

# FACTORES PRONÓSTICO DE LA REGRESIÓN ESPONTÁNEA EN CIN I

*Caterina Cortés Alaguero*

Ciencias y Letras





# **FACTORES PRONÓSTICO DE LA REGRESIÓN ESPONTÁNEA EN CIN I**

*Caterina Cortés Alaguero*



**Editorial Área de Innovación y Desarrollo,S.L.**

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: **los autores**

ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.

C/ Els Alzamora, 17 - 03802 - ALCOY (ALICANTE) [info@3ciencias.com](mailto:info@3ciencias.com)

Primera edición: **mayo 2017**

ISBN: **978-84-948690-9-9**

DOI: <http://dx.doi.org/10.17993/CcyLI.2018.21>

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1. Recuerdo anatómico y fisiológico del cérvix .....	10
1.2. Concepto de lesión precursora de cáncer de cérvix.....	10
1.3. Diagnóstico de lesión precursora: citología, colposcopia y biopsia.....	12
1.4. Historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical .....	15
1.5. Manejo de la neoplasia intraepitelial cervical.....	17
1.6. Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical.....	18
1.7. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) .....	20
1.8. Relación entre CIN y el VPH.....	21
1.9. Cofactores en la carcinogénesis cervical .....	22
1.9.1. Cofactores de adquisición.....	22
1.9.2. Cofactores de la persistencia-progresión .....	22
1.9.3. Cofactores de invasión .....	26
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
3.1. Procedimiento en la consulta .....	29
3.2. Población de estudio .....	29
3.3. Técnicas diagnósticas: citología, colposcopia y biopsia .....	30
3.4. Recogida de datos .....	30
3.5. Variables recogidas y definición de términos empleados .....	30
3.6. Análisis estadístico de los datos .....	32
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
4.1. Descripción de la población .....	35
4.2. Resultados en el inicio del estudio .....	36
4.3. Regresión de las lesiones.....	37
4.3.1. Relación entre la regresión y los factores epidemiológicos .....	37
4.3.2. Relación entre la regresión y la colposcopia.....	41
4.3.3. Relación entre la regresión y la citología inicial.....	42
4.4. Detección de CIN III .....	43
4.5. Tratamiento de las lesiones.....	43
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>45</b>
5.1. Porcentaje de regresión .....	45
5.2. Características de la población .....	46
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>51</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Anatomía del cuello cervical .....	10
<b>Figura 2.</b> Citología convencional: toma exocervical y endocervical .....	14
<b>Figura 3.</b> Imágenes colposcópicas: A) lesión de bajo grado, B) lesión de alto grado.....	15
<b>Figura 4.</b> Material para la conización con asa de diatermia y pieza de conización .....	20
<b>Figura 5.</b> Distribución porcentual de los casos por grupos de edad .....	35

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Descripción de la población.....	35
<b>Tabla 2.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de los grupos de edad .....	37
<b>Tabla 3.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la menopausia y ajustándolo por varios elementos.....	37
<b>Tabla 4.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la coitarquia ajustado por varios elementos .....	38
<b>Tabla 5.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la paridad ajustado por varios elementos .....	38
<b>Tabla 6.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del hábito tabáquico ajustado por varios elementos .....	39
<b>Tabla 7.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del número de cigarrillos consumidos por día.....	39
<b>Tabla 8.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del uso de ACH ajustado por varios elementos .....	40
<b>Tabla 9.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del uso de preservativo ajustado por varios elementos .....	40
<b>Tabla 10.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del resultado de la colposcopia .....	40
<b>Tabla 11.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la colposcopia ajustado por varios elementos .....	41
<b>Tabla 12.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la afectación cervical .....	41
<b>Tabla 13.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la afectación cervical ajustado por varios elementos.....	41
<b>Tabla 14.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del resultado de la citología inicial .....	42
<b>Tabla 15.</b> Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la citología ajustado por varios elementos .....	42





# 1. INTRODUCCIÓN

Las lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino representan uno de los principales problemas de salud pública que demanda una intervención prioritaria debido a sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Las cifras estimadas a nivel mundial para mujeres mayores de 15 años indican que hay 27 millones de mujeres con lesión neoplásica intraepitelial de bajo grado (LSIL), 1,5 millones con lesión de alto grado (HSIL) y 400.000 con carcinoma invasor de cuello (1). A medida que se incrementa la gravedad de estas lesiones, disminuye su prevalencia (2), aunque en las últimas décadas ha habido un aumento de las lesiones de alto grado principalmente en los países subdesarrollados (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce varios tipos histológicos de carcinoma de cérvix. Los dos tipos principales por su frecuencia son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. El primero se produce en el epitelio estratificado del ectocérvix y constituye el 85% de todos los casos diagnosticados. El segundo, se origina del epitelio columnar del endocérvix y se diagnostica en el 10-12%.

Es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel mundial (4). Cerca del 83% de los casos se producen en países en vías de desarrollo (5). De manera general, el mayor número de casos diagnosticados se encuentra entre los 35 y 45 años y sólo el 10% se detectan en las mujeres mayores de 65 años (6). En España, aunque el cáncer de cérvix ocupa a nivel global el decimoprimer lugar, en las mujeres entre los 15 y 44 años es el segundo en frecuencia, por ello su impacto es considerable ya que afecta sobre todo a mujeres relativamente jóvenes en edad reproductora, por lo que provoca un importante impacto social (7). Las consecuencias derivadas del tratamiento no sólo afectan a su calidad de vida y a su reproducción, sino que es una neoplasia con una elevada tasa de años potencialmente perdidos en la mujer (8).

La prevalencia de LSIL tiene un pico entre las mujeres jóvenes de 20 y 30 años (9), lo que sugiere una relación causal directa con la actividad sexual, el inicio de las relaciones y el número de parejas (10). Los casos de HSIL o carcinoma in situ, se suelen producir en edades comprendidas entre los 25 y 40 años en Europa, África, Asia, Oriente medio, América central y Sudamérica, apareciendo en una edad más joven, alrededor de los 30 años, en Norteamérica (11). Globalmente la incidencia máxima de carcinoma in situ se produce en la tercera década de la vida (12), después disminuye de forma progresiva hasta los 50 (13), y a los 65 años es casi inexistente (14). La amplitud de este rango se explica por las diferentes condiciones de los países en lo que respecta a las estrategias de detección precoz, el medio sociocultural y la distinta disponibilidad de la atención sanitaria (8).

El cáncer cervical, es una de las pocas neoplasias que se pueden prevenir mediante el cribado basado en la citología cérvico-vaginal y la prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH). Su objetivo es detectar lesiones precursoras en el epitelio cervical que serían el antecedente de la neoplasia invasora.

### 1.1. Recuerdo anatómico y fisiológico del cérvix

El cérvix o cuello uterino es la parte del útero que protruye en la vagina (15). Está cubierto en su parte externa, denominado ectocérvix, por epitelio estratificado no queratinizado en continuidad con el epitelio vaginal. Su parte interna llamada endocérvix, está formada por epitelio simple cilíndrico. Ambos se unen en la unión escamocolumnar o escamocilíndrica (UEC) (Figura 1).

El epitelio columnar del cérvix se extiende de forma fisiológica hacia fuera del conducto endocervical generalmente a partir de la pubertad y sobre todo tras los partos. Este epitelio al estar expuesto al pH ácido de la vagina se transforma en epitelio escamoso, que es más resistente. Este proceso se denomina metaplasia escamosa y produce la zona de transformación (ZT). Las lesiones preneoplásicas y el carcinoma de cérvix suelen confinarse a esta zona, hallándose próximas a la unión escamo-columnar (16).

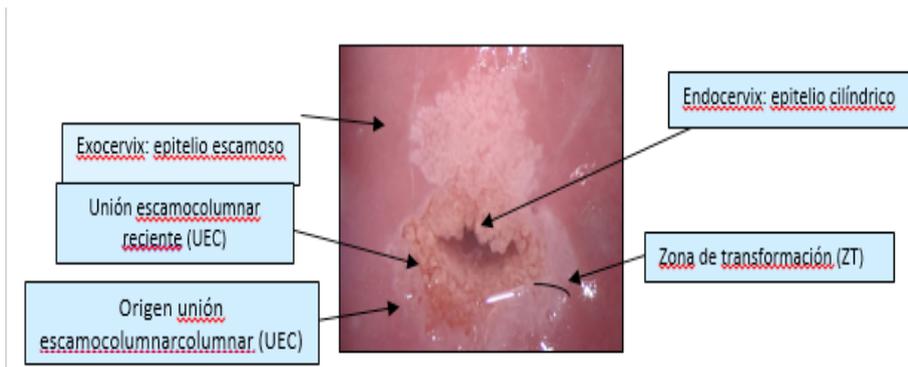


Figura 1. Anatomía del cuello cervical.

Fuente: propia.

### 1.2. Concepto de lesión precursora de cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix viene precedido generalmente por una larga fase de enfermedad preinvasora que se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de neoplasia intraepitelial cervical antes de progresar a carcinoma invasor (17).

El concepto y la terminología de las lesiones premalignas del epitelio cervical han ido variando a lo largo del tiempo gracias al progreso del conocimiento de su historia natural y a los avances en los métodos diagnósticos. La nomenclatura de los hallazgos en citología y en histología ha evolucionado de forma muy estrecha.

### **Clasificación citológica**

La descripción más antigua de células cancerosas cervicales la realizó Delepine en el año 1886. En 1949 Papanicolaou introdujo el concepto de “displasia” en histopatología y “discariosis” en citología, siendo asentado este término posteriormente por Reagan J. W. en 1953 en Cleveland (18), quien señaló que la mayoría de estas lesiones cervicales, dejadas a su evolución, regresaban o permanecían inalteradas por mucho tiempo (19). Aparecieron múltiples clasificaciones citológicas, hasta que en respuesta a este hecho en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Bethesda (Maryland) se reunieron los expertos en citología, histopatología y ginecología para revisarlo y se propuso el sistema Bethesda en 1989. Se creó una nueva nomenclatura para informes citológicos, el llamado “Sistema o Clasificación Bethesda”. Éste sólo utiliza dos grados: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o alto grado (20). Sugirieron que este sistema se podía utilizar en la citología, o en la histología (21). Además introdujeron el concepto de atypical squamous (or glandular) cells of uncertain significance (ASCUS/ AGUS), para aquellas citologías donde no estaba claro si los cambios observados en las células escamosas o glandulares representaban una neoplasia o cambios inflamatorios o reparativo.

Gracias a esta nueva clasificación las mujeres con lesiones de bajo grado podían seguir controles citológicos, y las mujeres con lesiones de alto grado precisaban ser remitidas para estudio colposcópico e histológico (22). Esta clasificación se ha modificado posteriormente en varias ocasiones, la primera en 1991 y la segunda en 2001.

### **Clasificación histológica**

Respecto a la terminología histológica, Reagan en 1953, fue el primero en introducir el concepto de displasia, distinguiendo tres grados: leve, moderado y grave. En 1962, la International Committee on Histological Definition estableció que “la displasia comprende todas las alteraciones de la diferenciación del epitelio escamoso de menor grado que el carcinoma “in situ” y a finales de los sesenta tras publicarse varios artículos donde proponían que la displasia y el carcinoma in situ constituía el mismo proceso patológico se aceptó la nomenclatura propuesta por Richart (19). Se abandonó el concepto de displasia y se empezó a utilizar el concepto de neoplasia intraepitelial cervical (CIN: cervical intraepithelial neoplasia) (23). Richart sugería que las displasias eran una misma enfermedad en diferentes momentos de su evolución que constituían un continuum histológico; y unió el concepto de displasia grave y el de carcinoma in situ por la dificultad de separar ambos procesos (24). En esta nueva

terminología, la displasia grave-carcinoma in situ se denominó CIN III; la displasia moderada, CIN II; y la displasia leve CIN I.

