) (rango entre 18-73 años). Por lo tanto, este estudio está realizado en un grupo de edad equiparable al de algunas publicaciones.

Dentro de los cofactores sugeridos como moduladores del riesgo de progresión de la infección por VPH a cáncer y/o favorecedores de la persistencia de la misma encontramos que el 6.79% de las pacientes contaban con antecedente de tabaquismo, el inicio de vida sexual activa tuvo una media de 17.87% (± 3.12) años, número de compañeros sexuales con una media de 1.98 (± 1.09) parejas, multiparidad con una media de 3.28 (± 1.77) embarazos por paciente cuya resolución por vía vaginal resultó en un 78.67% partos y, finalmente, un 13.5% de pacientes con uso de anticoncepción oral. Comparado con el estudio realizado por Sánchez y cols. (62) coincide la relación existente entre tabaquismo y LEIAG al estudiar una población de 807 mujeres de las cuales 178 presentaron esta relación; así como se muestra misma asociación entre LEIAG y mujeres cuyo comportamiento sexual implica una edad precoz de inicio de vida sexual activa, el antecedente de 1-2 partos y el contar con una pareja sexual como en el estudio realizado por González y cols. (63), no siendo significativo en este estudio del uso de hormonales orales al encontrarse un uso menor a 10 años (punto de corte) en la mayoría de las usuarias (64).

En la población estudiada de 222 pacientes con diagnóstico de CaCu in situ en el 91.44% y NIC III en el 8.52%, se encontró que el 15.76% (35 pacientes) presentó lesión residual en un periodo de 204 meses posteriores al tratamiento quirúrgico (LLETZ/ histerectomía), porcentaje que a pesar de encontrarse por arriba del promedio reportado en la literatura (2-12%) en un intervalo de 10-20 meses (65) no es factible su comparación por la diferencia del tiempo tan prolongado transcurrido postratamiento en el presente estudio, así mismo Murta estima una recurrencia del 7% en una media de 20 meses postratamiento (65).

El estudio histopatológico reportó que del total de piezas quirúrgicas estudiadas el 14.03% presentó bordes quirúrgicos positivos a lesión y 2.26% citología de cepillado del canal cervical positivo a lesión, correspondiendo a un 15.76% de lesión residual. El porcentaje de bordes quirúrgicos positivos y la citología del canal endocervical positiva a lesión de este trabajo difiere de lo reportado en el estudio de

Carvajal JM en el que los números se invierten al estudiar una población de 636 pacientes de las cuales el 5% presentó bordes quirúrgicos positivos y 15.5% citología anormal del cepillado endocervical en un periodo de 72 meses con recurrencia del 3% (66). Es reconocido que el margen endocervical positivo es un indicador de enfermedad residual puesto que se asocia hasta en el 50% a recurrencia postratamiento con LLETZ (67).

En las pacientes que presentaron lesión residual se realizó un cono complementario en el 49.6%, histerectomía total abdominal en el 16.1% y el 32.2% restante permaneció en vigilancia. En el estudio realizado por Carvajal JM. Et al se obtuvo recurrencia en el 3% (de pacientes con antecedente de LLETZ en un periodo de 14 meses postratamiento a quienes se les realizó tratamiento complementario con histerectomía y el 64.6% que presentó lesión residual se realizó cono central (complementario) (66). En el estudio de Lubrano, en una población de 682 se obtuvo el 20% de márgenes afectos, sugiriendo que en los casos con diagnóstico histopatológico de NIC III y márgenes afectos se podría repetir la cirugía (61). No obstante, no todas las mujeres con márgenes afectos tienen enfermedad residual/recurrente ya que la mayoría de los casos presentan una regresión espontánea, por lo que analizó las piezas quirúrgicas obtenidas posterior a una segunda electrocirugía sin encontrar displasia severa ni enfermedad invasiva (61), coincidiendo con la decisión de mantener manejo expectante como en la población del presente estudio.

