

**FACTORES PREDICTORES A LARGO PLAZO DE
PERSISTENCIA/RECIDIVA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL
DE ALTO GRADO TRAS CONIZACION CERVICAL
CON ASA DIATÉRMICA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS**

Christian Leonardo Molina-Hinojosa

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**FACTORES PREDICTORES A LARGO PLAZO DE
PERSISTENCIA/RECIDIVA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL DE ALTO GRADO TRAS CONIZACION CERVICAL CON
ASA DIATÉRMICA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS**

Christian Leonardo Molina-Hinojosa

TESIS DOCTORAL

Escola de Doctorat de la UAB

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Línia de recerca: Malalties Oncològiques

FACTORES PREDICTORES A LARGO PLAZO DE PERSISTENCIA/RECIDIVA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO TRAS CONIZACION CERVICAL CON ASA DIATÉRMICA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS

Memoria presentada por

Christian Molina-Hinojosa

para optar al grado de Doctor en Medicina
por la Universitat Autònoma de Barcelona

Febrero 2025

Directores:

Dr. Ramón Carreras-Collado

Dra. María Eulalia Fernández-Montolí

Barcelona, a 28 de febrero de 2025

Doctor RAMÓN CARRERAS COLLADO

Especialista en Ginecologia i Obstetrícia.

Cap de Servei d'Obstetrícia i Ginecologia. Hospital de la Mar, Barcelona.

Catedràtic. Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia. Escola de Doctorat. Universitat Autònoma de Barcelona.

Doctora MARÍA EULÀLIA FERNÁNDEZ MONTOLÍ

Especialista en Ginecologia i Obstetrícia.

Metge Adjunt al Servei de Ginecologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Professora associada de Ginecologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Professora de el Màster de Competències mèdiques avançades de la Universitat de Barcelona.

Declaramos que Christian Molina Hinojosa ha realizado bajo nuestra supervisión los estudios presentados en la tesis "Factores predictores a largo plazo de persistencia/recidiva de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado tras conización cervical con asa diatérmica en mujeres inmunosuprimidas".

Esta tesis se estructura siguiendo la normativa para tesis doctorales tradicionales, para la obtención del grado de Doctor en Medicina. El trabajo mencionado está preparado para ser presentado al Tribunal de tesis.

Dr. Ramón Carreras Collado
Director de Tesis

Dra. María Eulàlia Fernández Montolí
Codirectora de Tesis

*Una persona es mortal,
pero sus ideas,
que permanecen
después de partir a mejor vida,
son inmortales*

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMIENTOS

La Universidad Autònoma de Barcelona es una universidad líder en docencia de calidad y excelencia, reconocida internacionalmente por la calidad y el carácter innovador de su investigación, características congruentes con las necesidades de la sociedad actual, demandante de médicos especialistas, docentes e investigadores a la vez, que se transformen en generadores y no tan solo consumidores de conocimiento. Por lo cual me permito agradecer a los profesionales que contribuyeron en mi formación académica para practicar ginecología y obstetricia de una manera integral, construyendo conocimiento que maximice el beneficio tanto de pacientes como de futuros ginecólogos.

Esta travesía comenzó hace 5 años, con la ferviente pasión de convertirme en un médico de excelencia, con una visión diferente, que derrumbe barreras, establezca nuevos paradigmas y me permita generar nuevo conocimiento para el beneficio de la humanidad.

Gracias a mis directores Ramón Carreras-Collado y María Eulàlia Fernández-Montolí por su guía y sapiencia durante todo el proceso investigativo.

Gracias a Judith Peñafiel por su valioso aporte en el análisis estadístico y a María Saumoy-Linares por el aporte con su vasto conocimiento y experticia en el área de VIH y enfermedades infecciosas.

Gracias a las pacientes por su aporte invaluable a esta investigación.

A mi familia, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, siendo mi refugio y fortaleza en los momentos de adversidad.

A mis seres queridos que partieron durante este proyecto y que dejaron una huella imborrable en mi formación personal y profesional.

A mi querido padre, quien al inicio de este proyecto partió junto a nuestro Creador, convirtiéndose en mi mayor inspiración para seguir adelante.

A mis tíos por sus sabios consejos y amor incondicional, cuya sabiduría y amor dejaron una huella imborrable en mi formación. Gracias por ser ejemplo de fortaleza y generosidad.

A cada uno de los familiares que partieron, sus recuerdos y su legado viven en mi corazón y pensamiento, su ejemplo y cariño me enseñaron el valor del esfuerzo, la humildad y el amor por el prójimo.

A cada uno de ustedes, gracias por ser parte de mi historia. Espero honrar sus memorias, sirviendo a los demás con amor y compromiso, dejando un impacto positivo en cada vida que toque.

Finalmente, a Dios, mi Señor y guía eterno, quien ha iluminado mi sendero incluso en la más oscura de las tormentas. Su amor y misericordia me sostienen y me dan nuevas fuerzas cada día. En Él encuentro el propósito y la esperanza para honrar la memoria de mis seres queridos y servir a los demás con dedicación y humanidad. Su presencia me ha dado la fuerza necesaria para continuar este camino, aun en medio de la adversidad.

PRESENTACION

La línea de investigación de la presente tesis doctoral son enfermedades oncológicas y está estructurada siguiendo la normativa para tesis doctorales tradicionales para la obtención del grado de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y ANTECEDENTES.....	24
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL	24
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA	27
1.1.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	29
1.1.4. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y LA GÉNESIS DEL CÁNCER CERVICAL	32
1.2. CUELLO UTERINO.....	34
1.2.1. ANATOMÍA DEL CUELLO UTERINO	34
1.2.2. HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO.....	34
1.2.2.1. <i>Epitelio Escamoso</i>	34
1.2.2.2. <i>Epitelio Columnar</i>	35
1.2.2.3. <i>Unión Escamo-columnar</i>	36
1.2.2.4. <i>Zona de Transición</i>	38
1.2.2.5. <i>Estroma</i>	40
1.2.3. ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA CARCINOGENESIS	40
1.2.3.1. <i>Mecanismos moleculares que unen las respuestas inmunitarias antivirales y antitumorales en el cáncer de cuello uterino</i>	41
1.2.3.2. <i>El rol de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en el control del desarrollo del cáncer de cuello uterino</i>	42
1.2.3.3. <i>Desregulación del receptor tipo Toll 9 por el HPV</i>	44
1.2.3.4. <i>Función reguladora de las células inmunitarias innatas en el desarrollo del cáncer del cuello uterino</i>	44
1.2.3.5. <i>Células Treg, Breg y puntos de control inmunológico en el cáncer de cérvix</i>	46
1.2.3.6. <i>Inmunidad sistémica en el cáncer</i>	47
1.3. LESIONES PRENEOPLÁSICAS DEL CUELLO UTERINO EN MUJERES INMUNOCOMPETENTES.....	50
1.3.1. <i>Fisiopatología de las lesiones preneoplásicas en inmunocompetentes</i>	50
1.3.2. <i>Cofactores que facilitan las infecciones persistentes</i>	51
1.3.3. <i>Tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical</i>	54
1.3.3.1. <i>Métodos Ablativos</i>	56
1.3.3.2. <i>Métodos Escisionales</i>	57
1.3.3.2.1. <i>Tipos de Tratamiento Escisional</i>	57
1.3.3.2.2. <i>Tipos de Zona de Transformación</i>	58
1.3.3.2.3. <i>Tipos de Escisión</i>	59
1.3.3.2.4. <i>Métodos de la escisión</i>	59
1.3.4. <i>Dimensiones de la muestra</i>	61
1.3.4.1. <i>Volumen de la Pieza Quirúrgica</i>	63
1.3.4.2. <i>Dimensiones de la pieza quirúrgica para alcanzar márgenes negativos tras el tratamiento escisional</i>	65
1.3.4.3. <i>Resultados obstétricos adversos después del tratamiento escisional</i>	67
1.3.5. <i>Seguimiento posterior al tratamiento</i>	68
1.3.5.1. <i>Protocolos de seguimiento en pacientes inmunocompetentes</i>	70
1.3.5.2. <i>Factores de riesgo para CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional</i>	73
1.4. EL SISTEMA INMUNITARIO Y LA INMUNODEFICIENCIA.....	78
1.4.1. ESTRUCTURA DEL SISTEMA INMUNITARIO	78
1.4.2. INMUNODEFICIENCIAS	81
1.4.2.1. <i>Inmunodeficiencia Primaria</i>	81
1.4.2.2. <i>Inmunodeficiencia Secundaria</i>	82
1.4.2.2.1. <i>Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i>	85
1.4.2.2.2. <i>Epidemiología del Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i>	86
1.4.2.2.3. <i>Características del Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i>	86
1.4.2.2.3. <i>Funciones de las proteínas estructurales</i>	87

1.4.2.2.4. Transmisión	87
1.4.2.2.5. Historia natural de la infección por VIH.....	88
1.4.2.2.6. Estadios clínicos del VIH.....	89
1.4.3. INFECCIONES EN INMUNOSUPRIMIDAS.....	90
1.4.3.1. <i>Interacción entre el Virus del Papiloma Humano y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i>	90
1.4.4. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA INFECCIÓN CON EN VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	93
1.4.5. LESIONES PRENEOPLÁSICAS EN INMUNOSUPRIMIDAS SIN VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	94
1.4.5.1. <i>Transplante de órganos sólidos (SOT)</i>	95
1.4.5.2. <i>Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)</i>	95
1.4.5.3. <i>Enfermedades autoinmunes</i>	95
1.4.5.4. <i>Implicaciones para el manejo clínico</i>	96
1.5. LESIONES PRENEOPLÁSICAS DEL CUELLO UTERINO EN INMUNOSUPRIMIDAS.....	96
1.5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN INMUNOSUPRIMIDAS	96
1.5.2. EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES PRENEOPLÁSICAS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS	99
1.6. MANEJO DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS EN INMUNOSUPRIMIDAS	99
1.6.1. COLPOSCOPIA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS	99
1.6.2. TRATAMIENTO DE CIN 2-3 EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS	100
1.7. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE CIN 2-3 EN INMUNOSUPRIMIDAS	101
1.7.1. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO Y PRUEBA DE CURA EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS.....	102
1.8. FACTORES DE RIESGO PARA CIN 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE POST TRATAMIENTO DE CIN 2-3 EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS	103
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	108
2.1. JUSTIFICACION	108
2.2. HIPÓTESIS.....	111
2.3. OBJETIVOS	112
2.3.1. <i>Objetivo General</i>	112
2.3.2. <i>Objetivos Específicos</i>	112
3. MATERIALES Y MÉTODOS	113
3.1.1. AMBITO O LUGAR	113
3.1.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	113
3.1.3. PARTICIPANTES	113
3.1.3.1. <i>Selección de pacientes</i>	113
3.1.3.2. <i>Pérdida de pacientes</i>	113
3.1.3.3. <i>Criterios de inclusión</i>	113
3.1.3.4. <i>Criterios de exclusión</i>	114
3.1.4. INSTRUMENTOS	114
3.1.4.1. <i>Colposcopio</i>	114
3.1.4.2. <i>Citología</i>	114
3.1.4.3. <i>Detección del Virus del Papiloma Humano</i>	115
3.1.4.4. <i>Fuentes de Información</i>	116
3.1.5. DESARROLLO DEL TRABAJO DE CAMPO	116
3.1.5.1. <i>Procedimiento quirúrgico</i>	116
3.1.5.2. <i>Espécimen quirúrgico</i>	117
3.1.5.2.1. <i>Nomenclatura de las dimensiones del espécimen quirúrgico</i>	117
3.1.5.2.2. <i>Cálculo del volumen del espécimen quirúrgico</i>	117
3.1.5.2.3. <i>Cálculo del volumen de la ampliación del canal cervical</i>	118
3.1.5.3. <i>Seguimiento después del procedimiento quirúrgico</i>	120

3.1.5.3.1. Citología después del procedimiento quirúrgico.....	120
3.1.5.3.2. Colposcopia después del procedimiento quirúrgico.....	121
3.1.5.3.3. Detección del Virus del Papiloma Humano después del procedimiento quirúrgico.....	121
3.1.6. VARIABLES.....	121
3.1.6.1. <i>Variables Principales</i>	121
3.1.6.2. <i>Variables Secundarias</i>	122
3.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	123
3.1.7.1. <i>Análisis Descriptivo</i>	123
3.1.7.2. <i>Análisis Inferencial</i>	123
3.1.8. REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS PERDIDOS POR IMPUTACIÓN.....	123
3.1.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	125
4. RESULTADOS.....	126
4.1. COHORTE DEL ESTUDIO.....	126
4.2. FRECUENCIA DE CIN 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE TRAS TRATAMIENTO ESCISIONAL CON ASA DIATÉRMICA EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS.....	128
4.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	130
4.3.1. <i>Datos demográficos</i>	130
4.3.2. <i>Datos de la pieza quirúrgica</i>	133
4.3.2.1. Márgenes quirúrgicos afectos.....	133
4.3.2.2. Número de cuadrantes afectos por CIN 2-3.....	134
4.3.2.3. Dimensiones y volumen de la pieza quirúrgica del LLETZ.....	135
4.3.2.4. Tipo de tratamiento.....	136
4.3.3. <i>Datos tras tratamiento escisional con asa diatérmica</i>	136
4.3.3.1. Detección del Virus del Papiloma Humano tras tratamiento escisional con asa diatérmica.....	136
4.3.3.2. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano tras tratamiento escisional con asa diatérmica.....	137
4.4. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	137
4.4.1. <i>Análisis univariante en pacientes menores de 35 años</i>	140
4.4.2. <i>Análisis univariante en pacientes mayores de 35 años</i>	144
4.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	148
4.6. INCIDENCIA ACUMULADA.....	151
<i>Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente según el estado inmunológico</i>	152
<i>Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente según el estado inmunológico en mujeres menores de 35 años</i>	154
<i>Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente según el estado inmunológico en mujeres mayores de 35 años</i>	156
4.7. COHORTE DE PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS.....	159
4.7.1. <i>Características demográficas y clínicas de las pacientes inmunosuprimidas</i>	159
4.7.2. <i>Datos previos al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas</i>	159
4.7.2.1. Citología previo al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas.....	159
4.7.3. <i>Datos de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas</i>	160
4.7.3.1. Márgenes quirúrgicos afectos en pacientes inmunosuprimidas.....	160
4.7.3.2. Número de cuadrantes afectos por CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas.....	161
4.7.3.3. Dimensiones y volumen de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas.....	161
4.7.4. <i>Datos posterior al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas</i>	162
4.7.4.1. Detección del Virus del Papiloma Humano posterior al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas.....	162
4.7.4.2. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano posterior al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas.....	163
4.7.5. <i>Seguimiento del estado inmunológico</i>	164
5. DISCUSION.....	172
5.1. FRECUENCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE TRAS TRATAMIENTO ESCISIONAL CON ASA DIATÉRMICA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS E INMUNOCOMPETENTES.....	175

5.2. TIEMPO DE APARICIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE TRAS TRATAMIENTO ESCISIONAL CON ASA DIATÉRMICA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS E INMUNOCOMPETENTES	179
5.3. FACTORES DE RIESGO PARA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE TRAS TRATAMIENTO ESCISIONAL CON ASA DIATÉRMICA EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS E INMUNOCOMPETENTES	183
5.3.1. Factores Clínicos: Edad en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	185
5.3.2. Factores Histopatológicos: Características de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	188
5.3.2.1. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes ...	189
5.3.2.1.1. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes menores y mayores de 35 años	191
5.3.2.1.2. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunosuprimidas	193
5.3.2.1.3. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunocompetentes	194
5.3.2.2. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	195
5.3.2.2.1. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes menores y mayores de 35 años	197
5.3.2.2.2. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 según el tipo de tratamiento en pacientes inmunosuprimidas	198
5.3.2.2.3. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 en pacientes inmunocompetentes	199
5.3.2.3. Dimensiones de la pieza quirúrgica de la escisión con asa diatérmica de la zona de transformación en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	201
5.3.2.3.1. Longitud de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	201
5.3.2.3.2. Grosor de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	204
5.3.2.3.3. Circunferencia de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	207
5.3.2.3.3. Volumen de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	208
5.3.2.4. Tipo de Tratamiento escisional en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes	212
5.3.3. Factores Moleculares: Datos post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes	220
5.3.3.1. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes	220
5.3.3.2. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes menores y mayores de 35 años	221
5.3.3.3. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas	222
5.3.4. Factores Inmunológicos: Contaje de Linfocitos CD4+, Carga Viral del Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Tratamiento Antirretroviral en las pacientes inmunosuprimidas	234
5.4. FORTALEZAS DEL ESTUDIO	243
5.5. DEBILIDADES DEL ESTUDIO	245
5.6. IMPLICACIONES DEL ESTUDIO	246
5.6.1. Tratamiento de lesiones preneoplásicas en mujeres inmunosuprimidas	246
5.6.2. Protocolos de seguimiento posterior al tratamiento de lesiones preneoplásicas en mujeres inmunosuprimidas	247
5.6.3. Vacunación para Virus del Papiloma Humano en pacientes inmunosuprimidas	249
5.6.4. Nuevas líneas de investigación	250
6. CONCLUSIONES	252
7. BIBLIOGRAFÍA	254
8. ANEXOS	290
8.1. ANEXO 1: REPORTE DE CITOLOGÍA	291

8.2. ANEXO 2: TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DE LA IFCCP	292
8.3. ANEXO 3: INFORME DE BIOPSIA CERVICAL	294
8.4. ANEXO 4: TIPOS DE ZONAS DE TRANSICIÓN	295
8.5. ANEXO 5: TERMINOLOGÍA DEL CÉRVIX	296
8.5.1. TIPOS DE TRATAMIENTO ESCISIONAL	296
8.5.1.1. Escisión tipo 1:	296
8.5.1.2. Escisión tipo 2:	296
8.5.1.3. Escisión tipo 3:	296
8.5.2. DIMENSIONES DEL ESPECIMEN QUIRURGICO	296
8.5.2.1. Longitud de la muestra:	296
8.5.2.2. Grosor de la muestra:	296
8.5.2.3. Circunferencia de la muestra:	296
8.6. ANEXO 6: MEDICIÓN DEL VOLUMEN Y DIMENSIONES DE LAS MUESTRAS EXTIRPADAS	297
8.6.1. FORMULA DE PHADNIS	297
8.6.2. FÓRMULA DE CARCOPINO	297
8.7. ANEXO 7: ESTÁNDARES DEL TRATAMIENTO ESCISIONAL	298
8.7.1. REMOCION DEL ESPECIMEN	298
8.7.2. PROFUNDIDAD DEL ESPECIMEN	298
8.7.2.1. Zona de Transición tipo 1	298
8.7.2.2. Zona de Transición tipo 2	298
8.7.2.3. Zona de Transición tipo 3	298
8.8. ANEXO 8: CONIZACIONES DE LAS PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS	299
8.8.1. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal	299
8.8.2. Comparación en pacientes con ampliación del canal	299
8.8.3. Ampliación del canal – Profundidad	300
8.8.4. Profundidad del Cono + 8mm	303
Tipo de Tratamiento	303
8.8.5. Ampliación del canal – Profundidad	305
8.8.6. Promedio de ampliación del canal (3 medidas) o 2 medidas con imputación del valor faltante	308
8.8.7. Ampliación del canal – Profundidad	310
8.9. ANEXO 9: ALGORITMOS INTERNACIONALES PARA LA VIGILANCIA POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE LESIONES CIN+	314

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD MUNDIAL POR CÁNCER DE CÉRVIX	25
FIGURA 2. MORTALIDAD DEL CÁNCER DEL CÉRVIX A NIVEL MUNDIAL ESTANDARIZADA POR EDAD	26
FIGURA 3. CLASIFICACIÓN DE LA FAMILIA PAPILLOMAVIRIDAE	29
FIGURA 4. FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX	33
FIGURA 5. EPITELIO ESCAMOSO DEL EXOCÉRVIX	35
FIGURA 6. EPITELIO COLUMNAR DEL ENDOCÉRVIX	35
FIGURA 7. UNIÓN ESCAMO-COLUMNAR	37
FIGURA 8. UNIÓN ESCAMO-COLUMNAR ORIGINAL Y NUEVA	37
FIGURA 9. ZONA DE TRANSICIÓN A TRAVÉS DE LA VIDA DE LA MUJER	39
FIGURA 10. ESTRUCTURA DE LA ZONA DE TRANSICIÓN	39
FIGURA 11. STING (STIMULATOR OF INTERFERON GENES)	43
FIGURA 12. INHIBIDOR DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO	46
FIGURA 13. ALTERACIONES SISTÉMICAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO POR LA CARGA TUMORAL.	49
FIGURA 14. APARIENCIA DEL CÉRVIX EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA DE UNA MUJER	52
FIGURA 15. TIPOS DE ZONAS DE TRANSICIÓN	59
FIGURA 16. DIMENSIONES DEL CONO	63
FIGURA 17. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO DE LA AEPCC (2022).	72
FIGURA 18. DINÁMICA ESTOCÁSTICA DEL EPITELIO ESCAMOSO ESTRATIFICADO	76
FIGURA 19. ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	79
FIGURA 20. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.	80
FIGURA 21. CARCINOGENESIS CERVICAL EN CO-INFECCION HIV/HPV	92
FIGURA 22. ESTRUCTURA Y ONCOPROTEÍNAS DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO	98
FIGURA 23. MICROBIOMA VAGINAL Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL	106
FIGURA 24. FLUJOGRAMA DE LAS PARTICIPANTES	127
FIGURA 25. INCIDENCIA ACUMULADA DE CIN 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE DE ACUERDO AL ESTADO INMUNOLÓGICO	154
FIGURA 26. INCIDENCIA ACUMULADA DE CIN 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE DE ACUERDO AL ESTADO INMUNOLÓGICO EN MUJERES < 35 AÑOS	156
FIGURA 27. INCIDENCIA ACUMULADA DE CIN 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE DE ACUERDO AL ESTADO INMUNOLÓGICO EN MUJERES > 35 AÑOS	158
FIGURA 28. INCIDENCIA ACUMULADA DE CIN 2-3 RESIDUAL/RECURRENTE EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO ESCISIONAL	170
FIGURA 29. TIPOS DE ZONAS DE TRANSICIÓN	295
FIGURA 30. ESPÉCIMEN QUIRÚRGICO.	296
FIGURA 31. DIBUJO DE UN ESPÉCIMEN EXTIRPADO ABIERTO CON LAS DIMENSIONES UTILIZADAS PARA DETERMINAR EL GROSOR, LA LONGITUD Y LA CIRCUNFERENCIA	297

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA POR LUGAR DEL CÁNCER EN EUROPA PARA EL AÑO 2020.....	28
TABLA 2. TIPOS DE ESCISIÓN Y RECOMENDACIONES	61
TABLA 3: ALGORITMOS PARA LA VIGILANCIA POST-TRATAMIENTO DE PAÍSES SELECCIONADOS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES.	70
TABLA 4. CATEGORÍAS DE LA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA.	82
TABLA 5. CAUSAS DE INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS	84
TABLA 6. CARGA VIRAL DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA	93
TABLA 7. TIPOS VIRALES DE PAPILOMA Y SUS PROPIEDADES CLÍNICAS	98
TABLA 8. ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) Y TIEMPO DE APARICIÓN SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	129
TABLA 9. COCIENTE DE RIESGO DE ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN2-3) EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	129
TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS PACIENTES, DEL ESPÉCIMEN QUIRÚRGICO Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	131
TABLA 11. ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS < 35 AÑOS. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	143
TABLA 12. ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES < 35 AÑOS SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	144
TABLA 13. ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS ≥ 35 AÑOS. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	147
TABLA 14. ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES ≥ 35 AÑOS SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	148
TABLA 15. MODELO DE REGRESIÓN DE COX CON LA EDAD CONTINUA PARA ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	150
TABLA 16. INCIDENCIA ACUMULADA DE ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) Y TIEMPO DE APARICIÓN SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	153
TABLA 17. INCIDENCIA ACUMULADA DE ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES < 35 AÑOS Y TIEMPO DE APARICIÓN SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	155
TABLA 18. INCIDENCIA ACUMULADA DE ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES ≥ 35 AÑOS Y TIEMPO DE APARICIÓN SEGÚN EL ESTADO INMUNITARIO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	158

TABLA 19. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS, DEL ESPÉCIMEN QUIRÚRGICO Y SEGUIMIENTO SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO ESCISIONAL. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	165
TABLA 20. ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) Y TIEMPO DE APARICIÓN SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO ESCISIONAL EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	168
TABLA 21. INCIDENCIA ACUMULADA DE ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (HSIL+) Y TIEMPO DE APARICIÓN SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO ESCISIONAL EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA DIATÉRMICA (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	169
TABLA 22. ANÁLISIS UNIVARIANTE: ENFERMEDAD RESIDUAL/RECURRENTE (CIN 2-3) EN MUJERES INMUNOSUPRIMIDAS DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO. PACIENTES TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	170
TABLA 23. REPORTE DE CITOLOGÍA Y BIOPSIA CERVICAL	294
TABLA 24. TIPO DE TRATAMIENTO. PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DEL CANAL SEGÚN EL TRATAMIENTO ORIGINAL. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	299
TABLA 25. TIPO DE TRATAMIENTO. PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DEL CANAL SEGÚN EL TRATAMIENTO ORIGINAL. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	299
TABLA 26. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON Y SIN AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	300
TABLA 27. PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DEL CANAL (3 MEDIDAS) – VOLUMEN. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	301
TABLA 28. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	302
TABLA 29. PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DEL CANAL (3 MEDIDAS) – VOLUMEN. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	303
TABLA 30. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON Y SIN AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD DEL CONO + 8 MM SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO MÉTODO ORIGINAL. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.	303
TABLA 31. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD DEL CONO + 8 MM SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO MÉTODO ORIGINAL. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	304
TABLA 32. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON Y SIN AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	305

TABLA 33. PROFUNDIDAD DEL CONO +8 MM – VOLUMEN.. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	306
TABLA 34. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	307
TABLA 35. PROFUNDIDAD DEL CONO +8 MM – VOLUMEN. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	308
TABLA 36. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON Y SIN AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DE CANAL (3 MEDIDAS) O 2 CON IMPUTACIÓN VALOR FALTANTE SEGÚN TRATAMIENTO MÉTODO ORIGINAL. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	309
TABLA 37. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DE CANAL (3 MEDIDAS) O 2 CON IMPUTACIÓN VALOR FALTANTE SEGÚN TRATAMIENTO MÉTODO ORIGINAL. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	309
TABLA 38. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON Y SIN AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	310
TABLA 39. PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DEL CANAL (3 MEDIDAS) O 2 CON IMPUTACIÓN DEL VALOR FALTANTE – VOLUMEN. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	311
TABLA 40. COMPARACIÓN EN PACIENTES CON AMPLIACIÓN DEL CANAL – PROFUNDIDAD. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	312
TABLA 41. PROMEDIO DE AMPLIACIÓN DEL CANAL (3 MEDIDAS) O 2 CON IMPUTACIÓN DEL VALOR FALTANTE – VOLUMEN. PACIENTES INMUNOSUPRIMIDAS TRATADAS CON ESCISIÓN DE LA ZONA DE TRANSICIÓN CON ASA GRANDE (LLETZ) POR NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 2-3 (CIN 2-3). HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA-ESPAÑA, 1996-2016.....	313
TABLA 42. ALGORITMOS INTERNACIONALES PARA LA VIGILANCIA POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE LESIONES CIN+.	314

ABREVIATURAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AEPCC	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
AGC	Atypical glandular cells
AGUS	Atypical Glandular cells of Undetermined Significance
AIS	Adenocarcinoma in situ
APC	Antigen-presenting cell
ART	Antiretroviral Therapy
AR	Artritis Reumatoide
ARN	Ácido Ribonucleico
ASC-H	Atypical Squamous Cells, no se puede excluir H-SIL
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
Breg	Regulatory B cells
CD	Cluster of differentiation
cGAMP	Cyclic GMP-AMP
cGAS	cGAMP synthase
CGIN	Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
CST	Community state type
DC	Dendritic cells
ECC	Endocervical curettage
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GVHD	Graft-versus-Host Disease
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HC2	Hybrid Capture 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
hrHPV	High-risk human papillomavirus
H-SIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
IFN-I	Type I interferon
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range
L-SIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
LAST	Lower Anogenital Squamous Terminology
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LOG	Logaritmo
LVSI	Lymphovascular Space Involvement
MHC	Major histocompatibility complex
NETZ	Needle Excision of the Transformation Zone

NHS	United Kingdom National Health Service
NHSCSP	National Health Service Cancer Screening Programmes
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy
NK	Natural killer cells
NKT	Natural killer-like cells
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSCE	Objective Structured Clinical Examination
PID	Primary Immunodeficiencies
PPR	Pattern Recognition Receptor
RCTs	Randomized Controlled Trials
RLU	Relative Light Units
SCJ	Squamous Columnar Junction
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
SOT	Solid Organ Transplantation
STING	Stimulator of Interferon Genes
SWETZ	Straight Wire Excision of the Transformation Zone
TAM	Tumor-associated macrophages
TME	Tumor microenvironment
TCR	T cell receptor
Th	Helper T cell
TLR	Toll-like receptor
Treg	Regulatory T cell
TZ	Transition Zone
VIA	Visual Inspection with Acetic acid
VILI	Visual Inspection with Lugol's Iodine
VIN	Vulvar Intraepithelial Neoplasia
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo

TERMINOLOGIA

Antirretroviral (ARV)

Medicamento empleado para impedir la multiplicación de un retrovirus (1).

Cáncer cervicouterino

Tipo de cáncer que se manifiesta en el cuello uterino. Casi siempre es causado por el virus del papiloma humano, que se propaga por contacto sexual. El cáncer cervicouterino invasivo es una afección característica del SIDA (1).

Carga viral del VIH

Cantidad del VIH en una muestra de sangre. Se notifica como el número de copias de ARN del VIH por milímetro de sangre. Una meta importante del tratamiento antirretroviral consiste en disminuir la concentración de carga viral de una persona a un nivel indetectable, que es demasiado bajo para la detección del virus mediante una prueba de la carga viral (1).

Carga viral indetectable

Cuando la concentración del VIH en la sangre es demasiado baja para detectarla con una prueba de carga viral. La carga viral de una persona se considera “indetectable de forma prolongada” cuando se mantiene de esta manera durante un mínimo de seis meses tras la obtención inicial de ese resultado en la prueba correspondiente (1).

Células B reguladoras (Breg)

Las células B juegan un papel importante en la inducción de células T CD4⁺; no así, en las CD8⁺. Estos linfocitos son capaces de influir negativamente sobre la respuesta inmunitaria de tipo T. Las células B productoras de IL-10 con una función supresora se denominan B10. Otras células Breg, con capacidad para secretar Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β), podrían tener un importante papel en el mantenimiento de la tolerancia (2).

Células T reguladoras (Treg)

Las Treg son linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario. Además, controlan las respuesta inmunitaria a partículas extrañas o propias y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes. Existen dos tipos principales: las producidas en el timo (Tregs “naturales” – nTreg o Tregs del timo, tTreg) o aquellas que se diferencian a partir de células T activadas en la periferia o en cultivos celulares (Tregs “adaptativas o inducidas” - iTreg). Las células Treg se caracterizan por la expresión del correceptor de célula T CD4⁺ y la cadena α del receptor de IL-2, CD25. Por lo tanto, su fenotipo es CD4⁺CD25⁺. La expresión específica del factor de transcripción Fork head box P3 (FoxP3) permite el desarrollo y función de estas células. FoxP3 es vital para mantener la supresión del sistema inmunitario. Las células Treg suprimen la activación, proliferación y producción de citocinas por parte de las células T CD4⁺ y T CD8⁺ y también de los linfocitos B y células dendríticas. Las células Treg pueden producir mensajeros solubles con función inmunosupresora (TGF- β , IL-10 y adenosina) (3).

Clasificación Bethesda

El Sistema Bethesda para reportar la citología cervical fue introducido en 1988 y revisado en 1991, 2001 y 2014. Su nombre viene del lugar donde se realizó la conferencia para establecer el sistema (Bethesda, Maryland) (4,5).

Los resultados anormales incluyen:

Células escamosas atípicas	
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASC-H	Células escamosas atípicas, no se puede excluir H-SIL
L-SIL	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
H-SIL	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
SCC	Carcinoma de células escamosas
AGC-NOS	Células glandulares atípicas no especificadas
AGC-neoplastic	Células glandulares atípicas sospechosas de AIS o cáncer
AIS	Adenocarcinoma in situ

Definición de casos de SIDA

Para que se emita el diagnóstico de SIDA, una persona con el VIH debe tener una afección característica de SIDA o un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200/mm³ (independientemente de que tenga una afección característica de SIDA) (1).

Displasia

Del griego antiguo "dys" dificultad y el sufijo -plasia derivado del verbo "pláссо" formar. Anormalidad en el aspecto de las células debido a alteraciones en el proceso de maduración. Existe una modificación irreversible del ADN que causa alteración de la morfología y/o de la función celular. Estos cambios pueden ser reversibles, y al desaparecer la causa inductora, el epitelio puede volver a la normalidad. Los cambios displásicos de los tejidos están considerados como precursores del cáncer (4).

Disqueratosis

Alteración de los epitelios planos poliestratificados que consiste en una anomalía en el proceso de queratinización de las células, suele acompañarse de alteraciones de la cohesión entre las células que adoptan un aspecto redondeado y pierden las uniones que las adhieren a las circundantes (4).

Frotis de Papanicolaou/Citología

Procedimiento en el cual se recolectan células y secreciones del cuello uterino y a su alrededor para realizar un examen microscópico. También se refiere a la prueba de laboratorio empleada para detectar células potencialmente precancerosas o cancerosas en las muestras de células cervicouterinas obtenidas con un frotis del mismo nombre. El frotis de Papanicolaou también puede ayudar a descubrir otras afecciones, como infecciones o inflamación (1).

Genotipado

Proceso de laboratorio para analizar el ADN con el fin de identificar nucleótidos o bases específicas que permiten determinar la presencia de ciertas variantes del VPH.

H-SIL (CIN2, CIN3 – Displasia Moderada/Severa)

Citología: Núcleos agrandados, cromatina irregular. Alteración en la relación núcleo-citoplasma.

Histología: Características de las células parabasales en los estratos medios y superficiales. Núcleos agrandados con citoplasma reducido (CIN2 afectación de los 2/3 inferiores y CIN3 afectación de los 3/3). En los casos de CIN2 el diagnóstico no es confiable, por lo que el apoyo de biología molecular (p16) nos puede ayudar a solventar la disparidad (4,5).

Inmunosupresión

Cuando se reduce la capacidad del cuerpo de producir una respuesta inmunitaria para combatir las infecciones o la enfermedad. Puede ser causada por ciertas enfermedades, como la infección por el VIH, por radioterapia o quimioterapia. Puede ser provocada deliberadamente por medicamentos empleados para prevenir el rechazo de órganos trasplantados (1).

Inmunosuprimido

Cuando el cuerpo no puede producir una respuesta inmunitaria adecuada. Una persona puede ser inmunodeficiente por causa de una enfermedad o de una infección, como la causada por el VIH, o como resultado del tratamiento con medicamentos o con radiación (1).

Lesión Residual y/o Recurrente (HSIL+/CIN2+)

Presencia de lesión escamosa intraepitelial de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o mayor (HSIL+/CIN2+) en los márgenes del tejido posterior al tratamiento mediante confirmación histológica. Lesiones CIN2+ posterior al tratamiento se define como fracaso del tratamiento (6,7).