Recientemente el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han establecido una nueva terminología histopatológica denominada LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology). Esta nueva clasificación tiene en cuenta el hecho de que es el virus del papiloma humano (VPH) el agente causal de la práctica totalidad de neoplasias de cérvix y de sus lesiones precursoras. Los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) 16 y 18, provocan aproximadamente el 70% de las lesiones cervicales invasivas y otros 10 tipos explican el 25-35% de los casos restantes. Las lesiones escamosas intraepiteliales causadas por el VPH, son morfológicamente idénticas en todas las diferentes localizaciones del tracto ano-genital inferior (cérvix, vagina, vulva, ano y pene). La terminología LAST clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) histológicas asociadas al VPH en dos grados, lesiones de “bajo-grado” (LSIL) y lesiones de “alto grado” (HSIL). Se acepta que las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL/CIN1) son la expresión histológica de una infección productiva y autolimitada por VPH que comparte su misma historia natural y la mayoría de veces regresa espontáneamente. El seguimiento estricto de estas mujeres minimiza el riesgo que supone la falta de detección inicial de lesiones de alto grado. Por otro lado, las lesiones de alto grado (HSIL/CIN3) se consideran neoplasias intraepiteliales con elevado potencial de progresión y constituyen la lesión precursora del cáncer de cérvix. La terminología LAST propone utilizar la misma terminología (LSIL y HSIL) para todas las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas al VPH independientemente de su localización, complementando la información con la correspondiente a su localización, manteniendo el concepto de -IN (neoplasia intraepitelial): cérvix CIN, vagina VaIN, vulva VIN, ano AIN, área perianal PAIN y pene PeIN.

### **1.3. Diagnóstico de lesión precursora: citología, colposcopia y biopsia**

#### **Citología**

La citología cervico-vaginal se basa en el estudio microscópico de células individuales procedentes del epitelio de revestimiento que se obtiene por el raspado del cérvix. Valora los cambios morfológicos celulares: tamaño del núcleo, cromatina, relación núcleo-citoplasma, desarrollo y maduración celular y atipias coilocíticas.

Su objetivo es la detección precoz de mujeres portadoras de carcinoma del cuello del útero y de sus lesiones precursoras (neoplasias intraepiteliales cervicales).

- **Técnica**

La toma de la citología se realiza en posición ginecológica, introduciendo un espéculo y bajo visión directa del cérvix. Se realiza una toma exocervical y una endocervical (Figura 2). Actualmente disponemos de la citología convencional y de la citología en medio líquido.

La citología cervical en medio líquido (citología líquida) fue aprobada en 1996 por la FDA (Food and Drug Administration) en EE.UU. Utiliza un solo cepillo, las células exfoliadas se suspenden y fijan en un medio líquido que las procesa eliminando artefactos antes de su extensión sobre un portaobjetos en monocapa (25).

- **Interpretación**

Características citológicas de las lesiones escamosas de bajo grado (LSIL):

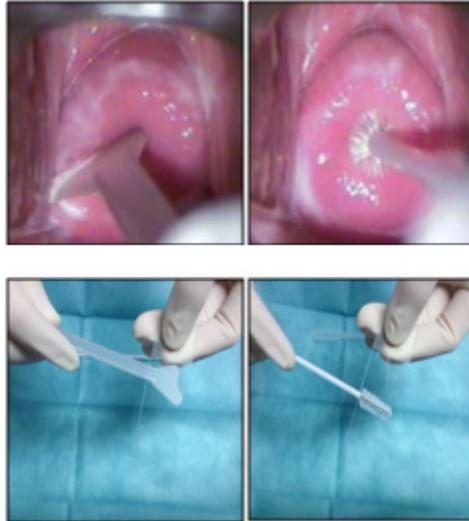
Al microscopio, se observan células escamosas generalmente aisladas o en grupos poco cohesivos. El citoplasma es de tipo superficial y de aspecto maduro. Las alteraciones nucleares son moderadas. Se observa hiper cromatismo y distribución irregular de la cromatina. Puede haber ligera irregularidad de la membrana nuclear, mientras que los nucléolos son pequeños o están ausentes. El VPH produce diferentes efectos citopáticos, dos de los cuales son específicos de esta infección: la célula coilocítica y la célula disqueratósica. La primera es una célula escamosa madura, con relación núcleo/citoplasma normal, con una voluminosa cavitación perinuclear que se llama Koilos que significa hueco, que reduce el citoplasma a un anillo externo denso. El coilocito es patognomónico de infección por VPH, pero no siempre está presente. La célula disqueratósica es una célula escamosa queratinizada, que toma un color naranja y un aspecto vítreo con la tinción de Papanicolau. Ambos tipos de células presentan alteraciones nucleares como la bi o multinucleación, tamaño variable del núcleo, bordes angulados, cromatina borrosa, membrana nuclear no identificable y ausencia de nucléolos (26).

Características citológicas de las lesiones escamosas de alto grado (HSIL):

Son células de menor tamaño. El citoplasma es de tipo inmaduro, pudiendo estar queratinizado. La relación núcleo/citoplasma se incrementa marcadamente. Hay importante hiper cromatismo, membrana nuclear con irregularidades y nucléolos ausentes.

La sensibilidad de la citología convencional es de un 53% y la especificidad de un 97% (para la detección de lesiones de alto grado  $\geq$  CIN II) (27). Su sensibilidad se mejora acortando los intervalos de repetición.

Las citologías están limitadas por resultados de falsos negativos y falsos positivos, por lo que cuando obtenemos un resultado alterado, para realizar el diagnóstico de certeza se requiere del estudio histológico (28).



**Figura 2.** Citología convencional: toma exocervical y endocervical.

**Fuente:** propia.

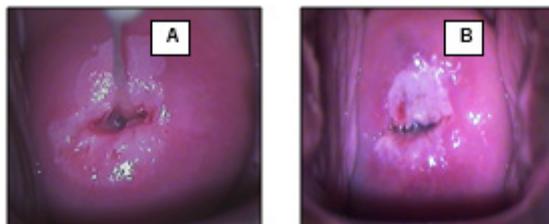
## Colposcopia

La colposcopia es una técnica de exploración clínica basada en la observación directa con aumento del tracto genital inferior. Permite detectar cambios macroscópicos que pueden reflejar anomalías de la maduración y de la diferenciación celular. La colposcopia la introdujo en Alemania Hinselmann en 1925 (29).

El motivo más común para solicitar una colposcopia es el estudio de la patología cervical, bien porque tengamos una citología alterada, generalmente descubierta como resultado de un estudio de cribado, bien porque la paciente presente síntomas o se haya descubierto una masa cervical a la exploración.

Se utilizan dos soluciones para el diagnóstico de las lesiones, el ácido acético y el lugol. El diagnóstico colposcópico requiere conocer sus características principales: la tonalidad, la intensidad, los bordes y el contorno superficial de las zonas acetoblancas, el patrón vascular y la tinción de yodo. Es esencial biopsiar aquellas zonas que presentan las características más graves en sus cambios, ya que el resultado histológico será el que determinará la necesidad o no y el tipo de tratamiento (30).

La colposcopia nos proporciona signos de sospecha, establece la localización, carácter y extensión de la lesión, con lo que se puede realizar la toma de biopsias para confirmar el diagnóstico histológico (Figura 3).



**Figura 3.** Imágenes colposcópicas: A) lesión de bajo grado, B) lesión de alto grado.

**Fuente:** propia.

## Biopsia

A nivel histopatológico el patrón de CIN se caracteriza por la sustitución del epitelio normal por células atípicas que presentan un grado variable de diferenciación, alteraciones del cociente núcleo/citoplasma, variaciones en el tamaño del núcleo (anisocariosis) y en su forma, pérdida de polaridad, presencia de figuras mitóticas, con mitosis anormales e hiperchromasia. Para clasificar la CIN se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células con alteración en su diferenciación. Se habla de CIN I cuando las alteraciones celulares afectan al tercio inferior del espesor del epitelio escamoso, CIN II cuando afecta a los dos tercios inferiores y CIN III cuando es todo el epitelio el que está afectado.

### 1.4. Historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical

Es necesario conocer la historia natural de una enfermedad para realizar un correcto cribado lo que ayudará a disminuir su morbi-mortalidad. En el caso del cáncer de cérvix, al introducirse la citología como método de cribado, se observó que el número de lesiones precancerosas era mucho mayor que el número de carcinomas invasores (31). Estas lesiones preinvasivas producidas por la persistencia de la infección del VPH pueden progresar a un carcinoma invasor cuando se acompañan de alteraciones genéticas multifactoriales y trastornos en la proliferación y diferenciación del tejido cervical (32).

En la década de los 90 se realizaron varios estudios abordando la evolución natural de las CIN desde el punto de vista de su regresión, persistencia y progresión (30, 33-35). En la clásica revisión de Östör (36), se enumeraron varias observaciones que permitían afirmar la relación entre las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales y el cáncer de cérvix:

- La CIN suelen ocurrir una década antes que el cáncer invasivo.
- Las mujeres con CIN desarrollan con más frecuencia cáncer invasor que las que no la tienen.
- El carcinoma invasor surge sobre la lesión de CIN.
- Pruebas de laboratorio como citogenética, biología molecular, microscopia electrónica..., reflejan similitudes entre CIN y el cáncer cervical.

Estudios epidemiológicos muestran que las lesiones precancerosas y el cáncer se desarrollan en el mismo ambiente y comparten los mismos factores de riesgo.

Su conclusión respecto a CIN I es que regresa en el 57% de los casos, progresa a carcinoma in situ en el 11% y a cáncer invasor en el 1%. En el caso de CIN II regresa en el 40%, progresa a carcinoma in situ en el 22% y a enfermedad invasiva en el 5% y por último, CIN III muestra una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta el 12% y una tasa de regresión de 32%.

Por otro lado, en cohortes prospectivas con seguimiento minucioso se han documentado rápidos desarrollos a CIN II y III, a veces transcurridos pocos meses de la infección incidente (37), contrariamente a la teoría que dice que es necesaria una prolongada infección por VPH para que se produzca su progresión (4). Hay varias observaciones que apoyan este hecho:

- La distribución anatómica de las lesiones suele ser diferente, CIN I se suelen localizar más alejadas de la zona de transformación (38).
- En estudios sobre la edad de aparición de estas lesiones, se ha visto que las CIN II-III que aparecen sin pasar antes por el estadio de CIN I, lo suelen hacer a una edad similar a la de aparición de CIN I (39).
- En una misma paciente se han encontrado lesiones CIN I y CIN II-III, las cuales presentan historias naturales diferentes (40).

Por lo que actualmente se acepta que CIN III puede desarrollarse a partir de CIN I y CIN II o directamente por una infección causada por un VPH-AR sin que primero haya existido como lesión de bajo grado (41). Estas últimas lesiones presentan en estudios moleculares inestabilidad genética, con multitud de loci de cromosomas perdidos (42).

## 1.5. Manejo de la neoplasia intraepitelial cervical

### Lesiones CIN I/LSIL

Muchas de las mujeres diagnosticadas de LSIL/CIN I en biopsia, son jóvenes y todavía o no han tenido familia o no la han completado, por ello es necesario utilizar tratamientos conservadores, que no comprometan la eficacia terapéutica pero que al mismo tiempo respeten la anatomía y función del cuello uterino (43). Se han hecho múltiples cambios en el seguimiento de las lesiones CIN I. En el pasado, se ofrecía el tratamiento de estas lesiones para evitar la progresión a un carcinoma, pero actualmente se sabe que la mayoría de lesiones CIN I regresan espontáneamente sin necesidad de ello (10, 32, 36). El manejo cuando la colposcopia es satisfactoria se ha vuelto más conservador lo que evita muchas intervenciones innecesarias (44).