En este estudio se contó con una detección de VPH por PCR previo a su envío a la Unidad de Colposcopia positivo a VPH-AR en 10 pacientes, de las cuales 2 resultaron nuevamente positivas en el test DNA VPH por CH II. Es conocido que la presencia del VPH es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la lesión intraepitelial cervical (67). La persistencia viral crónica es definitiva para la progresión hacia una lesión preinvasiva. Khan hallaron que de las mujeres con VPH-AR y citología inicial negativa, el 10% de las mujeres infectadas por VPH 16 o 18 presentaron NIC III a los 3 años y el 18-20% a los 10 años, siendo la progresión a NIC III del resto de los genotipos virales del 1-2% (68).

En este estudio se encontró una sensibilidad del test DNA VPH por CH II del 94.2%, especificidad del 5.3% valor predictivo positivo del 15.7% y valor predictivo negativo del 16.6% en pacientes con antecedente de LLETZ por LEIAG en un periodo comprendido entre 6-204 meses post-tratamiento. La sensibilidad reportada en el estudio realizado por Ryu Aeli se encontró una sensibilidad del 100% en pacientes con antecedente de LLETZ a los 3 y 6 meses de haberse realizado el procedimiento con una especificidad del 79.8% y 81.9% respectivamente (69). En el estudio realizado por Velazco A. se analizaron a 114 pacientes con 6 meses postratamiento con LLETZ por LEIAG, de las cuales el 31.36% presentó positividad al test DNA VPH por CH II y 12 meses después el 88.7% de esta población resultó

negativa, del porcentaje restante 8.47% presentó recurrencia con positividad del test, obteniendo una sensibilidad del 90%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 52% y valor predictivo negativo del 99% (70). Ambos estudios en comparación con el presente trabajo el test DNA VPH por CH II muestra mayor especificidad y un alto valor predictivo negativo para lesión residual en el trabajo de Velazco (70), siendo una de las diferencias entre los estudios el tiempo transcurrido post-tratamiento (3, 6 y 12 vs 6-204 meses).

El test DNA VPH por CH II en pacientes cuyas piezas quirúrgicas resultaron con bordes quirúrgicos positivos a lesión tuvo una sensibilidad del 17.1%, especificidad del 86.5%, valor predictivo positivo del 19.3% y valor predictivo negativo del 15.2%. En comparación con el trabajo realizado por Velazco se obtuvo una sensibilidad del 40%, especificidad 75%, valor predictivo positivo del 13% y valor predictivo negativo del 93% (70); observándose similitud mayor especificidad y valor predictivo positivo en el presente trabajo.

En este estudio se encontró una sensibilidad del test DNA VPH por CH II del 8.5%, especificidad del 94.6%, valor predictivo positivo del 23% y valor predictivo negativo del 15.3% en pacientes con antecedente de histerectomía total abdominal por LEIAG en un periodo comprendido entre 6-204 meses post-tratamiento. No se encontró bibliografía para hacer una comparación.

En general, las pacientes presentaron adherencia al seguimiento posterior al evento quirúrgico obteniendo una relación de 4.8 (\pm 3.2) consultas por paciente, siendo el mínimo de 1 y máximo 20, con un buen seguimiento en el 71.04% y un incumplimiento en el 28.9%.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de LEIAG en las pacientes tratadas con LLETZ y/o histerectomía total abdominal en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca fue de 42.7 (\pm 9.81) años.
2. La edad de presentación de lesión residual en las pacientes tratadas con LLETZ y/o histerectomía total abdominal por LEIAG fue de 43.5 (\pm 9.68) años.
3. El 84.24% de las pacientes tratadas con LLETZ y/o histerectomía total abdominal no presentó enfermedad residual.
4. La incidencia de lesión residual fue del 15.76% en las pacientes tratadas con LLETZ y/o histerectomía total abdominal, por presencia de bordes quirúrgicos positivos a lesión en 88.5% y citología del cepillado del canal endocervical positivo a lesión en el 11.4%.
5. La sensibilidad del test DNA VPH por CH II en pacientes tratadas con LLETZ por LEIAG fue del 94.2% con un valor predictivo negativo del 16.6%.
6. La especificidad del test DNA VPH por CH II en pacientes tratadas con LLETZ por LEIAG que presentaron bordes quirúrgicos positivos 86.5% con un valor predictivo negativo del 15.2%.
7. La especificidad del test DNA VPH por CH II en pacientes tratadas con histerectomía total abdominal por LEIAG fue del 94.6% con un valor predictivo negativo del 15.3%.
8. En las pacientes que presentaron lesión residual se realizó como complementario en el 49.6%, histerectomía total abdominal en el 16.1% y el 32.3% restante permaneció en vigilancia.
9. Existe discrepancia significativa entre la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo del test DNA VPH por CH II obtenido en el presente trabajo y la literatura, siendo necesario replantearse el momento en el que deberá realizarse el test y el tiempo de seguimiento con fines de investigación.