Linfocito T CD4+

Los linfocitos T CD4+ ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otras células inmunitarias como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8+ para combatir la infección. El VIH debilita el sistema inmunitario al destruir los linfocitos CD4+ (1).

Logaritmo

Término matemático empleado para describir los cambios en la carga viral (ARN del VIH). Por ejemplo, si la carga viral es de 20.000 copias/ml, un aumento de log1 equivale a 10 veces más o sea 200.000 copias/ml. Un aumento de log2 equivale a 100 veces más o sea 2.000.000 de copias/ml.

L-SIL (CIN1 – Displasia Leve)

Citología: Núcleos agrandados, cromatina irregular.

Histología: Coilocitos en las células intermedias y superficiales, núcleos anormales en las células parabasales (1/3 inferior) (4,5).

Pandemia

Epidemia de una enfermedad u otra afección de salud que ocurre en una zona extensa (varios países o continentes) y suele afectar a una parte considerable de la población (1).

Prueba de HPV

Prueba para detectar la presencia del ADN del virus del papiloma humano mediante hibridación. No permite distinguir entre los diferentes tipos virales ni la presencia de infecciones múltiples.

Recuento de linfocitos CD4+

Análisis de laboratorio empleado para medir el número de linfocitos T CD4+ en una muestra de sangre. En las personas con el VIH, es el indicador más importante de la función inmunitaria empleado en el laboratorio y la mejor prueba diagnóstica de la evolución del VIH. También se emplea para vigilar la respuesta al tratamiento antirretroviral (1).

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Enfermedad del sistema inmunitario causada por la infección del VIH. Este virus destruye los linfocitos T CD4+ del sistema inmunitario y deja el cuerpo vulnerable a varias infecciones y clases de cáncer potencialmente mortales. El SIDA es la etapa más avanzada de la infección por el VIH. Para que se emita un diagnóstico de SIDA, una persona con el VIH debe tener una afección característica del SIDA o un recuento de linfocitos CD4+ inferior a $200/\text{mm}^3$ (independientemente de que tenga una afección característica del SIDA) (1).

Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA o HAART)

El uso diario de una combinación de medicamentos contra el VIH para tratar dicha infección. El tratamiento inicial de una persona incluye por lo general tres medicamentos antirretrovirales (ARV) de por lo menos dos clases diferentes de medicamentos contra el VIH (1).

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Es un retrovirus que tiene dos tipos: VIH-1 y VIH-2. Ambos tipos se transmiten por contacto directo con los líquidos corporales, tales como la sangre, el semen o los fluidos vaginales, infectados por el VIH o de una madre VIH+ al niño durante el embarazo, el parto o la lactancia materna (por medio de la leche materna) (1).

Virus del papiloma humano (VPH)

Es la infección de transmisión sexual más común. Existen muchos tipos del HPV, algunos de ellos pueden causar verrugas genitales y otros cáncer. El VPH es la causa más frecuente de cáncer cervicouterino. En las mujeres con el VIH, el cáncer cervicouterino invasivo es una afección característica del SIDA (1).

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones virales más comunes a nivel mundial, con implicaciones clínicas significativas. De los más de 200 genotipos identificados, quince son considerados oncogénicos y están relacionados con la totalidad de los casos de cáncer de cérvix a nivel global. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y se resuelven espontáneamente en un periodo de aproximadamente dos años. Sin embargo, si la infección persiste y no es controlada por el sistema inmunológico o detectada mediante programas de cribado eficaces, puede evolucionar hacia neoplasias anogenitales y orofaríngeas.

El cáncer de cérvix representa una complicación importante en pacientes inmunosuprimidas, en quienes la persistencia de infecciones por genotipos de alto riesgo incrementa la probabilidad de progresión desde una infección productiva (caracterizada por la producción de viriones) a una infección transformadora, que implica la acumulación de mutaciones genéticas en las células huésped. En este contexto, la evolución de la infección por VPH en pacientes inmunosuprimidas sigue siendo incierta, aunque la aparición de lesiones preneoplásicas residuales o recurrentes después de procedimientos terapéuticos como la conización con asa diatérmica es significativamente más común en este grupo poblacional.

En este escenario, resulta fundamental identificar los factores de riesgo asociados con la aparición de lesiones preneoplásicas residuales y recurrentes en pacientes inmunosuprimidas, ya que esta población enfrenta desafíos únicos debido a su estado inmunológico comprometido. A pesar de su importancia, los estudios disponibles sobre los factores que contribuyen a la persistencia de lesiones preneoplásicas en mujeres inmunosuprimidas son limitados.

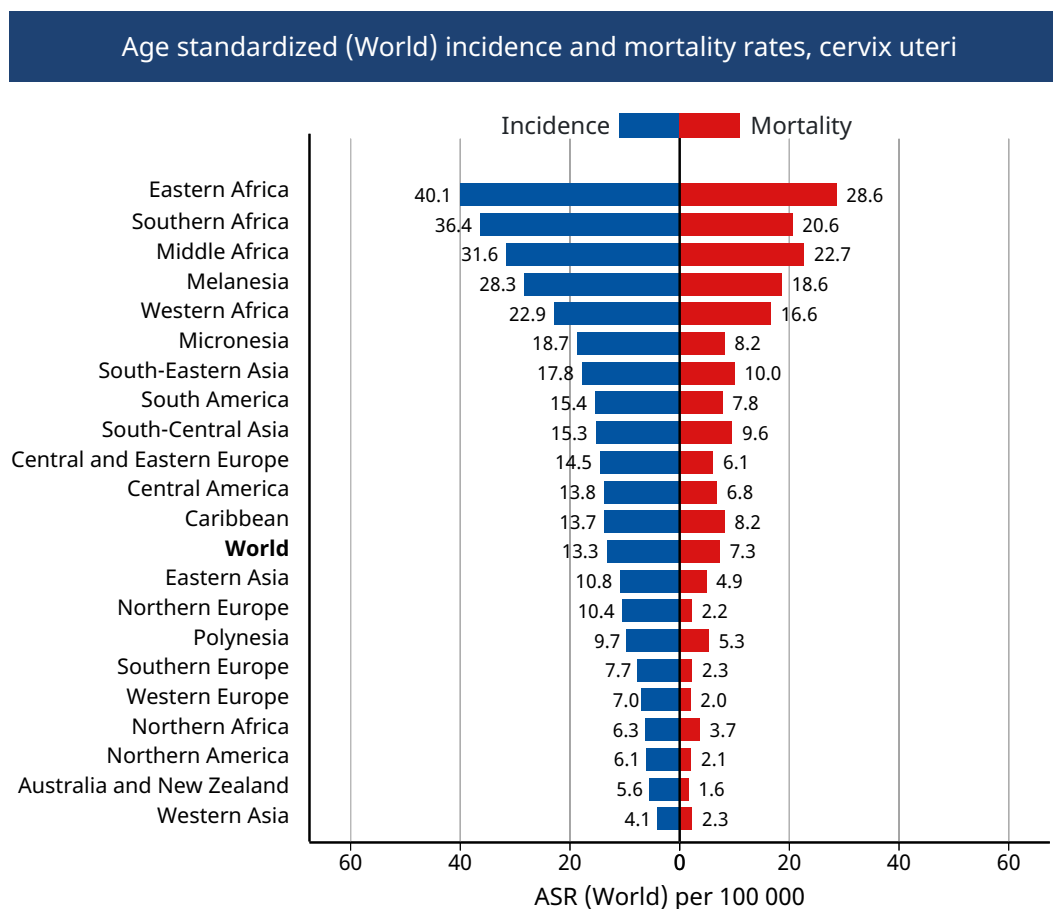
El objetivo principal del presente trabajo fue determinar la proporción de lesiones preneoplásicas residuales y recurrentes después del tratamiento con asa diatérmica en pacientes inmunosuprimidas, así como identificar los factores predictores a largo plazo asociados con dicha persistencia o recurrencia.

1.1 Epidemiología y Antecedentes

1.1.1. Epidemiología a nivel mundial

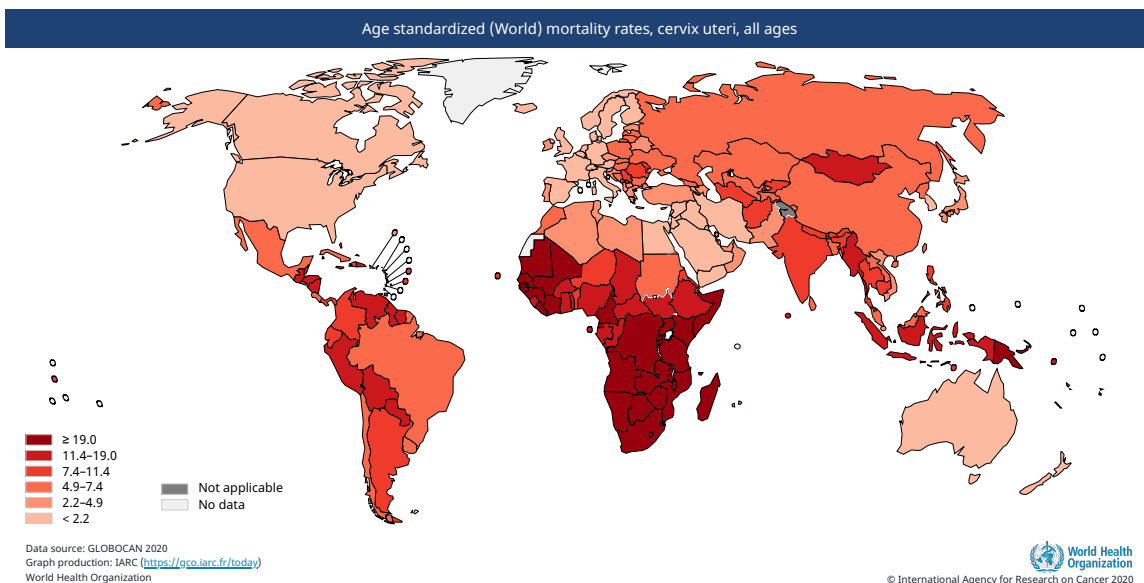
El cáncer de cérvix es la cuarta neoplasia más prevalente y la cuarta causa de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel mundial. En regiones menos desarrolladas, ocupa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad (8). Anualmente, se estima que alrededor de 300,000 mujeres fallecen debido a esta patología, a pesar de ser una enfermedad prevenible mediante estrategias de cribado y vacunación contra el VPH (9). Además, esta enfermedad representa la principal causa de muerte por cáncer en África oriental, central y meridional, donde los recursos limitados dificultan el acceso a programas de prevención y tratamiento efectivos (10,11).

Figura 1. Incidencia y Mortalidad mundial por Cáncer de Cérvix



Fuente: Tomado de International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2020: Age standardized worldwide incidence and mortality in 2020: cancer fact sheets: cervical cancer. Lyon: IARC; 2021.

Figura 2. Mortalidad del Cáncer del Cérvix a nivel mundial estandarizada por edad



Fuente: Tomado de International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2020: Age standardized worldwide mortality in 2020: cancer fact sheets: cervical cancer. Lyon: IARC; 2021

En los Estados Unidos, la incidencia del cáncer de cérvix ha mostrado una tendencia decreciente en las últimas décadas, ubicándose en el vigésimo lugar en términos de incidencia entre los cánceres en mujeres. No obstante, en los últimos años, esta tendencia se ha estabilizado, al igual que la mortalidad asociada, que permanece en un 0.7% (12). Una situación similar se observa en Europa, donde el cáncer de cérvix ocupa el decimonoveno lugar en incidencia, mortalidad y prevalencia, según las estadísticas de Globocan 2020 (13).

Actualmente, en estos países se han implementado políticas de cribado basadas en factores de riesgo para reducir la prevalencia de lesiones neoplásicas (14). Asimismo, las estrategias de vacunación contra el VPH han sido fundamentales para prevenir nuevas infecciones y, por ende, disminuir la carga de la enfermedad (15,16). Sin embargo, el cáncer de cérvix sigue siendo una de las principales causas de morbilidad oncológica, particularmente en países de bajos ingresos. Este desafío se debe al acceso limitado a programas efectivos de cribado,

vacunación, tratamiento y seguimiento (16,17). Esta disparidad es especialmente evidente en el África subsahariana, donde la alta prevalencia del VIH agrava la vulnerabilidad de las mujeres a las infecciones por VPH y al desarrollo de cáncer de cérvix.

1.1.2. Epidemiología en España

En las últimas décadas, el cáncer de cuello uterino en España ha mostrado un patrón epidemiológico complejo. Se ha observado una reducción moderada en la incidencia del cáncer cervical invasivo (CCI), atribuible parcialmente a las iniciativas de detección temprana. Sin embargo, estas estrategias no han logrado un éxito uniforme en todas las regiones ni entre diferentes grupos demográficos (18). Las tasas de mortalidad por esta enfermedad han disminuido de manera sostenida desde la década de 1980, pero este descenso se estabilizó alrededor de 2003, lo que sugiere que las estrategias preventivas actuales pueden ser insuficientes para seguir reduciendo la mortalidad (19). Además, existe una tendencia preocupante de aumento en la incidencia de CCI entre mujeres menores de 50 años, probablemente relacionada con cambios de comportamiento desde la década de 1970 (20).

Un estudio realizado en Cataluña evidenció que las mujeres infectadas por el VIH presentan una incidencia desproporcionadamente elevada de CCI, particularmente entre las más jóvenes. En este grupo, la proporción de riesgo atribuible al cáncer cervical invasivo en mujeres de 20 a 49 años fue del 12.2%, con una tasa de incidencia de 18.5 casos por cada 100,000 mujeres, en comparación con la población general (21). Además, un estudio más amplio que analizó la incidencia de cáncer en pacientes con SIDA en Cataluña reportó una tasa estandarizada de

incidencia de 41.8 casos de CCI, lo que evidencia un riesgo considerablemente mayor en comparación con la población general (22). Este riesgo elevado coincide con datos globales, que muestran que las mujeres que viven con VIH tienen tasas significativamente más altas de CCI, especialmente en regiones con acceso limitado a la terapia antirretroviral (TAR) y a programas de detección del cáncer cervical (23). La alta incidencia de cáncer cervical invasivo entre las mujeres infectadas por el VIH en España subraya la necesidad de optimizar las estrategias preventivas existentes. Mejorar el acceso a servicios de prevención, garantizar la adherencia a los programas de cribado y reforzar el manejo integral de esta población vulnerable son medidas esenciales para reducir la carga de esta enfermedad.

Tabla 1. Incidencia, Mortalidad y Prevalencia por lugar del cáncer en Europa para el año 2020

Europe

Source: Globocan



Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	531 086	1	12.1	8.01	141 765	3	7.3	1.62	2 138 117	552.23
Lung	477 534	2	10.9	3.70	384 176	1	19.6	2.82	582 924	77.84
Prostate	473 344	3	10.8	8.18	108 088	5	5.5	0.97	1 873 814	518.11
Colon	325 335	4	7.4	2.16	158 724	2	8.1	0.83	930 478	124.26
Bladder	203 983	5	4.6	1.36	67 289	9	3.4	0.31	655 264	87.50
Rectum	181 709	6	4.1	1.37	82 073	7	4.2	0.51	564 864	75.43
Melanoma of skin	150 627	7	3.4	1.22	26 360	18	1.3	0.17	517 196	69.07
Pancreas	140 116	8	3.2	0.91	132 134	4	6.8	0.84	103 072	13.76
Kidney	138 611	9	3.2	1.11	54 054	11	2.8	0.34	405 983	54.21
Stomach	136 038	10	3.1	0.96	96 997	6	5.0	0.63	213 013	28.45
Corpus uteri	130 051	11	3.0	2.05	29 963	17	1.5	0.35	482 952	124.74
Non-Hodgkin lymphoma	122 979	12	2.8	0.92	49 684	13	2.5	0.28	389 252	51.98
Leukaemia	100 020	13	2.3	0.73	62 262	10	3.2	0.35	292 006	38.99
Liver	87 630	14	2.0	0.63	78 415	8	4.0	0.52	85 119	11.37
Thyroid	87 162	15	2.0	0.83	6 399	27	0.33	0.04	325 708	43.49
Brain, central nervous system	67 114	16	1.5	0.57	53 680	12	2.7	0.44	197 846	26.42
Ovary	66 693	17	1.5	1.01	44 053	15	2.3	0.58	190 105	49.10
Lip, oral cavity	65 279	18	1.5	0.54	24 575	20	1.3	0.20	197 515	26.38
Cervix uteri	58 169	19	1.3	1.03	25 989	19	1.3	0.40	172 721	44.61
Oesophagus	52 993	20	1.2	0.41	45 511	14	2.3	0.33	64 061	8.55
Multiple myeloma	50 918	21	1.2	0.36	32 495	16	1.7	0.18	138 083	18.44
Larynx	39 863	22	0.91	0.36	19 604	21	1.0	0.16	128 450	17.15
Oropharynx	29 239	23	0.66	0.28	13 145	22	0.67	0.12	86 430	11.54
Testis	25 058	24	0.57	0.51	1 568	33	0.08	0.03	111 520	30.84
Hodgkin lymphoma	19 858	25	0.45	0.19	3 953	30	0.20	0.03	78 086	10.43
Hypopharynx	18 996	26	0.43	0.18	9 418	24	0.48	0.09	35 433	4.73
Vulva	16 506	27	0.38	0.19	6 503	26	0.33	0.05	52 384	13.53
Mesothelioma	13 648	28	0.31	0.09	11 820	23	0.60	0.07	16 135	2.15
Anus	12 776	29	0.29	0.10	4 027	29	0.21	0.03	40 826	5.45
Gallbladder	12 570	30	0.29	0.08	8 717	25	0.45	0.05	13 907	1.86
Salivary glands	9 917	31	0.23	0.07	4 156	28	0.21	0.02	32 987	4.41
Penis	6 762	32	0.15	0.11	1 938	32	0.10	0.03	22 705	6.28
Nasopharynx	5 204	33	0.12	0.05	2 586	31	0.13	0.02	17 323	2.31
Kaposi sarcoma	3 019	34	0.07	0.02	446	35	0.02	0.00	9 587	1.28
Vagina	2 947	35	0.07	0.04	1 267	34	0.06	0.01	8 480	2.19
All cancer sites	4 398 443	-	-	28.17	1 955 231	-	-	11.69	13 496 763	1802.3

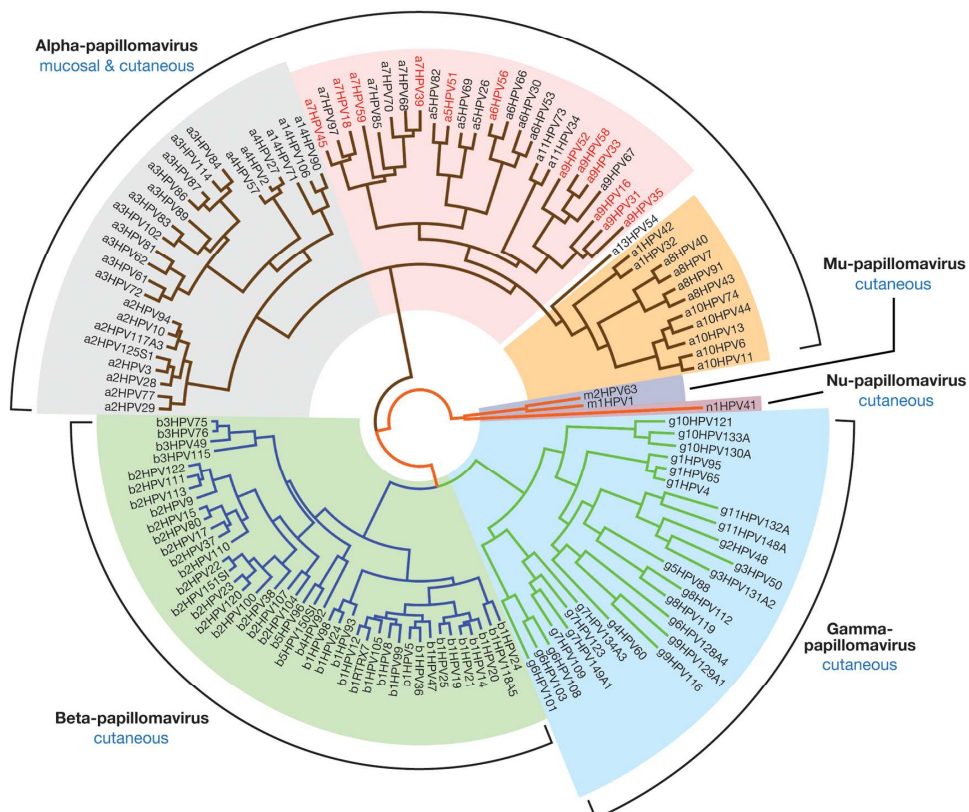
Fuente: Tomado de International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2020: Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. Europe Cancer fact sheet. Lyon: IARC; 2021.

1.1.3. Historia natural de la infección por el Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las principales causas de cáncer asociado a infecciones. La familia *Papillomaviridae* incluye varios géneros, entre los cuales los α -VPH se han relacionado de manera directa con el desarrollo de cáncer cervical, vaginal, vulvar, anal, peneano y orofaríngeo (24,25).

Se han identificado más de 200 genotipos del VPH, aunque solo 15 son considerados oncogénicos. Entre estos se encuentran los tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69 y 82. Los genotipos 16 y 18 son los más prevalentes y están relacionados con aproximadamente el 70% de los casos de cáncer asociados al VPH (26).

Figura 3. Clasificación de la Familia Papillomaviridae



Fuente: Tomado de Doorbar J, Host Control of Human Papillomavirus Infection and Disease, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology (2017), doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.001.

El genotipo viral y la persistencia de la infección por VPH oncogénico son factores clave en la etiopatogenia del cáncer cervical (27). Sin embargo, la presencia del VPH de alto riesgo no es suficiente por sí sola para desarrollar cáncer cervical (17). Las lesiones preneoplásicas representan el preámbulo del cáncer cervical y, según el grado de afectación de las capas epiteliales, se clasifican en neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 1, 2, 3 o carcinoma *in situ*. La persistencia del VPH en las células del cérvix genera cambios celulares intraepiteliales que progresan eventualmente a carcinoma *in situ*.

Existen dos tipos principales de infección por VPH:

1. **Infección productiva:** De carácter transitorio y asociada a cambios compatibles con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL), con potencial oncogénico limitado.
2. **Infección transformadora:** Caracterizada por la activación de los oncogenes virales **E6** y **E7** en las células parabasales del epitelio infectado, lo que constituye un paso crucial en la patogénesis del cáncer asociado con VPH.

La historia natural del VPH en mujeres con coinfección por VIH presenta particularidades que incrementan el riesgo de progresión a neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de alto grado y cáncer. En mujeres inmunosuprimidas, el VIH aumenta la susceptibilidad a infecciones persistentes por VPH de alto riesgo, dificultando su eliminación debido a una respuesta inmune comprometida (28). Esta persistencia favorece la progresión acelerada a CIN 2-3 y cáncer cervical, especialmente en mujeres con alta carga viral de VIH o pobre control inmunológico (29,30).

Si bien la terapia antirretroviral (TAR) ha mejorado considerablemente la calidad de vida en mujeres con VIH, su efecto sobre el aclaramiento del VPH es limitado, lo que mantiene un riesgo significativo de progresión a neoplasia. Además, la coinfección VIH-VPH se asocia frecuentemente con la presencia de múltiples genotipos del VPH, lo cual podría reducir la eficacia de la vacunación profiláctica contra el VPH en esta población (31,32).

En este contexto, las intervenciones en mujeres con VIH deben incluir una aproximación integrada: terapia antirretroviral temprana, vacunación profiláctica contra el VPH y un seguimiento intensivo y frecuente para la detección y tratamiento oportuno de lesiones precursoras de cáncer cervical.

El retraso de 10 a 20 años entre la aparición de las lesiones preneoplásicas y el desarrollo de cáncer cervical brinda una ventana crítica de oportunidad para la detección, cribado y tratamiento de dichas lesiones, evitando así su progresión a cáncer invasivo. No obstante, en mujeres inmunosuprimidas, las lesiones preneoplásicas progresan con mayor rapidez y frecuencia hacia cáncer invasivo (33).

El cáncer cervical continúa siendo un problema significativo a nivel global, exacerbado por la interacción entre el VPH y el VIH, contribuyendo a una epidemia dual. Las mujeres que viven con VIH tienen una mayor probabilidad de desarrollar infecciones persistentes por VPH a edades más tempranas y, en consecuencia, desarrollar cáncer cervical en etapas más precoces (10).

Es fundamental identificar los factores de riesgo predictores de lesiones residuales o recurrentes en mujeres VIH positivas posterior al tratamiento escisional, ya que la evidencia actual es limitada y los estudios de seguimiento a largo plazo son escasos. La interacción entre el VPH, las células epiteliales, el sistema

inmunológico y el VIH resulta clave para dilucidar los mecanismos que subyacen al fracaso del tratamiento en esta población vulnerable.

Desde esta perspectiva, abordaremos inicialmente la problemática en mujeres inmunocompetentes para luego centrarnos en las mujeres inmunosuprimidas, destacando las particularidades que influyen en la persistencia y recurrencia de las lesiones cervicales.

1.1.4. Virus del Papiloma Humano y la génesis del cáncer cervical

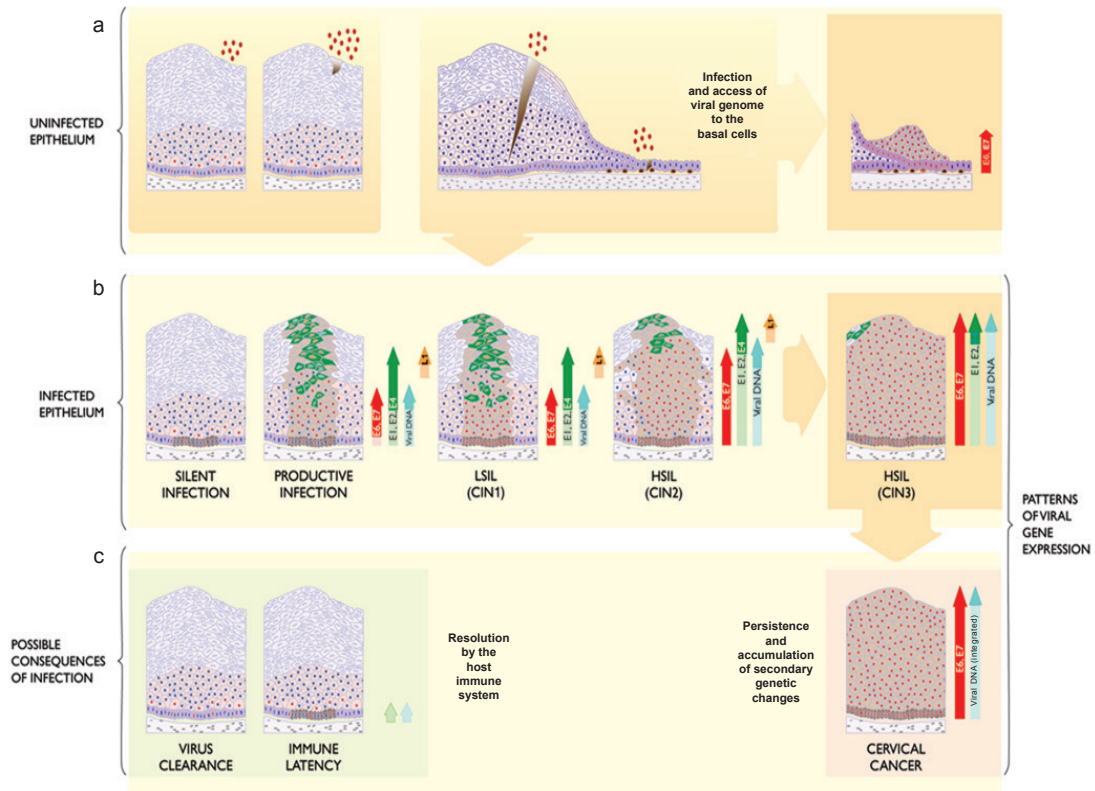
El desarrollo del cáncer cervical está asociado a diversos factores de riesgo, entre los cuales se incluyen el tabaquismo, el inicio temprano de la vida sexual, deficiencias nutricionales, infección por *Chlamydia trachomatis*, múltiples parejas sexuales, multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales. No obstante, el factor indispensable para la génesis del cáncer cervical es la persistencia del VPH oncogénico en el epitelio de la zona de transformación (ZT) y el epitelio glandular.

La infección inicial por VPH ocurre generalmente a través de microabrasiones en la unión escamocolumnar (UEC) recién formada, lo que permite al virus acceder a las células de reserva localizadas debajo del epitelio columnar. En la mayoría de los casos, estas infecciones por VPH de alto riesgo son aclaradas por el sistema inmunológico sin dejar daño citológico residual ni aumentar el riesgo de cáncer cervical.

Sin embargo, en un pequeño porcentaje de mujeres, la infección por VPH persiste, lo que favorece la integración del ADN viral en el núcleo de las células epiteliales. Este proceso marca la transición de una infección latente a una infección transformadora, caracterizada por la activación de los oncogenes virales **E6** y **E7**.

La infección transformadora representa un riesgo considerable para la progresión hacia neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y, eventualmente, carcinoma invasivo.

Figura 4. Fisiopatología del Cáncer de Cérvix



Fuente: Tomado de IARC Technical Publication No. 45, Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer, World Health Organization (2017).

1.2. CUELLO UTERINO

1.2.1. Anatomía del Cuello Uterino

El cuello uterino es una estructura cilíndrica de tejido fibromuscular que forma parte del aparato reproductor femenino, conectando la cavidad uterina con la cavidad vaginal. En promedio, mide aproximadamente 4 cm de longitud y 3 cm de diámetro.

El cérvix se divide en dos regiones anatómicas:

1. **Exocérnix:** Recubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que es más resistente y se encuentra expuesto al entorno vaginal.
2. **Endocérnix:** Tapizado por epitelio columnar mucosecretor, localizado en el canal endocervical.

La **unión escamocolumnar (UEC)** es la zona de transición donde ambos epitelios (escamoso y columnar) se encuentran. Esta región es dinámica y cambia con la edad, los estímulos hormonales y el estado reproductivo de la mujer, siendo el sitio principal donde ocurre la infección por VPH y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y neoplásicas.

1.2.2. Histología del Cuello Uterino

1.2.2.1. Epitelio Escamoso

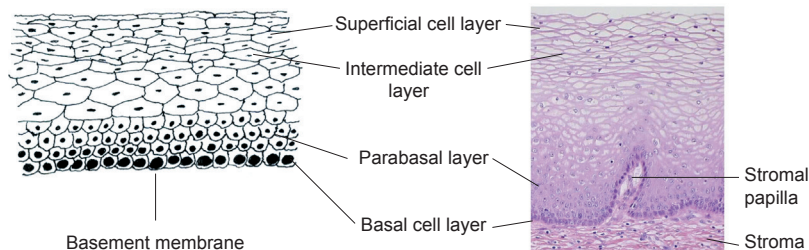
El epitelio escamoso del cuello uterino se caracteriza por ser estratificado no queratinizado. En su capa basal, las células tienen núcleos grandes y poco citoplasma y se encuentran firmemente adheridas a la membrana basal. Estas células basales, también conocidas como células parabasales, son responsables de la regeneración del epitelio mediante su división y maduración.

A medida que las células migran hacia las capas superiores, se forman las capas intermedias, compuestas por células poligonales con abundante citoplasma. En la fase final del proceso de maduración, se generan las capas superficiales, donde las células se vuelven aplanadas, con núcleos pequeños y citoplasma transparente.

Las células del estrato intermedio y superficial contienen abundante glucógeno en su citoplasma, lo cual constituye un indicador de maduración y desarrollo normal del epitelio escamoso. Este proceso de maduración está regulado

principalmente por la acción de los estrógenos, que promueven la proliferación y diferenciación celular adecuada del epitelio escamoso.

Figura 5. Epitelio Escamoso del Exocérnix



Fuente: Tomado y Modificado de IARC Technical Publication No. 45, Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer, World Health Organization (2017).

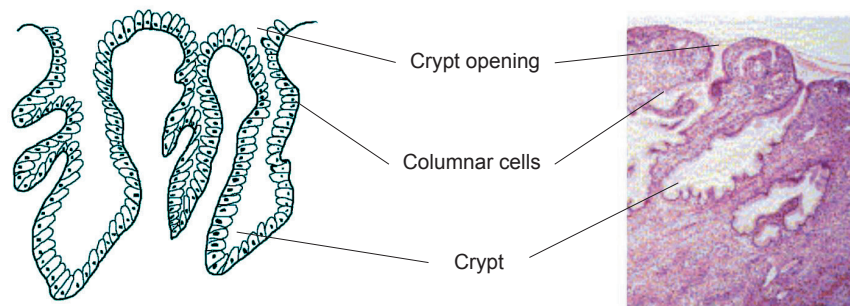
1.2.2.2. Epitelio Columnar

El epitelio columnar del canal endocervical se caracteriza por estar compuesto por una sola capa de células altas con núcleos localizados cerca de la membrana basal. Este epitelio presenta proyecciones papilares hacia la luz del canal endocervical, lo que le confiere una apariencia distintiva.

Además, se observan criptas endocervicales que pueden alcanzar una profundidad aproximada de 5-6 mm, otorgando al epitelio un aspecto similar a racimos de uvas. Estas criptas son una característica histológica clave del epitelio columnar y están implicadas en la producción de moco cervical, una función esencial para el entorno reproductivo y la protección del tracto genital femenino.

Figura 6. Epitelio Columnar del Endocervix





Fuente: Tomado y Modificado de IARC Technical Publication No. 45, Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer, World Health Organization (2017).

1.2.2.3. Unión Escamo-columnar

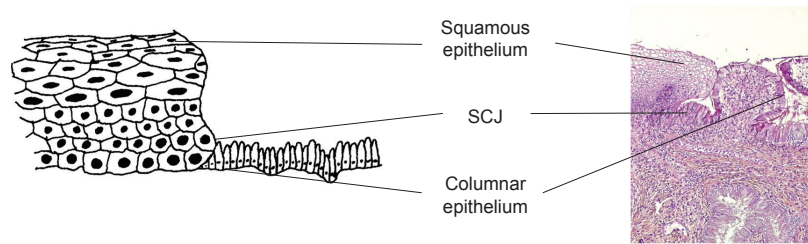
La unión escamocolumnar (UEC) es una estructura histológica dinámica cuya localización varía a lo largo de la vida de la mujer y está influenciada por factores como la edad, estado hormonal, embarazo, uso de anticonceptivos orales y trauma obstétrico.

En la niñez, la pubertad temprana, el inicio del período reproductivo y la perimenarquia, la UEC se denomina UEC original, ya que representa el límite entre el epitelio cilíndrico (columnar) y el epitelio escamoso original formado durante la embriogénesis y la vida intrauterina. En esta etapa, la UEC original se localiza en el orificio cervical externo.

Durante el período reproductivo, el crecimiento de los genitales femeninos, estimulado por la acción de los estrógenos, provoca un aumento del tamaño del cuello uterino y un alargamiento del conducto cervical. Este proceso conlleva la eversión (protrusión) del epitelio columnar desde la porción inferior del conducto cervical hacia el exocérnix, fenómeno conocido como ectropión.