En adolescentes y mujeres jóvenes hay un elevado número de casos en los que se produce la remisión espontánea de la lesión dentro de los 2 primeros años (45). En el estudio de Nobbenhuis (46), se observó que el 61% (IC: 95% 53-70) de éstas lesiones remitían dentro de los primeros 12 meses y el 91% (IC 95%: 84-99) a los 36 meses. Estos datos junto con la morbilidad producida por los tratamientos escisionales en mujeres que no han completado su deseo genésico hacen que el control exhaustivo durante 24 meses sea una opción válida evitando sobretratamientos (47).

La problemática que plantea la observación sin tratamiento de una lesión leve es que progrese a un cáncer invasor durante su seguimiento (48). En un estudio realizado por Petry (49) se observó que el 30,2% de mujeres diagnosticadas de una lesión de bajo grado tenían un CIN III y el 1% un carcinoma invasor. El riesgo de desarrollar una lesión de grado moderado o severo durante el seguimiento de una lesión de bajo grado es de 9-16% (50).

La decisión de tratar o no se debe individualizar basándonos en si la colposcopia es o no satisfactoria, si hay o no afectación endocervical, en la extensión de la lesión, en las necesidades de la paciente, su edad, si nos encontramos ante una recidiva de una lesión tratada anteriormente o es de reciente aparición y según el tiempo de evolución entre otros (51).

### Lesiones CIN II-III/HSIL

El tratamiento escisional es de elección en las mujeres con CIN II-III en biopsia (52). En adolescentes, donde es muy raro encontrar un cáncer de cérvix, el porcentaje de regresión espontánea en casos con CIN II en biopsia es muy elevado, por lo que se recomienda una actitud más conservadora ya que muchas lesiones tienden a regresar y el tratamiento tiene efectos adversos en la fertilidad y en el curso de la gestación (53). Se aconseja hacer controles con citología y colposcopia cada 4 meses

durante un año, si la colposcopia es satisfactoria y el legrado endocervical negativo (51). Si persiste más allá de un año se recomienda conización (54). En casos de CIN III en biopsia en adolescente se recomienda directamente conización (51, 54).

## **1.6. Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical**

El objetivo final del tratamiento es la eliminación de la neoplasia intraepitelial cervical para evitar su progresión a carcinoma invasivo. Disponemos de varias técnicas que eliminan las lesiones ocasionadas en el epitelio cervical por el VPH. De éstas, no hay ninguna que sea claramente más efectiva que otra para tratar y erradicar la neoplasia intraepitelial cervical a corto y largo plazo (55).

Disponemos de dos tipos de terapias para tratar la displasia: los métodos destructivos y los escisionales. Los primeros incluyen: la crioterapia, la vaporización con láser, la electrocoagulación y la termocoagulación y los segundos son: la conización con bisturí frío, con láser o con asa de diatermia (también denominada LLETZ: Large Loop Excision of the Transformation Zone o LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure) y la histerectomía. Elegiremos una técnica u otra según sea la localización, grado y extensión de la lesión.

### **Técnicas destructivas**

Las técnicas destructivas tienen en común que destruyen toda la zona de transformación por lo que no se obtiene material para estudio anatómico, por lo que se podría no detectar un carcinoma invasivo o un adenocarcinoma no diagnosticado con la colposcopia (56), por ello deben realizarse sólo cuando la colposcopia es satisfactoria, es decir, cuando se visualiza toda la zona de transformación y la unión escamocolumnar, cuando se ve toda la lesión, cuando no existen indicios de enfermedad microinvasiva o invasiva, cuando no hay sospecha de enfermedad glandular y no hay discrepancias entre la citología, la colposcopia y la histología y hay garantía de seguimiento posterior (57).---

En la crioterapia se coloca una sonda metálica circular contra la zona de transformación. Se utiliza la doble técnica de congelación, descongelación y congelación, produciéndose así la necrosis celular.

La vaporización con láser utiliza un rayo láser para destruir la zona de transformación. Es ideal en lesiones extensas con afectación vaginal y de difícil acceso.

La electrocoagulación consiste en la destrucción local mediante el paso de una corriente de alta frecuencia de las áreas del cuello uterino a tratar.

Las técnicas destructivas, presentan mínimos efectos sobre la fertilidad y función fisiológica posteriores (58-60).

### **Técnicas escisionales**

Las técnicas escisionales tienen en común que en todas se obtiene material para estudio anatomopatológico.

La conización con bisturí frío se desarrolló en 1985 para preservar la fertilidad de las mujeres jóvenes con CIS. Es un procedimiento quirúrgico, requiere anestesia general y hospitalización. Sus ventajas son que obtenemos una pieza con márgenes no afectados por artefacto térmico, además se puede hacer de cualquier tamaño y forma, por lo que su uso se ha limitado a los casos en los que necesitamos obtener márgenes satisfactorios, cuando el margen escisional está muy próximo a la vagina, en mujeres postmenopáusicas con cérvix y portio vaginal pequeño, en casos de adenocarcinoma in situ (ADCIS) y citología de carcinoma invasivo donde no se visualiza lesión (61). Sus efectos adversos son importantes ya que esta técnica extirpa mayor tejido cervical que las otras, por lo que aumenta el riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer, rotura prematura de membranas y mortalidad perinatal (62-63). Por todo ello, se utiliza cada vez menos, ya que disponemos de otras técnicas con menos efectos secundarios.

La conización con láser alcanza un éxito del 93 al 96% (55). Es ambulatoria, controla la profundidad y la pérdida sanguínea es escasa, pero es una técnica cara, el tiempo de ejecución es mayor y los márgenes pueden verse afectados por el daño térmico.

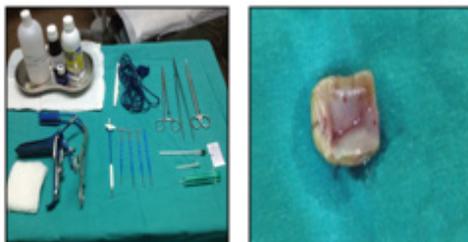
La conización con asa (LLETZ) es actualmente la técnica más utilizada en estas lesiones, por su eficacia y seguridad, pudiéndose realizar bajo anestesia local. Se utiliza un electrodo de asa de alambre que se encuentra en el extremo de un mango aislado, activado por una unidad electroquirúrgica (Figura 5). La corriente produce un efecto simultáneo de corte y coagulación. El éxito del tratamiento se sitúa entre el 91% y el 98% (55,64). Esta técnica no suele producir complicaciones, pero no está exenta de ellas, por ejemplo, respecto a su impacto en las gestaciones hay diversos estudios con resultados heterogéneos. En un metanálisis publicado por Kyrgiou en 2006 (62), que incluye 27 estudios, se encuentra un aumento del riesgo de parto pretérmino (RR-1,7 con IC95% de 1,2-2,4), de la rotura prematura de membranas (RR-2,69 con IC95% de 1,62-4,46) y del bajo peso al nacer (RR-1,82 con IC95% de 1,09-3,06). Un trabajo danés (65) que estudia 552.678 partos realizados durante 9 años, de 1997 al 2005, investiga el riesgo de parto pretérmino en mujeres con y sin antecedente de un LLETZ. Llegan a la conclusión de que en las pacientes tratadas aumenta el riesgo para parto pretérmino (OR-2.07 con IC95% de 1.88-2.27). En los últimos años se ha relacionado que cuando la profundidad del cono es mayor de 12 mm se incrementa la tasa de partos pretérmino. Este riesgo aumenta en un 6% por cada mm que se

amplía (66). En lo que respecta a la fertilidad, en el metanálisis de Kyrgiou (62) no demuestra que ésta sea afectada. Sin embargo, en otro estudio anterior, realizado por Suh-Burgmann (67), encuentra un 6% de pacientes con estenosis cervical, lo que se asocia a dismenorrea, amenorrea e infertilidad.

Respecto a las complicaciones agudas, Dunn (68) encuentra un porcentaje del 9,7%, de las que un 0,6% son complicaciones mayores: lesión vesical, sangrado cervical importante y dolor torácico transitorio, y 9,1% son complicaciones menores como dolor abdominal, sangrado cervical leve, espasmo vesical y leucorrea vaginal.

En la actualidad se suelen utilizar los métodos escisionales, sobre todo el asa de diatermia, ya que es un método conservador, aunque sí se han asociado a un ligero aumento de riesgo de parto pretérmino en gestaciones posteriores a la conización, y aún más tras una segunda conización (69).

La histerectomía no está indicada como tratamiento primario por su elevada morbilidad, además los resultados son similares a los tratamientos conservadores y existe el riesgo de infratratamiento en un carcinoma oculto. Estaría justificada su realización ante la imposibilidad de realizar una conización o cuando la mujer presente patología asociada.



**Figura 4.** Material para la conización con asa de diatermia y pieza de conización.

Fuente: propia.

### **1.7. Infección por el virus del papiloma humano (VPH)**

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en la población general, en mujeres jóvenes sexualmente activas y en pacientes con diagnóstico de cáncer cervical han permitido establecer a nivel mundial, que la infección por VPH transmitida sexualmente es el principal factor de riesgo para el cáncer cervical y juega un papel central en el proceso de carcinogénesis (70).

La prevalencia es máxima en las mujeres jóvenes y disminuye en los grupos de edad mediana (71,72).

Las infecciones por el VPH suelen eliminarse alrededor de 1-2 años (73), persistiendo

durante más tiempo las producidas por virus de alto riesgo (74) y entre los de alto riesgo el que parece persistir más tiempo es el tipo 16. El VPH 16 se relaciona con el 50% de los casos de carcinoma escamoso de cérvix, siguiéndole el 18, 45, 31 y 33, encontrando infección por VPH en el 95% de los casos (75).

### **1.8. Relación entre CIN y el VPH**

El profesor Harald Zur Hausen hace 30 años ya sugirió que el virus del papiloma humano era el agente causal del cáncer de cérvix (76).

Gracias a las técnicas de biología molecular se ha demostrado que entre el 90-100% de los tumores de cérvix presentan ADN del VPH (70). Existen además otros tumores como el de ano, vagina, vulva, pene y un tercio de los de orofaringe, los cuales también están producidos por el VPH (6).

Las mujeres a lo largo de su vida presentan en un 80% de los casos una infección por el VPH, pero de estas infecciones el 90% serán transitorias (77), eliminándose en un plazo de 6 a 24 meses. En algunos casos, la infección puede no ser resuelta y pasar a un estado de latencia por un largo período de tiempo, siendo este grupo de mujeres las que presentan mayor riesgo de desarrollar lesiones anogenitales (72,78). De éste grupo de mujeres algunas desarrollaran una lesión cervical y en un porcentaje muy pequeño un cáncer de cérvix. Los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos, pero se piensa que debe haber otros cofactores, tanto exógenos como endógenos, que junto con el VPH aumenten el riesgo de progresión de una lesión premaligna a un cáncer invasor (79).

Sabemos que la infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, se adquiere sobre todo al inicio de las relaciones sexuales (80) por lo que su prevalencia muestra un pico en la gente joven (81). Por ello, los factores asociados están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de la vida sexual (82), un alto número de parejas o el contacto sexual con individuos de alto riesgo (prostitutas, parejas que tienen a su vez múltiples compañeras/os sexuales) (5), éstos factores reflejan un aumento en el riesgo de contraer la infección, pero no de progresión. Además, se puede transmitir más de un tipo (83). Otras vías menos frecuentes de transmisión son la vertical (84), y la horizontal por objetos contaminados (85) ya que se ha demostrado presencia de ADN del VPH en niñas vírgenes.