RECOMENDACIONES

1. Realizar el test DNA VPH por CH II en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico por LEIAG 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica y continuar el seguimiento durante un periodo mínimo de 24 meses.
2. Desarrollar un protocolo de seguimiento en la Clínica de Colposcopia de la Unidad especializada en Cáncer de la Mujer del Hospital General Pachuca en el que se encuentre incluido el test DNA VPH por CH II.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Almonte, Maribel, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer del cuello uterino en América Latina. *Salud pública, México*, 2010; 52, 544-559.
- (2) Ramos, Ma. Raquel. Factores predictores de enfermedad residual en pacientes con lesión escamosa de alto grado tratadas mediante conización con asa de diatermia. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá. Facultad de Medicina. Departamento de cirugía, ciencias médicas y sociales. 2014. pp. 1-2.
- (3) Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J. et al. *Prevalence of HPV in cervical cancer: a Worldwide perspective*. s.l. : J Natl Cancer Inst, 1995. 87: 796-802.
- (4) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero S, Herrero R et al. *Epidemiologic Classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. 2003. 348(6): 518-27.
- (5) Fenton KA, Korovessis C, Johnson AM, McCadden A, McManus S, et al. *Sexual behaviour in Britain: report sexually transmitted infections and prevalent genital Chlmydia trachomatis infection*. s.l. : Lancet, 2001. 358 (9296): 1851-4.
- (6) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. *International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. s.l. : N Engl J Med Feb, 2003. 6, 348 (6):518-27.
- (7) Ministerio de salud. Guía Clínica AUGES. Cáncer cervicouterino (CaCu). División de prevención y control de enfermedades. Santiago, 2015.
- (8) Wallboomers, JM. Et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999, 189, 12-19.
- (9) Clifford, GM, et al. Human papillomavirus types in cervical cancer lesion worldwide: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2003. 88(1), 63-73.
- (10) Clifford GM, et al. Human Papilomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (5): 1157-64.
- (11) Myers ER, Mc Crory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *AM J Epidemiol* 2000; 151 (12): 1158-1171.
- (12) Bodner K, et al. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high risk HPV infection of the uterine cérxix?. A clinopathological analysis. *Anticancer RES* 2002, 22(6B): 3733-3736.

- (13) Paraskevaïdis, E. et al. Human Papillomavir testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (5 Pt 1): 833-836.
- (14) Moscicki, AB. Et al. Riska for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001, 285 (23): 2995-3002.
- (15) Nöstor AG, et al. Natural history of cervical intraepithelial lesion: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.
- (16) Kalliala Li, Antilla A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005, 331 (7526): 1183-1185.
- (17) Mitchell MF, Tortolero-Luna, Cook-E, Whitakker L, Rhodes Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment for squamous intraepithelial lesion of cervix. *Obstet Gynecol*, 1998. 92 (734-744).
- (18) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. *Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women*. s.l. : Lancet, 2004. 364:1678-83.
- (19) Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. *Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear*. s.l. : Lancet, 2001. 358: 1782-3.
- (20) Sherman, M.E., et al., Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J. Natl Cancer Inst*, 2003. 95 (1): p. 46-52.
- (21) Kapeu, A.S., et al., Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol*, 2009. 169(4): p. 480-8.
- (22) Appleby, P., et al., Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007. 370(9599): p. 1609-21.
- (23) Samoff, E., et al., Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol*, 2005. 162(7): p. 668-75.
- (24) Castellsague, X. and N. Munoz, *Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003(31): p. 20-8.
- (25) Rieck, G. and A. Fiander, The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006. 20(2): p. 227-51.