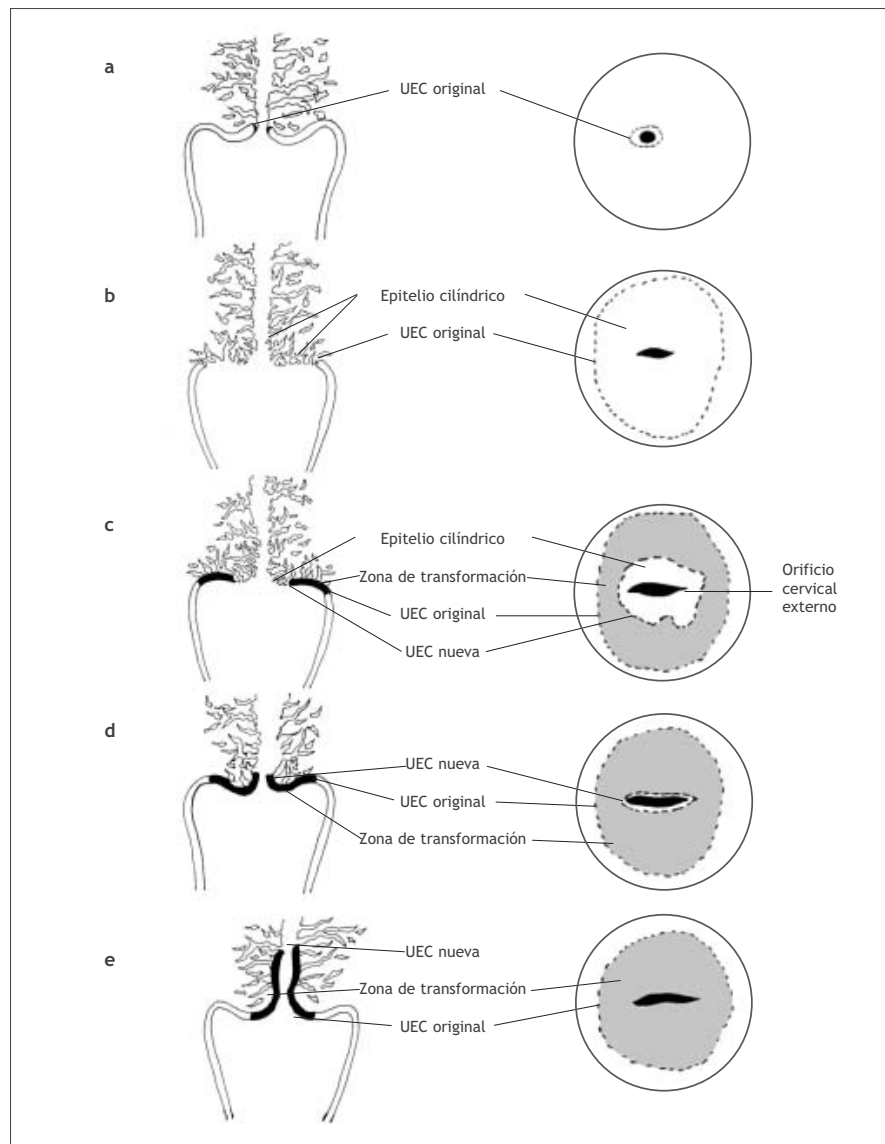
El epitelio columnar expuesto en el ectropión queda en contacto con el entorno vaginal ácido, lo que desencadena un proceso de metaplasia escamosa. Durante este proceso, el epitelio columnar es reemplazado progresivamente por epitelio escamoso metaplásico. La metaplasia se origina en la UEC original y progresa centrípetamente hacia el orificio cervical externo. Como resultado, se forma una nueva UEC que marca el límite entre el epitelio escamoso metaplásico neoformado y el epitelio columnar persistente en el exocérnix.

Figura 7. Unión Escamo-Columnar



Fuente: Tomado y Modificado de IARC Technical Publication No. 45, Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer, World Health Organization (2017).

Figura 8. Unión Escamo-Columnar Original y Nueva



Fuente: Tomado de La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes, WHO-IARC (2003).

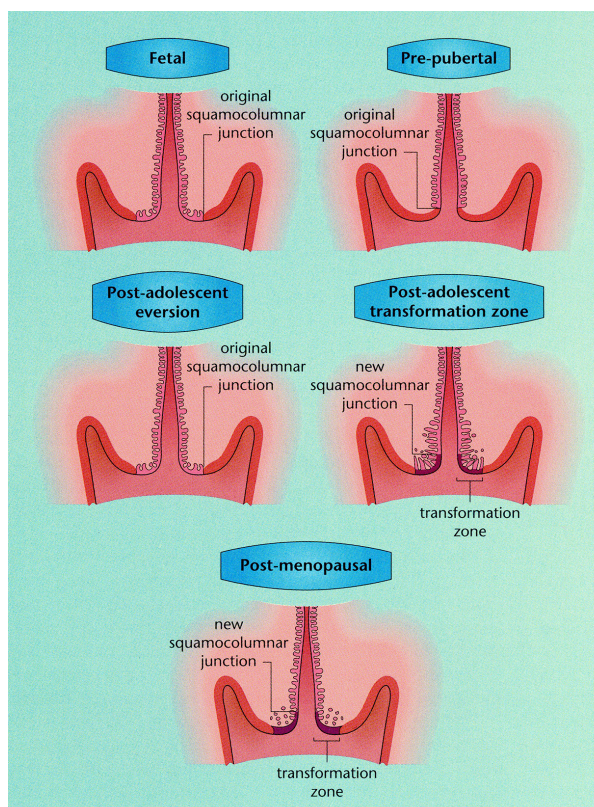
1.2.2.4. Zona de Transición

La zona de transición (ZT) es la región del cérvix ubicada entre la UEC original y la nueva UEC, y es el sitio donde se localiza la mayoría de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas. Durante el proceso de eversión del epitelio columnar hacia el exocérnix, este queda expuesto al medio ácido vaginal, lo que provoca su metaplasia escamosa. Una vez completada la metaplasia, el epitelio escamoso metaplásico actúa como un mecanismo de protección contra nuevas infecciones por VPH.

Sin embargo, durante esta fase dinámica de transformación, la ZT es particularmente vulnerable a la infección por VPH, ya que el virus puede infectar las células basales del epitelio en proceso de metaplasia. En algunos casos, esta infección persistente puede llevar al desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de distintos grados.

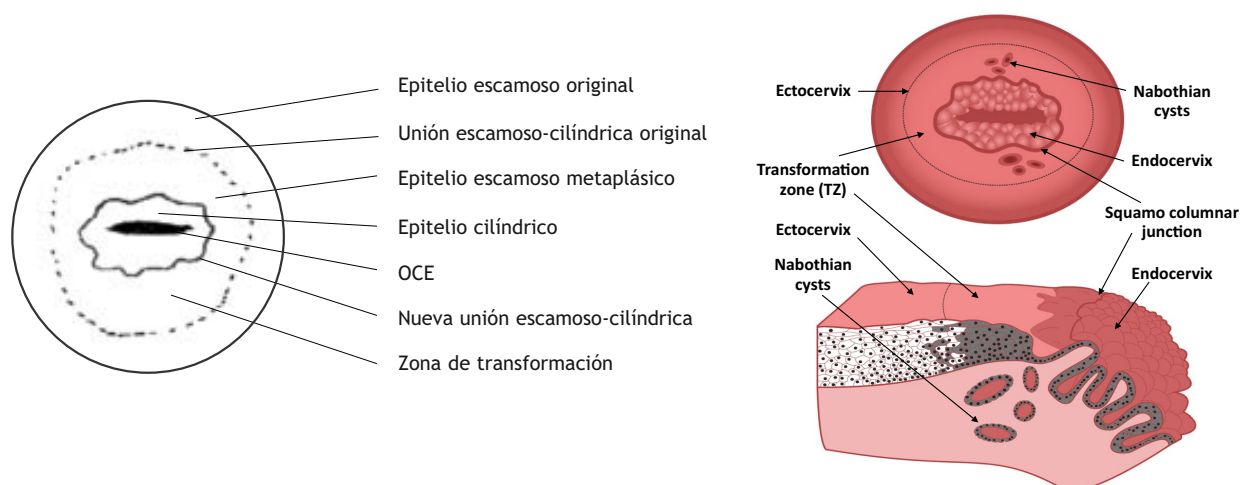
En la mayoría de las mujeres y hombres infectados con VPH, la infección se resuelve espontáneamente mediante aclaramiento viral, sin dejar consecuencias a largo plazo. No obstante, en una minoría de casos, la infección persiste, particularmente con VPH de alto riesgo oncogénico. En las mujeres, esta persistencia puede conducir al desarrollo de lesiones preneoplásicas en el cuello uterino, que, si no se detectan y tratan oportunamente, pueden progresar a cáncer cervical en un periodo de 10 a 20 años (33).

Figura 9. Zona de Transición a través de la vida de la mujer



Fuente: Tomado y Modificado de IARC Technical Publication No. 45, Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer, World Health Organization (2017).

Figura 10. Estructura de la Zona de Transición



Fuente: Tomado y Modificado de La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes, WHO-IARC (2003) y Han Deng et al., HPV16-Immortalized Cells from Human Transformation Zone and Endocervix are More Dysplastic than Ectocervical Cells in Organotypic Culture. Nature. Scientific Reports. (2018) 8:15402 | DOI:10.1038/s41598-018-33865-2

1.2.2.5. Estroma

El estroma del cuello uterino está compuesto por tejido fibromuscular, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios, que proporcionan soporte estructural y funcional al cérvix.

- **Suministro arterial:** La irrigación del cérvix proviene de las ramas cervicovaginales de las arterias uterinas. Estas ramas discurren a lo largo del cuello uterino, principalmente en las posiciones correspondientes a las horas 3 y 9 del reloj anatómico.
- **Drenaje venoso:** El sistema venoso cervical corre paralelo al sistema arterial y drena en el plexo venoso hipogástrico, que comunica con el sistema venoso pélvico.
- **Drenaje linfático:** El sistema linfático del cérvix drena principalmente hacia los ganglios linfáticos ilíacos comunes, ilíacos externos, ilíacos internos, obturadores y parametriales, que son fundamentales en la diseminación linfática de lesiones preneoplásicas y neoplásicas cervicales.

1.2.3. Aspectos inmunológicos de la carcinogénesis

El sistema inmunitario puede responder a las células cancerígenas a través de dos mecanismos principales:

1. Reacción contra antígenos específicos del tumor: Son moléculas exclusivas de las células cancerosas y no se encuentran en las células normales.
2. Reacción contra antígenos asociados al tumor: Son moléculas que, aunque predominan en las células tumorales, también pueden estar presentes en células normales en menor medida.

En el contexto de la presentación de antígenos, el proteasoma de las células normales y neoplásicas fragmenta las proteínas en péptidos cortos. Estos péptidos son presentados por las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) en la superficie de las células presentadoras de antígenos a las células T CD8+ citotóxicas (34).

Los péptidos derivados de genes mutados o proteínas anormales de células cancerosas también son procesados y presentados a las células T a través de MHC-I.

El microambiente tumoral, sin embargo, puede favorecer un estado inmunosupresor. Este fenómeno ocurre debido a la acción predominante de células T reguladoras (Tregs), las cuales suprimen la actividad de las células T efectoras antitumorales mediante la producción de citocinas inmunosupresoras, como el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) y la interleucina-10 (IL-10) (34). El cáncer de cuello uterino asociado al VPH constituye un modelo único de carcinogénesis viral, en el cual la progresión del tumor se define por interacciones dinámicas y complejas entre el patógeno, el microambiente tumoral y la inmunidad del huésped (35). Estas interacciones determinan la persistencia viral, la evasión del sistema inmunitario y, en última instancia, la progresión a neoplasia.

1.2.3.1. Mecanismos moleculares que unen las respuestas inmunitarias antivirales y antitumorales en el cáncer de cuello uterino

El **carcinoma cervical**, causado principalmente por la infección persistente con **VPH de alto riesgo**, involucra interacciones complejas entre las **respuestas inmunitarias antivirales y antitumorales**. Diversos mecanismos moleculares han sido identificados como nexo entre estas respuestas en el desarrollo del cáncer cervical.

Un mecanismo crucial es la regulación al alza del Factor Inhibidor de Leucemia (LIF), mediada por las proteínas virales E6 y E7 del VPH a través de la vía de señalización NF- κ B. El LIF ejerce un efecto inmunosupresor al inhibir la producción de interferones tipo I y la quimiocina CXCL9, moléculas esenciales para la activación de las respuestas inmunológicas antivirales y antitumorales. Como resultado, se reduce la infiltración de linfocitos T CD8+ en el microambiente tumoral, lo cual facilita la evasión inmunológica y contribuye a la resistencia a los inhibidores de puntos de control inmunológico (36).

Otro mecanismo relevante es la sobreexpresión de Sirtuina 1 (SIRT1) en células de cáncer cervical infectadas por VPH. SIRT1 suprime la transcripción del gen AIM2, regulada por NF- κ B, una vía fundamental para la activación del inflamasoma en la respuesta antiviral. Al inhibir AIM2, SIRT1 permite a las células tumorales evadir la detección inmunológica y continuar proliferando. La inhibición de SIRT1 representa una estrategia terapéutica prometedora, ya que podría reactivar la piroptosis mediada por AIM2, mejorando así la inmunidad antitumoral (37).

Adicionalmente, la activación de vías antivirales, como las mediadas por interferones tipo I, juega un papel central tanto en las respuestas antivirales como en las respuestas antitumorales. La detección de moléculas virales por sensores intracelulares desencadena la producción de interferones, lo cual no solo limita la replicación viral, sino que también potencia la inmunogenicidad tumoral y facilita el control del tumor por el sistema inmunológico (38,39).

Estos hallazgos sugieren que las estrategias terapéuticas dirigidas a estas vías moleculares, como el bloqueo de LIF o la inhibición de SIRT1, podrían potenciar la eficacia de las inmunoterapias en el cáncer cervical. Estas intervenciones tienen el potencial de fortalecer tanto las respuestas antivirales como las respuestas antitumorales, mejorando así el control inmunológico de la enfermedad.

1.2.3.2. El rol de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en el control del desarrollo del cáncer de cuello uterino

Las células del sistema inmunitario innato poseen un conjunto de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) encargados de identificar moléculas asociadas a patógenos (PAMP) o moléculas derivadas del daño celular (DAMP). Entre estas moléculas se encuentran los ácidos nucleicos ectópicos, que pueden tener un origen exógeno (provenientes de infecciones virales) o endógeno (derivados de células tumorales o sometidas a estrés oxidativo).

Los PRR se expresan tanto en células inmunológicas (de origen mieloide o linfoide) como en células no inmunológicas (como las células epiteliales). Estos receptores son capaces de reconocer ácidos nucleicos localizados en diversos compartimentos celulares, como el citoplasma, los endosomas y el núcleo. Dentro de los PRR que reconocen ácidos nucleicos se incluyen:

- La familia de receptores tipo Toll (TLR): TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9.
- La familia ausente en melanoma 2 (AIM2) e IFI16.
- Los receptores tipo RIG-I (RLR): RIG-I y MDA5.
- La familia de helicasas DExD/H.
- GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) y el estimulador de genes de interferón (STING) (35).

La activación de estos receptores conduce a la inducción de factores de transcripción, como los Factores Reguladores de Interferón (IRF) y el Factor Nuclear kappa B (NF-κB). Estos factores son responsables de la producción de interferones tipo I (IFN-I) y citocinas proinflamatorias, respectivamente, que desempeñan un papel clave en la respuesta inmune antiviral y antitumoral.

En tumores asociados a infecciones virales, como el cáncer cervical inducido por el VPH, la vía STING ha sido identificada como un blanco específico de las oncoproteínas virales (35). Dependiendo del tipo celular, la activación o inhibición de STING puede alterar la expresión de genes involucrados en la respuesta inmunitaria, así como otros procesos celulares fundamentales, como la proliferación, apoptosis y la respuesta al estrés oxidativo (35).

El papel de STING en la defensa antiviral del sistema inmunitario innato es crítico. Por esta razón, diversos grupos de virus, incluido el VPH, han desarrollado mecanismos específicos para evadir la respuesta dependiente de STING.

Figura 11. STING (Stimulator of Interferon Genes)

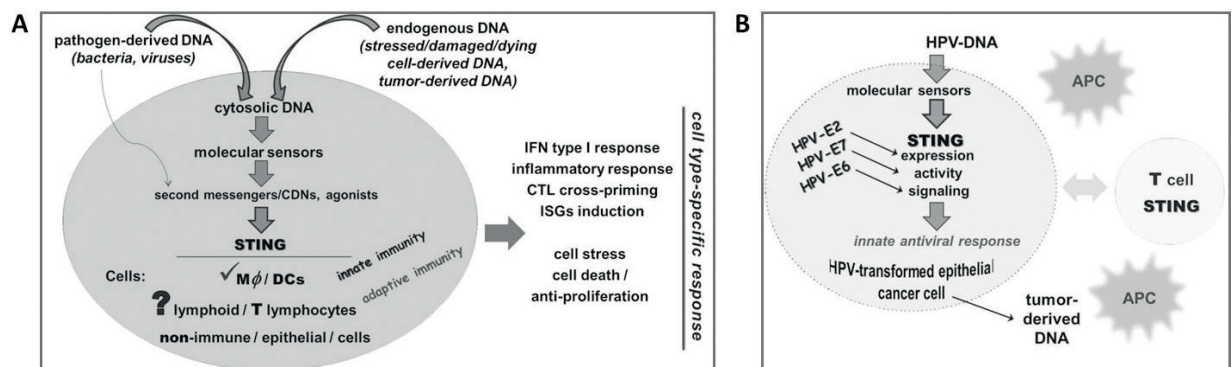


Figure 2. (A) Activating signals from various sources converge on STING to initiate cell type-specific innate response to cytosolic DNA. (B) In HPV-induced neoplastic lesions, STING can receive activating signals both from invading HPV-DNA and mislocalized self-DNA.

Fuente: Tomado de Kurmyshkina O, et.al. *Immune Regulatory Network in Cervical Cancer Development: The Expanding Role of Innate Immunity Mechanisms*. IntechOpen. 2018:89-120. . Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72518>

Además, en el contexto de la carcinogénesis cervical, se ha observado una reducción en la proporción de linfocitos T (CD4+ y CD8+) que expresan STING, lo cual sugiere un papel clave de STING en el control de la infección por VPH y en la prevención del desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer cervical (35).

1.2.3.3. Desregulación del receptor tipo Toll 9 por el HPV

El virus del papiloma humano (HPV) es un virus no lítico cuya replicación ocurre exclusivamente en los queratinocitos epidérmicos humanos. Estudios realizados por Hasan et al. demostraron por primera vez que HPV16, el tipo más oncogénico entre los subtipos de alto riesgo interfiere con la inmunidad innata al alterar la expresión de los receptores tipo Toll (TLR), en particular del TLR9 (3).

El TLR9 es un receptor capaz de reconocer ADN bicatenario viral y desencadenar la producción de citocinas inmunoestimuladoras y proinflamatorias, como los interferones tipo I (IFN-I). Sin embargo, las oncoproteínas E6 y E7 del HPV bloquean la secreción de citocinas inducida por el TLR9, interfiriendo con la respuesta inmunitaria innata.

En particular, la infección de los queratinocitos y la expresión de E7 favorecen la formación de un complejo nuclear compuesto por el receptor ER α (receptor de estrógenos alfa) y el dímero de NF- κ B (NFKB1/RELA, también conocido como p50/p65) (40). Este complejo nuclear se une al promotor del gen TLR9, impidiendo su activación transcripcional.

Además, p65 y ER α interactúan con enzimas modificadoras de histonas, como la histona desacetilasa 1 (HDAC1) y la demetilasa específica de lisina 5B (KDM5B). Estas interacciones promueven modificaciones epigenéticas represoras en el sitio promotor del gen TLR9, lo que suprime su transcripción y limita la respuesta inmunitaria antiviral dependiente de TLR9 (40).

Por otro lado, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes TLR pueden servir como marcadores tempranos de susceptibilidad a diversos tipos de cáncer, incluido el cáncer cervical. Un estudio realizado por Pandey et al. mostró una asociación significativa entre los polimorfismos y haplotipos de TLR4 y TLR9, la susceptibilidad a la infección persistente por VPH de alto riesgo (VPH-AR) y el riesgo de desarrollar cáncer cervical (41).

1.2.3.4. Función reguladora de las células inmunitarias innatas en el desarrollo del cáncer del cuello uterino

Un grupo heterogéneo de linfocitos T de tipo innato ha ganado reconocimiento por su capacidad de integrar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Estas células desempeñan un papel fundamental en la vigilancia inmunitaria de tumores,

ya que tienen la capacidad única de reconocer células infectadas por virus o transformadas malignamente de manera altamente específica, aunque sin restricciones del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (35).

Al igual que otras células inmunes innatas, los linfocitos T de tipo innato están equipados con un conjunto de receptores codificados en la línea germinal, lo que les permite activarse rápidamente en respuesta a moléculas de estrés o moléculas expresadas ectópicamente en las células diana. Una vez activados, producen de manera intensa una amplia gama de citocinas. Por ejemplo, las células NKT (Natural Killer T cells) permanecen en un estado preactivado, lo que les permite actuar como primera línea de defensa ante cambios patológicos (infecciones o transformaciones celulares) y estimular la activación de células dendríticas y de la respuesta inmunitaria adaptativa (35).

Las células NKT exhiben mecanismos únicos de activación. A diferencia de otros linfocitos, pueden activarse de forma independiente del receptor TCR mediante la estimulación por citocinas proinflamatorias como IL-12, IL-18, IL-25 e IL-23 (35).

- **Células NKT-I:** Poseen actividad antitumoral a través de dos mecanismos principales:
 1. Lisis tumoral directa.
 2. Producción masiva de IFN- γ y otras citocinas Th1, que son esenciales para el reclutamiento y activación de células presentadoras de antígenos (APC), linfocitos T CD8+ citotóxicos y células NK.
- **Células NKT-II:** Se les atribuye un efecto inmunosupresor, ya que producen altos niveles de IL-4 e IL-13, promoviendo una respuesta inmunitaria de tipo Th2, menos eficiente en el control tumoral. Sin embargo, esta dicotomía funcional entre NKT-I y NKT-II está en debate, sugiriéndose que su función está determinada por el contexto, como el microambiente tumoral o la localización tisular donde ocurre su activación (35).

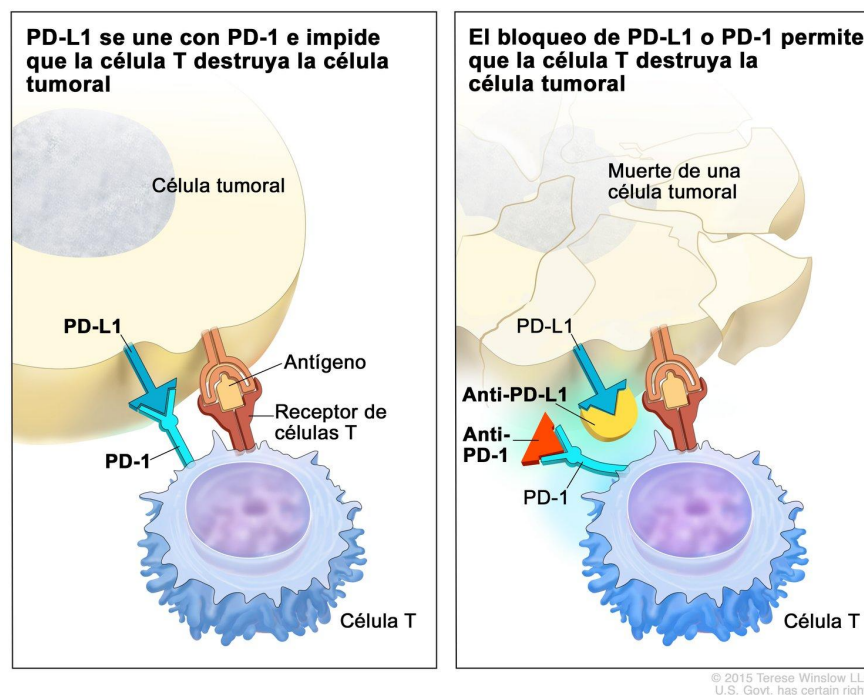
En el contexto del cáncer cervical inducido por VPH, se ha demostrado que el virus puede evadir el reconocimiento mediado por CD1d de los queratinocitos infectados y las lesiones neoplásicas de bajo grado a través de la inhibición de la expresión de CD1d, un proceso dependiente de la oncoproteína E5 del VPH (35).

No obstante, estudios muestran que las lesiones CIN2-3 están asociadas con un mayor número de células iNKT infiltrantes, especialmente en lesiones positivas

para VPH en comparación con las negativas (35). Además, se ha observado un aumento en el número de células NKT circulantes en la sangre periférica de mujeres con CIN1 e infección por VPH, en comparación con mujeres positivas al VPH sin anomalías neoplásicas o con los grupos control (35).

1.2.3.5. Células Treg, Breg y puntos de control inmunológico en el cáncer de cérvix

Figura 12. Inhibidor de puntos de control inmunario.



Fuente: Tomado de National Cancer Institute. Inhibidores de puntos de control inmunario. . Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/inhibidores-de-puntos-de-control>

Los puntos de control inmunitarios son mecanismos clave para regular la homeostasis de la respuesta inmunitaria, impidiendo una reacción excesiva que pueda dañar los tejidos sanos del organismo. Estos puntos de control se activan cuando los receptores de superficie de las células T reconocen y se unen a proteínas ligando presentes en otras células, incluidas las células tumorales. Esta interacción genera una señal de "apagado" que inhibe la activación de las células T, permitiendo que las células cancerosas evadan la destrucción inmunológica.

En el contexto del cáncer de cuello uterino, las células tumorales utilizan los puntos de control inmunitarios como un mecanismo de evasión inmune. La sobreexpresión

de PD-1/PD-L1 es un marcador distintivo del agotamiento de las células T, inducido por la estimulación antigénica crónica. Además, otros miembros de la familia B7 y CD28, como B7-H3 y B7-H4, también están implicados en la supresión de la respuesta inmune antitumoral (42).

Los pacientes con CIN o cáncer de cuello uterino presentan una mayor expresión de PD-1 en múltiples compartimentos inmunológicos, incluidos:

- Linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes,
- Macrófagos asociados al tumor (TAM),
- Ganglios linfáticos centinela (35).

Se ha demostrado que la oncoproteína E7 del HPV16 promueve directamente el aumento en la expresión de PD-L1 en las células tumorales (42). Adicionalmente, una fuente significativa de PD-L1 en el microambiente tumoral son las células T reguladoras (Treg), que desempeñan un papel clave en la inmunosupresión adaptativa (35).

Por otro lado, además de las células Treg, los linfocitos B reguladores (Breg) parecen tener un papel relevante en la inmunosupresión asociada al cáncer cervical. En diversos tipos de tumores, se ha observado un aumento de células Breg, tanto infiltrantes del tumor como circulantes. Estas células son capaces de:

- Producir citocinas supresoras como la IL-10,
- Expresar ligandos de puntos de control inmunitarios, lo que deteriora la función de las células T efectoras, favoreciendo así la progresión tumoral (35).

1.2.3.6. Inmunidad sistémica en el cáncer

El cáncer es una enfermedad sistémica que induce cambios profundos en el sistema inmunitario a nivel local y periférico. La inmunidad está regulada por la interacción dinámica de diversos linajes celulares a través de diferentes tejidos, lo que subraya la importancia de comprender la inmunología tumoral sistémica más allá del microambiente tumoral (TME). La respuesta inmune localizada no puede existir sin una comunicación constante con la periferia inmunológica, lo que implica

la participación de todos los subconjuntos de células inmunitarias en la biología del cáncer.

Estudios han identificado niveles elevados de células madre hematopoyéticas (HSC) y células pluripotenciales en la sangre periférica de pacientes con cánceres de mama, cuello uterino, hígado, esófago, pulmón, ovario y gastrointestinal, lo que sugiere que la desregulación hematopoyética es un fenómeno común en la oncogénesis (42). La médula ósea, la sangre periférica, el bazo y los ganglios linfáticos de drenaje (dLN) forman una red inmunológica interconectada, que experimenta alteraciones durante el desarrollo tumoral. En la médula ósea, la hematopoyesis se desvía hacia la producción de neutrófilos y monocitos, incrementando las poblaciones de HSC y de progenitores de monocitos-granulocitos (GMP). Este cambio ocurre a expensas de los precursores de células dendríticas, lo que resulta en una escasez sistémica de células dendríticas. Dicho fenómeno está mediado por:

- G-CSF, que activa la señalización de STAT3 y reprime IRF8.
- VEGF, que inhibe la señalización de NF- κ B (42).

Además, se ha observado una reducción en las poblaciones de células T, células B y células plasmáticas en la médula ósea.

Durante el desarrollo tumoral, las células progenitoras hematopoyéticas, junto con neutrófilos y monocitos inmaduros, se movilizan hacia la circulación sanguínea.

Paralelamente, se observa un aumento sistémico de:

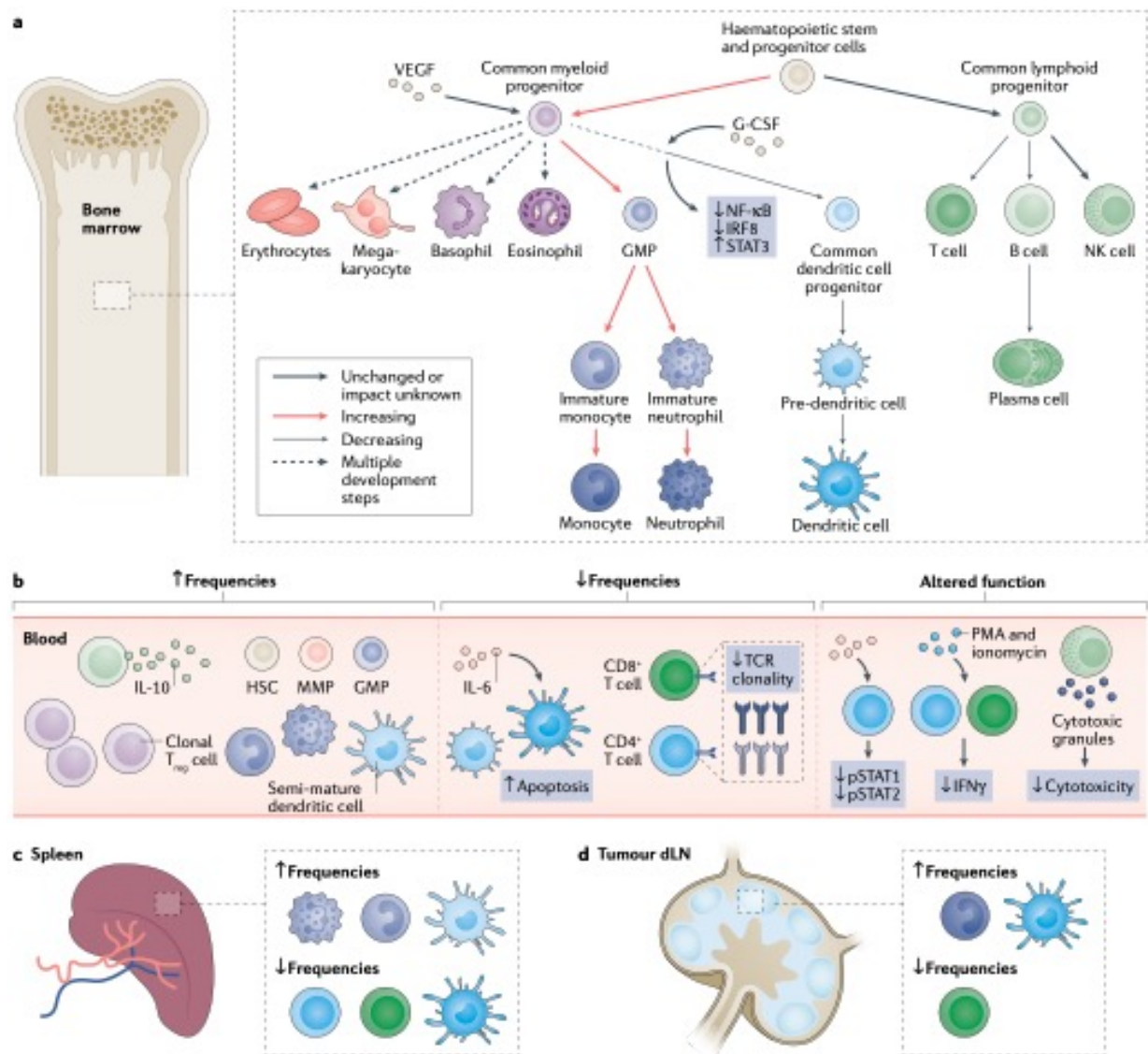
- Linfocitos T reguladores (Treg CD4+),
- Células B reguladoras (Breg) (42).

Las células Treg experimentan expansión clonal periférica antes de infiltrarse en el tumor, mientras que las células dendríticas, los linfocitos T CD8+ y la diversidad del receptor de células T (TCR) están significativamente reducidos en diversos contextos tumorales. Las células T CD4+ muestran respuestas disminuidas a la IL-6 y producen menores niveles de IL-2 e IFN- γ . Asimismo, se observa una reducción en el potencial citotóxico de las células NK (42).

En el bazo, se reflejan alteraciones similares a las observadas en la sangre periférica, incluidas la acumulación de neutrófilos inmaduros, monocitos y células dendríticas semimaduras, junto con una disminución en la abundancia de células dendríticas funcionales y poblaciones de células T (42).

Por último, los ganglios linfáticos de drenaje (dLN), que mantienen la comunicación directa con el tumor, se caracterizan por un aumento en la frecuencia de monocitos y células dendríticas, acompañado de una disminución de las células T CD8⁺ (42). En conjunto, estas alteraciones observadas en modelos tumorales humanos y murinos indican que el panorama inmunológico sistémico se desplaza hacia un estado supresor, caracterizado por un aumento de células antiinflamatorias y una disminución de los mediadores clave de la inmunidad antitumoral.

Figura 13. Alteraciones sistémicas del sistema inmunológico por la carga tumoral.



Fuente: Tomado de Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. Nat Rev Cancer [Internet]. 2021;21(6):345–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-021-00347-z>

1.3. LESIONES PRENEOPLÁSICAS DEL CUELLO UTERINO EN MUJERES INMUNOCOMPETENTES

1.3.1. Fisiopatología de las lesiones preneoplásicas en inmunocompetentes

El desarrollo del cáncer cervical está estrechamente relacionado con la persistencia de la infección por el VPH de alto riesgo (VPH-AR). En pacientes inmunocompetentes, la mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas, y en aproximadamente el 90% de los casos, el sistema inmunológico es capaz de eliminar el virus mediante aclaramiento viral en un período de 1 a 2 años, sin necesidad de intervención médica (43,44).

La infección inicial por VPH-AR comienza cuando el virus entra en contacto con receptores específicos, como el heparán-sulfato proteoglicano y el receptor de la proteína L1, ubicados en la membrana basal expuesta debido a microabrasiones en la superficie del cérvix.

La inmunotolerancia frente al VPH se establece a través de varios mecanismos inmunoevasivos, entre los que destacan:

1. Replicación viral sin citólisis: La duplicación y ensamblaje viral ocurren sin destrucción de las células infectadas, lo que evita la activación de una respuesta inmune inmediata.
2. Inhibición de la síntesis de interferones: Las oncoproteínas E6 y E7 inhiben la producción de interferón, un mediador esencial en la respuesta antiviral. Estas proteínas también juegan un papel crucial en la inmortalización celular al unirse a las proteínas supresoras de tumores:
 - E6 se une e inactiva p53.
 - E7 se une e inactiva Rb.

Además, E6 y E7 disminuyen la expresión de TLR9 en los queratinocitos, impidiendo la detección del ADN viral y la activación de las células presentadoras de antígenos (APC) (25).