Los cofactores relacionados con un aumento del riesgo en la progresión de la infección se clasifican en medioambientales, genéticos y virales (5), siendo el más importante la persistencia en la detección del ADN VPH (70), sobre todo cuando los tipos detectados en varios controles son el VPH 16 y 18 (86). El cáncer de cérvix tanto escamoso como glandular resulta de una infección no resulta por determinados

genotipos del virus del papiloma humano (71).

## **1.9. Cofactores en la carcinogénesis cervical**

La infección por VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix, pero insuficiente, debe haber otros factores implicados para que se produzca la progresión (71,87). Los factores determinantes que conocemos para que esta progresión ocurra los clasificamos como: cofactores de adquisición, de persistencia-progresión y de invasión.

### **1.9.1. Cofactores de adquisición**

#### **Conducta sexual**

Los VPH se transmiten básicamente por vía sexual, aunque hay otras vías, como la perinatólogica y por fómites (83). El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio precoz de las relaciones sexuales (82,83). En España, la edad de inicio de las relaciones se ha reducido en unos 5-6 años de edad (88). Este riesgo aumenta aún más si el primer embarazo se produce también en edades tempranas (89). Se cree que esto ocurre porque en esas edades la zona de transformación cervical es más susceptible a la infección por su inmadurez, las deficiencias del flujo cervical protector, y la ectopia cervical que pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por el VPH (90). Otros factores de riesgo son el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida (91) pero sobre todo antes de los 20 años (92), el cambio reciente de compañero sexual o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (72). Se ha visto que el uso sistemático del preservativo favorece la eliminación del VPH (93). Las mujeres cuyas parejas usan el preservativo tienen una incidencia de la infección del 37%, y en las que lo usan ocasionalmente del 89% (94).

#### **Circuncisión de la pareja**

La circuncisión masculina disminuye el riesgo de infección por VPH y aumenta las tasas de eliminación del virus (95) por lo que se ha visto que en mujeres con parejas de alto riesgo (por ejemplo usuarios de prostitutas o varones con múltiples parejas sexuales) pero circuncidadas, el riesgo de cáncer de cérvix es menor que en las que no lo están OR 0,42 (0,23-0,79) (96).

### **1.9.2. Cofactores de la persistencia-progresión**

La presencia y persistencia del VPH de alto riesgo es necesario para el desarrollo de las lesiones preneoplásicas y para su progresión a un cáncer de cérvix. No hay un tiempo estipulado para diagnosticar la persistencia viral. Desde el punto de vista clínico, se puede definir como la detección del mismo tipo viral dos o más veces en un periodo de tiempo (53, 72, 97, 98). La mayoría de lesiones, alrededor de un 90%,

regresan en un periodo de tiempo que oscila desde 4-6 meses hasta 1-2 años en los diferentes estudios (72,16).

### **Genotipo viral**

Las infecciones producidas por virus oncogénicos y sobre todo, por VPH 16 y 18 (99), persisten más tiempo, por períodos de entre 16 a 24 meses (78). Los virus de alto riesgo persisten en una media de 13 meses y los de bajo riesgo de 8 meses (78). En lo que respecta a la progresión a CIN III de una infección producida por los tipos 16 y 18 el porcentaje también es mayor que el observado en otros tipos virales. En el caso del VPH 16 la progresión es del 17,2%, y del 13,6% para el VPH 18, mientras que las infecciones por otros tipos virales de alto riesgo progresan en un 3% (100). La integración del ADN viral en el ADN del huésped no es necesaria para producir la progresión de las lesiones. En el estudio de Hudelist se describe la capacidad del VPH16 de inducir transformación maligna sin integrarse (101).

Respecto a la coinfección, hay disparidad de opiniones según los estudios consultados. Hay estudios en los que se encuentra mayor progresión cuando se detectan varios genotipos virales en la misma mujer (102). Sin embargo en otros muchos trabajos no se observa esta relación (103,104). La persistencia del ADN del VPH es el verdadero precursor de las lesiones preneoplásicas cervicales, que es independiente de la coinfección por varios tipos virales (105).

### **Intrínsecos (de la propia mujer)**

Las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH y su progresión a cáncer. En las superficies mucosas, la primera línea de defensa frente a la infección es la respuesta inmunitaria innata, mediada por las células natural Killer (NK), que inducen la apoptosis de las células infectadas por el virus y de las células tumorales. En la regulación de la respuesta inmunitaria celular y humoral intervienen los antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA (antígeno leucocitario humano), entre otros. Las moléculas HLA presentan los antígenos extraños a los linfocitos T y, por ello, desempeñan un papel importante en la regulación de la función inmunitaria (106). El estudio de Wang sugiere un efecto protector para HLA DRB1\*1301 (107).

En el estudio de Harris (108), se aporta evidencia de la influencia del eje IGF (Insulin-Like Growth Factor) en la oncogénesis de los VPH-AR. Realizó un estudio en 137 mujeres donde observó que las mujeres con una relación alta entre IGF-1/IGFBP-3 presentaban mayor persistencia de infección por VPH que en las que había niveles altos de IGFBP-3. El IGF-1 es una hormona péptido, que tiene actividad mitogénica y antiapoptótica que está relacionada con varios tumores, pudiendo estar implicada

en la carcinogénesis cervical.

La prevalencia de VPH más alta comprende las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales, y responde a los patrones de comportamiento sexual de la comunidad (109). En los grupos de edad de 15 a 25 años, se tienen compañeros sexuales distintos, llegando la prevalencia a sus máximos niveles entre el 30% y 40% (110), disminuyendo a un 3-10% en las mujeres de 25 o más años que es secundario a la regresión del VPH (5,16). En las personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente pero en la mayoría se resuelve espontáneamente, persistiendo sólo en un pequeño porcentaje, sobre todo en las infecciones producidas por el VPH 16 (110). Es en éstas en las que se incrementa el riesgo de desarrollar lesiones de mayor gravedad.

En las mujeres postmenopáusicas, se observa un segundo pico de prevalencia del VPH que probablemente se deba a infecciones latentes que reaparecen debido a una reducción fisiológica de la inmunidad natural (1,81) así obtenemos una curva en forma de "U". En éstas, la infección es más persistente que en las jóvenes, tanto para los tipos no oncogénicos como para los oncogénicos. Alrededor del 70% de las infecciones en las mujeres mayores persiste, sobre todo en el caso del VPH tipo 16 ( $p < 0,0001$ ) (109). Además en las mujeres de 55 años o mayores, con infecciones persistentes por VPH con citologías normales, el incremento de riesgo de padecer un cáncer de cérvix es mayor que en las más jóvenes (111).

Éste hecho puede deberse a que en las mujeres mayores decrece la habilidad de eliminar las infecciones recientes por VPH (16), pero no se ha observado una mayor progresión a CIN 2/3 en todos los estudios (112).

La multiparidad parece aumentar el riesgo de presentar cáncer de cérvix (113). Éste hecho parece ser un factor de riesgo independiente de la infección por VPH para la aparición de CIN (97). El motivo de esta asociación no está claro, varias de las posibilidades descritas son: la influencia hormonal e inmunológica durante el embarazo, el traumatismo del parto sobre el cérvix, o la mayor persistencia de la zona de transformación exocervical (28,53). En el estudio de Castle (114) no se encuentra esta relación entre paridad y aumento de riesgo de CIN II/III.

### **Extrínsecos (medioambientales)**

Aunque los resultados son muy dispares, probablemente por múltiples sesgos, hay evidencias importantes indicando que las mujeres VPH positivas que toman anticonceptivos durante 5 años o más, tienen un aumento significativo del riesgo de padecer CIN III y cáncer de cérvix escamoso (53).

En un metaanálisis realizado por Xavier Castellsagué (115) con más de 20.000 mujeres de diversos países, se ha concluido que el uso del DIU se asocia con un riesgo significativamente menor de cáncer de cuello uterino de los dos tipos mayoritarios de cáncer cervical, reduciendo la probabilidad de desarrollar carcinoma de células escamosas en un 44% y adenocarcinoma o carcinoma adenoescamoso en un 54%. Entre las posibles explicaciones de este efecto protector del DIU, los autores señalan o bien que el proceso de inserción o de retirada del dispositivo destruye las lesiones precancerosas, o bien que el dispositivo induce una inflamación crónica de la mucosa y una respuesta inmune de larga duración, reduciendo así la probabilidad de progresión del VPH.

El tabaco es uno de los factores más uniformemente asociado con un incremento del riesgo en mujeres VPH positivas para CIN III/ cáncer escamoso de cérvix de forma independiente (116). Además se ha encontrado un aumento en el riesgo de cáncer de cérvix escamoso relacionado con el número de cigarrillos/día y con la menor edad al comenzar a fumar. En varios estudios en mujeres VPH positivas y fumadoras, se observó un aumento de 2 a 4 veces del riesgo a padecer CIN II/III/cáncer escamoso de cérvix, que en mujeres VPH positivas no fumadoras (5,79). Éste hecho se puede deber al aumento de sustancias carcinogénicas derivadas de la nicotina en el moco cervical que se han encontrado en pacientes fumadoras e incluso en fumadoras pasivas (117), a la respuesta inmunitaria del cuello uterino y a efectos relacionados con el metabolismo de las hormonas femeninas.

Las deficiencias inmunes adquiridas (infección VIH, tratamientos inmunosupresores en receptores de trasplantes) o congénitas (respuestas inmunológicas anormales, tipos HLA, polimorfismos en p53 y otros no documentados), aumentan el riesgo de desarrollar una neoplasia cervical (28). Las mujeres VIH + presentan mayor prevalencia de infección por VPH tanto por los tipos oncogénicos como por los no oncogénicos y por múltiples tipos, sobre todo cuando los recuentos de CD4 T-cell son inferiores a 200, donde aumentan los tipos 42, 16, 82, 52, 68 y 83 (102). En el caso de cáncer de cérvix esta relación no está tan clara. Se ha establecido una relación entre inmunosupresión y aumento en el riesgo de las lesiones preneoplásicas de alto grado, pero para que se produzcan el paso de éstas lesiones a cáncer son necesarios otros factores, posiblemente cambios genéticos (118).

La infección cervical por virus herpes tipo 2 (VHS-2) produce ulceraciones en la mucosa que permiten una mejor penetración del VPH hacia las células inmaduras y posteriormente promueven la persistencia viral al disminuir la funcionalidad de las células presentadoras de antígeno (119). La infección por Chlamydia Trachomatis (120) se ha visto que duplica el riesgo de persistencia de la infección por VPH de alto riesgo. En otro tipo de infecciones como por ejemplo, N. Gonorrhoeae, T.Vaginalis o en la Vaginosis Bacterianas, no se ha demostrado que exista relación con la infección por VPH.

### ***1.9.3. Cofactores de invasión***

La invasión del estroma y la presencia de metástasis requieren la actuación de factores angiogénicos que estimulan la proliferación de nuevos vasos. El factor más estudiado ha sido el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (121).

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las lesiones CIN I suelen regresar en su gran mayoría, por ello es importante saber manejarlas y no adoptar una conducta agresiva con múltiples intervenciones innecesarias. Pero bien es cierto que un determinado número de ellas constituyen verdaderas lesiones precancerosas, que podrían progresar hacia una lesión de alto grado y un cáncer de cérvix.

Desde un punto de vista clínico, sería interesante conocer los factores pronóstico que nos permitieran identificar las lesiones que regresarán espontáneamente de aquellas destinadas a progresar.