- (26) Khan, M.J., et al., The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(14): p. 1072-9.
- (27) Moscicki, A.B., et al., *Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer*. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: p. S3/42-51.
- (28) Cogliano, V., et al., *Carcinogenicity of human papillomaviruses*. *Lancet Oncol*, 2005. 6(4): p. 204.
- (29) Castellsagué, X. Perspectiva de la prevención de cáncer de cérvix. En Puig-Tintoré LM. II Jornada Prevención del cáncer cervical en el año 2009. Actualización de vacunas VPH y situación en España, Madrid: Wolters Kluwer Pharma Solutions España SA, 2009. 3-10.
- (30) Ostör A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- (31) Kalliala Li, Antilla A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005, 331 (7526): 1183-1185.
- (32) Mitchell MF, Tortolero-Luna, Cook-E, Whitakker L, Rhodes Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment for squamous intraepithelial lesion of cervix. *Obstet Gynecol*, 1998. 92 (734-744).
- (33) Ryu Aeli. Kye Hyun Nam, Leongja Kwak, Jeongsig Kim, Seob Jeon. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *Journal of Gynecologic Oncology*. Vol. 23. No. 4, 217-225, mayo 2012.
- (34) Maclean AB. Healing of cervical epithelium after laser treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *BR J Obstet Gynecol* 1984, 91 (7): 697-706
- (35) Ribaldone R., Boldorini R., Arrigoni S., Di Oto A, Surico N., Role of VPH testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 282 (2): 192-197.
- (36) Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, Lee KW. High-risk papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynecol Res* 2009, 35 (4): 706-711.
- (37) Nagai N, Mukai K, Oshita T, Shiroyama Y, Ohama K. Human papillomavirus DNA status after loop excision for cervical intraepithelial dysplasia grade III – A prospective study. *Int J Mol Med* 2004, 13 (4): 589-593.
- (38) Coronado CJ, Fasero M, Ramírez M, Arab C, Bellón M, García J. et al. La inmunosupresión es un factor de riesgo de recidiva en las lesiones del tracto genital inferior asociadas al virus del papiloma humano. *Prog Obst y Ginecol*. 2010. 53(5); 179-188.

- (39) Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, De SanJosé. et al. Prevención Del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obst Ginecol, 2006. 49 Supl 2: S5-S62.
- (40) Söderlund-Strand A, Remark P, Andersson P, Dillner J, Dillner L, Comparison between Hybrid Capture II test and a PCR-based human papillomavirus detection method for diagnosis and posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia. Clin J Microbiol 2009, 43 (7); 3260-3266.
- (41) Brismar S, Johansson B, Borjesson M, Arbyn M, Andersson S. Follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping. J Obst Gynecol, 2009; 201 (1): 17-18
- (42) Park JY, Bae, Lim MC, Lim SY, Lee Dong, Kang S et al. Role of high risk-human papillomavirus test in the follow-up patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia. J Obstet Gynecol 2009, 20(2)- 86-90.
- (43) Prato B, Ghelardi A, Gaducci A, Marchetti I, Di Cristofano C, Di Cosio G et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. J Gynecol Cancer 2008, 18 (1); 90-94.
- (44) Baloglu A, Uysal D, Bezirciagli I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. Arch Gynecol Obstet 2010; 282 (1): 69-73.
- (45) Riethmuller D, Gabelle C, Ramanah R, Sautiers JL, Pretet JL, Schaal JP et al. Interet de la recherché de papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN 2-3. A propos de 386 cas. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008; 37 (4): 329-337.
- (46) Zielinski GD, Rosendad L, Voorhorst FJ, Berkhef J, Snijders PJ, Risse et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Gynecol Oncol 2003; 91(1): 67-73.
- (47) Castaño, Miguel I., Hurtado Gabino. Test de VPH (Captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. Archivos de investigación materno infantil. Vol. IV. No. 1. Enero-abril, 2012. pp. 13-21.
- (48) Salomon D, Schiffman M, Tarone R, and the ALTS Study Group 2001. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from randomized trial, J Natl Cancer Inst 2001; 93: 293-299. 24. Staebler A,