3. Alteración del equilibrio Th1/Th2: El VPH favorece una respuesta Th2 a expensas de Th1, lo que se traduce en:
 - Aumento de IL-10 (inmunosupresora).

- Disminución de IFN- γ , IL-12, IL-2 y TNF- α .

Este desequilibrio suprime la inmunidad celular, facilitando la persistencia del virus.

4. Disminución de HLA clase I: La oncoproteína E5 reduce la expresión del antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA) clase I en las células infectadas, lo que dificulta su reconocimiento por las células T CD8+ citotóxicas.
5. Acumulación de linfocitos T inefectivos: A pesar de la presencia de linfocitos T CD4+ y CD8+, su función suele estar comprometida, lo que limita su capacidad para eliminar las células infectadas (45).

En conjunto, estos mecanismos alteran la función inmune de los queratinocitos, afectando la comunicación con el sistema inmunológico y favoreciendo la persistencia viral (25).

Después del aclaramiento viral (seroconversión), la generación de anticuerpos específicos para prevenir futuras reinfecciones es parcial, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos no inmunológicos que también contribuyen al aclaramiento viral (44).

1.3.2. Cofactores que facilitan las infecciones persistentes

La principal causa de las lesiones preneoplásicas y del cáncer cervical es una infección crónica y persistente con uno o más genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR).

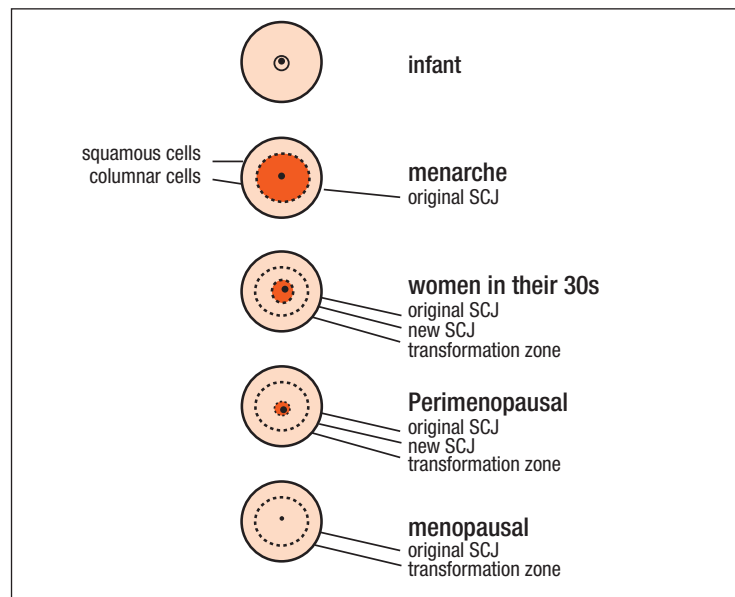
Casi todas las mujeres y hombres se infectan con el VPH poco después de iniciar su actividad sexual. Cabe destacar que no es necesario el sexo penetrativo para contraer la infección, ya que el virus puede transmitirse por contacto piel a piel en áreas genitales cercanas al pene y la vagina. Al igual que en las mujeres, la infección por VPH en los hombres suele ser asintomática y, en la mayoría de los casos, es autolimitada y de corta duración.

En las mujeres, durante la pubertad y el embarazo, la zona de transformación (ZT) del cérvix es de mayor tamaño. La exposición al VPH en estas etapas de mayor vulnerabilidad facilita la infección, lo que explica la asociación entre el cáncer cervical y factores como:

- Actividad sexual temprana
- Edad temprana durante el primer parto

- Antecedentes de múltiples embarazos

Figura 14. Apariencia del cérvix en las diferentes etapas de la vida de una mujer



Fuente: Tomado de La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes, WHO-IARC (2003)

Ciertos comportamientos aumentan el riesgo de una infección persistente por VPH, como:

- Tener múltiples parejas sexuales.
- Tener parejas sexuales con múltiples compañeros sexuales.

A pesar de estos factores, la mayoría de las mujeres infectadas con VPH-AR no desarrollan cáncer. En aproximadamente 90% de los casos, el sistema inmunológico elimina la infección espontáneamente en menos de dos años (8). La persistencia de la infección ocurre en un pequeño porcentaje de mujeres, y, entre ellas, solo una fracción progresa a lesiones preneoplásicas. Finalmente, un porcentaje aún menor de estas lesiones evoluciona a cáncer invasivo. Se estima que menos del 2% de las mujeres en países de bajos recursos desarrollará cáncer de cérvix a lo largo de su vida (10). Los cofactores que pueden favorecer la persistencia de la infección por VPH y su progresión a cáncer incluyen:

- Tipo de VPH: La oncogenicidad del genotipo es un factor determinante. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha identificado 12 tipos de VPH como carcinógenos del Grupo 1, que están definitivamente vinculados al cáncer de cuello uterino (46). Estos incluyen los tipos de VPH 16,

18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 (46). Entre estos, el VPH16 y el VPH18 son los más prevalentes y son responsables de la mayoría de los cánceres relacionados con el VPH, incluyendo los cánceres cervical, anal, vulvar, vaginal, peneano y orofaríngeo (47,48). Aunque los 12 tipos de VPH de alto riesgo están bien establecidos en sus roles carcinogénicos, otros tipos como VPH68, 26, 66, 67, 73 y 82 han sido identificados como posiblemente carcinogénicos (Grupo 2A y 2B), aunque son menos comunes en los cánceres cervicales (46). La prevalencia y el riesgo asociados con estos tipos son menores, y no suelen incluirse en las pruebas de detección de VPH actuales ni en las vacunas debido a su rareza (46,49). Entre los diversos genotipos de VPH, ciertos tipos son más propensos a la persistencia. Según la literatura médica, el VPH16 se identifica consistentemente como el genotipo más común asociado con infecciones persistentes. Esto está respaldado por múltiples estudios, que destacan la alta prevalencia y persistencia del VPH16 en diferentes poblaciones (50–55). Además del VPH16, otros genotipos como VPH18, VPH31, VPH33, VPH52 y VPH58 también se reportan frecuentemente como persistentes. Por ejemplo, un meta-análisis encontró que el VPH16, VPH52 y VPH58 tenían la mayor prevalencia de infecciones persistentes, seguidos por VPH18 y VPH33 (51). Estos hallazgos subrayan la importancia de monitorear estos genotipos en la práctica clínica para determinar las estrategias de prevención y tratamiento.

- Estado inmunológico: Las personas inmunosuprimidas tienen un mayor riesgo de infecciones persistentes por VPH y una progresión más rápida a lesiones neoplásicas (56).
- Coinfección con otros agentes de transmisión sexual: Por ejemplo, *Herpes simple*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma* (57,58).
- Paridad y edad temprana durante el primer embarazo: Según la literatura médica, la alta paridad y la edad temprana en el primer embarazo a término son factores de riesgo conocidos para el cáncer de cuello uterino, pero su asociación directa con la persistencia del VPH es menos clara. La paridad podría actuar como un cofactor en la progresión hacia la neoplasia cervical en lugar de afectar directamente la persistencia del VPH (59,60).
- Tabaquismo: La evidencia respalda que fumar es un cofactor significativo en la persistencia y progresión de las infecciones por VPH-AR, contribuyendo al

desarrollo de malignidades relacionadas con el VPH (61). Se ha demostrado que la exposición al humo del tabaco aumenta la expresión de oncogenes del VPH como E6 y E7, lo que puede llevar a daños en el ADN y tasas de mutación más altas en las células que mantienen genomas de VPH episomales (62). Esto proporciona una base biológica para la asociación epidemiológica entre el tabaquismo y la persistencia del VPH.

- Uso prolongado de anticonceptivos orales: Aunque el uso de anticonceptivos orales está asociado con la persistencia del VPH, no se correlaciona con un mayor riesgo de adquirir nuevas infecciones por VPH (63,64). Un estudio respaldó este hallazgo, indicando que el uso prolongado de anticonceptivos orales (más de dos años) estaba asociado con una mayor probabilidad de detección persistente de VPH (65).

1.3.3. Tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical

El tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) ha evolucionado significativamente en las últimas décadas gracias a un mayor conocimiento de su historia natural, así como a mejoras en el diagnóstico y las estrategias terapéuticas. El tratamiento de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino tiene dos objetivos primordiales:

- Ser eficaz, es decir, reducir el riesgo de progresión a cáncer invasivo a cero.
- Ser seguro, minimizando el riesgo de complicaciones al mínimo.

Actualmente, existen guías clínicas internacionales que orientan el manejo de estas lesiones. En España, la última guía publicada por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) data del año 2022 (66). Por otro lado, en los Estados Unidos, el manejo se rige por las guías de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), actualizadas en 2019 (14). Las recomendaciones de manejo se basan en el cribado con genotipado, citología y los antecedentes personales de la paciente, por ejemplo: edad, tratamiento previo, inmunosupresión, cribado previo y resultados de la biopsia. Además, las recomendaciones de tratamiento se basan en el riesgo inmediato y a largo plazo (5 años) de desarrollar CIN 3 o una lesión más severa (CIN 3+) y no únicamente en los resultados del cribado como se lo realizaba anteriormente.

El objetivo principal del tratamiento es prevenir la progresión a cáncer invasivo mediante la escisión de lesiones de alto grado (CIN 3 y adenocarcinoma in situ, AIS). CIN 3 se considera el punto de corte para el tratamiento escisional, mientras que CIN 1 suele manejarse mediante observación.

Opciones de manejo:

1. Tratamiento inmediato (*See and Treat*):

- Consiste en tratar directamente una anomalía detectada en el cribado sin biopsia guiada por colposcopia previa.
- Está indicado en casos sospechosos de CIN 2 o más severo, cuando el riesgo inmediato de CIN 3 o mayor está entre 25% y 60%.
- Es preferible cuando el riesgo inmediato es $\geq 60\%$.
- En España no se lo realiza; sin embargo, está indicado en países de bajos recursos económicos.

2. Colposcopia con biopsia.

3. Seguimiento a 12 meses.

4. Seguimiento a 3 años.

5. Cribado a 5 años.

Modalidades terapéuticas:

1. Métodos destructivos locales:

- Incluyen crioterapia y ablación con láser.

2. Métodos escisionales:

- LEEP/LLETZ
- SWETZ/NETZ
- Conización con láser
- Conización con bisturí frío

3. Tratamientos no quirúrgicos:

- Agentes tópicos
- Vacunas terapéuticas

La elección del tratamiento depende de varios factores:

- Tipo de lesión (L-SIL, H-SIL)

- Grado de la lesión (CIN 1, CIN 2, CIN 3).
- Edad y deseos de fertilidad de la paciente.
- Extensión de la lesión y visualización colposcópica completa.
- Disponibilidad de recursos.

En casos de lesiones de alto grado (CIN 2 o CIN 3), el tratamiento escisional es generalmente preferido, aunque el tratamiento ablativo puede ser aceptable en situaciones específicas. Por ejemplo, en mujeres jóvenes que tienen CIN 2 con deseo reproductivo, se puede considerar la observación siempre que la lesión se visualice completamente y no existan indicios de una enfermedad más avanzada (14).

En general, el tratamiento de CIN debe basarse en pautas clínicas estandarizadas, adaptándose a las necesidades individuales de la paciente y evaluando los posibles riesgos y beneficios de cada opción (14,38,67,68).

1.3.3.1. Métodos Ablativos

Los métodos ablativos son técnicas que destruyen el tejido afectado in situ, sin necesidad de extraerlo. Estas opciones incluyen: crioterapia, ablación láser y coagulación térmica. Aunque se utilizan con menor frecuencia que los procedimientos escisionales, los métodos ablativos son alternativas efectivas, especialmente en mujeres en edad reproductiva, ya que tienen un menor impacto en la función cervical y, por ende, en futuros embarazos (38,39). La crioterapia y la coagulación térmica son particularmente valiosas en entornos con recursos limitados debido a su simplicidad técnica, facilidad de implementación y bajo costo en comparación con otros procedimientos terapéuticos (39,69). Estas características hacen que sean métodos accesibles y factibles para el manejo de lesiones preneoplásicas en programas de cribado y tratamiento en países de bajos y medianos ingresos. Sin embargo, no permiten realizar un estudio anatomopatológico, por ello se prefieren los tratamientos escisionales.

1.3.3.2. Métodos Escisionales

Los procedimientos escisionales son las técnicas más comúnmente utilizadas para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado. Estas incluyen:

- LEEP/LLETZ
- SWETZ/NETZ
- Conización con láser
- Conización con bisturí frío

A diferencia de los métodos ablativos, los procedimientos escisionales no solo eliminan el tejido comprometido, sino que también permiten obtener muestras histopatológicas. Este aspecto es fundamental para: corroborar el diagnóstico, evaluar los márgenes quirúrgicos y garantizar la erradicación completa de la lesión (67,68). Sin embargo, los procedimientos escisionales no están exentos de complicaciones. Se ha demostrado que están asociados con resultados obstétricos adversos, especialmente cuando las escisiones son más profundas. Estas complicaciones incluyen: incremento en el riesgo de parto prematuro y nacimiento de neonatos con bajo peso (38,67).

Por tanto, la profundidad de la escisión debe ser cuidadosamente individualizada, equilibrando la necesidad de un tratamiento efectivo con la preservación de la función cervical, particularmente en mujeres jóvenes con deseos de fertilidad futuros.

1.3.3.2.1. Tipos de Tratamiento Escisional

La colposcopia constituye una herramienta fundamental en el manejo de las lesiones preneoplásicas y del cáncer cervical. En el año 2011, la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) emitió recomendaciones para unificar y estandarizar la nomenclatura relacionada con el diagnóstico, tratamiento e investigación de las lesiones cervicales (70). El objetivo de estas recomendaciones fue eliminar la confusión generada por términos inconsistentes como: conización, biopsia en cono, escisión con asa grande o escisión con asa pequeña. La terminología estandarizada facilita la comunicación entre profesionales, evita malentendidos y mejora la calidad de los estudios comparativos.

La escisión de los diferentes tipos de zonas de transformación (ZT) requiere técnicas específicas, cada una con distintos niveles de riesgo de escisión incompleta y morbilidad subsecuente. Los principales factores que deben considerarse incluyen:

- Técnica utilizada: LEEP/LLETZ, SWETZ/NETZ, conización con láser o conización con bisturí frío.
- Dimensiones de la muestra extirpada: Este factor es crítico, ya que está directamente relacionado con los resultados obstétricos futuros de la paciente.

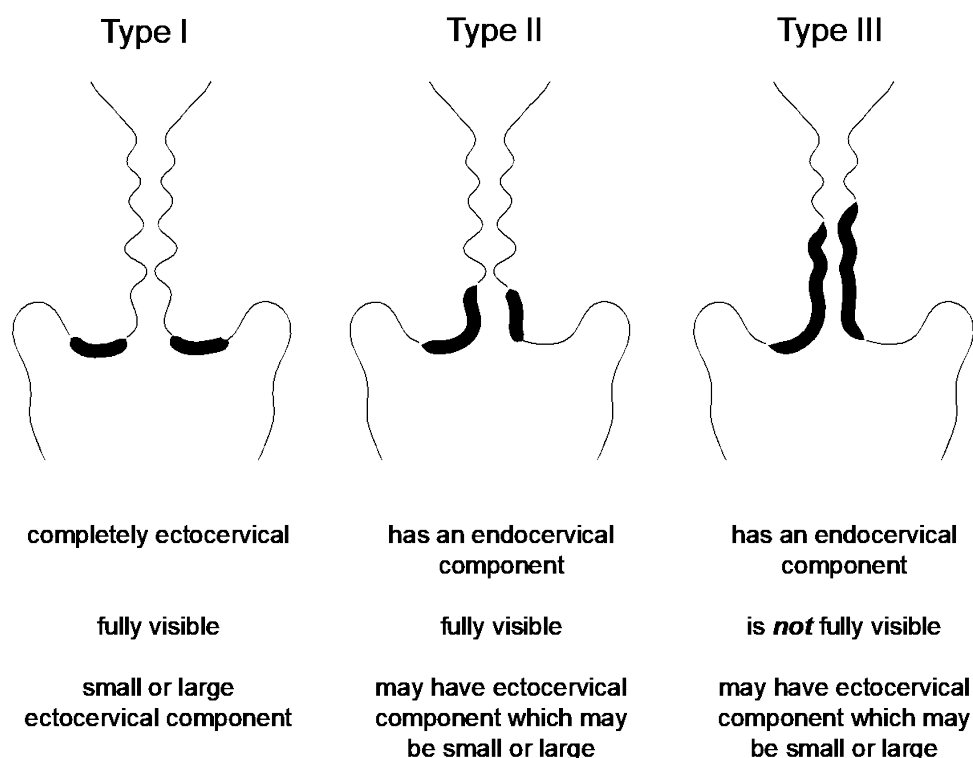
En procedimientos donde se realizan escisiones múltiples, como la escisión en sombrero de copa para el tratamiento del endocérvix, cada muestra obtenida debe ser medida individualmente y descrita de manera precisa (70). Esta práctica asegura una correcta evaluación histopatológica y facilita el seguimiento clínico adecuado.

1.3.3.2.2. Tipos de Zona de Transformación

La zona de transformación (ZT) del cuello uterino es un área donde ocurre el reemplazo del epitelio columnar por epitelio escamoso metaplásico, y constituye el sitio principal de desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer cervical. La elección del tratamiento escisional depende del tipo de ZT, ya que determina la extensión y la técnica quirúrgica adecuada para lograr la erradicación completa de la lesión.

La clasificación de la ZT es fundamental para la planificación del tratamiento, ya que permite individualizar la técnica escisional según la localización y profundidad de la lesión, minimizando el riesgo de escisión incompleta y complicaciones posteriores.

Figura 15. Tipos de Zonas de Transición



Fuente: Tomado de Bentley J, IFCPC 2011 Nomenclature: How to use this to grade and report your colposcopic findings, Dalhousie University presentation.

1.3.3.2.3. Tipos de Escisión

La elección del tipo de escisión debe estar alineada con el tipo de zona de transformación (ZT), asegurando la eliminación completa de la lesión y minimizando la morbilidad asociada. Existen diferentes enfoques para realizar la escisión, adaptados a la localización y extensión de la ZT.

1.3.3.2.4. Métodos de la escisión

La elección de la técnica escisional para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) está determinada por factores como la extensión de la lesión, el tipo de zona de transformación (ZT), la sospecha de invasión y la histología predominante. A continuación, se justifican las diferencias en las recomendaciones según cada técnica:

- **LLETZ/LEEP**

La escisión con asa diatérmica (LLETZ/LEEP) es una técnica versátil y ampliamente utilizada debido a su eficacia en la mayoría de los casos de CIN. Se considera de "aplicación universal" porque es capaz de abordar zonas de transformación tipo 1 y algunas tipo 2, proporcionando buenos márgenes quirúrgicos y permitiendo un análisis histopatológico detallado. Según la IARC, esta técnica es adecuada tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunosuprimidas, con complicaciones mínimas cuando se realiza correctamente (4).

- **SWETZ o NETZ**

Estas técnicas están indicadas en lesiones localizadas en ZT tipo 2 o 3, donde la profundidad y localización de la lesión dificultan el acceso mediante LLETZ. También se recomiendan en casos de enfermedad glandular o sospecha de microinvasión, ya que permiten obtener márgenes profundos y adecuados para un análisis histopatológico. La IARC enfatiza que estas técnicas son especialmente útiles en pacientes con mayor riesgo de márgenes positivos, como las inmunosuprimidas, asegurando un manejo más preciso de las lesiones endocervicales complejas (4).

- **Escisión con Láser**

Aunque la escisión con láser también tiene una indicación amplia, su principal ventaja radica en la precisión para controlar la profundidad de la escisión y minimizar el daño a los tejidos circundantes. Sin embargo, su uso puede estar limitado por la disponibilidad del equipo y la experiencia del operador. Esta técnica es particularmente beneficiosa en lesiones extensas o en pacientes con alto riesgo de complicaciones, aunque no siempre es superior a LLETZ en términos de resultados clínicos (4).

- **Escisión con Bisturí Frío**

La escisión con bisturí frío se reserva para casos con sospecha de enfermedad glandular o microinvasión, donde la integridad de la muestra es crucial para confirmar la ausencia de invasión. Esta técnica es especialmente valiosa en

pacientes con sospecha de adenocarcinoma in situ o lesiones glandulares extensas (4).

- **Histerectomía**

La histerectomía es considerada "raramente apropiada" para el tratamiento de NIC, dado su carácter invasivo y la preservación de la fertilidad en la mayoría de las pacientes. Su indicación se restringe a casos donde existen recurrencias persistentes tras múltiples procedimientos escisionales o sospecha de enfermedad invasiva que no puede ser tratada mediante técnicas conservadoras (4).

Tabla 2. Tipos de Escisión y Recomendaciones

ESCISION	RECOMENDACION
LLETZ/LEEP	Aplicación universal
SWETZ o NETZ	ZT tipo 2 o 3 Enfermedad glandular Sospecha de micro invasión
Escisión con Láser	Aplicación universal
Escisión con Bisturí frío	Sospecha de enfermedad glandular o micro invasión
Histerectomía	Raramente apropiada

LEEP, Loop electrosurgical excision procedure; LLETZ, Large loop excision of the transformation zone; NETZ, Needle excision of the transformation zone; SWETZ, Straight wire excision of the transformation zone.

Fuente: Tomado y modificado de IARC Technical Publication No. 45, *Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer*, World Health Organization (2017).

La adecuación del tipo de escisión al tipo de zona de transición es un paso crucial para garantizar un tratamiento efectivo y seguro. Al seleccionar la técnica apropiada, se minimiza el riesgo de escisión incompleta, se optimiza el diagnóstico histopatológico y se preserva, en la medida de lo posible, la función cervical en mujeres en edad reproductiva.

1.3.4. Dimensiones de la muestra

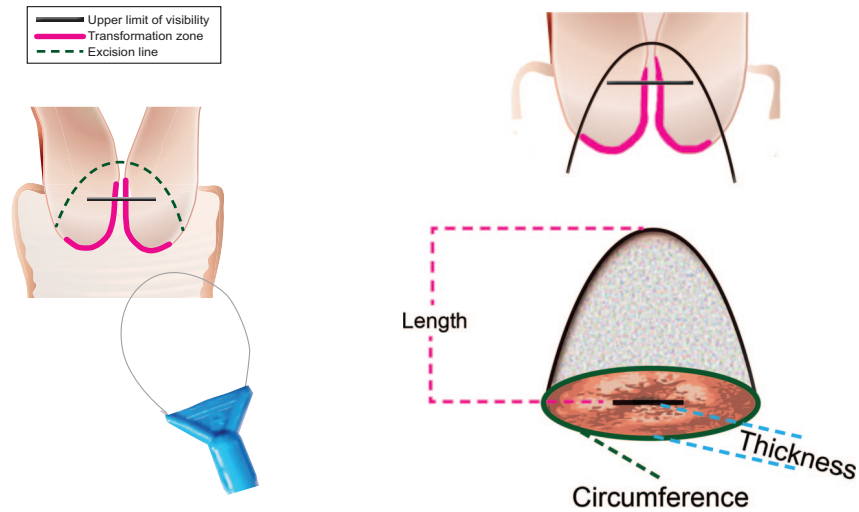
La escisión del cuello uterino se realiza en forma de una figura geométrica similar a un cono. Un cono es un sólido tridimensional con una base circular y un vértice único, características que permiten describir las dimensiones de la muestra obtenida mediante procedimientos escisionales.

Para una evaluación precisa de las dimensiones de la muestra, se deben realizar las siguientes mediciones:

- Longitud:
 - Definida como la distancia desde el margen externo (base de la muestra) hasta el margen interno (ápice del cono) (70).
 - Permite evaluar la profundidad de la escisión, lo cual es crucial para determinar la extensión de la lesión y el margen quirúrgico.
- Grosor:
 - Representa la distancia desde el margen estromal (base más profunda) hasta la superficie epitelial de la base del cono (70).
 - Esta medición es importante para evaluar la extensión horizontal del tejido escindido en la base, asegurando que se haya incluido una cantidad suficiente de tejido estromal para permitir una evaluación histopatológica adecuada y determinar la presencia de posibles invasiones estromales o márgenes comprometidos.
- Circunferencia:
 - Corresponde al perímetro de la base del cono, que refleja la extensión horizontal de la muestra obtenida (70).
 - La medición de la circunferencia es útil para evaluar el área comprometida por la lesión.

Estas dimensiones permiten realizar una evaluación histopatológica precisa, asegurando que la escisión sea completa y con márgenes negativos, se minimicen los riesgos de recurrencia y se reduzca la morbilidad asociada a resecciones excesivas, especialmente en mujeres con deseos de fertilidad futura.

Figura 16. Dimensiones del cono



Fuente: Tomado de Bornstein J, 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, American College of Obstetricians & Gynaecologists (2012), DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c.

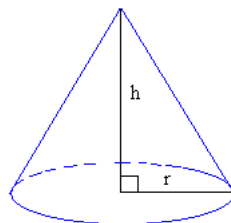
1.3.4.1. Volumen de la Pieza Quirúrgica

La estimación del volumen de la pieza quirúrgica es un parámetro útil para evaluar la cantidad de tejido escindido durante un procedimiento escisional del cuello uterino.

Para implementar en la práctica clínica la medición del volumen del cono, es esencial garantizar una medición precisa. Diversos enfoques se han propuesto para medir el volumen del cono, siendo la técnica de desplazamiento volumétrico de fluidos considerada la más precisa. El cono recto y el cono truncado.

Fórmula de volumen para el cono recto:

El volumen de un cono recto se calcula utilizando la siguiente fórmula matemática:



$$V = \frac{1}{3}\pi r^2 h$$

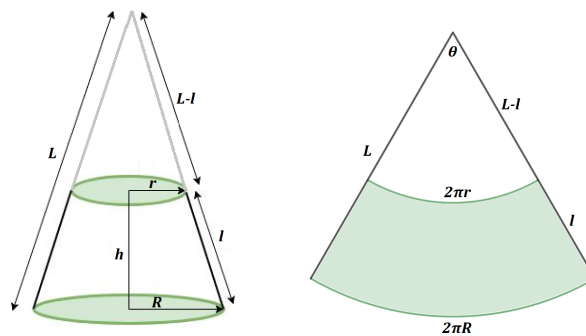
Donde:

- V = Volumen del cono
- r = Radio de la base del cono
- h = Altura del cono
- π = Constante matemática, aproximadamente igual a 3.1416

Fórmula de volumen para el cono truncado:

Un **cono truncado** es una figura geométrica que resulta de cortar perpendicularmente la parte superior de un **cono recto**, eliminando su vértice. El **volumen** del cono truncado se puede calcular restando el **volumen del cono pequeño (la parte eliminada)** del **volumen del cono original más grande**.

La fórmula general para calcular el volumen del cono truncado es:



$$V = \frac{1}{3}\pi h (R^2 + rR + r^2)$$

Donde:

- V = Volumen del cono truncado
- h = Profundidad (altura perpendicular entre las dos bases)
- R = Radio de la base mayor del cono truncado
- r = Radio de la base superior (menor) del cono truncado
- π = Constante matemática, aproximadamente 3.1416

Aplicación clínica

El cálculo del volumen del cono truncado es particularmente relevante en procedimientos de conización donde se escinde tejido cervical con una base más

ancha y una superficie superior más pequeña. Este modelo geométrico refleja con mayor precisión las piezas quirúrgicas obtenidas en la práctica clínica.

Este cálculo es útil para:

- Evaluar la cantidad exacta de tejido escindido, particularmente en casos con escisiones múltiples o profundas.
- Correlacionar el volumen de la muestra con el riesgo de complicaciones obstétricas (por ejemplo, parto prematuro).
- Comparar procedimientos realizados con diferentes técnicas o tamaños de asa diatérmica.

Es fundamental tener en cuenta los posibles efectos de la contracción o expansión molecular durante el proceso de fijación del tejido, que puede afectar los resultados. El aumento de la temperatura provoca una expansión térmica; mientras tanto, la concentración estándar de formalina al 10% o de formaldehído al 4% provoca una contracción de la muestra que oscila entre el 0% al 3%. Además, el procesamiento posterior de los tejidos puede provocar una contracción de hasta un 20%, la cual puede variar dependiendo de la temperatura durante el proceso de fijación (71).

1.3.4.2. Dimensiones de la pieza quirúrgica para alcanzar márgenes negativos tras el tratamiento escisional

En el tratamiento escisional de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino, es fundamental considerar factores como el volumen, la longitud, la superficie de la base y la proporción del volumen extirpado del cono. Todos estos parámetros están directamente relacionados con la posibilidad de obtener márgenes negativos, lo cual garantiza la erradicación completa de la lesión y reduce el riesgo de recurrencia (72).

Factores predictivos de márgenes positivos

Según Papoutsis et al., los siguientes valores se asocian a un mayor riesgo de márgenes positivos en la conización:

- Profundidad de conización < 10 mm.
- Volumen del cono < 2,1 cm³ (o < 8,6% del volumen cervical inicial).
- Superficie de la base del cono < 1/3 de la superficie externa total del exocérvis (72,73).

Por otro lado, a pesar de extirpar una mayor cantidad de tejido, el porcentaje de extirpación incompleta también se incrementa a medida que las lesiones intraepiteliales progresan de L-SIL a H-SIL (28). Estos puntos clave siempre deben ser considerados antes de realizar la conización LLETZ.

Métodos de medición del volumen de la muestra

La medición de la profundidad del cono es precisa e inequívoca utilizando una regla antes de la fijación, mientras que el volumen se calcula mediante una fórmula geométrica. La precisión de las mediciones de volumen con esta fórmula se encuentra dentro del 5-20%. Con esto en mente, surge la pregunta qué fórmula matemática de las dimensiones del espécimen es el método más preciso para determinar el volumen del espécimen extirpado. El método más preciso para evaluar el volumen del cono es la técnica de desplazamiento de fluidos basada en el principio de Arquímedes (73) y consiste en sumergir la muestra quirúrgica en un cilindro graduado con agua para medir el volumen desplazado. Rubio et al. (1978) utilizaron esta técnica y demostraron que un volumen mínimo de 2,5 ml es un límite oncológicamente seguro (74).

Aplicabilidad clínica

Durante el procedimiento, una profundidad de 10 mm puede lograrse seleccionando un asa del tamaño adecuado. Sin embargo, el volumen del cono y la superficie de la base no son fácilmente controlables, ya que dependen de la evaluación subjetiva y la experiencia del colposcopista.

Por lo tanto, el tratamiento escisional debe ser realizado por colposcopistas experimentados que puedan lograr un equilibrio entre:

- Límites oncológicos seguros: Máxima erradicación de las lesiones intraepiteliales.
- Límites obstétricos seguros: Mínima alteración de la anatomía y función cervical, preservando así la salud reproductiva de la paciente.

Finalmente, es fundamental individualizar el tratamiento en cada paciente, teniendo en cuenta que un procedimiento oncológicamente seguro no siempre requiere un cono profundo.

1.3.4.3. Resultados obstétricos adversos después del tratamiento escisional

El tratamiento escisional del cuello uterino ha sido asociado con un mayor riesgo de resultados obstétricos adversos, especialmente parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación).

Riesgo de parto pretérmino

Estudios han demostrado un aumento significativo en la tasa de parto prematuro en mujeres sometidas a tratamiento escisional en comparación con aquellas sin tratamiento:

- 10.7% vs 5.4%; RR: 1.78 (IC 95%: 1.60 - 1.98) (42,73,75).
- Cuando se comparó con ningún tratamiento, el riesgo de parto prematuro fue 2.07 veces mayor (IC 95%: 1.85 - 2.33; $p < 0.001$) (75)

Impacto de la profundidad del cono

El riesgo de parto prematuro aumenta proporcionalmente con la profundidad de la conización:

- ≤ 10 -12 mm: 7.1% vs 3.4%; RR: 1.54 (IC 95%: 1.09 - 2.18).
- ≥ 10 -12 mm: 9.8% vs 3.4%; RR: 1.93 (IC 95%: 1.62 - 2.31).
- ≥ 15 -17 mm: 10.1% vs 3.4%; RR: 2.77 (IC 95%: 1.95 - 3.93).
- ≥ 20 mm: 10.2% vs 3.4%; RR: 4.91 (IC 95%: 2.06 - 11.68) (42)

Si la profundidad del cono supera los 18-20 mm, la probabilidad de erradicar completamente la lesión alcanza el 95%. Sin embargo, esta práctica es clínicamente inaceptable debido al riesgo significativo de compromiso obstétrico, como acortamiento del cuello uterino y aumento del parto prematuro en mujeres en edad reproductiva (73).

Relación con el cuello uterino corto

Un cuello uterino corto (≤ 25 mm medido por ecografía transvaginal) representa un factor de riesgo independiente para el parto pretérmino en comparación con mujeres con una longitud cervical adecuada (> 25 mm) ($p < 0.0001$) (75).

Un mayor volumen del cono (> 4 ml) y un procedimiento más radical de conización pueden resultar en un acortamiento del cuello uterino, exacerbando este riesgo.

Resultados obstétricos adversos asociados

Además del parto pretérmino, se ha observado un aumento significativo en:

- Rotura prematura de membranas.
- Corioamnionitis.
- Bajo peso al nacer.
- Ingreso en cuidados intensivos neonatales (UCIN).
- Mortalidad perinatal (42).

En definitiva, el mayor riesgo de resultados obstétricos adversos está asociado principalmente con el tipo de tratamiento (procedimientos escisionales vs ablativos) y la radicalidad de la escisión, medida por la profundidad y el volumen del cono. Cada milímetro adicional de tejido extirpado se asocia con un incremento del 6% en el riesgo de parto prematuro (42,73). Por lo tanto, es fundamental que los colposcopistas equilibren la necesidad de un tratamiento oncológicamente efectivo con la preservación de la función cervical para minimizar el riesgo de complicaciones obstétricas.

1.3.5. Seguimiento posterior al tratamiento

Las pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial cervical (CIN) requieren un seguimiento estricto para detectar a tiempo posibles persistencias o recurrencias de la lesión. Este control es esencial debido a la naturaleza multifocal de las lesiones preneoplásicas y a que los tratamientos escisionales o ablativos no siempre son radicales.

Seguimiento Post-Tratamiento

El seguimiento post-tratamiento debe adaptarse al nivel de riesgo individual de cada paciente, garantizando la detección temprana de recurrencias. Según las guías actuales del AEPPC (2022), la recomendación de seguimiento dependerá del estado de los márgenes (76):

- Márgenes negativos o margen exocervical afecto por SIL/CIN (de cualquier grado): control a los 6 meses con co-test (76).

- Margen endocervical y/o margen profundo afecto por SIL/CIN (de cualquier grado) y/o más de un margen positivo y/o LEC post-conización positivo: control a los 3 meses con co-test, colposcopia y estudio endocervical (76).
- Terapia escisional directa, en casos seleccionados, siempre que la paciente tenga el deseo reproductivo cumplido. Los criterios para esta opción son:
 - Afectación margen endocervical por SIL/CIN (de cualquier grado) y LEC post-conización positivo.
 - Afectación de dos o más márgenes (endocervical y/o exocervical y/o profundo) por SIL/CIN (de cualquier grado).
 - Afectación de cualquier margen por SIL/CIN (de cualquier grado) y/o LEC post-conización.
- Histerectomía post- tratamiento en mujeres con HSIL/CIN2-3 persistente/recurrente puede realizarse de forma excepcional si el deseo gestacional esta cumplido y no es posible realizar un nuevo procedimiento escisional conservador (76).
- Vacunación frente al VPH en pacientes tratadas por SIL/CIN (76).