Si esto es así, sería posible:

- Mejorar la calidad de atención de las pacientes en lo que respecta a este problema.
- Mejorar la calidad de vida de las mujeres que sufren este problema.
- Reducir costos a los servicios hospitalarios, por atención del problema y sus complicaciones.

El trabajo se planteó con la intención de dar respuesta al siguiente objetivo principal:

- Conocer los factores pronóstico que influyen en la regresión espontánea o persistencia de la lesión.

Objetivos secundarios:

- Conocer el número de lesiones CIN I que finalmente se tratan.
- Conocer el número de lesiones que progresan a CIN III durante el seguimiento.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio de cohortes, longitudinal y retrospectivo para valorar los resultados clínicos de la evolución de las lesiones de CIN I diagnosticadas en la consulta de Patología Cervical del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA).

#### 3.1. Procedimiento en la consulta

En nuestra área de salud de Albacete se realizan citologías dentro del cribado oportunista, no existiendo actualmente un cribado poblacional. Éstas citologías son tomadas en las consultas de ginecología del hospital o por las matronas en los centros de salud. Al obtener el resultado de dichas citologías, si estas están alteradas (ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL,...) se las remite a la consulta de Patología Cervical .

En la primera visita que se lleva a cabo en la consulta de Patología Cervical se realiza una citología y una colposcopia con toma de biopsia/s según los hallazgos encontrados bajo visión colposcópica. Con los resultados de éstas pruebas se realiza el diagnóstico.

Durante el tiempo de estudio, a las pacientes que presentan lesiones de bajo grado en la biopsia se les propone un control a los 4-6 meses. Si aceptan dicho control, en la segunda visita se les realiza el estudio de forma similar al primero. Durante el período de seguimiento a las mujeres con lesión persistente a los 4-6 meses se les ofrece el tratamiento. En los casos en los que regresa la lesión se continúan haciendo exámenes periódicos cada 6 meses los primeros años y después cada año. Si la lesión persiste o progresa a mayor grado se tratan.

#### 3.2. Población de estudio

El diseño del trabajo corresponde a un estudio de cohortes, longitudinal, retrospectivo. Se estudian las mujeres a las que se les ha diagnosticado de CIN I mediante biopsia en su primera visita en la consulta de Patología Cervical. Se recogen los casos de 12 años, entre el año 1995 al 2007 incluidos. El número de pacientes con CIN I ha sido 327.

Criterios de inclusión:

- No gestantes (no incluida n=12).
- Inmunocompetentes. (no incluida n=6).
- No presenten lesiones vaginales concomitantes (no incluida n=30).
- Criterios de exclusión

- Que no tengan dos años de seguimiento (excluida n=12).
- No poder acceder a las historias clínicas (excluida n=0).
- Pacientes tratadas tras realizar la primera biopsia de inicio del estudio (excluida n=12).

Se ha podido estudiar a 232 mujeres (83,1% de las pacientes seleccionadas).

### 3.3. Técnicas diagnósticas: citología, colposcopia y biopsia

La toma de la citología se realiza en posición ginecológica, tras la recogida y extensión lo fijamos en el portaobjetos. A continuación realizamos la colposcopia sin retirar el espéculo. Aplicamos el ácido acético para identificar las zonas sospechosas de malignidad “acetoblancas”. El test de Schiller (captación de lugol) lo realizamos a continuación. Tomamos una o varias biopsias en los casos necesarios bajo visión colposcópica. En las pacientes donde la imagen atípica penetra en el canal endocervical o en casos de citologías atípicas o malignas con colposcopias normales y/o uniones escamosocilíndricas no visibles, realizamos un legrado endocervical o toma con cytobrush.

### 3.4. Recogida de datos

Los datos de las pacientes se recogieron en una ficha donde constaba: el número de historia clínica, nombre y apellidos de la paciente, la edad, la edad del primer coito, la paridad, si presentaba o no la menopausia, si era fumadora y en qué cantidad, uso del preservativo, uso de anticonceptivos hormonales en el momento de inclusión en el estudio, resultado de la citología previa al inicio del estudio, si presentaba síntomas y de qué tipo, citología al inicio del estudio, colposcopia inicial, afectación del cérvix, fecha 1ª biopsia, tipo de biopsia, resultado de la biopsia, regresión espontánea, progresión a  $\geq$  CIN III, meses hasta la progresión, tratamiento, meses hasta el tratamiento, tipo de tratamiento y fin del estudio.

Se establecieron medidas para la protección de datos de las pacientes, de manera que los datos de filiación quedaron ocultos desde el inicio del trabajo. Se les asignó una clave numérica, quedando la correlación clave numérica-paciente en un ordenador protegido con contraseña.

### 3.5. Variables recogidas y definición de términos empleados

Inicio del estudio: fecha en la cual se realiza una biopsia de cérvix.

Edad: variable cuantitativa continua. Número de años que tiene la paciente en el momento de inclusión del estudio. Se ha estratificado en: <25 años, 25-34, 35-44, 45-54,  $\geq$ 55 años.

Edad 1r coito: variable cuantitativa. Número de años que tiene la paciente cuando tienen su primer coito.

Paridad: variable cualitativa nominal; definida como: con partos o sin partos.

Menopausia: Variable cualitativa nominal: no/si. Establecida cuando la paciente lleva un año o más sin menstruar.

Tabaco: variable cualitativa nominal: no,  $\leq 10$  cig./día,  $>10-20$  cig./día,  $>20$  cig./día.

Uso del preservativo: variable cualitativa nominal. Uso del preservativo como método de planificación familiar en el momento de inclusión en el estudio: no/si.

Uso de ACH: variable cualitativa nominal. Uso de ACH como método de planificación familiar en el momento de inclusión en el estudio: no/si.

Citología: variable cualitativa nominal. Citología alterada previa al inicio del estudio: normal, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, cáncer.

Síntomas: variable cualitativa nominal. Síntomas que presenta la paciente: no presenta síntomas, sangrado posmenopáusico, síntomas de vaginitis, coitorragia, otros.

Citología (inicio): variable cualitativa nominal. Citología tomada en el momento del inicio del estudio: normal, ASCUS, AGUS, LSIL, HSILG, cáncer.

Colposcopia (inicio): variable cualitativa nominal. Colposcopia realizada en el momento de inicio de estudio. Las imágenes colposcópicas se clasifican en tres grados:

- colposcopia compatible con procesos metaplásicos (ZTA-M), definida como la presencia de epitelio blanco, brillante, poco grueso, de bordes nítidos, patrón vascular de base o mosaico fino, ausencia de atipias vasculares, y más marcado hacia la periferia del cérvix. Equivale a los hallazgos colposcópicos anormales ectocervicales fuera de la zona de transformación con cambios menores de la clasificación internacional.
- colposcopia compatible con cambios de bajo grado (ZTA-BG), definida como la presencia de epitelio blanco más grueso que el anterior, vasos en mosaico o base finos, con ausencia de atipia vascular. Se pierde su delimitación en los bordes. Se corresponde con los hallazgos colposcópicos anormales con cambios menores

dentro de la zona de transformación.

- colposcopia compatible con cambios de alto grado (ZTA-AG): definida como epitelio blanco, grueso, bien delimitado, opaco y de color grisáceo; que carece de vasos, o aparece un patrón de base o mosaico con vasos gruesos o atípicos.

Corresponde a los hallazgos colposcópicos anormales con cambios mayores de la clasificación internacional.

Afectación cérvix: variable cualitativa nominal. Cantidad de cérvix afectado por la lesión visible colposcópicamente: menos de la mitad, más de la mitad, no valorable.

Tipo Biopsia: variable cualitativa nominal: biopsia dirigida, legrado endocervical.

Vigilancia: variable cualitativa nominal: si/no.

Regresión espontánea: variable cualitativa nominal: si/no. Definida como la desaparición de la lesión sin tratamiento al obtener dos controles negativos consecutivos, entendiendo como control negativo: citología normal y colposcopia normal, o si la colposcopia está alterada, la citología y la biopsia son normales.

Persistencia: aquella que no ha regresado espontáneamente ni se ha tratado.

≥CIN III: variable cualitativa nominal: si/no. Si se produce la aparición de una lesión grado III o mayor durante el seguimiento (diagnostico mediante biopsia).

Tratamiento: variable cualitativa nominal: si/no. Realización de tratamiento con objeto curativo (escisional o destructivo).

### 3.6. Análisis estadístico de los datos

Una vez extraídos los datos de la historia, se introducen en una base de datos de Excel diseñada con este propósito. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa Statistical Package Science v. 120 (SPSS 12.0 for Windows) con el cálculo de valores estadísticos descriptivos. La asociación entre las variables nominales se ha realizado mediante el diseño de tablas de contingencia, utilizando el test de la  $\chi^2$  y cuando no se cumplían los criterios para su uso, la prueba exacta de Fisher. Para analizar las variables cuantitativas con las nominales, se emplea la prueba de Kruskal-Wallis. Tras estudiar la relación existente entre las variables iniciales, realizamos un análisis multivariante mediante regresión logística no condicional con las variables que en el análisis univariante demuestran alguna relación. Se calculan las OR. Se define como evento terminal el diagnóstico de lesión de CIN III o la necesidad de

tratamiento. La duración del tiempo de control se establece como el tiempo que transcurre entre el momento del inicio del estudio y el momento del diagnóstico del evento terminal. En los casos en que no se produce el evento terminal, se considera el final de seguimiento como el último control que se dispone de la paciente o transcurridos cinco años.

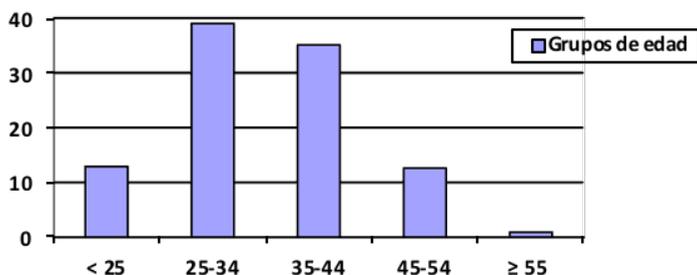
Se calcula el intervalo de confianza al 95%.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de la población

Las pacientes estudiadas tenían una edad comprendida entre los 18 y los 60 años, con una edad media de 34,6 años ( $\pm 8,5$ ) y una mediana de 34 años (Figura 6).



**Figura 5.** Distribución porcentual de los casos por grupos de edad.

La descripción de la población se describe en la tabla 1.

**Tabla 1.** Descripción de la población.

Resultados		n pacientes	%
<b>Edad</b>	<25	29	12,6%
	25-34	91	39%
	35-44	81	35%
	45-54	29	12,5%
	≥55	2	0,9%
<b>Menopausia</b>	No	217	93,5%
	Si	15	6,5%
<b>Coitarquia</b>	<18	55	23,7%
	≥ 18	177	76,3%
<b>Paridad</b>	No	92	39,7%
	Si	140	60,3%

<b>Fumadoras</b>	No	94	40,5%
	<10 cig./día	67	28,9%
	10-20 cig./día	55	23,7%
	> 20 cig./día	16	6,9%
<b>Método PF</b>	Preservativo	88	37,9%
	ACH	47	20,2%
	No método PF	36	15,5%
	Método quirúrgico	30	12,9%
	DIU	19	8,2%
	No relaciones	8	3,4%
<b>Síntomas</b>	No	218	94%
	Vaginitis	10	4,3%
	Coitorragia	3	1,3%
	Sangrado post-menopáusico	1	0,4%

## 4.2. Resultados en el inicio del estudio

Respecto a los resultados de la citología realizada en el inicio del estudio el obtenido con más frecuencia fue en 116 (50%) casos LSIL; en el resto la citología fue informada como normal en 70 (30,2%) casos; ASCUS en 23 (9,9%), HSIL en 22 (9,5%) y AGUS en 1 (0,4%).