- (49) Sherman ME, Zaino RJ, Ronnett BM. Hormone receptor immunohistochemistry and HPV in situ hybridization are useful for distinguishing endocervical and endometrial adenocarcinomas, *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 998-1006.
- (50) Ordóñez RM, Espinosa AM, Sánchez-González DJ, Armendáriz-Borunda J, Berumen J. Enhanced oncogenicity of Asian-American human papillomavirus 16 is associated with impaired E2 repression of E6/E7 oncogene transcription, *J Gen Virol* 2004; 85: 1433-1444.
- (51) Heijden, Esther van der. D. Lopes Alberto, Bryant Andrew, Bekkers Ruud, Galaal Khadra. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.:CD010757. DOI: 10.1002/14651858.CD010757.pub 2.
- (52) Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecologic Oncology* 2003; 90 (2):358–65.
- (53) Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Borman F, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for highgrade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic Oncology* 2003;90(3):587–92.
- (54) Jones J, Saleem A, Rai N, Shylasree TS, Ashman S, Gregory K, et al. Human papillomavirus genotype testing combined with cytology as a 'test of cure' post treatment: the importance of a persistent viral infection. *Journal of Clinical Virology* 2011;52(2):88-92.
- (55) Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, Snijders PJ, Verheijen RH, van M, et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/ recurrent disease. *International Journal of Cancer* 2009;124 (4):889–95.
- (56) Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent highgrade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology* 2011;12(5):441–50.
- (57) Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiology Biomarker and Prevention* 2006;15(5):908–14.
- (58) Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Publica Mex* 2003;45(Suppl 3): S376–87.
- (59) Cox, TJ, Castle PE, Behrens M. et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combination of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV test. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208, 184. e1-11.

- (60) Ghaem-Maghani, S., et al., Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. 8(11): p. 985-93.
- (61) Lubrano, A., et al., Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 161(1): p. 71-4. recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol*, 2014. 86(4): p. 634-41
- (62) Sánchez-Hernández, J. A., García-Amaya, C. V., & Muñoz-Zurita, G. Tabaquismo y atipias celulares cérvico-vaginales. *ATEN FAM*, 2017; 24(1).
- (63) González, D. C., Franceschi, S., Green, J., La Vecchia, C., Peto, J., Plummer, M. & Crossley, B. (2006). Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 119, 1108-1124.
- (64) Appleby, P., et al., Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007. 370(9599): p. 1609-21.
- (65) Murta EF, Silva EA. Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure, conization and hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *EUR J Gynaecol Oncol*. 2006; 27: 50-2.
- (66) Carbajal JM. Torres RS, et al. Factores asociados a enfermedad residual en el cono central. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015; 14 (1): 21-27.
- (67) Suprasent P., Panyaroj W. Kietpeerakool C.. Recurrent rates with cervical intraepithelial neoplasia having a negative surgical margin after the loop electrosurgical excision procedure in Thailand. *Asian Pac. J Cancer Prev*. 2009; 10: 587-90
- (68) Khan, M.J., et al., The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(14): p. 1072-9
- (69) Ryu Aeli. Kyehyun Nam, Leongja Kwak, Jeongsig Kim, Seob Jeon. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *Journal of Gynecologic Oncology*. Vol. 23. No. 4, 217-225, mayo 2012
- (70) Velazco, A., Perrotta, M., Peremateu, S., Marcos, F., & Gogorza, S. Uso del test VPH en el seguimiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado (LEIAG) luego de tratamiento escisional.