Definiciones de persistencia y recidiva

De acuerdo con Testa, la posibilidad de persistencia o recurrencia de CIN tras el tratamiento oscila entre el 7% y 10% de los casos. Se establecen las siguientes definiciones:

- Persistencia: Presencia de cambios citológicos y/o colposcópicos confirmados histológicamente como CIN antes de los 12 meses posteriores al tratamiento.
- Recurrencia: Presencia de cambios citológicos y/o colposcópicos confirmados histológicamente como CIN después de los 12 meses del tratamiento.

Consideraciones clínicas

El seguimiento adecuado permite:

- Detectar de forma temprana lesiones persistentes o recurrentes.
- Evaluar la eficacia del tratamiento inicial.
- Identificar a las pacientes con mayor riesgo de progresión, especialmente aquellas con persistencia de VPH de alto riesgo.

En conclusión, un seguimiento regular y sistemático es crucial para garantizar el éxito del tratamiento y minimizar el riesgo de cáncer invasivo en pacientes tratadas por CIN.

1.3.5.1. Protocolos de seguimiento en pacientes inmunocompetentes

En mujeres inmunocompetentes que han sido tratadas por CIN 2-3, el riesgo de persistencia, recurrencia y cáncer de cuello uterino invasivo permanece elevado durante 10 a 25 años (77–81), destacando la importancia de la vigilancia continua para detectar la enfermedad residual o recurrente (108,114–116).

El propósito del seguimiento es detectar tempranamente las recurrencias a lo largo del tiempo.

Tabla 3: Algoritmos para la vigilancia post-tratamiento de países seleccionados en pacientes inmunocompetentes.

País	Año	Recomendación	Referencia
España	2022	• Seguimiento a Corto Plazo: ○ Márgenes negativos o margen exocervical afecto, co-test a los 6 meses. ⇒ Si la VPH (+) y/o citología anormal: colposcopia con biopsia dirigida y/o estudio endocervical. ⇒ Prueba VPH y citología negativa: repetir co-test al año durante 2 años. Si alguno de los co-test es positivo realizar colposcopia y eventual estudio endocervical. ○ Margen endocervical afecto y/o más de un margen positivo y/o LEC post conización positivo, co-test, colposcopia y estudio endocervical a los 3 meses. ⇒ Si se confirma SIL/CIN histológico: tratamiento ⇒ Si no se confirma SIL/CIN histológico: repetir co-test al año, durante 2 años. Si alguno de los co-test es positivo realizar colposcopia y eventual estudio endocervical. • Seguimiento a Largo Plazo: ○ El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos post-tratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente.	https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/05/AEPCC-Guia_Preencion-cancer-cervix_2022_v05.pdf
Estados Unidos	2019	• Co-test a los 6 y 12 meses. ○ Tras la evaluación inicial a los 6 meses, realizar pruebas anuales de VPH hasta obtener 3 pruebas negativas consecutivas. ○ Si 3 pruebas son negativas, se realizará una nueva prueba en 3 años. ○ Si algún examen es anormal, colposcopia con biopsia.	Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors [published correction appears in J Low Genit Tract Dis. 2020 Oct;24(4):427. doi: 10.1097/LGT.0000000000000563]. <i>J Low Genit Tract Dis.</i> 2020;24(2):102-131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525

		○ Después del período inicial de vigilancia intensiva, se recomienda continuar con la vigilancia en intervalos de 3 años durante al menos 25 años después del tratamiento.	
Finlandia	2019	• Cuando la histología es CIN2+, realizar co-test a los 6 y 24 meses. • Si VPH (-) y citología normal, seguimiento a los 24 meses. • De lo contrario, el seguimiento dependerá del resultado de las pruebas. • Cuando la histología ≤ CIN1, co-test a los 6 meses. ○ Si VPH (-) y citología es normal, regresar a la revisiones regulares cada 5 años. ○ De lo contrario, el seguimiento dependerá del resultado de las pruebas.	http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositutukset/suositus?id=hoi50049#K1
Suecia	2018	• Co-test a los 6 meses. ○ Si VPH(-) y la citología es normal, regresar a la detección. ○ De lo contrario, el seguimiento dependerá del resultado de las pruebas.	https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/gynekologisk-cellprovskontroll/vardprogram/gallande-vardprogram/17.-uppfoljning-efter-dysplasibehandling/
Australia	2016	• Co-test a los 12 meses y anualmente a partir de entonces, hasta obtener 2 co-tests negativos en visitas consecutivas. Luego regresar al programa regular de detección cada 5 años. ○ De lo contrario, el seguimiento dependerá del resultado de las pruebas.	https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening
Reino Unido	2016	• Co-test a los 6 meses. ○ Si el Papanicolaou es NILM/ASC-US/L-SIL y VPH(-), regresar al programa de detección regular. ○ Si la prueba de VPH es positiva, se debe hacer una derivación a colposcopia. ○ Si el Papanicolaou es H-SIL, remitir a colposcopia. No se requiere prueba de VPH-AR.	https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management
Noruega	2015	• Co-test a los 6 y 12 meses. ○ Si VPH(-) y la citología es normal, realizar un co-test a los 12 meses. ○ De lo contrario, el seguimiento dependerá del resultado de las pruebas.	https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-gynekologisk-onkologi/Premaligne-lidelser-i-cervix-uteri/
Dinamarca	2012	• Co-test + evaluación de los márgenes de resección a los 6 meses. ○ Si todo es normal, regresar al programa de detección regular. ○ Si hay algún resultado positivo, realizar un co-test a los 12 meses.	http://www.sst.dk/-/media/B1211EAFEDFB47C5822E883205F99B79.ashx

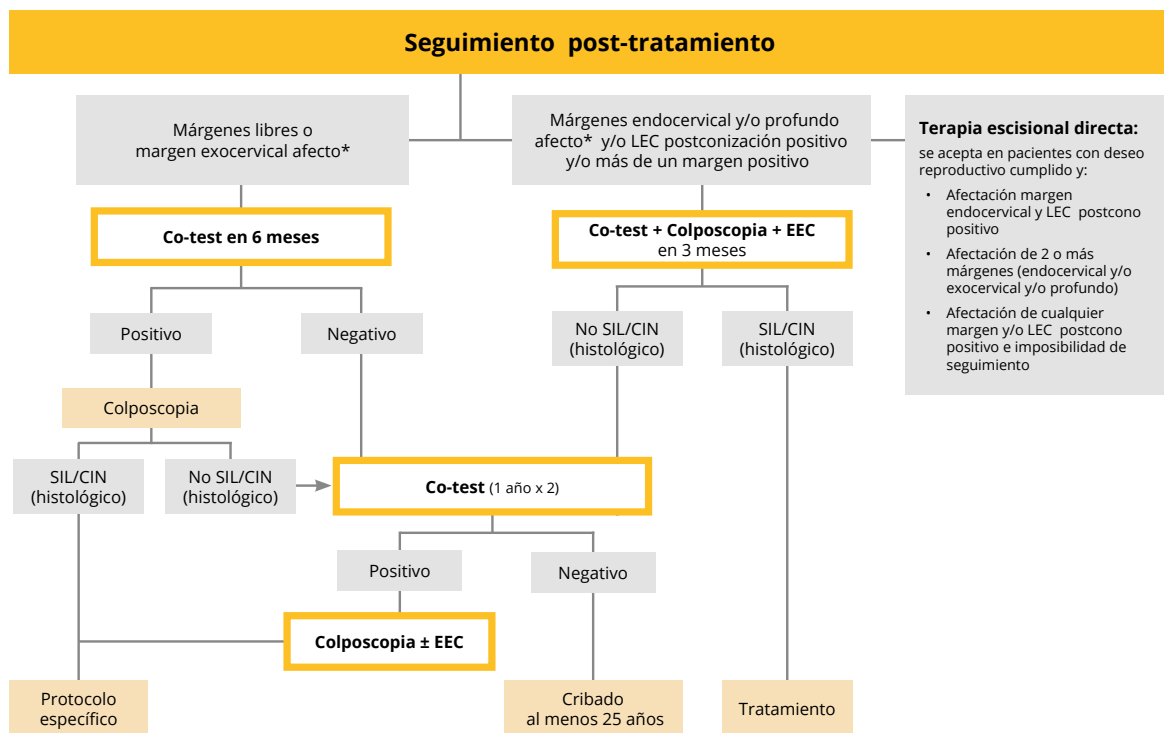
Fuente: Tomado y modificado de Bjørnerem MS, Sørbye SW, Skjeldestad FE. Recurrent disease after treatment for cervical intraepithelial neoplasia-The importance of a flawless definition of residual disease and length of follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;248:44-49. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.03.022

Los protocolos de seguimiento para pacientes inmunocompetentes después del tratamiento de CIN están bien documentados en la literatura médica; sin embargo, hay discrepancia entre las guías de los diferentes países.

El protocolo de seguimiento recomendado por la AEPCC se basa en una evaluación estratificada según el estado de los márgenes quirúrgicos tras el procedimiento

escisional. En pacientes con márgenes libres o sin afectación significativa, se realiza un co-test a los 6 meses. Si el resultado es negativo, las pacientes pueden continuar con el seguimiento rutinario con co-test anual durante al menos dos años, y posteriormente integrarse en el cribado poblacional. Por otro lado, en los casos con el margen endocervical o profundo afecto, se recomienda un manejo más intensivo que incluye co-test combinado con colposcopia y curetaje endocervical a los 3 meses. En cualquier caso, los resultados positivos en estas pruebas determinan la necesidad de colposcopia adicional, biopsia y manejo específico, mientras que la persistencia de hallazgos negativos permite prolongar los intervalos de seguimiento (76).

Figura 17. Algoritmo de seguimiento post-tratamiento de la AEPCC (2022).



* Se considera "margen afecto" a cualquier margen en el que se identifique lesión de CIN/SIL de cualquier grado (tanto LSIL/CIN1 como HSIL/CIN2-3)

Fuente: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC Guía: Prevención Secundaria del Cáncer de Cuello del Útero, 2022. Conducta Clínica ante Resultados Anormales de las Pruebas de Cribado.

Las Guías de Consenso de Manejo Basado en el Riesgo de la ASCCP de 2019 recomiendan que, después del tratamiento se realice una prueba inicial basada en VPH a los 6 meses independientemente del estado de los márgenes. Si esta prueba es negativa, se prefiere realizar pruebas anuales de VPH o pruebas combinadas

hasta obtener tres pruebas negativas consecutivas. Después de esto, se recomienda una vigilancia continua cada 3 años durante al menos 25 años después del tratamiento, incluso si esto se extiende más allá de los 65 años (14).

La guía del NHS británico establece que el seguimiento post-tratamiento para mujeres tratadas por CIN debe comenzar con una muestra citológica seis meses después del tratamiento, utilizando el protocolo de *"Test of Cure"* (TOC). Si la citología inicial es negativa, borderline o de bajo grado, se realiza una prueba reflex de detección de VPH de alto riesgo. Las mujeres con un resultado negativo para VPH pueden ser dadas de alta al programa de cribado rutinario con citología a los tres años, mientras que aquellas con resultados positivos deben ser remitidas nuevamente a colposcopia (82).

La prueba de curación, conocida como *"Test of Cure"*, es fundamental para evaluar la erradicación de lesiones de alto grado y la vigilancia de posibles recurrencias. En la mayoría de los países, incluyendo España, se utiliza el co-testing como prueba de curación post-tratamiento para CIN 2-3 debido a su alto valor predictivo negativo. Sin embargo, Bruhn (2022) halló que la prueba de VPH en el primer control post-tratamiento tiene una sensibilidad similar al co-testing en mujeres inmunocompetentes, lo que sugiere alternativas viables en el seguimiento (83).

1.3.5.2. Factores de riesgo para CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional

El tiempo promedio entre el tratamiento con LLETZ y la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente es de 13 meses (IQR: 11-51 meses) (84). Diversos factores de riesgo se han identificado como predictores del fracaso del tratamiento en pacientes inmunocompetentes. Estos incluyen VPH de alto riesgo (VPH-AR) post-LLETZ, carga viral, características de la pieza quirúrgica, edad, paridad, dinámica estocástica del epitelio y microbiota vaginal.

1. Persistencia del VPH de alto riesgo (VPH-AR)

Las pacientes con infección persistente por VPH de alto riesgo (VPH-AR) después de un procedimiento LLETZ presentan un riesgo significativamente mayor de fallo en el tratamiento, siendo hasta 32 veces más alto en comparación con aquellas que obtienen un resultado negativo para VPH (84). Además, la

determinación de VPH-AR post-LLETZ ha demostrado una sensibilidad del 88.8% y un valor predictivo negativo (VPN) del 99.2% para la detección de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) residual o recurrente (84). La persistencia del VPH se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el fallo del tratamiento, con un odds ratio (OR) de 50.3 (IC 95%: 3.8-663.1) (85). Entre los diferentes genotipos, el VPH tipo 53 presenta la mayor probabilidad de persistencia post-tratamiento, alcanzando un 55.8% (86).

2. Carga viral

Una carga viral preconización superior a 1000 RLU (Relative Light Units) se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de recurrencia de lesiones, con un odds ratio (OR) de 2.063 ($p < 0.05$) (33,34). Asimismo, una carga viral post-LLETZ mayor a 100 RLU constituye un predictor altamente significativo de recurrencia, con un hazard ratio (HR) de 190.2 (IC 95%: 19.4-1832.8; $p < 0.001$) (84).

3. Características de la pieza quirúrgica

- **Márgenes afectos:**

La afectación de los márgenes quirúrgicos tras un procedimiento escisional representa un predictor clave de fracaso del tratamiento, con un hazard ratio (HR) de 7.31 (IC 95%: 1.60–33.44; $p = 0.003$). Un metaanálisis reportó un riesgo relativo (RR) de 4.8 para la recurrencia de lesiones CIN 2-3 en casos de escisión incompleta (6). Sin embargo, los márgenes afectados mostraron ser un 38% menos sensibles en la predicción de fracaso del tratamiento en comparación con la persistencia del VPH de alto riesgo (84).

- **Tipo de márgenes comprometidos:**

El tipo de márgenes comprometidos tras el tratamiento escisional influye significativamente en el riesgo de fracaso del tratamiento.

- Ectocervical positivo / Endocervical negativo: HR = 1.7 (IC 95%: 0.2–19.3; $p = 0.001$) (84,87).
- Ectocervical negativo / Endocervical positivo: HR = 5.7 (IC 95%: 0.8–41.3; $p = 0.001$) (84,87).

- Ectocervical positivo / Endocervical positivo: HR = 10.4 (IC 95%: 0.9–118.4; p = 0.001) (84,87).
- Tipo de escisión:

La escisión tipo 3, asociada a zonas de transformación más profundas y menos visibles, se relaciona con mejores resultados en términos de márgenes libres, menor persistencia de VPH y menores tasas de recurrencia de lesiones CIN2–3 (88). Este resultado sugiere que la profundidad y el volumen de la escisión tipo 3 permiten una resección más completa de las lesiones.
- Volumen de la pieza quirúrgica:

El volumen del cono puede reflejar la extensión del procedimiento, pero no es un factor determinante por sí solo para predecir la recurrencia. Sin embargo, un volumen adecuado asociado a márgenes claros y una adecuada eliminación de tejido afectado contribuye a mejores resultados clínicos (89).

4. Edad

La edad avanzada (≥ 35 años) aumenta el riesgo de CIN residual/recurrente en pacientes con H-SIL y márgenes afectados tras conización con LEEP (HR = 5.53; IC 95%: 1.22–25.13; p = 0.009) (84).

5. Otros factores

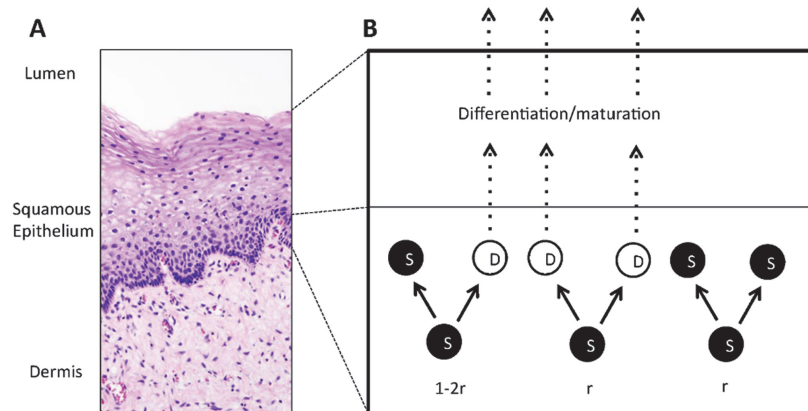
Las mujeres multíparas presentan un riesgo mayor de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical (CIN) residual o recurrente en comparación con las nulíparas, siendo este riesgo significativamente más alto en aquellas con más de cuatro partos a término (84). En el estudio de Zanatta et al., el tabaquismo se asoció fuertemente con la persistencia del VPH durante el seguimiento (OR = 3,26; IC del 95%: 1,3 a 8,18) (90).

6. Dinámica estocástica del epitelio

El aclaramiento del virus del papiloma humano (VPH) se atribuye a dos procesos principales. Por un lado, una respuesta inmunológica efectiva contribuye en menos del 20% de los casos al aclaramiento viral. Por otro lado, la dinámica estocástica del epitelio, es decir, el recambio celular característico del epitelio escamoso estratificado, desempeña un papel predominante. Este

proceso, que ocurre en el transcurso de pocas semanas, permite la eliminación progresiva de las células basales infectadas, contribuyendo significativamente a la resolución de la infección (44).

Figura 18. Dinámica estocástica del epitelio escamoso estratificado



Fuente: Tomado de Ryser M, HPV Clearance and the Neglected Role of Stochasticity, PLOS Computational Biology (2015), DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004113

7. Microbiota vaginal

La microbiota vaginal desempeña un papel crucial en el control y desarrollo del cáncer cervical. Las bacterias del tracto reproductivo inferior protegen al cérvix de infecciones virales y pueden ejercer efectos anticancerígenos mediante diversos mecanismos, como:

- Inhibición de bacterias patógenas,
- Estimulación inmunológica,
- Inducción de apoptosis de células cancerosas,
- Inhibición de la proliferación y migración de células tumorales,
- Interferencia con la señalización oncogénica (91).

Además, la composición de la microbiota vaginal está relacionada con la susceptibilidad a infecciones. Los grupos III y IV de bacterias vaginales han mostrado una mayor prevalencia de infecciones por VPH, VIH y VHS-2. En particular, el grupo IV se asocia con una mayor prevalencia de infecciones por VPH no 16 (92).

8. Vacunación contra el VPH

Una revisión sistemática y un meta-análisis realizado por Kechagias et al. encontraron que la vacunación contra el VPH redujo significativamente el riesgo de recurrencia de CIN2+ después del tratamiento quirúrgico local. La razón de riesgo para la recurrencia fue de 0.43, lo que indica una reducción sustancial del riesgo para los individuos vacunados en comparación con aquellos que no fueron vacunados (93). De manera similar, Bartels et al. informaron que la vacunación profiláctica contra el VPH redujo la incidencia de CIN2+ confirmada histológicamente en individuos vacunados en comparación con los no vacunados, con un OR=0.34 (94).

Lichter et al. también demostraron que la vacunación adyuvante contra el VPH después de la escisión quirúrgica estaba asociada con un menor riesgo de displasia cervical recurrente, particularmente para las lesiones causadas por los tipos de VPH 16 y 18 (95). Además, un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Dvořák et al. mostró una reducción del 90% en las recurrencias de CIN2+ en mujeres inmunizadas con una vacuna nonavalente después de la excisión (96).

Estos hallazgos son consistentes en múltiples estudios, lo que sugiere que la vacunación contra el VPH, ya sea administrada antes o después del tratamiento quirúrgico, puede reducir significativamente el riesgo de recurrencia de CIN (97). Por lo tanto, la inmunización contra el VPH debe considerarse como una medida adyuvante en el manejo de pacientes que reciben tratamiento para CIN con la finalidad de reducir la probabilidad de recurrencia (15).

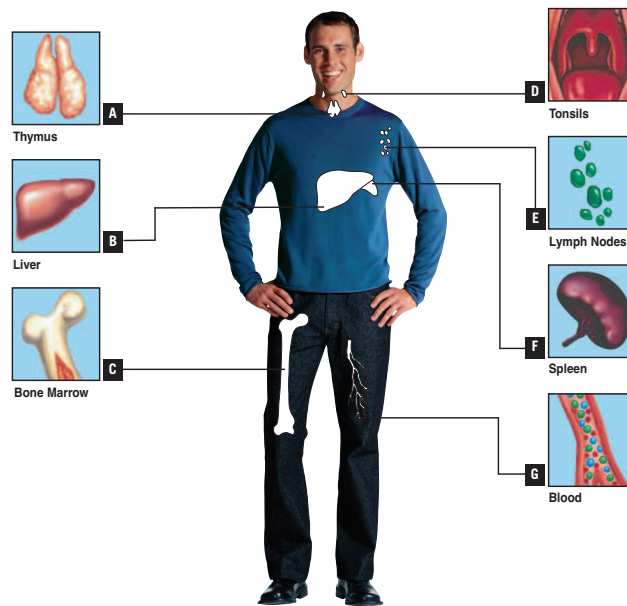
1.4. EL SISTEMA INMUNITARIO Y LA INMUNODEFICIENCIA

El sistema inmunitario está compuesto por una red compleja de células, proteínas y moléculas de señalización que trabajan en conjunto para reconocer y eliminar agentes extraños, como patógenos (virus, bacterias) o células anormales. Cada uno de sus componentes desempeña funciones específicas y coordinadas para garantizar una respuesta inmune eficaz.

1.4.1. Estructura del Sistema Inmunitario

El sistema inmunitario se encuentra disperso por todo el cuerpo para proporcionar una respuesta rápida a los agentes patógenos. El desarrollo de todas las células del sistema inmunitario comienza en la médula ósea con una célula madre hematopoyética. Las células del sistema inmunitario viajan a través del torrente sanguíneo o por los vasos linfáticos. Los ganglios linfáticos y el bazo son estructuras que facilitan la comunicación entre las células del sistema inmunitario. La médula ósea y el timo representan campos de entrenamiento para los linfocitos B y linfocitos T, respectivamente.

Figura 19. Órganos del Sistema Inmunitario.

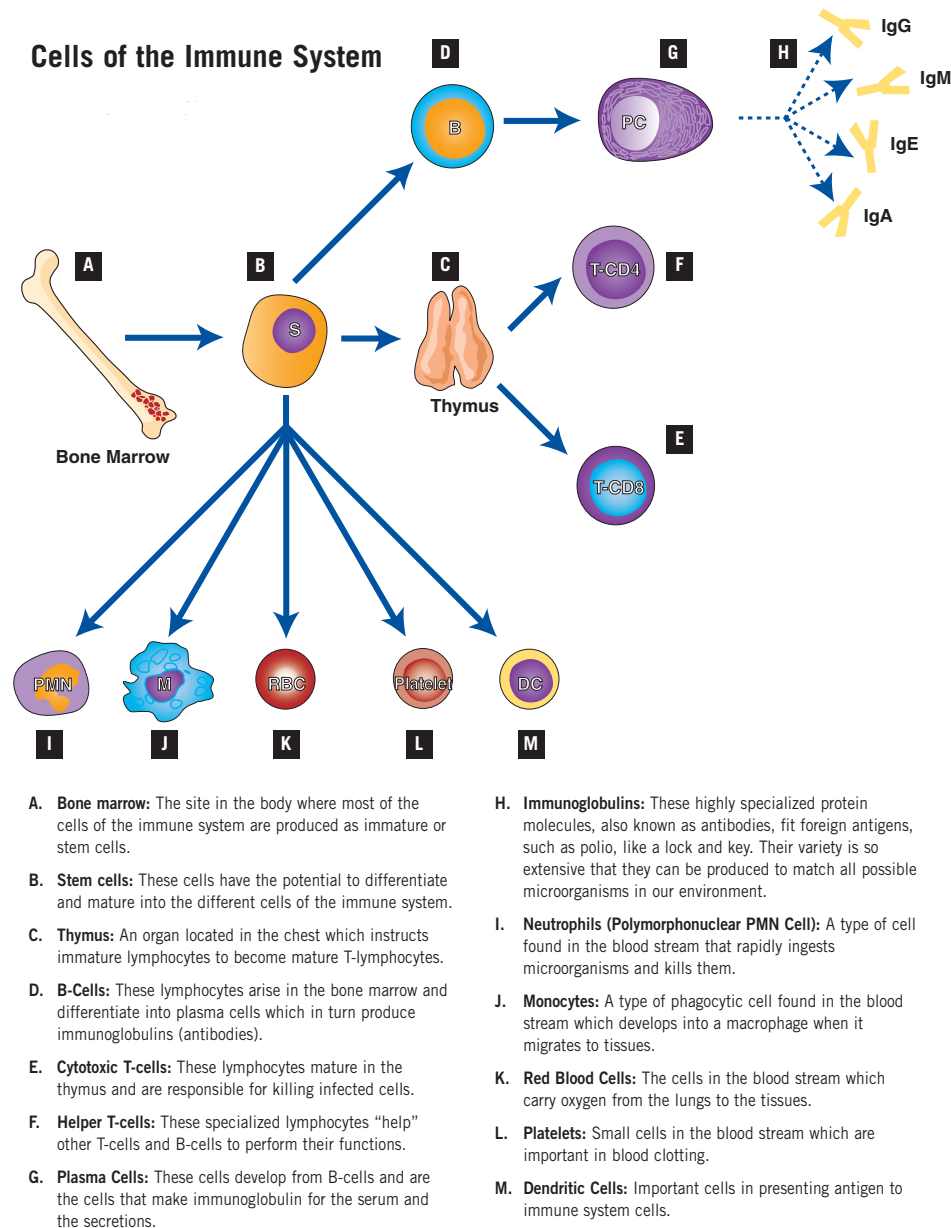


- A. **Thymus:** The thymus is an organ located in the upper chest. Immature lymphocytes leave the bone marrow and find their way to the thymus where they are "educated" to become mature T-lymphocytes.
- B. **Liver:** The liver is the major organ responsible for synthesizing proteins of the complement system. In addition, it contains large numbers of phagocytic cells which ingest bacteria in the blood as it passes through the liver.
- C. **Bone Marrow:** The bone marrow is the location where all cells of the immune system begin their development from primitive stem cells.
- D. **Tonsils:** Tonsils are collections of lymphocytes in the throat.
- E. **Lymph Nodes:** Lymph nodes are collections of B-lymphocytes and T-lymphocytes throughout the body. Cells congregate in lymph nodes to communicate with each other.
- F. **Spleen:** The spleen is a collection of T-lymphocytes, B-lymphocytes and monocytes. It serves to filter the blood and provides a site for organisms and cells of the immune system to interact.
- G. **Blood:** Blood is the circulatory system that carries cells and proteins of the immune system from one part of the body to another.

Fuente: Tomado de *The Immune System and Primary Immunodeficiency Diseases*. Immune Deficiency Foundation.

Aunque todos los componentes del sistema inmunitario interactúan entre sí, se consideran dos categorías de respuesta inmune:

Figura 20. Células del Sistema Inmunológico.



Fuente: Tomado de *The Immune System and Primary Immunodeficiency Diseases*. Immune Deficiency Foundation.

- La respuesta inmunitaria innata depende de células que no requieren entrenamiento adicional. Estas células incluyen los neutrófilos, monocitos, células asesinas naturales (NK) y las proteínas del complemento.
- La respuesta inmunitaria adaptativa involucra a los linfocitos T y linfocitos B. Las principales ventajas de la respuesta adaptativa son su capacidad de

memoria y la mejora en la eficacia de la respuesta inmunitaria frente a un mismo patógeno en posteriores encuentros.

Debido a su capacidad para activarse rápidamente, la respuesta innata suele ser la primera en responder ante una infección. Esta respuesta inicial sirve para desencadenar y dirigir la respuesta adaptativa, que puede tardar varios días en activarse por completo.

Las células T pueden recordar los patógenos que el cuerpo ha encontrado y pueden tener una respuesta más vigorosa cuando se encuentran.

1.4.2. Inmunodeficiencias

La inmunodeficiencia es una condición causada por uno o más defectos del sistema inmunitario y se caracteriza clínicamente por una mayor susceptibilidad a infecciones con la consecuente enfermedad aguda, grave, recurrente o crónica.

Tenemos dos tipos de trastornos por inmunodeficiencia:

- Inmunodeficiencia primaria:

Dentro de este grupo se encuentran los trastornos inmunitarios hereditarios producto de mutaciones genéticas, generalmente presentes al nacer y diagnosticados en la niñez (98).

- Inmunodeficiencia secundaria:

Inmunodeficiencia adquirida como resultado de una enfermedad o factores ambientales, ejemplo de ello son la infección por VIH, la desnutrición, la quimioterapia, entre otros.

1.4.2.1. Inmunodeficiencia Primaria

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de trastornos causados por defectos en la función inmunológica intrínseca o inherentes a las células y proteínas del sistema inmunológico. Hay más de 250 defectos que provocan inmunodeficiencia primaria. Algunas son relativamente frecuentes; sin embargo, la mayoría son raras. Algunas afectan una sola célula o proteína del sistema inmunológico y otros pueden afectar dos o más componentes del sistema inmunológico (99).

Las inmunodeficiencias primarias se clasifican de acuerdo con el componente del sistema inmunológico que se encuentra deficiente, ausente o defectuoso; ya sea,

la inmunidad humoral, la inmunidad celular, o inmunidad combinada humoral y celular, células fagocíticas y proteínas del complemento (99). El Comité de Expertos en Inmunodeficiencia Primaria de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) se reunió en Nueva York en abril de 2013 para actualizar la clasificación de inmunodeficiencias primarias humanas (PID) (100). Esta clasificación proporciona un marco que nos ayuda en el enfoque diagnóstico de los pacientes con sospecha de PID.

Tabla 4. Categorías de la Inmunodeficiencia Primaria.

Box 2 Categories of PIDs as per IUIS 2014 classification
Predominantly antibody deficiencies
T-cell immunodeficiencies or combined immunodeficiencies
Syndromic immunodeficiencies
Complement defects
Phagocytic defects
Defects of innate immunity
Diseases of immune dysregulation
Autoinflammatory disorders
Phenocopies of PIDs
<i>Data from Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol 2014;5:162.</i>

Fuente: Tomado de Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2015;35(4):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.001>

1.4.2.2. Inmunodeficiencia Secundaria

La inmunodeficiencia secundaria es un deterioro del sistema inmunológico resultante de una infección, medicamentos o malignidad en una persona previamente normal. El deterioro suele ser reversible si se resuelve la afección o enfermedad subyacente.

Las inmunodeficiencias secundarias son considerablemente más comunes que las inmunodeficiencias primarias y ocurren en muchos pacientes hospitalizados. Casi todas las enfermedades graves y prolongadas interfieren en algún grado con el sistema inmunológico y representan un problema de salud a nivel global.

Las inmunodeficiencias secundarias más comunes son causadas por el envejecimiento, la desnutrición, ciertos medicamentos y algunas infecciones, como el VIH (98).

Las causas más comunes asociadas con las inmunodeficiencias secundarias son los agentes de quimioterapia y los medicamentos inmunosupresores, el cáncer, el rechazo de órganos trasplantados o las enfermedades autoinmunes. Otras deficiencias inmunitarias secundarias incluyen pérdidas de proteínas por el tracto intestinal o por vía renal. Cuando se pierden proteínas, también se pierden anticuerpos, lo que lleva a niveles bajos de inmunoglobulinas (101). Es importante reconocer estas condiciones porque, si se puede corregir la causa subyacente, se puede mejorar y restaurar la función del sistema inmunológico.

Tabla 5. Causas de inmunodeficiencias secundarias

Box 1 Causes of secondary immune deficiencies	
1. Age	
a. Prematurity	
b. Infancy	
c. Old age	
2. Medications	
a. Immunosuppressants	
b. Corticosteroids	
3. Procedures	
a. Splenectomy	
b. Anesthesia use	
c. Post-stem cell transplant	
4. Infections	
a. HIV infection, acquired immunodeficiency syndrome	
b. Cytomegalovirus	
c. Epstein-Barr virus	
d. Temporary during other infections	
5. Metabolic	
a. Diabetes mellitus	
b. Uremia	
6. Nutrition related	
a. Malnutrition	
b. Zinc deficiency	
c. Vitamin/other mineral deficiencies	
7. Protein-losing conditions	
a. Nephrotic syndrome	
b. Protein-losing enteropathy	
c. Alcoholic cirrhosis	
8. Hereditary conditions	
a. Chromosomal abnormalities	
b. Sickle cell disease	
9. Miscellaneous	
a. Systemic lupus erythematosus	
b. Burns	
c. Malignancies	
d. Radiation therapy	
<i>Adapted from Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm RE, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. Immunologic disorders in infants and children. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2004.</i>	

Fuente: Tomado Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015;35(4):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.001>

Las inmunodeficiencias están asociadas o predisponen a las pacientes a diversas complicaciones. Dentro de estas complicaciones tenemos: infecciones, trastornos autoinmunes y cánceres. El riesgo de CIN 2+ se incrementa en mujeres con

trasplante previo de órgano sólido o en mujeres VIH+ con un conteo de linfocitos CD4+ menor a 500/microlitro (29). Por el contrario, en mujeres VIH+ con un conteo elevado de linfocitos CD4+ o en mujeres sin un trasplante previo de órgano sólido que han recibido uno o dos medicamentos inmunosupresores no se produce un incremento del riesgo (29).

1.4.2.2.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Es importante hacer una breve recapitulación del proceso inmunológico ante una infección viral. Los virus solo pueden sobrevivir y multiplicarse en el interior celular. Esto representa una estrategia para evadir al sistema inmunológico. Cuando un virus infecta una célula, esta libera citocinas para alertar a otras células sobre la infección. Esta "alerta" activa el sistema inmunitario y generalmente evita que otras células se infecten. Desafortunadamente, muchos virus pueden ser más astutos y continúan propagando la infección, sobre todo en pacientes inmunosuprimidas.

Una vez que se produce una infección viral, las células T circulantes y las células NK migran y producen una lisis de las células infectadas. Este mecanismo para eliminar los virus es un proceso eficaz para erradicar la infección viral, sin embargo, se ve afectado en las pacientes inmunosuprimidas.

Al mismo tiempo que los linfocitos T se encuentran actuando frente a la infección viral, también se encuentran activando a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos. De esta manera, cuando nos exponemos al mismo virus por segunda ocasión, los anticuerpos ayudan a prevenir una nueva infección. Además, las células T de memoria también se producen y responden rápidamente a una segunda infección, lo que también conduce a un curso más leve de la infección. Todos estos procesos inmunológicos se ven alterados en pacientes inmunosuprimidas. Por lo tanto, las infecciones recurrentes son la característica principal de las enfermedades por inmunodeficiencia (101).

El tipo de infección puede sugerir la naturaleza de la inmunodeficiencia. Las infecciones por los microorganismos Gram positivos se observan en las inmunodeficiencias de anticuerpos (células B). Mientras tanto, las infecciones graves por virus, hongos y otros organismos oportunistas son comunes en las inmunodeficiencias celulares (células T).

1.4.2.2.2. Epidemiología del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Para el año 2020, a nivel mundial 37.6 millones de personas vivían con el VIH, aproximadamente 0.5% de la población global (102). Más de 25 millones (aproximadamente el 67%) viven en el África subsahariana, incluidos 20,6 millones en África oriental y meridional y 4,7 millones en África occidental y central. En Europa del Este y Asia Central, el número de personas con VIH aumentó drásticamente del 2010 al 2019 (970.000 a 1,7 millones), impulsado por el consumo de drogas inyectables.