La colposcopia al inicio del estudio se realizó en todos los casos. En 13 mujeres (5,6%) la colposcopia fue normal. En 50 mujeres (21,6%) la colposcopia fue compatible con la presencia de procesos metaplásicos. En 169 (72,8%) la colposcopia presentaba características sugestivas de zona de transformación anormal (epitelio escamoso atípico), de estos en 158 (68,1%) se observaron cambios compatibles con lesión de bajo grado y en 11 (4,7%) cambios compatibles con lesión de alto grado.

En un porcentaje del 73,7% (171 pacientes) la lesión cervical bajo visión colposcópica abarcaba menos de la mitad del cérvix, incluyendo en estos los casos en los que la lesión no se visualiza con la colposcopia por encontrarse en el canal endocervical.

### 4.3. Regresión de las lesiones

Se produjo la regresión espontánea de la lesión según los criterios descritos anteriormente en 125 casos (53,9%).

#### 4.3.1. Relación entre la regresión y los factores epidemiológicos

##### Edad

No encontramos diferencias en cuanto a la regresión espontánea de las lesiones CIN I comparando los diferentes grupos de edad descritos (tabla 2).

En las mujeres posmenopáusicas (tabla 3) tampoco se apreciaron diferencias al compararlas con las no menopáusicas ni al ajustarlo por varios elementos como es la paridad, edad del primer coito, tabaquismo, uso de ACH (anticoncepción hormonal) o de preservativo.

**Tabla 2.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de los grupos de edad.

Edad	Pacientes	%
< 25	19	65,5%
25-34	47	52,2%
35-44	44	54,3%
45-54	14	48,3%
≥ 55	1	50%
p=0,733		

**Tabla 3.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la menopausia y ajustándolo por varios elementos.

Menopausia	n total	n regresión	%	ORc	ORa
<i>Premenopáusica</i>	217	18	54,4%	1 (ref.)	1 (ref.)
<i>Postmenopáusica</i>	15	7	46,7%	0,7 (0,2-2,1)	0,92 (0,2-2,8)
ORc: Odds ratio cruda.					
ORa: Odds ratio ajustada por edad, paridad, coitarquia, tabaco, ACH, preservativo.					

##### Edad del primer coito

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la regresión espontánea de las lesiones CIN I comparando un grupo de edad con el inicio de las

relaciones sexuales antes de los 17 años, o a partir de los 18 en adelante ( $p=0,04$ ). En el grupo de las menores de 17 años la regresión fue menor que las que iniciaron las relaciones con 18 o más edad. Si ajustamos estos valores teniendo en cuenta varios elementos como son la paridad, la menopausia, el tabaquismo, el uso de ACH o del preservativo, también obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,028$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la coitarquia ajustado por varios elementos.

Edad primer coito	n total	n regresión	%	ORc	ORa
$\geq 18$	177	102	57,6%	1 (ref.)	1 (ref.)
$<17$	55	23	41,8%	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,2-0,9)

ORc: Odds ratio cruda.  
ORa: Odds ratio ajustada por edad, paridad, menopausia, tabaco, ACH, preservativo.

### Paridad

Se produjo una mayor regresión de las lesiones en las pacientes que no habían parido que en las que si lo habían hecho, con significación estadística al valorar el dato aislado ( $p=0,023$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la paridad ajustado por varios elementos.

Paridad	n total	n regresión	%	ORc	ORa
No	92	58	63%	1 (ref.)	1 (ref.)
Si	140	67	47,9%	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-1,04)

ORc: Odds ratio cruda.  
ORa: Odds ratio ajustada por edad, menopausia, coitarquia, tabaco, ACH, preservativo.

Al realizar el análisis multivariante, se perdió esta significación, posiblemente por el número escaso de personas de la muestra ( $p=0,067$ ), ya que no hay cambios en el OR.

### Tabaco

Si calculamos la regresión de las lesiones que se produce en las pacientes no fumadoras y fumadoras, regresaron con mayor frecuencia en las no fumadoras, pero no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,71$ ).

Si lo ajustamos por varios elementos como la edad, el estatus menopáusico, la edad

del primer coito, la paridad, el uso de ACH o del preservativo, tampoco encontramos significación estadística ( $p=0,81$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del hábito tabáquico ajustado por varios elementos.

Fumadoras	n total	n regresión	%	ORc	ORa
<b>No</b>	94	52	55,3%	1 (ref.)	1 (ref.)
<b>Si</b>	138	73	52,9%	0,95 (0,75-1,21)	0,93 (0,52-1,65)

ORc: Odds ratio cruda.  
ORa: Odds ratio ajustada por edad, coitarquia, paridad, menopausia, ACH, preservativo.

Si diferenciamos entre el número de cigarrillos consumidos por día: fumadoras de menos de 10 cigarrillos, fumadoras de 10 a 20 cigarrillos o fumadoras de más de 20 cigarrillos tampoco se encontraron diferencias, regresaron con porcentajes muy similares (Tabla 7).

**Tabla 7.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del número de cigarrillos consumidos por día.

Tabaquismo	Regresión	
	Si	No
<b>No fumadora</b>	52 (55,3%)	42 (44,7%)
<b>Fumadora &lt;10cig/día</b>	37 (55,2%)	30 (44,8%)
<b>Fumadora 10-20cig/día</b>	27 (49,1%)	28 (50,9%)
<b>Fumadora &gt; 20cig/día</b>	9 (56,3%)	7 (43,8%)

$p=0,88$

## Método de planificación familiar

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la regresión de las lesiones con la utilización de anticonceptivos hormonales ( $p=0,825$ ). Si lo ajustamos por varios elementos como la edad, el estatus menopáusico, la coitarquia, la paridad, el tabaquismo y el uso de preservativo, tampoco encontramos significación estadística ( $p=0,41$ ) (Tabla 8).

Respecto al uso del preservativo, sí se observó un mayor porcentaje (61,3%) de lesiones que regresaban con su uso aunque no se encontró significación estadística de forma aislada ( $p=0,074$ ) ni ajustándolo por varios elementos como la edad, el estatus menopáusico, la edad del primer coito, la paridad, la menopausia, el tabaquismo y el uso de ACH ( $p=0,16$ ) (Tabla 9).

**Tabla 8.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del uso de ACH ajustado por varios elementos.

Uso ACH	n total	n regresión	%	ORc	ORa
<b>No</b>	185	99	53,5%	1 (ref.)	1 (ref.)
<b>Si</b>	47	26	55,3%	1,1 (0,5-2)	1,4 (0,6-3)

ACH: Anticoncepción hormonal.  
ORc: Odds ratio cruda.  
ORa: Odds ratio ajustada por edad, coitarquia, paridad, menopausia, tabaquismo, preservativo.

**Tabla 9.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del uso de preservativo ajustado por varios elementos.

Preservativo	n total	n regresión	%	ORc	ORa
<b>No</b>	146	71	49,3%	1 (ref.)	1 (ref.)
<b>Si</b>	86	54	61,4%	1,6 (0,9-2,8)	1,5 (0,8-2,9)

ORc: Odds ratio cruda.  
ORa: Odds ratio ajustada por menopausia, coitarquia, paridad, tabaco, ACH.

#### 4.3.2. Relación entre la regresión y la colposcopia

Se observó una menor regresión cuando la colposcopia informaba de características colposcópicas sugestivas de lesión de alto grado (ZTA-AG), y una mayor regresión cuando la colposcopia informaba de normalidad, aunque no se encontró significación estadística (Tabla 10 y 11).

Se encontraron diferencias significativas en la regresión de las lesiones en función del área afectada. Cuando estás afectan menos de la mitad del cérvix la regresión de la lesión era mayor (Tabla 12).

**Tabla 10.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del resultado de la colposcopia.

Colposcopia	Regresión	
	Si	No
<b>Normal</b>	8 (61,5%)	5 (38,5%)
<b>ZTA-M</b>	29 (58%)	21 (42%)
<b>ZTA-BG</b>	85 (53,8%)	7 (46,2%)
<b>ZTA-AG</b>	3 (27,3%)	8 (72,7%)

p=0,286

ZTA-M: zona de transformación anormal con metaplasia  
ZTA-BG: zona de transformación anormal con cambios de bajo grado  
ZTA-AG: zona de transformación anormal con cambios de alto grado

**Tabla 11.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la colposcopia ajustado por varios elementos.

Colposcopia	n total	n	%	ORc	ORa
<b>Normal</b>	13	8	61,5%	1 (ref.)	1 (ref.)
<b>ZTA-M</b>	50	29	58%	0,8 (0,2-3)	0,9 (0,3-3,4)
<b>ZTA-BG</b>	158	85	53,8%	0,7(0,22-3)	0,9 (0,3-3)
<b>ZTA-AG</b>	11	3	27,3%	0,2(0,04-1,3)	0,3 (0,05-1,8)

ORc: Odds ratio cruda.  
 ORa: Odds ratio ajustada por la afectación cervical y por la citología.  
 ZTA-M: zona de transformación anormal con metaplasia  
 ZTA-BG: zona de transformación anormal con cambios de bajo grado  
 ZTA-AG: zona de transformación anormal con cambios de alto grado

**Tabla 12.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la afectación cervical.

Afectación cervical	Regresión	
	Si	No
<b>Menos de la mitad</b>	100 (58,5%)	71 (41,5%)
<b>Más de la mitad</b>	25 (41%)	36 (59%)

p= 0,019 OR= 0,5 (0,3-0,9)

Si realizamos el cálculo estadístico ajustándolo por varios elementos como son la colposcopia y la citología también se encontraron diferencias con significación estadística  $p= 0,04$  (Tabla 13).

**Tabla 13.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la afectación cervical ajustado por varios elementos.

Afectación cervical	n total	n regresión	%	ORc	ORa
<b>Menos de la mitad</b>	171	100	58,5%	1 (ref.)	1 (ref.)
<b>Más de la mitad</b>	61	25	41%	0,5 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-1)

ORc: Odds ratio cruda.  
 ORa: Odds ratio ajustada por la colposcopia y la citología.

### 4.3.3. Relación entre la regresión y la citología inicial

Cuando la citología al inicio del estudio informaba como normal la regresión espontánea era más frecuente, disminuyendo a medida que la citología aumentaba de grado (Tabla 14).

Si realizamos el cálculo estadístico ajustándolo por varios elementos como son la colposcopia, la afectación cervical y la presencia de virus de alto riesgo también se encontraron diferencias con significación estadística ( $p < 0,001$ ) (Tabla 15).

**Tabla 14.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función del resultado de la citología inicial.

Citología	Regresión	
	Si	No
<b>Normal</b>	54 (77,1%)	16 (22,9%)
<b>LSIL</b>	57 (49,1%)	59 (50,9%)
<b>HSIL</b>	3 (13,6%)	19 (86,4%)
<b>ASCUS</b>	10 (43,5%)	13 (56,5%)
<b>AGUS</b>	1 (100%)	0 (0%)

$p < 0,001$

LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado  
 ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto  
 LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado  
 AGUS: células glandulares atípicas de significado incierto

**Tabla 15.** Relación entre regresión espontánea de lesión CIN I en función de la citología ajustado por varios elementos.

Citología	n total	n regresión	%	ORc	ORa
<b>Normal</b>	70	54	77,1%	1 (ref.)	1 (ref.)
<b>Anormal</b>	162	71	43,8%	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)

$p < 0,001$

ORc: Odds ratio cruda.  
 ORa: Odds ratio ajustada por colposcopia, afectación cervical y presencia de virus de AR.

## 4.4. Detección de CIN III

Se produjo la detección de CIN III en 14 (6%) casos. En estas mujeres se diagnosticó CIN III por biopsia y se las trató.

## 4.5. Tratamiento de las lesiones

Se realizó tratamiento a 109 (46,9%) mujeres, de éstas se realizó una técnica de tipo destructivo en 59 casos (25,4%) y escisional en 50 (21,5%).

La mayoría de CIN III se diagnosticó al inicio del estudio, por lo que el mayor número de mujeres tratadas se concentra en los primeros meses de seguimiento.



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Porcentaje de regresión

En nuestro trabajo, el 53,9% de las lesiones CIN I regresan espontáneamente tras la biopsia inicial. Los resultados de estudios previos también demuestran este hallazgo en un elevado número de lesiones de bajo grado. En el estudio de cohortes realizado por Holowaty (69) con más de 17.000 mujeres, 12.058 presentaban CIN I en citología, regresando la lesión espontáneamente en el 44% de los casos dentro de los dos primeros años de seguimiento y este porcentaje aumentaba al 74% a los 5 años. Este alto valor comparado con nuestro estudio se puede deber a que alguna citología de CIN I podría ser un falso positivo y por ello resultar negativa en controles posteriores. Además el tiempo de seguimiento sin tratar es mayor, de dos a cinco años. En nuestra práctica clínica habitual, si las lesiones no regresaban en un período de tiempo más corto desde su diagnóstico, se tendía a tratar.

En el estudio de Song et al. (123), el porcentaje de regresión fue del 70,3%. Este trabajo se aplicó a 118 mujeres con CIN I en histología. El seguimiento se realizó cada 4 meses con citología, detección de VPH y colposcopia. Definieron regresión cuando las tres pruebas resultaban negativas. En este estudio no se especificaron los criterios de exclusión e inclusión, por lo que la diferencia con este porcentaje podría encontrarse en tales parámetros y en nuestro tiempo de seguimiento, ya que en algunos casos se trataron a los cuatro meses.

En el trabajo de Bansal (124) se estudiaron todas las pacientes que se remitieron a la clínica de colposcopia de Columbia Presbyterian Medical Center entre 1996 y 2005. Fueron un total de 1001 mujeres diagnosticadas de CIN I en biopsia. Se excluyeron 321 al no acudir a los siguientes controles. En 257 se realizó citología y biopsia y en 423 se tomó citología sin biopsia, al no estar indicada. Los controles se realizaron con citología y colposcopia cada 6 meses, volviendo al cribado poblacional tras dos resultados negativos. La regresión se definía cuando la paciente presentaba una citología negativa, además de una biopsia negativa o colposcopia normal sin biopsia. A los 12 meses volvieron 513 mujeres a control, en 331 (64,5%) la lesión había regresado. El porcentaje de regresión fue mayor en aquellas cuyo primer control a los 6 meses ya había sido negativo (46% vs 16%,  $p < 0.0001$ ).

La revisión de Östor (36) incluye 17 estudios realizados desde 1955 a 1990, reuniendo un total de 3529 mujeres con CIN I (en histología y/o citología). El porcentaje medio de regresión fue del 57%. Las limitaciones de este estudio fueron varias. Por una parte el método de estudio no siempre fue la biopsia bajo control colposcópico, por lo que pudieron detectarse falsos positivos y negativos. El tiempo de seguimiento fue diferente según el estudio, por lo que podría haber lesiones que si se hubiesen controlado más tiempo podría haber regresado; además los criterios de inclusión no se efectuaron de manera uniforme. Mientras que unos autores necesitaban sólo una

citología de CIN I para incluirla en su estudio, otros requerían tres citologías alteradas consecutivas. Por lo tanto, las lesiones CIN I regresan al menos en la mitad de los casos si se deja un tiempo de seguimiento para que se elimine la infección por el virus del papiloma humano.

## 5.2. Características de la población

Se ha sugerido la posibilidad de que factores como el tabaco, el uso de anticonceptivos, la temprana edad del primer coito y la paridad entre otros, intervengan en el desarrollo de las lesiones intraepiteliales cervicales. En nuestro estudio hemos determinado varios de estos agentes. Existen pocos trabajos que hayan examinado factores asociados a la regresión de las lesiones, ya que la mayoría de ellos se centran en su progresión, sobretudo en CIN II/III.

### Edad

No observamos una menor regresión de las lesiones en las mujeres de mayor edad ( $p=0,733$ ). En el estudio de Song (123) tampoco se obtuvieron diferencias. Sin embargo, en el trabajo de Matsumoto (125) la probabilidad de regresión de las lesiones CIN I es mayor en las mujeres jóvenes, de 18 a 29 años, sobre todo en los dos primeros años de seguimiento (74,8%, IC 95% 65,3-83,4%) en comparación con el grupo de edad de 30 a 39 años (56,9%, IC 50,4-63,5) y de las mujeres de 40 a 54 (62,6%, IC95%: 55.2-70%), encontrando significación estadística ( $p<0.001$ ).

En las mujeres posmenopáusicas tampoco apreciamos diferencias al compararlas con las premenopáusicas (OR= 0,7; IC 95%: 0,2-2,1).

### Edad del primer coito

El riesgo de infectarse por el VPH está relacionado con el comportamiento sexual. Este riesgo aumenta en las mujeres que realizan tempranamente su primer coito. En nuestro estudio la mayoría de mujeres, 177 (76%), inició sus relaciones sexuales con una edad igual o superior a los 18 años. Hemos encontrado que en estas mujeres se produce una mayor regresión de las lesiones ( $p=0,04$ ), por lo que el riesgo disminuye en aquellas mujeres que tienen su primer coito con más edad. Dicho resultado concuerda con lo descrito por Brisson (126). Este investigador realizó un estudio de casos y controles en una clínica de colposcopia de Canadá, entre 1988 y 1989. Incluyó 612 controles, 548 mujeres con lesiones de alto riesgo y 338 mujeres con lesiones de bajo riesgo, estudiadas con colposcopia y biopsia. Excluyó las mujeres embarazadas y las tratadas por una lesión de cérvix o de un cáncer. Se determinó que el riesgo disminuía a medida que aumentaba la edad del primer coito, siendo el RR=0,6 cuando la edad era igual o mayor a los 22 años ( $p=0,034$ ). En un trabajo realizado por Muñoz (81) se concluye que las mujeres cuyo primer coito se practicó entre los 15 y los 19 años tienen un riesgo acumulado de infectarse por el VPH a los 5 años del 50%.

## Paridad

Durante el proceso del parto se producen modificaciones del cuello uterino, cambios físicos e inmunológicos. La mayor persistencia de la ectopia cervical y el traumatismo que conlleva el parto favorece la infección por el VPH y su persistencia (28, 53). En nuestro estudio alrededor del 40% de las mujeres no tienen ningún parto, dato que difiere de otros estudios donde solo el 14% son nuligestas (123). En el análisis estadístico hemos obtenido una mayor regresión de las lesiones en las mujeres que no han tenido hijos ( $p=0,023$ ).

## Método de planificación familiar

El uso del preservativo durante el contacto sexual es una barrera que disminuye la posibilidad de contagio, pero no previene por completo la transmisión del VPH. En 88 de los casos (38%) de nuestras pacientes sus parejas usan preservativo. Al analizar la regresión que se produce de las lesiones CIN I en las mujeres cuyas parejas son usuarias del preservativo frente a los que no lo son obtenemos un resultado cercano a la significación estadística, sin embargo no podemos afirmar que exista asociación entre su uso y una mayor regresión ( $p=0,074$  OR:1,6; IC 95% 0,9-2,8). En el estudio de Manhart (127) se describe una mayor regresión de las lesiones CIN I y una mayor tasa de eliminación de la infección por el VPH en las mujeres cuyas parejas usaban el preservativo de forma sistemática ( $p=0,03$ ).

El uso de anticonceptivos, al contrario del preservativo, se ha relacionado con un aumento en el riesgo de las lesiones preneoplásicas de cervix (128) y sobretodo del cáncer cervical (129), además este riesgo parece que aumenta con el tiempo de exposición, sobre todo en las usuarias de más de 5 años (130), aunque algunos de estos trabajos se han cuestionado por sus limitaciones metodológicas, en el diseño y análisis (131). En nuestro estudio 47 (20%) mujeres utilizan anticonceptivos. En el análisis no demostramos menor regresión de las lesiones CIN I en las mujeres que los utilizan (OR=1,1; IC 95% 0,5-2). En el estudio de Parazzini F. (132) tampoco se encuentra mayor riesgo en las mujeres con CIN I y usuarias de anticonceptivos orales, aunque el número de pacientes era muy pequeño. En el estudio de Brisson (126) y en el de Negrini (133) tampoco aparece tal relación.

Respecto al uso del DIU parece ser que no sólo produce un descenso en el riesgo de padecer una infección por VPH, sino que también disminuye casi a la mitad la progresión a cáncer de cuello de útero (115).

## Hábito tabáquico

El tabaco es uno de los factores más uniformemente asociados con un incremento del riesgo en mujeres con VPH (134). En nuestra serie 138 (59,5%) son fumadoras, de

las cuales 16 (6,9%) fuman más de 20 cigarrillos al día. Encontramos datos similares a los nuestros en otros trabajos. Por ejemplo en el estudio de Parazzini (132) las mujeres con CIN I son fumadoras en el 50% de los casos, y en el estudio de Castle PE. (135) un 10% fuman más de un paquete al día.

Parece demostrado por datos epidemiológicos y mecanismos bioquímicos que el tabaco incrementa el riesgo de neoplasia cervicouterina siguiendo una relación dosis/respuesta (136). Pero en pocos trabajos estudian la relación entre el tabaco y los diferentes grados de CIN. En nuestro estudio las lesiones de CIN I regresan en mayor porcentaje en las no fumadoras, pero no encontramos significación estadística ( $p=0,71$ ), y tampoco lo encontramos al dividirlo por el número de cigarrillos/día consumidos ( $p=0,88$ ). En el estudio de Brisson (126) no encuentran tampoco mayor riesgo en las pacientes fumadoras con CIN I. En el estudio de Cuzick J. (137) se describe un fuerte e independiente efecto del tabaco en el riesgo de CIN II y CIN III, pero sólo un efecto limitado en CIN I (OR= 1,3). Ahora bien, en el estudio realizado por Matsumoto (138) sí se encuentra que en las mujeres con CIN I fumadoras la regresión a los dos años es menor que en las no fumadoras ( $p=0,004$ ).

### **Colposcopia**

En una revisión de la Cochrane (139) se concluye que la colposcopia es un método excelente para el estudio de mujeres con citología anormal, pero sin utilidad como test de cribado primario ni como sustituto de la evaluación histológica. En nuestro estudio se obtiene una menor regresión de las lesiones cuando la sospecha colposcópica de la lesión es sugestiva de lesión de alto grado, pero no hemos alcanzado significación estadística ( $p=0,286$ ). La afectación de mayor o menor cantidad de cérvix por las lesiones preneoplásicas también se ha relacionado con un incremento del riesgo (38). En nuestro estudio se produce mayor regresión en las lesiones menos extensas ( $p=0,019$ ).

### **Citología**

En aquellas pacientes que presentan al inicio del estudio una citología de alto grado la regresión es menor ( $p<0,001$ ). Lo mismo ocurre en el estudio de Castle (135), las mujeres con CIN I que presentan una citología de alto riesgo cuando se incluyen en el estudio presentan el doble de riesgo de CIN III comparadas con aquellas que tienen una citología de menor grado (19,2% comparado con 9,6% respectivamente,  $p=0,05$ ). En estos casos podría deberse a que no se ha biopsiado en la zona correcta o que la biopsia es un falso negativo, dando menor grado que el que presenta realmente.