Según los datos de ONUSIDA, se estima que se produjeron 1,5 millones de nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial en el 2020, lo que representó una disminución del 47% desde el pico en 1998 y una disminución del 30% desde el 2010.

En el año 2020 a nivel mundial, se estima que hubo 690.000 muertes relacionadas con el SIDA, incluidas 460.000 en el África subsahariana. Las muertes relacionadas con el SIDA se han reducido aproximadamente en un 61% desde el pico de 1,9 millones de muertes en 2004 y en un 42% desde 2010. La disminución mundial de las muertes relacionadas con el SIDA se ha atribuido a la mayor disponibilidad y uso de la terapia antirretroviral en muchas regiones del mundo. Durante el 2020, se estima que 27,4 millones de personas con VIH estaban tomando terapia antirretroviral, lo que representa el 73% de todas las personas que viven con el VIH en todo el mundo.

1.4.2.2.3. Características del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un retrovirus monocatenario, perteneciente a la familia retroviridae y al género de los lentivirus. Existen dos especies:

VIH-1: Es la especie más común alrededor del mundo. El 71% de todas las infecciones por VIH-1 a nivel mundial son causadas por tres subtipos:

- Subtipo A (común en África occidental, África central y Rusia, 11%)
- Subtipo B (común en Europa, América, Australia y Japón, 12%)
- Subtipo C (común en Sudáfrica, África Oriental, India y Nepal, 48%)

VIH-2: Se encuentra en África Occidental. Esta especie tiene menor riesgo de transmisión y la progresión de la enfermedad es más lenta.

Tiene una estructura icosaédrica con una cápside cónica y una envoltura con espigas. Su genoma es pseudodiploide con 9 genes que codifican 15 proteínas.

1.4.2.2.3. Funciones de las proteínas estructurales

Gen pol: Codifica a las siguientes enzimas:

- Proteasa: Interviene en el clivaje proteico durante la maduración del virión.
- Transcriptasa reversa: Convierte en ARN viral en ADNbc
- Integrasa: Integra el genoma viral en el genoma del hospedero

Gen gag: Codifica a las siguientes proteínas:

- Proteína de la matriz: p17
- Nucleocapside
- Proteínas de la capsida: p24

Gen env: Codifica la gp160, que por clivaje da lugar a las glicoproteínas de la envoltura:

- gp120: Se liga a los linfocitos T CD4+
- gp41: Interviene en la fusión y entrada del virus en la célula huésped

Gen tat: Codifica la proteína tat que promueven la transcripción viral

1.4.2.2.4. Transmisión

La transmisión del HIV es por vía sexual, parenteral o vertical.

Transmisión Sexual: Responsable del 80% de las infecciones mundialmente. El riesgo de transmisión varía de acuerdo con la carga viral y el tipo de exposición sexual.

- Riesgo de acuerdo con el acto sexual
 - Relaciones sexuales homosexuales entre hombres: Riesgo del 0.5% para el receptor
 - Relaciones sexuales heterosexuales: Riesgo del 0.1% para la mujer y 0.05% para el hombre
- Factores modificables
 - Carga viral: La transmisión es poco probable si la carga viral es menor a 400 copias/ml.
 - Circuncisión: Produce cornificación de las glándulas peneanas, disminuyendo la probabilidad de lesiones durante el coito.

- Coinfección: La inflamación genital incrementa la concentración viral local.
- Daño de la mucosa genital: Incrementa el riesgo de transmisión.

Transmisión Parenteral:

- Compartir agujas: 0.67% por cada exposición
- Lesiones por pinchazos: 0.36% por cada lesión
- Sangre infectada en membranas mucosas: 0.1% por exposición
- Transfusiones sanguíneas: 0.00005% por transfusión

Transmisión Vertical:

- Durante el parto: 5-15%. Se recomienda cesárea si la carga viral materna es desconocida o >1000 copias/ml
- Durante la lactancia: 5-20%

1.4.2.2.5. Historia natural de la infección por VIH

1. Fijación: El VIH ingresa al cuerpo a través de lesiones en las mucosas y se fija al receptor CD4+ de las células inmunitarias (linfocitos T ayudadores, macrófagos, monocitos y células dendríticas) a través de la glicoproteína gp120.
2. Fusión: La envoltura viral se fusiona con las células del hospedero mediante el receptor CD4+ y los correceptores CCR5 presente en los macrófagos y CCR5 o CXCR4 presente en los linfocitos T. La entrada a través del correceptor CCR5 ocurre en estadios iniciales, mientras que a través del correceptor CXCR4 en estadios tardíos. Pacientes con una mutación homocigota para CCR5 tienen resistencia para la infección por VIH, mientras que las paciente que tiene una mutación heterocigota para CCR5 tienen un curso más lento de la enfermedad.
3. Transcripción Inversa: El VIH utiliza la transcriptasa reversa para convertir el ARN del virión en ADNbc.
4. Integración: Dentro del núcleo el VIH libera la integrasa para insertar al ADN vírico dentro del ADN celular.
5. Multiplicación: El ADN viral se replica y el VIH comienza a utilizar la maquinaria celular para sintetizar cadenas largas de proteínas virales.

6. Ensamblaje: El ARN viral y las nuevas proteínas víricas son llevados a la superficie celular y ensamblados en viriones inmaduros no infecciosos.
7. Gemación: El VIH inmaduro se impulsa hacia el exterior celular liberando proteasa, la cual fragmenta las largas cadenas proteicas creando el virus maduro infeccioso y provocando la muerte celular.

El VIH infecta las células del sistema inmunológico que poseen el receptor CD4+; es decir, macrófagos, los linfocitos T ayudadores y las células dendríticas, provocando su destrucción y, por consiguiente, el compromiso del sistema inmunológico celular.

1.4.2.2.6. *Estadios clínicos del VIH*

El CDC y la OMS clasificaron a la infección por VIH en los siguientes estadios clínicos:

- Infección Aguda: El VIH se reproduce rápidamente en el cuerpo, generando síntomas semejante a una infección gripal (fiebre, fatiga, linfadenopatía) que duran entre 2 a 4 semanas; sin embargo, la mitad de las personas infectadas en esta etapa puede estar asintomáticas.
- Latencia: En esta etapa las pacientes son asintomáticas o desarrollan condiciones que NO definen SIDA.
- SIDA: El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es la etapa final de la infección por VIH. El CDC define esta etapa por el desarrollo de condiciones que definen SIDA (malignidad o infecciones oportunistas) o un conteo de $CD4 < 200$ células/mm³ en pacientes con VIH.

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad definitoria del SIDA en pacientes con VIH.

Las mujeres inmunosuprimidas tienen una mayor prevalencia de VPH, ya que el riesgo de infección aumenta con el grado de inmunosupresión. Estudios de cohortes muestran una relación directa entre el recuento bajo de linfocitos CD4+ y el riesgo de cáncer de cuello uterino (23,103–105). Además, tienen una mayor prevalencia de infección persistente por VPH e infección por múltiples tipos de VPH de alto riesgo (10).

Esta mayor susceptibilidad a la infección por VPH en las mujeres inmunosuprimidas conduce a:

- Mayor riesgo de lesiones preneoplásicas y cáncer de cérvix en mujeres más jóvenes (106)
- Mayor riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva hasta 10 años antes que en comparación a mujeres VIH-.
- Presentación con una enfermedad más avanzada y con menor probabilidad de supervivencia en cinco años.

El recuento de linfocitos CD4+ en individuos no infectados con el VIH suele oscilar entre 500 y 1500 células/mm³. Según el CDC (2014), la definición de casos en adolescentes o adultos se clasifica en cinco estadios (107,108):

Estadio 0: Infección temprana del VIH, con una prueba de VIH negativa o indeterminada dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico.

Estadio 1: Contaje de CD4+ ≥ 500 células/mm³ o un porcentaje $\geq 26\%$, sin una condición clínica específica de VIH.

Estadio 2: Contaje de CD4+ entre 200 y 499 células/mm³ o un porcentaje de 14 al 25%, sin una condición clínica definitoria de SIDA.

Estadio 3: Contaje de CD4+ < 200 células/mm³ o un porcentaje $< 14\%$ o la presencia de una enfermedad definitoria de SIDA. El recuento absoluto de CD4+ prevalece sobre el porcentaje de CD4+ y únicamente se contempla el porcentaje si el recuento absoluto de CD4+ correspondiente es desconocido (109).

Estadio desconocido: Individuo con confirmación de laboratorio de infección por VIH pero sin datos sobre el recuento o porcentaje de linfocitos CD4+, ni sobre condiciones clínicas específicas de SIDA.

1.4.3. Infecciones en inmunosuprimidas

1.4.3.1. Interacción entre el Virus del Papiloma Humano y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La asociación entre Virus de la Inmunodeficiencia Humana y neoplasia cervical se sospechó por primera ocasión en 1988, donde el cáncer cervical persistía o recurría en las pacientes con VIH y finalmente morían de cáncer cervical con una sobrevida de 10 meses ((27)).

En mujeres VIH+ el sistema inmunológico se encuentra comprometido por lo que su aporte en el aclaramiento viral es mínimo (44). En pacientes VIH+, el aclaramiento viral de diferentes tipos de VPH se produjo en 64% de los casos en 319 días, principalmente VPH59 (110).

La inmunosupresión es un factor de riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial cervical (CIN) debido a la pobre respuesta del sistema inmunológico, la cual favorece la persistencia del VPH. La evasión del sistema inmunológico permite al VPH permanecer indetectable por largos periodos de tiempo (45).

En síntesis, debemos considerar todos los factores involucrados en la persistencia/recurrencia de CIN 2-3 en mujeres VIH+ para tener una visión global de los factores implicados en el fracaso del tratamiento. Tenemos 3 factores a considerar:

El factor número uno son los relacionados con el virus, entre estos tenemos el genotipo viral (VPH-AR) donde los genotipos son múltiples y diferentes en pacientes VIH+ con relación a las mujeres inmunocompetentes.

El factor número dos son los relacionados con el huésped, entre estos tenemos el epitelio del cérvix (dinámica estocástica) y el sistema inmunológico (inmunotolerancia/grado de inmunosupresión), donde el recambio celular del epitelio escamoso, la evasión del sistema inmunológico por el VPH y la situación inmunológica del huésped (Contaje de CD4+ y Carga viral).

El factor número tres son los relacionados con la microbiota vaginal donde juega un papel importante el efecto anticancerígeno de las bacterias cervico-vaginales.

La infección por VIH favorece al VPH a nivel molecular y celular durante las diferentes fases del ciclo del VPH, como la penetración del VPH en la célula diana, la replicación del VPH y el escape del VPH de las defensas del huésped.

En modelos ex vivo la combinación de proteínas del VIH (tat y gp120) con citocinas producidas por células infectadas por VIH (TNF- α e IFN- γ) ha producido disrupción de las uniones epiteliales estrechas favoreciendo la penetración del VPH en las células epiteliales basales.

Durante la replicación del VPH, la proteína tat del VIH mejora significativamente la transcripción del VPH, favoreciendo la expresión de los oncogenes E y las proteínas L de la cápside.

Para escapar de la vigilancia inmunológica, el VPH puede inducir un cambio a la polarización de Th1 a Th2, con un cambio en la producción de citocinas. Cuando la infección por VIH progresa a SIDA, el mismo cambio del perfil de citocinas Th1 a Th2 ocurre en las secreciones cervicovaginales y puede contribuir a la persistencia del VPH.

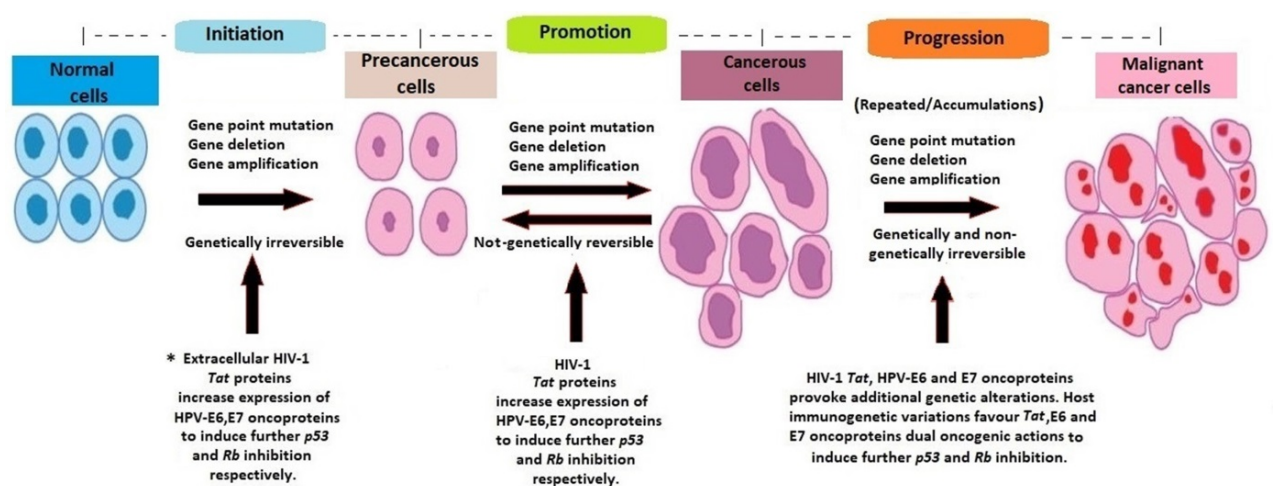
Las personas infectadas por VIH tienen cargas virales más altas del VPH debido a la inmunosupresión. También, las infecciones más frecuentes con múltiples tipos de VPH simultáneamente y menos aclaramiento del VPH. La reactivación de la infección latente por VPH también es más frecuente en pacientes VIH positivas.

La regresión de lesiones preneoplásicas se puede lograr mediante la respuesta de linfocitos CD4+ contra las oncoproteínas E6 y E7 del VPH, pero esta respuesta inmune está alterada durante el curso de la infección por VIH, lo que favorece la evolución de las lesiones preneoplásicas.

Esto también tiene un impacto después del tratamiento de las lesiones H-SIL.

La interacción entre el VIH y el VPH puede favorecer a ambas infecciones generando un círculo vicioso. La infección por VPH es un factor de riesgo significativo para la transmisión del VIH; por otro lado, el VIH favorece la adquisición y persistencia del VPH.

Figura 21. Carcinogénesis cervical en co-infección HIV/HPV



* HPV alone is sufficient but HIV-1 exacerbates and accelerates the effects of HPV on early cervical carcinogenesis.

Fuente: Tomado de Chambuso, Ramadhani. *Impact of host molecular genetic variations and HIV/HPV co-infection on cervical cancer progression: A systematic review. Oncomedicine* (2018), DOI: 10.7150/oncm.25573 (40)

1.4.4. Terapia antirretroviral del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en la infección con en Virus del Papiloma Humano

Todas las personas con VIH, independientemente del conteo de CD4+, deben iniciar el tratamiento con terapia antirretroviral (ART) lo más pronto posible. El inicio temprano de la terapia antirretroviral es clínicamente beneficioso para reducir el riesgo de SIDA e infecciones oportunistas. No es necesario considerar la enfermedad relacionada con el VPH para decidir cuándo iniciar ART.

Por otro lado, la evidencia de los estudios antiguos que analizan el efecto de HAART sobre la infección por VPH-AR han generado resultados contradictorios (111). Estos estudios no midieron la eficacia y adherencia de HAART y el seguimiento de las pacientes fue de corto plazo.

Teniendo en consideración lo anteriormente señalado, se ha concluido que después de dos años de haber iniciado HAART se produjo una disminución significativa de la prevalencia de VPH-AR y mayor aclaramiento viral (111).

Estos resultados sugieren que se necesita un período prolongado de control óptimo del VIH y una restauración inmunológica de gran magnitud antes de que se pueda eliminar el VPH-AR (111,112).

La carga viral del VIH mide la cantidad de copias de ARN viral presentes en un mililitro de sangre de personas infectadas siendo un indicador clave para evaluar la replicación viral y la efectividad del tratamiento antirretroviral (TAR). Niveles elevados de carga viral están asociados con una progresión acelerada de la enfermedad y mayor transmisibilidad, mientras que valores bajos o indetectables reflejan un control eficaz del virus y menor riesgo de transmisión (1).

Tabla 6. Carga Viral de Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

Rango de Carga Viral (copias/mL de sangre)	Significado Clínico	Referencia
Indetectable (<50 copias/mL)	La carga viral está tan baja que no puede ser detectada por las pruebas estándar. Generalmente es el objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR). Indica un control eficaz del virus y reduce el riesgo de transmisión.	Panel on Antiretroviral Guidelines (2023) https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive
Baja (50 - 1,000 copias/mL)	Sugiere una replicación viral limitada. A menudo se observa en personas con buen control del VIH mediante TAR. Pueden necesitar ajustes menores en el tratamiento para lograr la supresión completa.	Panel on Antiretroviral Guidelines (2023) https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive
Moderada (1,000 - 10,000 copias/mL)	Indica replicación viral en curso. Puede reflejar una adherencia subóptima al tratamiento o el inicio	Saag et al. (2020) (113)

	de una resistencia viral. Es crucial ajustar el tratamiento para evitar el avance de la enfermedad.	
Alta (10,000 - 100,000 copias/mL)	Implica una alta replicación viral y una mayor progresión del VIH si no se trata. Este nivel puede llevar a una disminución rápida de los linfocitos CD4+ y a un riesgo elevado de desarrollar enfermedades oportunistas.	Saag et al. (2020) (113) Cohen et al. (2016) (116)
Muy Alta (>100,000 copias/mL)	Representa una replicación viral descontrolada. Es un signo claro de progresión de la infección, con riesgo significativo de inmunosupresión severa, disminución acelerada de los linfocitos CD4+ y desarrollo de SIDA.	Saag et al. (2020) (113) Cohen et al. (2016) (114)

En pacientes con VIH el monitoreo clínico, inmunológico y virológico son herramientas esenciales para su seguimiento; sin embargo, la OMS enfatiza la vigilancia virológica como el método de preferencia (115). Desde 2013, la OMS recomienda el monitoreo de la carga viral como metodología estándar para evaluar la respuesta al TAR, superando en relevancia al recuento de linfocitos CD4+ (116,117). Las pruebas de carga viral permiten detectar fallos terapéuticos de forma más temprana y precisa, facilitando ajustes en el esquema terapéutico y previniendo la acumulación de mutaciones de resistencia (117). Estas pruebas son fundamentales para distinguir entre ineficacia del tratamiento y falta de adherencia al mismo, optimizando así los resultados clínicos.

1.4.5. Lesiones preneoplásicas en inmunosuprimidas sin Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La recurrencia de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2-3 (CIN 2-3) en mujeres inmunosuprimidas no infectadas por VIH está estrechamente asociada con la alteración del sistema inmunológico, particularmente debido al uso prolongado de terapias inmunosupresoras, como las requeridas en trasplantes de órganos sólidos o el manejo de enfermedades autoinmunes. Aunque la evidencia en esta población es limitada en comparación con las mujeres seropositivas para VIH, estudios sugieren un riesgo aumentado de recurrencia de CIN y progresión a cáncer invasivo.

1.4.5.1. Trasplante de órganos sólidos (SOT)

Las mujeres con trasplante renal, hepático, cardíaco o pulmonar presentan un riesgo elevado de recurrencia y progresión de CIN 2-3. Este incremento se atribuye a la inmunosupresión crónica necesaria para prevenir el rechazo del injerto, lo que compromete la vigilancia inmunológica frente al VPH. Datos epidemiológicos muestran que el riesgo persiste a largo plazo, con tasas de incidencia de SIL y cáncer cervical (CC) significativamente más altas en comparación con la población general (118). El grado de inmunosupresión, medido por el número de fármacos utilizados, también influye directamente en el riesgo de CIN recurrente. Mujeres más jóvenes (<35 años) parecen ser particularmente vulnerables, mostrando tasas de SIL de alto grado hasta cuatro veces superiores (118).

1.4.5.2. Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)

En pacientes sometidas a trasplante alogénico, especialmente aquellas con enfermedad injerto contra huésped crónica (GVHD), se ha observado una mayor incidencia de SIL y recurrencia de CIN 2-3. Esta condición no solo facilita la persistencia del VPH, sino que también está relacionada con alteraciones en la reparación celular y respuesta inmunitaria local. Estudios muestran que la positividad para VPH persiste post-HSCT, particularmente en presencia de GVHD genital (118).

1.4.5.3. Enfermedades autoinmunes

Las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR) tratadas con inmunosupresores presentan un riesgo incrementado de CIN 2-3 recurrente. La exposición prolongada a fármacos como azatioprina y anti-TNF- α se ha asociado con una mayor incidencia de lesiones cervicales de alto grado, principalmente en pacientes con enfermedad activa y severa (118). Estudios sugieren que la inmunosupresión farmacológica facilita la persistencia de la infección por VPH y la progresión de lesiones preexistentes. En contraste, las pacientes con enfermedades autoinmunes no tratadas con inmunosupresores no parecen mostrar un riesgo significativamente elevado en comparación con la población general.

1.4.5.4. Implicaciones para el manejo clínico

En pacientes inmunosuprimidas no VIH, la evidencia respalda la implementación de un seguimiento más intensivo, siguiendo las pautas establecidas para mujeres VIH-positivas. La vigilancia regular con pruebas de citología y VPH permite la detección temprana de recurrencias y la intervención oportuna para prevenir la progresión a cáncer invasivo. Además, es esencial individualizar las estrategias de tratamiento y seguimiento, considerando factores como la duración y tipo de inmunosupresión, la edad y la carga viral de VPH en cada paciente.

1.5. LESIONES PRENEOPLÁSICAS DEL CUELLO UTERINO EN INMUNOSUPRIMIDAS

1.5.1. Características de la infección por el Virus del Papiloma Humano en inmunosuprimidas

Las características de la infección por VPH en mujeres inmunosuprimidas son diferentes. Principalmente, existen diferencias en la prevalencia, progresión y regresión de las lesiones del cérvix en mujeres VIH+ con relación a las mujeres VIH-.

Genotipo viral: Las mujeres VIH+ se infectan comúnmente con VPH-AR diferentes al VPH16 y VPH18, como son los tipos 52 y 58 (119,120).

Co-infección viral: Es común la co-infección con VPH-AR menos prevalentes (51, 52, 53, 56, 58 y 59) dependiendo de la región geográfica (119). Las mujeres con VIH en las regiones de Zambia, Brasil, Rochester NY fueron infectadas con VPH-AR menos prevalentes a diferencia de la población en general (119).

Persistencia: Los diferentes tipos de VPH encontrados en mujeres VIH+ tienden a persistir; entre ellos tenemos los que pertenecen a las especies alfa-5 (51), alfa-6 (53, 56), alfa-7 (59) y alfa-9 (52, 58) (119) (Ver tabla 1).

Evolución: La progresión de las lesiones preneoplásicas está vinculada con la integración del genoma viral en los cromosomas del hospedero (119). De igual manera, los genotipos de VPH que son más comunes en lesiones displásicas de mujeres VIH+ son los que requieren integración al genoma para transformación

maligna (119). Al ser diferente la prevalencia de los tipos de VPH en pacientes VIH+, es importante determinar no solo el tipo viral sino también el estado viral (forma episomal o integrado al genoma). Determinar el estado viral de estos tipos menos prevalentes tiene valor pronóstico en esta población.

El mecanismo por el cual el VIH incrementa la carcinogénesis del cuello uterino es en parte debido a la inmunodeficiencia. De esta manera, el sistema inmunológico es incapaz de producir aclaramiento viral, por el contrario, se genera persistencia del VPH.

La infección con VIH-1 está relacionada con lesiones más agresivas. Buenaguro et al. han postulado una mayor expresión génica de las oncoproteínas E6 y E7 gracias a la proteína Tat del VIH favoreciendo la replicación viral (119).

El riesgo de desarrollar cáncer de cérvix en pacientes VIH+ es cinco a ocho veces mayor con relación a las pacientes VIH negativas (27,121).

Tiempo: El intervalo de tiempo para desarrollar cáncer cervical invasivo es más corto en mujeres VIH+ con relación a las mujeres VIH- (3.2 vs 15.7 años) (119).

Edad: La edad promedio para el desarrollo de Ca de cérvix es menor en pacientes VIH+ con relación a las pacientes VIH- (32.7 vs 47.5 años) (119).

Finalmente, una vez instaurado, el cáncer de cérvix en pacientes VIH+ se comporta diferente; se presenta en estadios más avanzados, con mayor recurrencia y peor pronóstico.

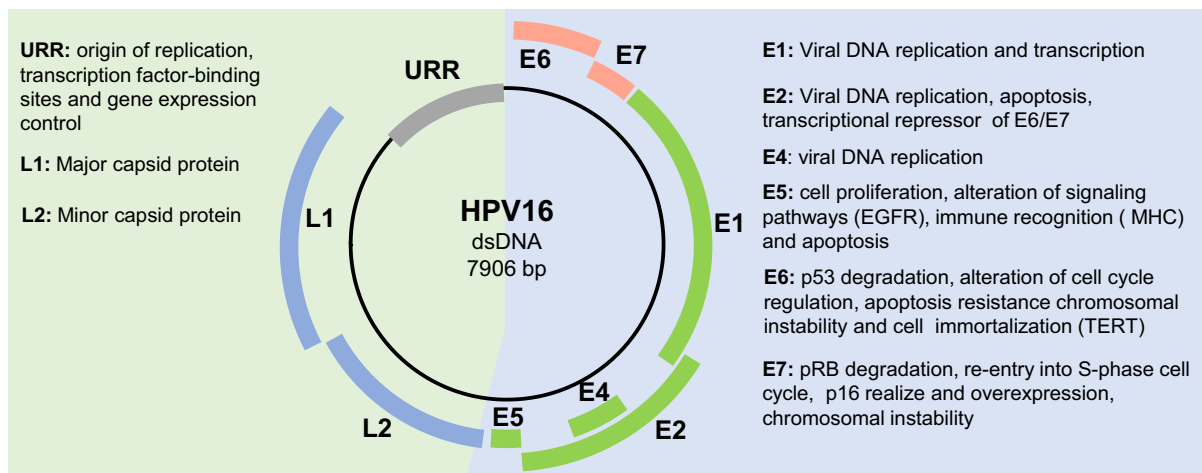
En general se considera que, las pacientes VIH+ tienen mayor riesgo de contraer VPH oncogénicos, lesiones persistentes, reactivación y progresión de la infección a pesar de tomar antirretrovirales (9,122). El estado y el tipo virales tienen implicaciones importantes. El estado viral se relaciona con el pronóstico y el tipo viral con las políticas de vacunación en las pacientes con VIH.

Tabla 7. Tipos virales de papiloma y sus propiedades clínicas

FAMILIA: PAPILLOMAVIRIDAE			
GÉNERO	ESPECIE	TIPO (S)	PROPIEDADES
Virus del papiloma-Alfa	4	VPH -2, -27, -57	Verrugas comunes de la piel, frecuentemente en verrugas genitales en niños.
	5	VPH -26, -51, -69, -82	Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo.
	6	VPH -53, -30, -56, -66	Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo.
	7	VPH -18, -39, -45, -59, -68, -70	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH -18 más frecuente en adenocarcinomas que en carcinomas escamosos del cérvix.
	8	VPH -7, -40, 43	Lesiones cutáneas y mucosas de bajo riesgo.
	9	VPH -16, -31, -33, -35, -52, -58, -67	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH -16 mas frecuente en carcinoma de cervix que en adenocarcinoma, y es el tipo viral más frecuente en las lesiones del cérvix
	10	VPH -6, -11, -13, -44, -74	Lesiones benignas en mucosa. VPH -6 y -11 en verrugas genitales de hombres y mujeres, condiloma acuminata del cérvix, papilomas laringeos. Algunas de estas lesiones pueden progresar a la malignidad.
Virus del papiloma-Beta	1	VPH -5, -8 (por citar solo dos tipos de un género más amplio)	Lesiones cutáneas benignas y malignas en pacientes EV e inmunosuprimidos.
Virus del papiloma-Gama	1	VPH -4, -65 (por citar solo dos)	Lesiones cutáneas benignas
Virus del papiloma-Delta	4	Virus del papiloma bovino -1 (VPB -1); (por citar solo uno)	Papilomas fibrosos en el ganado vacuno, papilomas sarcoides en caballos.
Virus del papiloma-Kappa	1	Virus del papiloma del conejo de cola de algodón (CRPV)	Lesiones cutáneas.
	2	Virus del papiloma oral en conejo (ROPV)	Lesiones en la cavidad bucal.
Virus del papiloma-Mu	1, 2	VPH -1, -63	Lesiones cutáneas como verrugas de los pies.
Virus del papiloma-Un	1	VPH -41 (no relacionado con ningún otro tipo de VPH)	Lesiones cutáneas.
Virus del papiloma-Xi	1	VPB -3, -4	Papilomas en el canal alimentario en ganado vacuno.

Fuente: Tomado de Alejandro López Saavedra y Marcela Lizano Soberón. *Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina*, *Cancerología 1* (2006): 31-55.

Figura 22. Estructura y Oncoproteínas del Papilomavirus Humano



Fuente: Tomado de De Sanjosé S. et al. *The natural history of human papillomavirus infection*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 47* (2018). <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>.

1.5.2. Evolución de las lesiones preneoplásicas en pacientes inmunosuprimidas

Existe incertidumbre sobre la historia natural de las lesiones de bajo grado (L-SIL) en mujeres con VIH (123). En este tipo de lesiones, se recomienda un manejo expectante ante el caso de requerir tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (27,124). Las mujeres con terapia antirretroviral (ART), carga viral baja y niveles de CD4+ estables pueden ser manejadas como mujeres que no tienen VIH debido a la probabilidad de regresión de la lesión (27). Si no se tratan las lesiones de bajo riesgo (CIN 1) persistentes o las de alto riesgo (CIN 2-3) un tercio progresan a cáncer (27), por ello deben ser extirpadas mediante conización amplia con asa de la zona de transformación (LLETZ por sus siglas en inglés) o mediante Crioterapia o Láser. La crioterapia se ha preconizado como una buena alternativa sobre todo en países con escasos recursos debido a su mayor facilidad por requerir menos infraestructura y entrenamiento, sin embargo, en paciente con VIH existe persistencia y recurrencia principalmente con crioterapia (9,125).

1.6. Manejo de lesiones preneoplásicas en inmunosuprimidas

Las personas inmunosuprimidas, en especial aquellas con VIH, presentan mayor prevalencia de infecciones por VPH-AR, persistencia viral prolongada y menor capacidad de regresión en comparación con la población general. Esto conlleva a un aumento del riesgo de progresión a CIN y cáncer cervical (14,126).

En estas pacientes, además de la progresión de las lesiones, es más común la recurrencia. Por lo tanto, se debe considerar la observación cercana.

1.6.1. Colposcopia en mujeres inmunosuprimidas

La colposcopia en pacientes inmunosuprimidas requiere consideraciones específicas debido al mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello uterino. Las pacientes inmunosuprimidas incluyen aquellas con VIH, trasplantes de órganos sólidos o bajo terapia inmunosupresora para enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad inflamatoria intestinal (14).

- Detección y vigilancia

Las pautas de la ASCCP (2019) para detección del cáncer de cuello uterino en pacientes inmunosuprimidas recomiendan:

- Inicio temprano de la detección, dentro del primer año después de la primera actividad sexual.
- Menores de 30 años:
 - Realización de citología anual durante los primeros tres años.
 - Si los resultados son normales, continuar con citología cada tres años.
- Mayores de 30 años:
 - Realización de citología sola o co-testing cada tres años (14)
- **Criterios de derivación a colposcopia**

Según la ASCCP (2019), en pacientes inmunosuprimidas, los criterios de derivación incluyen:

 - ASC-US o superior con VPH positivo.
 - Si no se realiza la prueba de VPH, repetir la citología en 6-12 meses.
 - Remitir a colposcopia si la repetición muestra ASC-US o superior.
 - LSIL o superior:
 - Remisión inmediata a colposcopia, independientemente de los resultados de la prueba de VPH (14).
- **Manejo de la Neoplasia Intraepitelial Cervical**

Las mujeres infectadas por VIH presentan altas tasas de recurrencia y persistencia de CIN 2-3, con tasas de fracaso del tratamiento de hasta el 74% en ciertos subgrupos. A pesar de estas cifras, el tratamiento sigue siendo efectivo para prevenir la progresión a cáncer cervical invasivo. La terapia de mantenimiento con 5-fluorouracilo (5-FU) vaginal tópico ha demostrado reducir las tasas de recurrencia en algunos estudios (127).

1.6.2. Tratamiento de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas

Las Guías para la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas en adultos y adolescentes con VIH del año 2021 estipulan que las mujeres con colposcopia satisfactoria y CIN de alto grado confirmada por biopsia pueden ser tratadas con ablación (crioterapia, vaporización con láser, electrocauterio, diatermia) o métodos escisionales (Escisión electroquirúrgica con asa, conización con láser, conización

con bisturí frío) (103). Por otro lado, las mujeres con colposcopia insatisfactoria deben tratarse solo con métodos escisionales.

El tratamiento quirúrgico erradica la neoplasia intraepitelial cervical en alrededor del 90% de las mujeres inmunocompetentes, independientemente de la técnica de escisión utilizada (73). Mientras tanto, en mujeres VIH+ se ha reportado una eficacia menor del 50 % (73). Las mujeres infectadas con VIH tienen el doble de probabilidades de tener márgenes afectos después de la conización en comparación con las mujeres seronegativas. Se han reportado tasas superiores al 50% de márgenes positivos después del tratamiento quirúrgico de CIN en mujeres infectadas por el VIH. La extensión endocervical de las lesiones preneoplásicas es frecuente entre las mujeres infectadas por el VIH.

En pacientes con CIN recurrente de alto grado, se recomiendan métodos de escisión diagnóstica. La histerectomía es aceptable para el tratamiento de CIN de alto grado persistente o recurrente confirmada por biopsia; sobre todo si se sospecha una enfermedad invasiva (128).

El pronóstico de las pacientes con VIH/SIDA ha mejorado con el uso generalizado de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART). El aumento de la esperanza de vida conferido por HAART puede brindar tiempo para que las lesiones preneoplásicas recurran o progresen a carcinoma cervical invasivo. En este escenario de alto riesgo de recurrencia, el manejo postoperatorio es crucial.

1.7. Seguimiento posterior al tratamiento de CIN 2-3 en inmunosuprimidas

El seguimiento posterior al tratamiento de CIN en mujeres inmunosuprimidas, especialmente aquellas que viven con VIH, debe ser meticuloso debido a su mayor riesgo de recurrencia y progresión a cáncer cervical invasivo.

La prueba de VPH-AR se recomienda como una estrategia de seguimiento primaria debido a su alta sensibilidad para la detección de lesiones recurrentes CIN2+. En un estudio realizado en mujeres con VIH, la prueba de VPH-AR demostró una sensibilidad del 85%, superando a otras estrategias como Citología e Inspección visual con ácido acético (VIA). Esta alta sensibilidad convierte a la prueba de VPH-AR en un componente esencial de la vigilancia postratamiento en esta población de alto riesgo (129).

1.7.1. Protocolo de seguimiento y prueba de cura en pacientes inmunosuprimidas

El seguimiento postratamiento en mujeres inmunosuprimidas es fundamental debido al mayor riesgo de recurrencia y progresión de lesiones cervicales.

Protocolo de Seguimiento según la ASCCP (2019)

- **Prueba inicial:** Realización de una prueba de VPH de alto riesgo (VPH-AR) o co-testing a los 6 meses tras el tratamiento escisional.
- **Seguimiento continuo:** Continuar con pruebas anuales de VPH-AR o co-testing. Una vez que se obtienen tres resultados negativos consecutivos, el intervalo puede ampliarse a cada tres años.
- **Duración del seguimiento:** Las guías recomiendan mantener la vigilancia durante 25 años, incluso si la paciente supera los 65 años, debido al riesgo persistente de cáncer cervical en este grupo (14).
- **Colposcopia y biopsia:** Ante resultados positivos de VPH-AR o alteraciones citológicas, especialmente en casos con márgenes afectados, se debe realizar una colposcopia y biopsia dirigida para detectar enfermedad residual o recurrente (127).

Herramientas avanzadas en el seguimiento

- **Metilación del ADN:** Una técnica emergente que permite estratificar el riesgo de recurrencia mediante el análisis de genes específicos como ASCL1 y LHX8, lo que mejora la precisión del monitoreo postratamiento, especialmente en pacientes inmunosuprimidas, incluidas aquellas con VIH (130).
- **Citología con doble tinción de p16/Ki-67:** Este enfoque, combinado con pruebas de VPH-AR, ha demostrado una alta especificidad para detectar lesiones recurrentes, ofreciendo una alternativa valiosa en la vigilancia posttratamiento (131).

Prueba de Cura

La prueba de cura combina citología y VPH-AR debido a su alta sensibilidad y especificidad para predecir recurrencias (132,133). Aunque las directrices de la ASCCP sugieren tres pruebas negativas consecutivas antes de ampliar los

intervalos de seguimiento, el Consejo contra el Cáncer de Australia propone limitarlo a dos pruebas consecutivas negativas como criterio suficiente (134).

1.8. Factores de riesgo para CIN 2-3 residual/recurrente post tratamiento de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas

Las mujeres VIH+ tienen mayor riesgo de *persistencia* (60% vs 32%; $p<0.05$), *recurrencia* (57.4% vs 16.7%; $p<0.01$) y *progresión* (16.7% vs 5%; $p<0.05$) con relación a las mujeres VIH- (123). En las mujeres inmunosuprimidas por VIH que tienen HSIL/CIN2+ la recurrencia es más frecuente que en la población en general (87 vs 56%) (27). En una revisión sistemática y metaanálisis, Debeaudrap et al. encontraron que la prevalencia agrupada del fracaso de tratamiento en mujeres VIH+ fue 21.4% (IC 95% 15.8–27.0) (135). Por otro lado, Russomano et al. encontraron que la incidencia de CIN recurrente 2-3 fue 30.06/10,000 mujeres-meses en el grupo VIH+ y 4.88/10,000 mujeres-meses en el grupo VIH- (riesgo relativo, RR = 6.16; IC del 95% 2,07-18,34) (136). Los hallazgos tanto de Debeaudrap y Russomano corroboran que las mujeres VIH+ tienen mayor riesgo de infecciones por VPH, lesiones preneoplásicas y cáncer cervical (135,136). La tasa de recurrencia de CIN en mujeres VIH+ con márgenes negativos posterior a la conización oscila entre 20% a 75% vs 8.5% a 16% en mujeres VIH- (67). Mientras que la tasa de recurrencia/persistencia en mujeres VIH+ con márgenes positivos posterior a la conización oscila entre 55% a 100% vs 55% en mujeres VIH- (67). Con el objetivo de disminuir el fracaso del tratamiento de las lesiones preneoplásicas en mujeres VIH+, es importante determinar los factores de riesgo implicados. Los factores de riesgo a considerar para predecir CIN 2-3 residual o recurrente tras LLETZ son similares a las pacientes inmunocompetentes; sin embargo, es necesario tener otros factores en consideración:

- Las pacientes infectadas con VIH son susceptibles a infecciones oportunistas, por lo que no es de extrañar que genotipos menos virulentos, comunes y persistentes sean más prevalentes en pacientes VIH+ (119). En CIN recurrente el genotipado fue positivo en 57.6% de las pacientes (137). La prevalencia y la incidencia de cualquier infección por VPH, de bajo riesgo, alto riesgo y de múltiples tipos aumentan debido al VIH y la inmunidad deficiente. Las mujeres VIH positivas con CIN 2-3 tienen mayor probabilidad de infectarse con otros

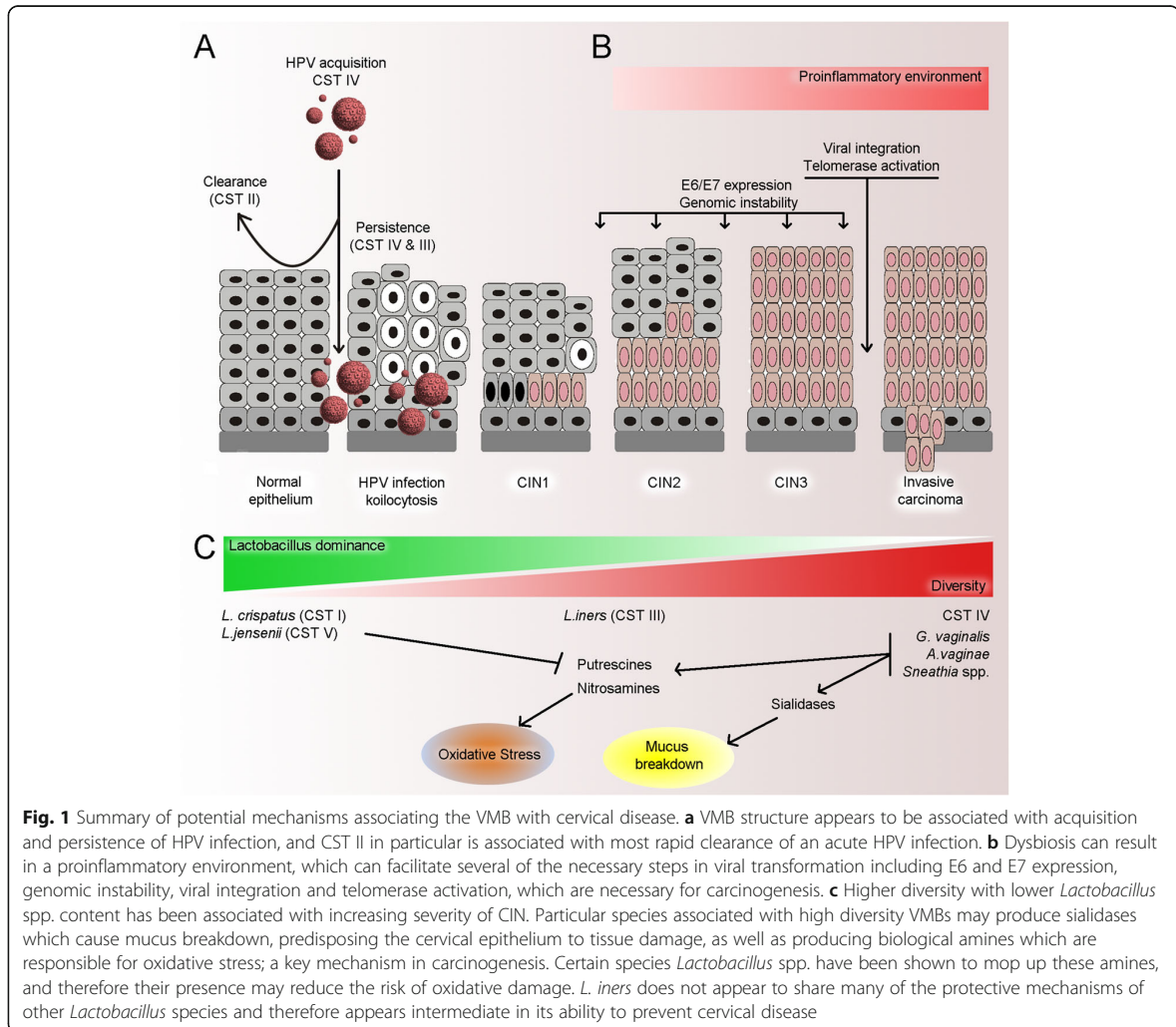
tipos de **VPH-AR** (11, 33, 51, 52, 53, 58 y 61) a parte del 16 y 18 que son los más prevalentes en pacientes inmunocompetentes y además presentan múltiples tipos de VPH (138). Los tipos que no son 16 ganan importancia, especialmente los tipos 18 y 45 (139).

- Las pacientes VIH+ requieren un periodo de **tiempo** más prolongado para su seguimiento en comparación a las pacientes VIH-. La probabilidad de recurrencia alcanzó el 26% en el 62º mes de seguimiento en mujeres VIH+ y se mantuvo estable en 0,6% en el 93º mes de seguimiento en mujeres VIH- (136). Por lo cual, las mujeres VIH+ requieren mayor seguimiento para detectar y tratar las recurrencias.
- Otro factor involucrado en recurrencia de las pacientes VIH+ es la afectación de los **márgenes** de las muestras obtenidas mediante escisión LEEP (87,5% vs 20,0%; $p < 0,05$) (123). El único predictor significativo de fracaso del tratamiento en mujeres infectadas por VIH fue el estado positivo de los márgenes (OR=2.7, IC del 95%: 2.0–3.5) (135). El compromiso glandular posterior a conización está asociado con mayor recurrencia de CIN (OR=11.78, IC del 95%: 3.48–39.9; $p = 0.000$) (7,122,135). Cetjin et al. demostró que los márgenes afectos, ya sea, ectocérvix, endocérvix o curetaje endocervical, están relacionados con recurrencia/persistencia de CIN 2-3 en pacientes VIH+ (83.3% vs 16.7%; $p = 0.015$) (7). Sin embargo, el ECC parece ser más predictivo con relación a los márgenes (RR=5.05, IC del 95%: 2,94–8,70) (7). En dos estudios con LLETZ, los márgenes se encontraron comprometidos en 100% (11 de 11) de las pacientes VIH+, pero solo en 32% (86 de 265) de mujeres VIH- (27). Se desconoce por qué los márgenes positivos ocurren con mayor frecuencia en pacientes con VIH. Esto sugiere que aparte del estado de los márgenes otros factores, como el grado de inmunosupresión, son importantes en la recurrencia.
- La incidencia, severidad del CIN, así como el cáncer invasivo de cérvix están directamente correlacionados con el estado de inmunosupresión (123). El **grado de inmunosupresión** en pacientes con VIH (*recuento de CD4+ y carga viral*) predice la presencia y severidad de las lesiones cervicales (27). Las mujeres con bajo recuento de células CD4+ ($< 200/\text{microL}$) tienen mayor prevalencia, persistencia y recurrencia por VPH-AR (27,139). Frutcher et al. en su estudio mostraron un incremento significativo en la tasa de recurrencia en

pacientes con recuento de CD4+ <200 células/mm³ en comparación con las que tenían recuento de CD4+ >200 células/mm³ tras el tratamiento escisional (ratio de tasa bruta=2,0 IC al 95%: 1,0–4,1, p<0,05) (140). Las pacientes con SIDA tienen mayor predisposición a tener VPH persistente y CIN; la tasa de recurrencia alcanzó el 87% a los 3 años en la inmunodeficiencia grave en comparación con el 54% en pacientes con menor grado de inmunodeficiencia posterior al tratamiento escisional (141).

- La adherencia a la **terapia antirretroviral** (ART) reduce la carga viral y mejora el recuento de CD4+, disminuyendo a su vez el riesgo de recurrencia (112,136), de igual manera se podría inferir la reducción de cáncer cervical; sin embargo, no existe evidencia suficiente que respalde esa aseveración (27). Robinson et al. encontraron que las pacientes tratadas con HAART tuvieron una tasa de recurrencia menor (17.6%) en comparación con las que no recibieron HAART (70.6%) (140). Las mujeres VIH+ con HAART tuvieron un mejor pronóstico con relación a la recurrencia (Log-Rank test=4.32; p=0.0377) (136).
- Debido al riesgo de recurrencia tras el tratamiento quirúrgico, la **terapia médica adyuvante** a escisión/ablación en CIN 2/3 con Fluorouracilo tópico (FU) 2 gr en crema al 5% bisemanal por 6 meses en mujeres inmunosuprimidas ha demostrado reducción significativa de la recurrencia, 8% en el brazo de tratamiento con 5-FU vs 31% en el brazo observacional (p=0.014) (27,142).
- La relevancia del **microbioma vaginal** para la salud de la mujer cumple un papel fundamental. La caracterización de la disbiosis vaginal nos permite definir el vínculo entre los microorganismos comensales vaginales y los patógenos oportunistas en la relación de un tipo de estado de comunidad vaginal (143). Siqueira et al. estudio 57 muestras de 19 mujeres co-infectadas con VIH/VPH para analizar la composición del viroma y bacterioma. Se encontraron 4 familias virales: *Papillomaviridae*, *Anelloviridae*, *Genomoviridae* y *Herpesviridae* (92). En la composición del viroma y bacterioma de las mujeres co-infectadas por VIH/VPH, se han identificado interacciones especialmente en este grupo altamente susceptible. Existe evidencia emergente que concluye que una mayor diversidad de la microbiota vaginal combinada con una reducción de *Lactobacillus* spp. intervienen en la adquisición y persistencia del VPH y el desarrollo de CIN (144).

Figura 23. Microbioma vaginal y Neoplasia Intraepitelial Cervical



Fuente: Tomado de Mitra A, *The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?*, BioMed Central (2016), DOI 10.1186/s40168-016-0203-0.

- El estrés de la vida y otros **factores psicosociales** como la depresión han sido implicados en: reactivación de virus latentes, inmunodepresión en pacientes VIH+, progresión más rápida a SIDA y CIN más avanzada en mujeres HIV+ (145). El estrés de la vida constituye un factor de riesgo independiente para la progresión/persistencia de CIN en mujeres con VIH, a diferencia de lo que sucede en mujeres inmunocompetentes (145,146). Pereira et al. encontraron que el estrés incrementa las probabilidades de desarrollar CIN progresivo/persistente durante 1 año en aproximadamente 7 veces (IC del 95%: 1.00–45.14; p=0.001) (145).

- El genotipado, que permite identificar específicamente los genotipos de VPH presentes en una muestra, junto con la vacunación profiláctica, han modificado significativamente las políticas de cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones preneoplásicas y cáncer de cérvix. A diferencia de la detección general de VPH, que simplemente identifica la presencia de virus de alto riesgo, el genotipado aporta información más detallada sobre los tipos específicos involucrados, lo que facilita una estratificación del riesgo más precisa y una toma de decisiones personalizada. Estos avances, combinados con los tratamientos efectivos contra el VIH, han generado optimismo en las pacientes que viven con esta infección. Sin embargo, también han planteado nuevos desafíos de salud pública, como el incremento de **conductas sexuales de riesgo**, impulsadas por una percepción errónea de seguridad o control de su enfermedad (147).

Los puntos anteriores destacan la necesidad de desarrollar protocolos específicos de detección, tratamiento y seguimiento para mujeres que viven con VIH, especialmente en países o regiones con alta prevalencia de esta infección. Aunque existen protocolos actuales, muchos de ellos carecen de validación robusta basada en evidencia científica de alta calidad y se sustentan en la extrapolación de resultados obtenidos en poblaciones inmunocompetentes. Esto resalta la importancia de generar estudios específicos en mujeres inmunosuprimidas que permitan establecer directrices adaptadas a sus necesidades clínicas particulares. A pesar de la literatura disponible sobre la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres con VIH, persiste una falta de información concluyente sobre algunos factores, así como la necesidad de considerar otros que podrían desempeñar un papel relevante en la persistencia o recurrencia de lesiones CIN 2-3 en esta población.

El objetivo de esta investigación es estudiar la persistencia y recurrencia de CIN 2-3 posterior al tratamiento con LLETZ en pacientes inmunosuprimidas. Además, se analizará la frecuencia de CIN 2-3 residual/recurrente, el tiempo de aparición de estas lesiones, y el papel de factores clínicos, patológicos, virológicos e inmunológicos. También se evaluará la influencia de las dimensiones, el volumen y el tipo de tratamiento escisional en la recurrencia, con el fin de identificar elementos clave para optimizar el manejo y seguimiento de esta población.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACION

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud global, con una alta incidencia y mortalidad en países de ingresos bajos y medios, especialmente en poblaciones vulnerables como las mujeres inmunosuprimidas (148).

Las pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) y cáncer cervical invasivo (CCI) debido a la inmunosupresión asociada (105).

Diversos estudios (149–153) han demostrado que la aparición de lesiones CIN 2-3 residuales y recurrentes son más frecuentes en pacientes inmunosuprimidas después del tratamiento escisional. Según una revisión sistemática y meta-análisis, la prevalencia CIN 2-3 residual/recurrente post-tratamiento en mujeres infectadas por el VIH es aproximadamente del 21.4% (IC del 95% 15.8-27.0) con un odds ratio (OR) de 2.7 (IC del 95% 2.0-3.5) en comparación con mujeres sin VIH (135). Igualmente, algunos estudios (154) sugieren que la aparición de recurrencias es más precoz en mujeres inmunosuprimidas que en mujeres sanas. Sin embargo, muchos de estos estudios no son comparativos con mujeres inmunocompetentes (155), son series cortas, con seguimiento a corto plazo (156), y usan diferentes métodos diagnósticos y terapéuticos (135). Debido a los déficits en la actividad inmunológica de las pacientes inmunosuprimidas, especialmente aquellas con VIH, frente a la infección por VPH, resulta lógico suponer que las recurrencias de CIN 2-3 son más frecuentes y se presentan de manera más temprana en este grupo tras el tratamiento escisional con LLETZ (157).

A partir de estudios prospectivos (158,159), retrospectivos (84,87,160) y de metaanálisis (161–167), se han identificado algunos factores de riesgo para CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento en pacientes inmunocompetentes: Los metaanálisis de Ghaem-Maghami (168), Arbyn (161) y Feng (162), demuestran el papel de los márgenes quirúrgicos y de la positividad de VPH en el riesgo de recurrencia de CIN 2-3 (163,164,166,167). Los márgenes afectos son un factor de riesgo de recurrencia de CIN 2-3 en pacientes sanas (161,162) en especial el margen endocervical (84). Además, la positividad de VPH en el primer control post

LLETZ, así como la carga viral del VPH post-LLETZ ha demostrado ser el factor de riesgo más importante para recurrencia de CIN 2-3 (169). La edad avanzada también ha sido observada como factor de riesgo (84). Además, se han citado otros factores de riesgo como el genotipo de VPH, tabaco, paridad, número de cuadrantes afectados en pieza de conización, entre otros (84). Sin embargo, existen datos limitados sobre el papel de estos factores en pacientes inmunosuprimidas. En la actualidad, existen escasos estudios sobre los factores de riesgo involucrados en la persistencia/recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas (170).

Estos factores de riesgo, principalmente la positividad de VPH y márgenes afectados (171), junto con la edad (172,173), tienen un papel en las mujeres inmunosuprimidas (174). Sin embargo, además existen otros factores que podrían tener relevancia en la recurrencia de CIN 2-3 en estas pacientes, como el número de cuadrantes afectados (175), los niveles de CD4+ (176), la carga viral de VIH (177), adherencia al tratamiento antirretroviral (178) y la coinfección con múltiples tipos de VPH (179). Estos factores probablemente impactan no solo la frecuencia de recurrencias, sino también el tiempo en que estas se presentan (180,181).

El propósito de esta investigación es determinar la proporción y el tiempo de aparición de CIN 2-3 residual y/o recurrente tras tratamiento con asa diatérmica (LLETZ) en pacientes inmunosuprimidas. Al mismo tiempo, se busca identificar los factores de riesgo vinculados con la aparición de CIN 2-3 residual y/o recurrente en pacientes inmunosuprimidas.

El estudio del volumen de la pieza quirúrgica de LLETZ, junto con las dimensiones (longitud, grosor, circunferencia), en especial la longitud, pueden tener un papel en la aparición de recurrencia de CIN 2-3 tras tratamiento (182). Estudios previos en mujeres inmunocompetentes han sugerido que una mayor longitud del espécimen se correlaciona con una menor recurrencia y una reducción en la afectación de los márgenes endocervicales (183). De igual forma, otros estudios han valorado el papel del volumen (72,73). El volumen puede relacionarse con una pieza de conización de mayor tamaño (184), con lo cual puede asociarse a menor recurrencia de CIN 2-3. Estas relaciones se han estudiado en mujeres inmunocompetentes. Nuestro estudio pretende analizar el volumen utilizando dos

técnicas de cálculo volumétrico, descritas por Carcopino y Phadnis (185). Se han realizado muy pocos estudios valorando volúmenes y comparando fórmulas, y su relación con recurrencia de CIN 2-3. Nuestro estudio pretende determinar la fórmula matemática más precisa (fórmulas de Carcopino y de Phadnis) para calcular el volumen del espécimen quirúrgico de LLETZ en pacientes inmunosuprimidas (185,186).

Además, se explorará la relación de la longitud, grosor y la circunferencia del espécimen con el riesgo de recurrencia, considerando hallazgos previos que sugieren una longitud <5 mm (187), un grosor <2.9 mm y una circunferencia comprometida en $\geq 50\%$ del canal cervical como predictores de mayor riesgo (188). No existen estudios sobre estas dimensiones en mujeres inmunosuprimidas. Este estudio pretende determinar una correlación entre la longitud, el grosor y la circunferencia de la pieza quirúrgica en mujeres inmunosuprimidas con la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente.

También, los tipos de escisión (tipos 1, 2 y 3) de IFCPC, pueden estar relacionados con la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres sanas (89,184). El tipo 3 de escisión presenta una mayor longitud (82). La mayor longitud del espécimen puede estar asociada a menor recurrencia de CIN 2-3, al haber menor afectación del margen endocervical. Sabemos que el margen endocervical se asocia a una mayor recurrencia de CIN 2-3 (84,162). Por este motivo, el tipo 3 de escisión puede asociarse a menor recurrencia de CIN 2-3.

En base a estos datos nuestra hipótesis es que las pacientes inmunosuprimidas presentan una mayor frecuencia de CIN 2-3 residual/recurrente, y que las recurrencias aparecen antes que en pacientes inmunocompetentes.

Los resultados de estudios previos nos llevan a pensar que en pacientes inmunosuprimidas los factores de riesgo de recurrencia de CIN 2-3 observados en mujeres inmunocompetentes (positividad de VPH post LLETZ, márgenes afectos, en especial margen endocervical y edad avanzada) serán también factores de riesgo en pacientes inmunosuprimidas. Sin embargo, en estas mujeres, habrá otros

factores, como los niveles de CD4+ o la adherencia al tratamiento como un papel determinante en el riesgo de recurrencia de CIN 2-3. Igualmente, nuestra hipótesis apunta a que un mayor volumen y unas mayores dimensiones, en especial la longitud de la pieza de LLETZ o la escisión tipo 3 de IFCPC, pueden disminuir la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas.

Finalmente, el uso de la nomenclatura propuesta por IFCPC y su integración en el análisis de los especímenes quirúrgicos podría fomentar su aplicación más generalizada, contribuyendo al avance metodológico y clínico en el área (189).

2.2. HIPÓTESIS

Los datos obtenidos en estudios previos, muchos de ellos realizados en pacientes inmunocompetentes, nos lleva a formular las siguientes hipótesis sobre la recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas tras tratamiento escisional con LLETZ por CIN 2-3, los factores de riesgo y la relación con el volumen, dimensiones y tipo de escisión:

- Las lesiones CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ) por CIN 2-3 son **más frecuentes** en mujeres inmunosuprimidas que en mujeres inmunocompetentes.
- Las lesiones CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ) por CIN 2-3 son **más precoces** en mujeres inmunosuprimidas que en mujeres inmunocompetentes.
- Las lesiones CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ) por CIN 2-3 están asociadas con **factores** clínicos (**edad** más avanzada), patológicos (Mayor proporción de **márgenes afectados**; menor **longitud, grosor y circunferencia**; menor **volumen**, mayor **número de cuadrantes afectados** y **tipo 1 de tratamiento escisional** de la pieza quirúrgica), virológicos (positividad y carga viral de **VPH-AR post-LLETZ**) e inmunológicos (contaje de linfocitos **CD4+** bajo y la **carga viral de VIH** alta) en mujeres inmunosuprimidas y en relación con las mujeres inmunocompetentes.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. Objetivo General

Comparar la frecuencia y el tiempo de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente, así como identificar los factores de riesgo asociados a persistencia o recurrencia incluyendo las dimensiones, el volumen y el tipo de tratamiento escisional, en mujeres inmunosuprimidas (como aquellas con VIH o trasplante de órganos) en comparación con mujeres inmunocompetentes, tratadas mediante LLETZ y seguidas una media de 30 meses durante un periodo de 20 años.

2.3.2. Objetivos Específicos

- Estudiar la **frecuencia** de CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ en mujeres con inmunosupresión/VIH con relación a pacientes inmunocompetentes.
- Estudiar el **tiempo** de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ en mujeres con inmunosupresión/VIH con relación a pacientes inmunocompetentes.
- Identificar los factores de riesgo a largo plazo de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes con inmunosupresión/VIH tratadas de CIN 2-3 con LLETZ, basado en variables clínicas (**edad**), del espécimen quirúrgico (márgenes afectos, **dimensiones (longitud, grosor, circunferencia), volumen, número de cuadrantes afectos y tipo de tratamiento escisional 1, 2, 3**), virológicas (positividad y carga viral de **VPH-AR post-LLETZ**) e inmunológicas (contaje de linfocitos **CD4** y la **carga viral de VIH**) con relación a las pacientes inmunocompetentes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1. Ambito o Lugar

El estudio se lo realizó en el Hospital de Bellvitge, un hospital público con actividad médica asistencial, docente e investigadora del Instituto Catalán de la Salud situado en el municipio de Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. El Hospital está especializado en asistencia médica de alta complejidad (hospital terciario).

3.1.2. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, de cohortes, unicéntrico. El seguimiento de las pacientes se realizó para determinar enfermedad residual/recurrente en un periodo de tiempo máximo de 20 años; es decir, hasta diciembre de 2016.

3.1.3. Participantes

3.1.3.1. Selección de pacientes

Los datos recopilados fueron de pacientes remitidas al servicio de Ginecología del Hospital de Bellvitge, hospital universitario de nivel 3, desde enero de 1996 hasta diciembre de 2006. Las pacientes fueron remitidas desde centros de atención primaria de ginecología (ASSIR – Atención de la Salud Sexual y Reproductiva) del área correspondiente al hospital o desde otros hospitales del área de referencia.

3.1.3.2. Pérdida de pacientes

La pérdida de pacientes se originó por pérdida en el seguimiento (no acudir a las citas o cambio de domicilio) y muerte.

3.1.3.3. Criterios de inclusión

En el estudio se incluyeron: mujeres adultas (≥ 18 años), inmunocompetentes e inmunosuprimidas tratadas con LLETZ por CIN 2-3, con al menos una visita de control post tratamiento escisional.

3.1.3.4. Criterios de exclusión

En el estudio se excluyeron: mujeres con otros diagnósticos histológicos (CIN1, carcinoma invasivo en la pieza quirúrgica), ausencia de información sobre el seguimiento, tratamiento inmediato post LLETZ, desconocimiento del estado inmunitario, re-escisión o histerectomía inmediatamente después del LLETZ.

3.1.4. Instrumentos

3.1.4.1. Colposcopio

Las colposcopías se realizaron utilizando un colposcopio binocular de Carl Zeiss (Jena, Alemania)(190) y Optomic OP-C2 (Madrid, España)(191) con una distancia focal entre 200 y 350 mm, magnificación alta (x15 a x20), filtro verde y resolución de las imágenes de 1920x1080 píxeles.

El principal objetivo de la terminología colposcopia es obtener la mejor correlación entre los cambios colposcópicos descritos y la lesión histológica. Por lo tanto, la nomenclatura y descripción de los hallazgos colposcópicos utilizados fue la propuesta por la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (Rio de Janeiro 2011) y los estándares de calidad de la Guía de Colposcopia de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (189,192).

3.1.4.2. Citología

En las placas citológicas se obtuvieron muestras del exocérnix, endocérnix y zona de transición. Posteriormente, se utilizó la tinción de Papanicolaou para citología convencional y citología líquida a partir del 2012. Los hallazgos citológicos fueron evaluados mediante la terminología del Sistema Bethesda 1989 o 2001 (5,84).

La nomenclatura de las lesiones patológicas fue la siguiente:

- *Atypical squamous cells*
- *Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)*
- *Atypical squamous cells – cannot exclude HSIL (ASC-H)*
- *Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)*
- *High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*
- *Squamous cell carcinoma*

- *Atypical Glandular Cells not otherwise specified (AGC-NOS)*
- *Atypical Glandular Cells, suspicious for AIS or cancer (AGC-neoplastic)*
- *Adenocarcinoma in situ (AIS)*

3.1.4.3. Detección del Virus del Papiloma Humano

La detección de VPH puede realizarse mediante pruebas directas que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR), de amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación, o mediante la detección de ARNm.

Inicialmente, las muestras para detección del VPH se tomaron con kits de Digene® (Digene, Gaithersburg, MD, USA)(193–195). La determinación del HPV se realizó mediante la técnica de captura de híbridos (HC2). Esta es una prueba directa que detecta el genoma de 13 VPH-AR. Se realiza hibridación con captura de anticuerpos y amplificación de la señal que utiliza la detección por quimioluminiscencia en microplaca para cada tipo de VPH de alto riesgo (16, 18, 32, 34, 36, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Las muestras que contienen el ADN diana se hibridan con una sonda específica de ARN del VPH. Los híbridos de ADN: ARN resultantes se capturan recubiertos con anticuerpos específicos. A continuación, los híbridos inmovilizados reaccionan con los anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina. Cada anticuerpo se conjuga con varias moléculas de fosfatasa alcalina. Múltiples anticuerpos conjugados se unen a cada híbrido capturado, lo cual da lugar a una amplificación sustancial de la señal. A medida que la fosfatasa alcalina unida degrada el sustrato, se emite luz que se mide en unidades relativas de luz (RLU, *relative light units*) en un luminómetro.

Posteriormente, las muestras se procesaron con Cobas 4800 (196,197). Esta es una prueba cualitativa *in vitro* que detecta 14 tipos de VPH-AR y reporta específicamente los genotipos de alto riesgo 16 y 18. La técnica utiliza el gen de β globina como control interno para la integridad, extracción y amplificación de la muestra con PCR en tiempo real, usando *primers*, o cebos, para la región L1 del VPH. La presencia de inhibidores de la PCR puede dar lugar a resultados de falsos negativos o resultados no válidos, al igual que el bajo número de copias del virus en la muestra.

Dependiendo del método utilizado, los resultados se expresarán en unidades distintas. En el caso de la técnica de captura de híbridos 2, los resultados se reportan en unidades relativas de luz/corte (RLU/CO) y se dividen en cuatro categorías: negativo (<1.0), bajo (1.0 a <10.0), moderado (10.0 a <100.0) y alto (100.0 a ∞) (198). En nuestro estudio, categorizamos a la carga viral del VPH de manera dicotómica con un punto de corte de 100 RLU (199). Por su parte, los métodos basados en amplificación, como la PCR, reportan resultados en copias/10,000 células.

3.1.4.4. Fuentes de Información

La base de datos se estructuró recopilando la información de las historias clínicas del Departamento de Ginecología. Posteriormente, se realizó un proceso exhaustivo de búsqueda de información en las historias antiguas de los departamentos de Archivos y Enfermedades Infecciosas para completar los datos missing. También, se consultaron los datos del departamento de Anatomía Patológica para completar la base de datos con relación a las dimensiones y volumen de las piezas de conización. Finalmente, se revisó la base de datos para que no haya errores ni duplicados.

3.1.5. Desarrollo del trabajo de campo

3.1.5.1. Procedimiento quirúrgico

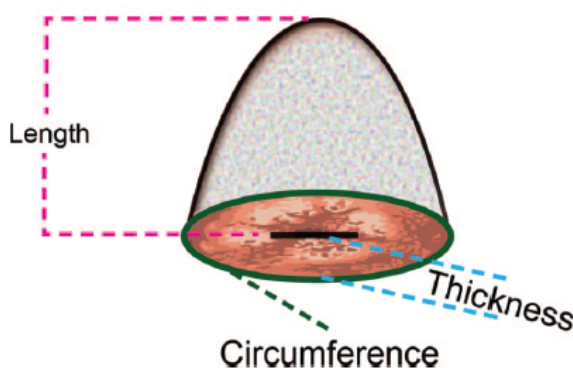
El tratamiento escisional se lo realizó mediante técnica LLETZ. Inicialmente, se administró anestesia local paracervical con lidocaína al 2%. Posteriormente, se colocó solución de Lugol en la superficie del cuello uterino. El tipo de escisión se eligió en función del tipo de zona de transición según la nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical del 2011(189,192). Se utilizó un asa diatérmica de acuerdo con las características de la lesión y se realizó un segundo barrido endocervical con un asa de menor tamaño si la zona de transición era tipo 3 o si la paciente era mayor a 35 años (200,201). Posteriormente, se realizó hemostasia mediante electrocoagulación. Las muestras histológicas se orientaron con un punto a las 12 horas para el examen histopatológico.

3.1.5.2. Espécimen quirúrgico

Todos los especímenes quirúrgicos del LLETZ se examinaron en el Departamento de Patología del Hospital Universitario de Bellvitge, teniendo en consideración el tipo de tratamiento escisional recibido por la paciente, tipo 1, 2 o 3 (ver ANEXO 5). La TZ extirpada se procesó abriendo el disco antes de fijarlo en formaldehído. De esta manera se evaluó el estado de los márgenes en cualquiera de los extremos de la muestra (ectocérvis y endocérvis), el número de cuadrantes afectados, las dimensiones y el volumen del espécimen quirúrgico.

3.1.5.2.1. Nomenclatura de las dimensiones del espécimen quirúrgico

Existe una falta de consenso en la literatura publicada con respecto a la nomenclatura de las dimensiones de la muestra. Las dimensiones utilizadas para determinar el tamaño del espécimen extirpado fueron longitud, grosor y circunferencia, de acuerdo con la nomenclatura del cérvix de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical del 2011 (ver ANEXO 5).