## 6. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio reafirma que el porcentaje de regresión de las lesiones CIN I es elevado, lo que permite realizar un control de estas pacientes y por lo tanto, un manejo conservador.
2. Respecto a los factores epidemiológicos como la edad de la paciente, la edad del primer coito, la paridad, el tabaco y los anticonceptivos hormonales, han mostrado poca relación con CIN I.
3. En aquellas pacientes que presentan al inicio del estudio una citología de alto grado, sospecha colposcópica de lesión de alto grado o afectación de más de la mitad del cérvix, la regresión es menor.



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch FX. (2006).Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y otros tumores anogenitales. Nuevas opciones preventivas. 4a Monografía Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención. MADRID: EMISA.
2. Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillières Clin Obstet Gynaecol.*1995; 9(1): 1-37.
3. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: S3/71-77.
4. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 3-13.
5. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 110(3 Suppl 2): S4-7.
6. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: S3/11-25.
7. Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med.* 2007; 35(1): 5-9.
8. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano: perspectivas en prevención y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002; 67(4): 318-23.
9. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med.* 1992; 327(18): 1272-8.
10. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* 1998; 51(2): 96-103.
11. Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(7): 1244-9.

12. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer*. 1989; 60(1): 132-41.
13. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*. 1995; 76(10 Suppl): 1888-901.
14. Kasper TA, Smith ES, Cooper P, Clayton J, Todd D. An analysis of the prevalence and incidence of gynecologic cancer cytologically detected in a population of 175,767 women. *Acta Cytol*. 1970; 14(5): 261-9.
15. Netter, F.H. (1995). Colección CIBA de ilustraciones médicas. Barcelona: Masson.
16. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S3/42-51.
17. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy And Treatment Of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. IARC; 2003.
18. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953; 6(2):224-34.
19. Palo GD. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Elsevier España; 2007.
20. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *J Am Med Assoc*. 1989; 262(7):931-4.
21. Kurman RJ, Malkasian GD Jr, Sedlis A, Solomon D. From Papanicolaou to Bethesda: the rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(5):779-82.
22. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990; 75(1):131-3.
23. Richart RM. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 1966; 19(11):1635-8.

24. Vidart Aragón JA, Cristóbal García I, Coronado Martín P et al. Infección por el virus del papiloma humano. Estado actual de la cuestión. *Folia Clin Obstet Ginecol.* 2007; 62:6-22.
25. Ricci A P, Perucca P E, Koljanin V J, Baeriswyl T E. Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004; 69(3):256-62.
26. Pelea CL, González JF. *Citología ginecológica: de Papanicolaou a Bethesda.* Editorial Complutense; 2003.
27. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(16):1579-88.
28. Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsague X, Torne A, Ordi J. et al. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Progresos Obstet Ginecol.* 2006; 49(Supl2):5-62.
29. O'Connor DM. A brief history of lower genital tract screening. *J Low Genit Tract Dis.* 2007; 11(3):182-8.
30. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(2):349-53.
31. Burns EL, Hammond EC, Percy C, Seidman H, Gorski TW. Detection of uterine cancer. Results of a community program of 17 years. *Cancer.* 1968; 22(6):1108-19.
32. Mitchell MF, Hittelman WN, Hong WK, Lotan R, Schottenfeld D. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3(7):619-26.
33. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(4):626-31.
34. Zamudio A, Zepeda J, Rodríguez B, Tenorio R. Evaluación del Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano. *Rev Fac Med UNAM.* 2001; 44:1-7.

35. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(3):441-4.
36. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12(2):186-92.
37. Bamford PN, Beilby JO, Steele SJ, Vlies R. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia as determined by cytology and colposcopic biopsy. *Acta Cytol.* 1983; 27(5):482-4.
38. Burghardt E, Ostör AG. Site and origin of squamous cervical cancer: a histomorphologic study. *Obstet Gynecol.* 1983; 62(1):117-27.
39. Wright VC, Riopelle MA. Age at beginning of coitus versus chronologic age as a basis for Papanicolaou smear screening: an analysis of 747 cases of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 149(8):824-30.
40. Kiviat NB, Koutsky LA. Specific human papillomavirus types as the causal agents of most cervical intraepithelial neoplasia: implications for current views and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(12):934-5.
41. Park J, Sun D, Genest DR, Trivijitsilp P, Suh I, Crum CP. Coexistence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple papillomaviruses. *Gynecol Oncol.* 1998; 70(3):386-91.
42. Larson AA, Liao SY, Stanbridge EJ, Cavenee WK, Hampton GM. Genetic alterations accumulate during cervical tumorigenesis and indicate a common origin for multifocal lesions. *Cancer Res.* 1997; 57(19):4171-6.
43. Paraskevaidis E, Kitchener HC, Miller ID, Mann E, Jandial L, Fisher PM. A population-based study of microinvasive disease of the cervix--a colposcopic and cytologic analysis. *Gynecol Oncol.* 1992; 45(1):9-12.
44. Flannelly G, Anderson D, Kitchener HC, Mann EM, Campbell M, Fisher P, et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *BMJ.* 1994; 308(6941):1399-403.
45. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004; 364(9446):1678-83.

46. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001; 358(9295):1782-3.
47. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition - summary document. *Ann Oncol*. 2010; 21(3):448-58.
48. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician*. 2006; 73(1):105-12.
49. Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kühnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(1):28-34.
50. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT. Outcome in mild and moderate cervical dysplasias related to the presence of specific human papillomavirus types. *Mod Pathol*. 1990; 3(6):679-83.
51. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis*. 2007; 11(4):223-39.
52. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1994; 52(2):175-9.
53. IARC monographs on the evaluation of. Human Papillomaviruses/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France; 2007.
54. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol*. 2007; 107(2 Suppl 1):S14-18.
55. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2010; (6):CD001318.

56. Richart RM, Wright TC Jr. Human papillomavirus. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992; 4(5):662-9.
57. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(6):1419-44.
58. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1):167-77.
59. Castro W, Gage J, Gaffikin L, Ferreccio C, et al. Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review. *Alliance Cerv Cancer Prev (ACCP).* 2003; 1-62.
60. Matsunaga J, Bergman A, Bhatia NN. Genital condylomata acuminata in pregnancy: effectiveness, safety and pregnancy outcome following cryotherapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94(2):168-72.
61. Puig-Tintoré LM.,Alba A., Bosch FX., Castellsague X. et al. La infección por papilomavirus. Madrid: Meditex-Sanex; 2002.
62. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006; 367(9509): 489-98.
63. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337:a1284.
64. Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet.* 1994; 343:32-4.
65. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(1):33.e1-6.

66. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(6):1232-8.
67. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(5 Pt 1):657-60.
68. Dunn TS, Killoran K, Wolf D. Complications of outpatient LLETZ procedures. *J Reprod Med.* 2004; 49(2):76-8.
69. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010; 117(3):258-67.
70. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(6):518-27.
71. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(4):244-65.
72. de Sanjosé S., García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. 4a Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: EMISA; 2006.
73. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338(7): 423-8.
74. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999; 180(5):1415-23.
75. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008; 26 Suppl 10:K1-16.

76. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res.* 1976; 36(2 pt 2):794.
77. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84(6):394-8.
78. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12(6):485-90.
79. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):20-8.
80. Xi LF, Carter JJ, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Lee SK, et al. Acquisition and natural history of human papillomavirus type 16 variant infection among a cohort of female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(4):343-51.
81. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004; 190 (12): 2077- 87.
82. Dunn TS, Charmsangavej C, Wolf D. Are there predictors for failed expectant management of cervical intraepithelial neoplasia 1. *J Reprod Med.* 2008; 53(3):213-6.
83. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3:S3/52-61.
84. Smith EM, Johnson SR, Cripe TP, Pignatari S, Turek L. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*1991; 100(6):479-83.
85. Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, Sam C, Koelle D, Joura EA. Human papilloma virus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(5):487.e1-5.

86. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17):1336-43.
87. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(6):506-11.
88. De Sanjose S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore L, Torné 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(2): 234-40.
89. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer.* 2009; 100(7):1191-7.
90. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GYF, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics.* 2002; 109(1): E5.
91. Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83(14):997-1003.
92. Edelstein ZR, Madeleine MM, Hughes JP, Johnson LG, et al. Age of diagnosis of squamous cell cervical carcinoma and early sexual experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(4): 1070-6.
93. Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, et al. Human papillomavirus--the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 1996; 65(5):601-6.
94. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006; 354(25):2645-54.
95. Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Kigozi G. The role of male circumcision in the prevention of human papillomavirus and HIV infection. *J Infect Dis.* 2009; 199(1):1-3.

96. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346(15):1105-12.
97. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 ; (31):14-9.
98. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999; 354(9172):20-5.
99. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(11):796-802.
100. Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, Quint W, Freer E, Van Doorn L-J, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guana-caste, Costa Rica. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(5):1447-9.
101. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KID, Watkins-Riedel T, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(3):873-80.
102. Chaturvedi AK, Dumestre J, Gaffga AM, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from three clinical settings. *J Med Virol.* 2005; 75(1):105-13.
103. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol.* 2004; 57(1):68-72.
104. Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/ Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study Group. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis.* 2006; 194(9):1291-9.

105. Sandri MT, Riggio D, Salvatici M, Passerini R, S, et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes. *J Med Virol.* 2009; 81(2):271-7.
106. Delgado A. Infección por VPH. Neoplasias y patologías asociadas. Prevención y vacunas. Bilbao: Asociación Española de Pediatría. 2007.
107. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):35-40.
108. Harris TG, Burk RD, Yu H, Minkoff H, Massad LS, et al. Insulin-like growth factor axis and oncogenic human papillomavirus natural history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(1):245-8.
109. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005; 191(11):1808-16.
110. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001; 357(9271):1831-6.
111. Chen H-C, Schiffman M, Lin C-Y, Pan M-H, You S-L, Chuang L-C, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(18):1387-96.
112. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(5):315-24.
113. Yetimalar H, Kasap B, Cukurova K, Yildiz A, Keklik A, Soylu F. Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(3):805-10.
114. Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer.* 2005; 117(6):1007-12.

115. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11):1023-31.
116. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3:S3/1-10.
117. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(12):868-73.
118. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):41-6.
119. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31):29-34.
120. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, 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):668-75.
121. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002; 29(6 Suppl 16):15-8.
122. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(3):252-8.
123. Song S-H, Lee J-K, Oh M-J, Hur J-Y, Park Y-K, Saw H-S. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16(4):1608-13.
124. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res.* 2008; 28(3B):1763-6.
125. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer,* 2011; 128(12):2898-910.

126. Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial eoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol.* 1994; 140(8):700-10.
127. Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJC, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003; 107(5):811-6.
128. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet.* 1988; 2(8624): 1331-5.
129. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359(9312):1085-92.
130. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003; b361(9364):1159-67.
131. Swan SH, Petitti DB. A review of problems of bias and confounding in epidemiologic studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1982; 115(1):10-8.
132. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Franceschi S, Gallotta L. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 1992; 69(9):2276-82.
133. Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Lannom L, Malley K, et al. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res.* 1990; 50(15):4670-5.
134. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11):1023-31.
135. Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, Schiffman M. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(6):1222-9.

136. Greenberg ER, Vessey M, McPherson K, Yeates D. Cigarette smoking and cancer of the uterine cervix. *Br J Cancer*. 1985; 51(1):139-41.
137. Cuzick J, Singer A, De Stavola BL, Chomet J. Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1990; 26(6):684-90.
138. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci*. 2010; (9):2065-73.
139. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(7):516-23.