3.1.5.2.2. Cálculo del volumen del espécimen quirúrgico

Las dimensiones y el volumen de las muestras se midieron antes de la fijación con formaldehído. La manera más precisa de medir el volumen es sumergiendo la muestra en un cilindro graduado utilizando la técnica de desplazamiento de fluidos de Arquímedes. No obstante, el volumen calculado se estimó utilizando diferentes fórmulas. El volumen de cada espécimen LLETZ se puede calcular utilizando las fórmulas matemáticas de un cono, una hemielipsoide, un cilindro y un paralelepípedo:

$$\text{Volumen de un Cono} = \left(\frac{1}{3}\right) \times \pi \times \text{longitud} \times \left(\frac{\text{circunferencia}}{2\pi}\right) \times \text{grosor}$$

Volumen de una Hemielipsoide = $\left(\frac{1}{2}\right) \times \left(\frac{4}{3}\right) \times \pi \times longitud \times \left(\frac{circunferencia}{2\pi}\right) \times grosor$

Volumen de un Cilindro = $\pi \times longitud \times \left(\frac{circunferencia}{2\pi}\right) \times grosor$

Volumen de un Paralelepípedo = $longitud \times grosor \times circunferencia$

Circunferencia = $\pi \times diámetro$

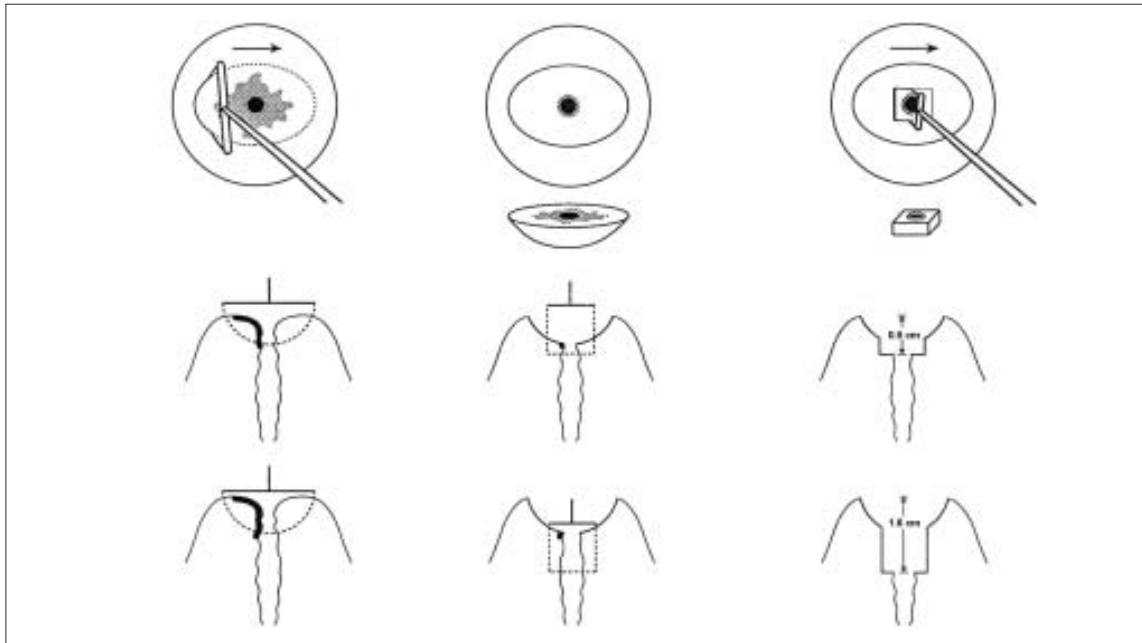
Circunferencia = $\pi \times 2 (radio)$

El cálculo inicial se lo realizó con la fórmula propuesta por Phadnis et al:

$$\text{Volumen del espécimen} = \frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times \frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times c$$

ya que la altura del cono es un radio de una elipsoide en lugar del diámetro (ver ANEXO 6). Según Carcopino et al., la fórmula de la hemielipsoide (volumen = $(1/2) \times (4/3) \times \pi \times longitud \times (circunferencia/2\pi) \times grosor$) es la más precisa para estimar el volumen del tejido extirpado. Teniendo en consideración este particular, para estimar el volumen del espécimen quirúrgico se calculó nuevamente los volúmenes según la fórmula propuesta por Carcopino (ver ANEXO 6) (185). Además, se compararon los resultados en cuanto a recurrencia de las dos fórmulas de determinación de volumen. Estos resultados determinaron que se realice una reclasificación del tipo de escisión.

3.1.5.2.3. Cálculo del volumen de la ampliación del canal cervical



Posteriormente se realizó una re-evaluación de la técnica de medición de la ampliación del canal cervical, para corroborar la exactitud de la medición.

Se presentó un problema con los resultados de la medición de la ampliación de canal. En la revisión de los informes de patología, se encontraron 3 mediciones de la pieza quirúrgica LLETZ (longitud, grosor y circunferencia). En el caso de piezas endocervicales adicionales (ampliación del canal), se incluyeron dimensiones adicionales en el informe. Para calcular la profundidad de la pieza quirúrgica, se las clasificó de la siguiente manera:

- Si no hubo ampliación del canal, cada caso se clasificó como uno de los tipos de escisión descritos según la profundidad de la pieza quirúrgica original.
- Si hubo ampliación del canal, calculamos la profundidad de la muestra sumando tanto la profundidad de la biopsia cónica como la segunda pieza extirpada. El resultado de la adición se comparó con cualquiera de los tipos de escisión según corresponda.

Además, los informes de patología no especificaban cuál de las 3 medidas del top-hat corresponde a la profundidad. La falta de orientación de la segunda pieza quirúrgica generó dudas sobre la precisión de las medidas de la segunda pieza. Para solventar la inexactitud en la medida, se obtuvo la profundidad de la segunda pieza quirúrgica (top-hat) con los siguientes métodos:

- Promedio de las 3 medidas (amplitud, altura, profundidad) de la segunda pieza quirúrgica. Este valor se sumó a la profundidad de la biopsia de cono.
- Media de las 2 medidas top-hat.
- Dado que el asa LLETZ tiene una profundidad de 8 mm, se calculó la profundidad total de la pieza quirúrgica sumando 8 mm a la profundidad de la pieza LLETZ.

Se realizó una comparación de las tres mediciones con el cálculo original de la profundidad, sin existir diferencias significativas en la proporción de CIN 2-3 residual/recurrente ni en la proporción de casos en cada tipo de tratamiento.

3.1.5.3. Seguimiento después del procedimiento quirúrgico

El seguimiento posterior al LLETZ se realizó a los 6 y 12 meses mediante citología y colposcopia en cada visita. La determinación de VPH posterior al LLETZ se realizó a los 6 meses de acuerdo con lo estipulado por la AEPCC.

Si los márgenes endocervical del espécimen quirúrgico fueron positivos y/o LEC postconización, el primer control se adelantó a los 3 meses.

Si el resultado de la citología fue ASC-US o mayor, la detección de VPH fue positiva o la colposcopia mostró una zona de transición anormal, se realizó una biopsia del cérvix.

Las mujeres con dos citologías y dos colposcopías consecutivas normales se las consideró negativas para enfermedad residual o recurrente.

Se designa persistencia lesional a las lesiones detectadas en el primer año de seguimiento post-tratamiento. Se asume que en estos casos dicha persistencia puede justificarse por una lesión incompletamente escindida o tratada. Se denomina recurrencia lesional a las lesiones detectadas tras el primer año de tratamiento. En estos casos se asume que puede tratarse de una nueva lesión.

3.1.5.3.1. Citología después del procedimiento quirúrgico

En las placas se obtuvieron muestras del exocérnix, endocérnix y zona de transición. Posteriormente, se utilizó la tinción de Papanicolaou para citología convencional y citología líquida desde el 2012. Los hallazgos citológicos fueron evaluados mediante la terminología del Sistema Bethesda 1989 o 2001 (5).

3.1.5.3.2. Colposcopia después del procedimiento quirúrgico

El procedimiento se realizó mediante la aplicación de solución salina isotónica, ácido acético al 5% y solución yodoyodurada de Lugol (prueba de Schiller) con una torunda de algodón en el cérvix. Se visualizó la unión escamoso-cilíndrica en toda su circunferencia y se identificó la zona de transformación. Si la zona de transformación no era visible (tipo 3) o no se observó ninguna anormalidad, se procedió a realizar un curetaje endocervical.

3.1.5.3.3. Detección del Virus del Papiloma Humano después del procedimiento quirúrgico

La detección del VPH se realizó mediante la técnica de captura de híbridos con pruebas digene® HC2 VPH ADN (202). La determinación de RLU igual o superior a la media de un control positivo (1,0 pg/ml) indica la presencia de secuencias de ADN del VPH en la muestra.

Las muestras también se procesaron con Cobas 4800 como se mencionó anteriormente (197).

3.1.6. Variables

3.1.6.1. Variables Principales

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Tipo	Escala
Inmunosuprimida	Cuando el cuerpo no puede producir una respuesta inmunitaria adecuada. Una persona puede ser inmunodeficiente por causa de una enfermedad o de una infección, como la causada por el VIH, o como resultado del tratamiento con medicamentos o con radiación.	• Sí • No	Número absoluto y porcentaje de participantes inmunosuprimidos independientemente del grado de afectación.	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Inmunocompetente	Cuando el cuerpo puede producir una respuesta inmunitaria normal.	N/A	Número absoluto y porcentaje de participantes inmunocompetentes	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Edad	Años cumplidos por la participante hasta la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente	N/A	Número absoluto Desviación estándar	Cuantitativa	Discreta
Citología post LLETZ	Citología convencional del cuello uterino realizada después del LLETZ	• ASC-US • HSIL	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal
HPV post LLETZ	Detección de HPV por captura de	• Negativo • Positivo • No se realizó	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal Dicotómica

	híbridos después del LLETZ				
Carga viral de HR-HPV post LLETZ	Estimación de la cantidad de partículas del HPV de alto riesgo después del LLETZ	• 0-100 • >100 • Sin saber	Número absoluto y porcentaje	Cuantitativa	Continua
Tipo de tratamiento escisional	Conización de acuerdo con el tipo de zona de transición	• Escisión tipo 1 • Escisión tipo 2 • Escisión tipo 3	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal
Estado de los márgenes	Persistencia o ausencia de lesiones preneoplásicas en los márgenes resecados.	• Libres • Acto+/Endo- • Ecto-/Endo+ • Ecto+/Endo+ • Todos • Dudoso	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal
Cuadrantes afectados	Cuadrantes del cuello uterino comprometidos con CIN 2-3	• 0 • 1 • 2 • 3 • 4	Número absoluto y porcentaje	Cuantitativa	Discreta
Volumen del LLETZ	Magnitud métrica de la pieza quirúrgica en forma de un cono truncado	Centímetros cúbicos	Mediana y Rango Intercuartílico	Cuantitativa	Continua
CIN 2-3 residual/recurrente	Lesiones preneoplásicas que comprometen los 2 y 3 tercios del espesor epitelial del exocérnix después del tratamiento escisional con LLETZ.	• Enfermedad residual: < 1 año de seguimiento: • Enfermedad recurrente > 1 año de seguimiento	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Tiempo hasta la recidiva	Tiempo después del tratamiento escisional con LLETZ hasta la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente	Meses	Mediana y Rango Intercuartílico	Cuantitativa	Discreta

3.1.6.2. Variables Secundarias

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Tipo	Escala
Edad categorizada	Años cumplidos por la participante hasta la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente	• < 35 años • > 35 años	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal
Paridad	Número de partos	• Nulípara • ≤ 4 nacimientos a término • >4 nacimientos a término • Sin saber	Número absoluto y porcentaje	Cuantitativa	Discreta
Fumadora	Persona que ha fumadora diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos	• No • Sí • Sin saber	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal
HPV previo	Detección de HPV por captura de híbridos previo al LLETZ	• Negativo • Positivo • No se realizó	Número absoluto y porcentaje	Cualitativa	Nominal
CD4 al LLETZ	Cuantificación de los linfocitos CD4 al momento del LLETZ	• %	Mediana y Rango intercuartílico	Cuantitativa	Continua

3.1.7. Análisis Estadístico

Se diseñó un formulario electrónico en Microsoft ACCESS para introducir la información. Los datos de seguimiento se recopilaron prospectivamente y se verificó la base de datos para evaluar la calidad de la información recolectada.

Para el tratamiento de los datos y su análisis se utilizó el programa estadístico R en su versión 4.0.2 para Windows o superior.

3.1.7.1. Análisis Descriptivo

Para el análisis descriptivo, las variables fueron analizadas en función del tipo de variable.

Las variables categóricas nominales se describieron por medio del número de casos, el porcentaje respecto al total por categoría y el número de ausentes. Las variables continuas con una distribución normal se describieron por medio del número de casos, la media, la desviación estándar y el número de datos ausentes. Las variables continuas sin una distribución normal se describieron por medio del número de casos, la mediana, el primer y el tercer serán y el número de datos ausentes.

3.1.7.2. Análisis Inferencial

Para estudiar la recurrencia de alto y bajo grado, así como la estimación de la incidencia acumulada de recurrencia se la realizó con el método de Kaplan-Meier. La incidencia acumulada de recurrencia según la variable de estudio se comparó mediante la prueba de Logrank o la más adecuada según el comportamiento de las curvas.

También se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con la variable de estudio y las variables de ajuste. Los resultados se presentaron mediante el Hazard ratio y su respectivo intervalo de confianza al 95 %. La proporcionalidad de los riesgos se testó en caso de incumplimiento de la asunción, las variables serán estudiadas y se utilizará la técnica más adecuada.

Todos los análisis de recidiva han sido censurados a los 192 meses (16 años).

3.1.8. Reducción del número de casos perdidos por imputación

Algunos casos no tuvieron las tres medidas requeridas para estimar el volumen, únicamente se habían registrados dos medidas. Al disponer de muy pocos casos

para realizar el análisis estadístico, se utilizó la imputación múltiple con ecuaciones encadenadas (MICE) para minimizar el impacto de los datos que faltaban en la variable tipo de tratamiento. Se crearon diez conjuntos de datos, utilizando el método de regresión logística multinomial. Las variables utilizadas para imputar fueron: edad, ampliación canal, amplitud cono total, numero cuadrantes afectos, márgenes cono_cat_imput y participación glandular.

Las variables fueron analizadas en función del tipo de variable y presentadas en tablas. Las variables categóricas nominales fueron descritas por medio del número de casos, el porcentaje respecto al total por categoría y el número de datos ausentes. Las variables continuas que seguían una distribución normal fueron descritas por medio del número de casos, la media, la desviación estándar y el número de datos ausentes. Las variables continuas que no seguían una distribución normal fueron descritas por medio del número de casos, la mediana, el primer y el tercer cuartil y el número de datos ausentes.

Se evaluó el tiempo hasta la recidiva utilizando el estimador de Kaplan-Meier. La prueba de log-rank se utilizó para comparar el riesgo de muerte entre los grupos de estudio. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para ajustar por las variables de ajuste. Se calcularon incidencias y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Las condiciones de aplicación de los modelos fueron testadas.

Tomando como unidad de análisis los pacientes, se estimó la probabilidad de la recidiva teniendo en cuenta el HSIL y el LSIL. Se tomo como momento basal la fecha de la primera conización y fecha fin hasta el momento del último seguimiento o de la recidiva HSIL o LSIL. Mediante un modelo de regresión de Cox se ha estimado la función acumulada de incidencia de complicación teniendo en cuenta el HSIL y el LSIL.

Se estudió el papel de la recidiva LSIL como riesgo competitivo de la recidiva HSIL mediante modelos Fine and Gray.

Para el tratamiento de los datos y su análisis se ha utilizado el programa estadístico R en su versión 3.6.1 para Windows.

El estudio estadístico se realizó con la colaboración de la Unidad de Estadística de IDIBELL.

3.1.9. Aspectos Éticos

Los datos recopilados de las historias clínicas fueron confidenciales y por ningún motivo fueron utilizados para otros fines que no sean los del estudio. El almacenamiento de la información recogida fue de acceso privado para las personas responsables de la investigación y del análisis de datos. Todos los datos de las pacientes fueron anonimizados y custodiados por el equipo de investigación de acuerdo con la legislación española. Previo al tratamiento escisional, se obtuvo el consentimiento informado de las pacientes.

4. RESULTADOS

4.1. Cohorte del estudio

Este estudio incluyó datos de pacientes remitidas al servicio de Ginecología del Hospital de Bellvitge, un hospital universitario de nivel 3, entre enero de 1996 y diciembre de 2006. Las pacientes provenían de centros de atención primaria de ginecología (ASSIR – Atención de la Salud Sexual y Reproductiva) o de otros hospitales dentro del área de referencia.

Se analizaron inicialmente 471 mujeres, tanto inmunosuprimidas como inmunocompetentes, tratadas con LLETZ por diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2-3 (CIN 2-3) en la pieza de conización. Se excluyeron 188 pacientes por las siguientes razones: diagnóstico histológico de CIN1 (n=140), carcinoma invasivo posterior al LLETZ (n=2), tratamiento inmediato tras LLETZ (n=10), ausencia de información de seguimiento (n=26) y desconocimiento del estado inmunológico (n=10). Finalmente, se incluyeron 283 casos elegibles (60% de la cohorte inicial), compuestos por 41 pacientes inmunosuprimidas y 242 inmunocompetentes.

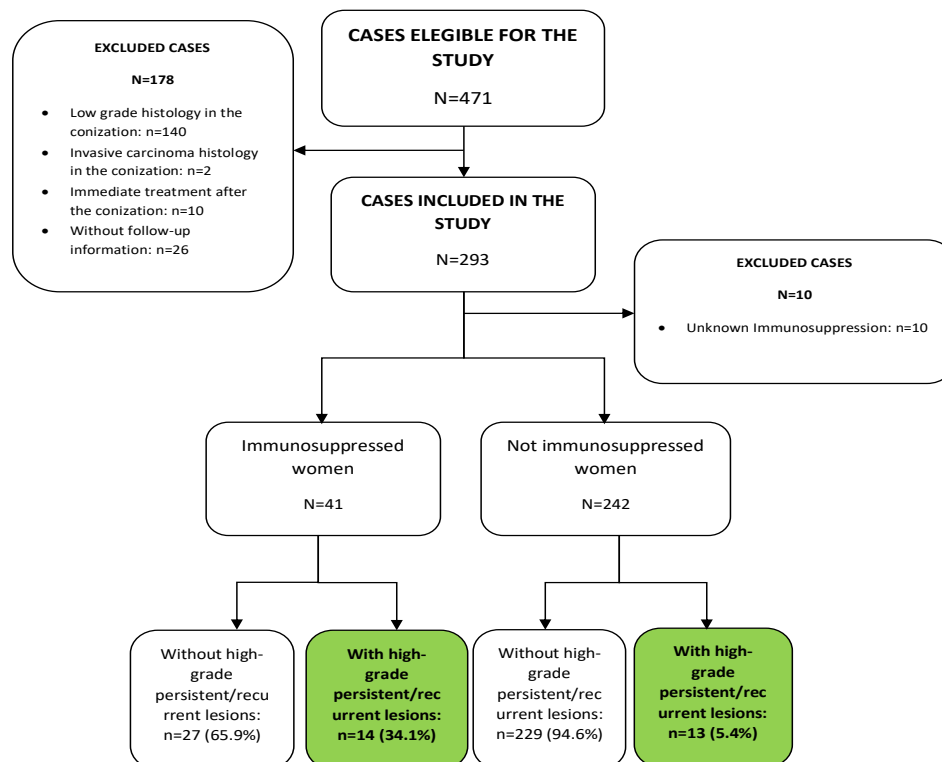
En el grupo de mujeres inmunosuprimidas (n=77) se excluyeron casos por las siguientes condiciones: L-SIL (n=19), AGC (n=1), ausencia de patología cervical (n=1) e histerectomías con CIN1, CIN2+ y cáncer de cérvix (n=6). De las pacientes restantes (n=50), se excluyeron 8 pacientes que fallecieron por: VIH con leucoencefalopatía multifocal progresiva (n=1), carcinoma hepatocelular multicéntrico con metástasis abdominopélvica y cirrosis por VHC (n=1), hepatitis crónica (n=1), accidente cerebrovascular (n=1), enfermedad renal crónica con sobreinfección respiratoria (n=1), cirrosis por VHC (n=1), cáncer de colon con neoplasia maligna secundaria (n=1), tumor maligno de pulmón (n=1) y falta de seguimiento (n=1), quedando 22 pacientes VIH+ y 19 casos de pacientes trasplantadas o inmunosuprimidas por otras causas: trasplante renal (n=3), enfermedad de Crohn (n=2), colitis ulcerosa (n=1), artritis reumatoide (n=1), artritis psoriásica (n=1), vasculitis leucocitoclástica por macroglobulinemia de Waldenström (n=1), hemoglobinuria paroxística nocturna (n=1), urticaria crónica

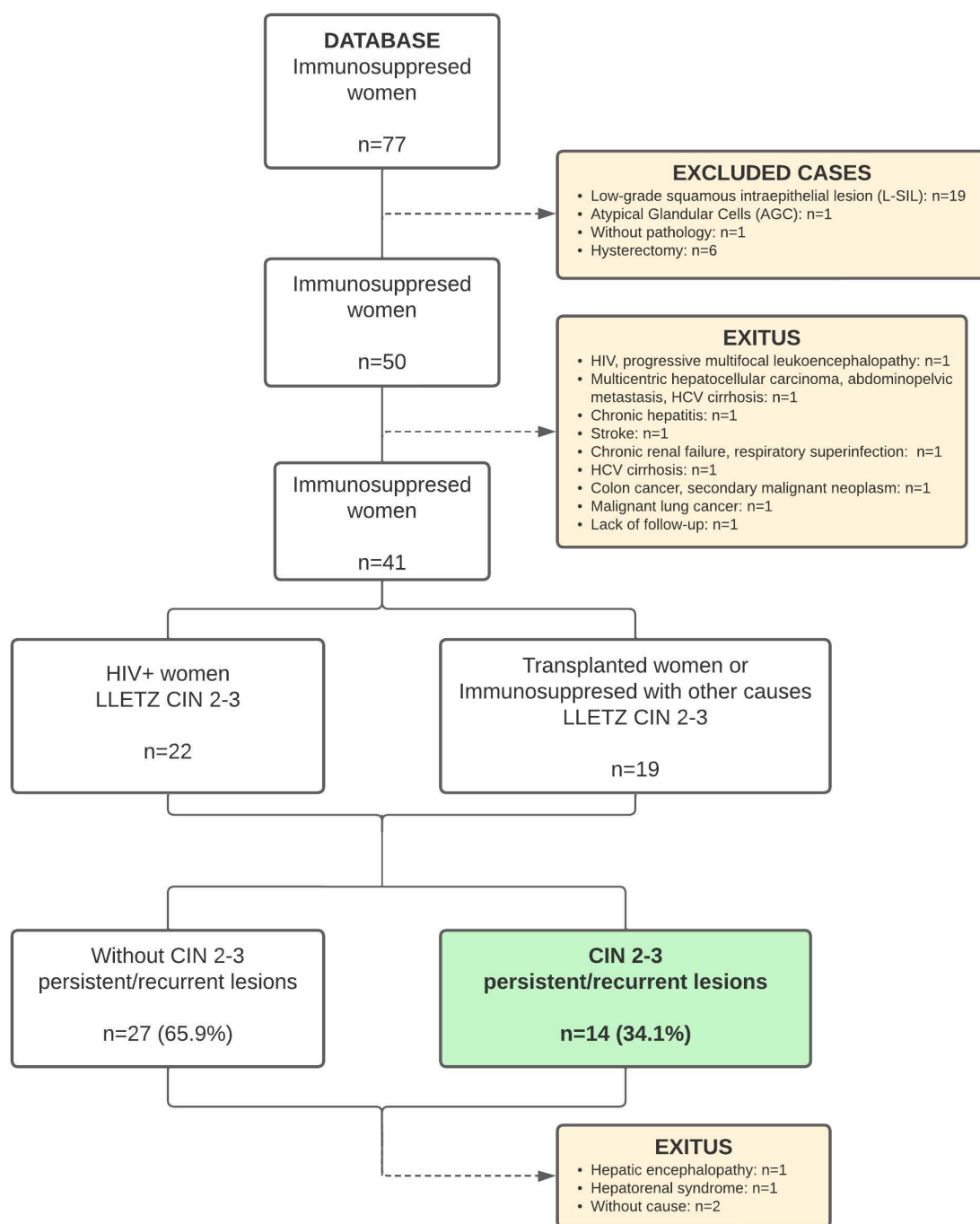
(n=1), miastenia gravis (n=1), VIPoma con metástasis hepática (n=1), melanoma con afectación ganglionar e inmunoterapia (n=1), eritroblastopenia idiopática (n=1), esclerosis múltiple (n=2), enfermedad de Hodgkin (n=1), lupus (n=1).

Finalmente, se analizaron 41 mujeres inmunosuprimidas que recibieron tratamiento escisional por CIN 2-3, de las cuales el 34.1% (n=14) desarrollaron CIN 2-3 residual o recurrente, en comparación con el 5.4% (n=13) de las pacientes inmunocompetentes. Durante el seguimiento posterior a la conización, cuatro mujeres fallecieron debido a encefalopatía hepática (n=1), síndrome hepatorenal (n=1) y causas no especificadas (n=2).

La mediana de seguimiento fue de 28 meses (rango 8–139 meses), alcanzándose un seguimiento del 75% de los pacientes durante un periodo de 149 meses. Durante este tiempo, se detectó la presencia de VPH de alto riesgo (VPH-AR) en 208 pacientes (74%).

Figura 24. Flujoograma de las participantes





4.2. Frecuencia de CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica en pacientes inmunosuprimidas

La frecuencia de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2-3 (CIN 2-3) residual o recurrente posterior al tratamiento con LLETZ fue significativamente mayor en pacientes inmunosuprimidas en comparación con las inmunocompetentes, con una incidencia del 34.1% (n=14) frente al 4.55% (n=11), respectivamente. Las pacientes

inmunosuprimidas presentaron un riesgo 10.4 veces mayor de desarrollar CIN 2-3 residual o recurrente en relación con las inmunocompetentes (HR=10.4; IC 95%: 4.70–23.10; $p<0.001$).

Tabla 8. Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) y tiempo de aparición según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Inmunocompetentes <i>n</i> =242	Inmunosuprimidas <i>n</i> =41	<i>n</i>
Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3), <i>n</i> (%)	11 (4.55%)	14 (34.1%)	283
Meses hasta la enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) , Mediana [Q1;Q3]	13.0 [9.36;27.9]	7.18 [4.09;16.9]	25
Seguimiento (meses), Mediana [Q1;Q3]	30.3 [8.48;149]	11.9 [4.96;50.5]	283

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Tabla 9. Cociente de riesgo de enfermedad residual/recurrente (CIN2-3) en pacientes inmunosuprimidas. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Total <i>N</i> =283	No CIN 2-3 residual/ recurrente <i>N</i> =258	CIN 2-3 residual/ recurrente <i>N</i> =25	HR	Valor P	<i>n</i>
Inmunosupresión, <i>n</i> (%):						283
No	242 (85.5%)	231 (89.5%)	11 (44.0%)	Ref.	Ref.	
Sí (VIH-Transplante)	41 (14.5%)	27 (10.5%)	14 (56.0%)	10.4 [4.70;23.1]	<0.001	
Edad Media (Desviación Estándar)	37.8 (11.1)	37.5 (11.1)	41.9 (10.0)	1.03 [1.00;1.06]	0.096	283
Edad categorizada, <i>n</i> (%):						283
<35 años	133 (47.0%)	127 (49.2%)	6 (24.0%)	Ref.	Ref.	
35+ años	150 (53.0%)	131 (50.8%)	19 (76.0%)	2.78 [1.11;6.95]	0.029	
Tipo de tratamiento, <i>n</i> (%):						283
Escisión tipo 1, <i>n</i> (%)	125 (44.2%)	113 (43.8%)	12 (48.0%)	ref.	ref.	
Escisión tipo 2, <i>n</i> (%)	96 (33.9%)	90 (34.9%)	6 (24.0%)	0.77 [0.27;2.2]	0.599	
Escisión tipo 3, <i>n</i> (%)	62 (21.9%)	55 (21.3%)	7 (28.0%)	0.56 [0.11;2.84]	0.45	
Edad Media (desviación estándar)	37.8 (11.1)	37.5 (11.1)	41.9 (10.0)	1.03 [1.00;1.06]	0.096	283
Primer VPH-AR post-LLETZ, <i>n</i> (%):						281
Negativo	147 (52.3%)	145 (56.4%)	2 (8.33%)	Ref.	Ref.	
Positivo	61 (21.7%)	44 (17.1%)	17 (70.8%)	23.6 [5.44;102]	<0.001	
No se realizó	73 (26.0%)	68 (26.5%)	5 (20.8%)	4.72 [0.91;24.3]	0.064	
Amplitud/2 Media (desviación estándar)	1.13 (0.37)	1.13 (0.38)	1.14 (0.28)	0.92 [0.26;3.32]	0.902	250
Volumen LLETZ Carcopino, Mediana [Q1;Q3]	1.85 [1.17;2.67]	1.87 [1.16;2.79]	1.68 [1.41;2.21]	0.78 [0.34;1.75]	0.540	111
Volumen LLETZ Phadnis, Mediana [Q1;Q3]	0.59 [0.37;0.85]	0.59 [0.37;0.89]	0.53 [0.45;0.70]	0.45 [0.03;5.82]	0.540	111
Estado de los márgenes, <i>n</i> (%):						281
Libres	151 (53.7%)	145 (56.4%)	6 (25.0%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/-, Endo+/-, Todos, Profundo	94 (33.5%)	82 (31.9%)	12 (50.0%)	3.88 [1.45;10.3]	0.007	

Incierto	36 (12.8%)	30 (11.7%)	6 (25.0%)	4.78 [1.54;14.8]	0.007
Estado de los márgenes (sin separar), n (%):					281
Libres	151 (53.7%)	145 (56.4%)	6 (25.0%)	Ref.	Ref.
Ecto+/endocervical-	50 (17.8%)	46 (17.9%)	4 (16.7%)	2.19 [0.62;7.78]	0.224
Ecto-/endocervical+	27 (9.61%)	22 (8.56%)	5 (20.8%)	5.97 [1.82;19.6]	0.003
Ecto+/endocervical+	9 (3.20%)	7 (2.72%)	2 (8.33%)	8.78 [1.77;43.6]	0.008
Todos los márgenes	7 (2.49%)	6 (2.33%)	1 (4.17%)	5.39 [0.64;45.1]	0.120
Incierto	36 (12.8%)	30 (11.7%)	6 (25.0%)	4.78 [1.54;14.8]	0.007
Margen profundo	1 (0.36%)	1 (0.39%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;]	0.998
Cuadrantes afectados, n (%):					269
0-1	41 (15.2%)	39 (15.7%)	2 (9.52%)	Ref.	Ref.
2	55 (20.4%)	51 (20.6%)	4 (19.0%)	1.30 [0.24;7.12]	0.761
3	26 (9.67%)	22 (8.87%)	4 (19.0%)	3.77 [0.69;20.6]	0.126
4	67 (24.9%)	59 (23.8%)	8 (38.1%)	2.62 [0.56;12.3]	0.224
Desconocido	80 (29.7%)	77 (31.0%)	3 (14.3%)	0.83 [0.14;4.97]	0.838
Primer RLU post-LLETZ, n (%):					283
0-100	173 (61.1%)	166 (64.3%)	7 (28.0%)	Ref.	Ref.
>100	18 (6.36%)	8 (3.10%)	10 (40.0%)	30.7 [11.2;84.1]	<0.001
Desconocido	92 (32.5%)	84 (32.6%)	8 (32.0%)	2.03 [0.73;5.59]	0.173

HR, cociente de riesgo; VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo; RLU, unidades de luz relativas
 Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).
 Los parámetros del specimen quirurgico están determinadas según la terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia del 2011.
 Los valores en negrita indican que existen diferencias significativas.

4.3. Estadística Descriptiva

4.3.1. Datos demográficos

No se observaron diferencias significativas en las características demográficas entre los grupos de mujeres inmunosuprimidas e inmunocompetentes.

La media de edad de las 41 pacientes inmunosuprimidas fue de 40.3 años (± 12 años), con una mediana de 37.5 años (Q1: 31; Q3: 45). En las 242 pacientes inmunocompetentes, la media de edad fue de 37.4 años (± 11 años) y la mediana de 35.5 años (Q1: 29; Q3: 44). Considerando a las 283 pacientes incluidas en el análisis, la media de edad fue de 37.8 años (± 11 años) y la mediana de 36 años (Q1: 30; Q3: 44).

Al categorizar la edad, el 41.5% (n=17) de las pacientes inmunosuprimidas y el 47.9% (n=116) de las inmunocompetentes tenían menos de 35 años. Por otro lado, el 58.5% (n=24) de las inmunosuprimidas y el 52.1% (n=126) de las

inmunocompetentes tenían más de 35 años. En la cohorte total de 283 pacientes, el 47.0% (n=133) eran menores de 35 años, mientras que el 53.0% (n=150) tenían más de 35 años.

En cuanto a la paridad, el 17.1% (n=7) de las inmunosuprimidas y el 16.9% (n=41) de las inmunocompetentes eran nulíparas. Entre las mujeres multíparas con menos de 4 nacimientos a término, se encontraban el 61.0% (n=25) de las inmunosuprimidas y el 70.2% (n=170) de las inmunocompetentes. De las mujeres con más de 4 nacimientos a término, el 4.88% (n=2) eran inmunosuprimidas y el 5.79% (n=14) inmunocompetentes. En la cohorte total, el 17.0% (n=48) de las pacientes eran nulíparas, el 68.9% (n=195) tenían menos de 4 partos y el 5.65% (n=16) tenían más de 4 partos.

En relación con el hábito tabáquico, el 46.3% (n=19) de las inmunosuprimidas y el 57.9% (n=140) de las inmunocompetentes eran no fumadoras, mientras que el 36.6% (n=15) de las inmunosuprimidas y el 34.3% (n=83) de las inmunocompetentes eran fumadoras. En el total de la cohorte, el 56.2% (n=159) eran no fumadoras y el 34.6% (n=98) eran fumadoras.

Tabla 10. Características demográficas de las pacientes, del espécimen quirúrgico y tiempo de seguimiento según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Total n = 283	Inmunocompetentes n = 242	Inmunosuprimidas n = 41	Valor P	n
Características demográficas de las pacientes					
Edad (años)					
Media (desviación estándar)	37.8 (11.1)	37.4 (10.9)	40.3 (11.9)	0.146	283
Mediana [Q1;Q3]	36.0 [29.5;44.0]	35.5 [29.3;44.0]	37.5 [31.2;45.1]	0.160	283
Edad (Categorizada a los 35 años), n (%):				0.550	283
<35 años	133 (47.0%)	116 (47.9%)	17 (41.5%)		
35+ años	150 (53.0%)	126 (52.1%)	24 (58.5%)		
Paridad, n (%):				0.214	283
Nulípara	48 (17.0%)	41 (16.9%)	7 (17.1%)		
≤ 4 nacimientos a término	195 (68.9%)	170 (70.2%)	25 (61.0%)		
>4 nacimientos a término	16 (5.65%)	14 (5.79%)	2 (4.88%)		
Desconocido	24 (8.48%)	17 (7.02%)	7 (17.1%)		
Paridad (2), n (%):				0.110	283
Nulípara o ≤ 4 nacimientos a término	243 (85.9%)	211 (87.2%)	32 (78.0%)		
>4 nacimientos a término	16 (5.65%)	14 (5.79%)	2 (4.88%)		
Desconocido	24 (8.48%)	17 (7.02%)	7 (17.1%)		

Fumadoras, n (%):				0.128	283
No	159 (56.2%)	140 (57.9%)	19 (46.3%)		
Sí	98 (34.6%)	83 (34.3%)	15 (36.6%)		
Desconocido	26 (9.19%)	19 (7.85%)	7 (17.1%)		
Datos previos al tratamiento escisional					
Detección del VPH pre LLETZ, n (%):				0.406	283
Negativo	21 (7.42%)	20 (8.26%)	1 (2.44%)		
Positivo	174 (61.5%)	149 (61.6%)	25 (61.0%)		
Desconocido	88 (31.1%)	73 (30.2%)	15 (36.6%)		
Citología pre LLETZ, n (%):				0.102	283
ASC-US	4 (1.41%)	2 (0.83%)	2 (4.88%)		
HSIL	279 (98.6%)	240 (99.2%)	39 (95.1%)		
Características del espécimen quirúrgico					
Márgenes quirúrgicos afectados					
Estado de los márgenes, n (%):				0.19	283
Libres	151 (53.4%)	134 (55.4%)	17 (41.5%)		
Ecto+/endocervix-	50 (17.7%)	42 (17.4%)	8 (19.5%)		
Ecto -/endocervix+	27 (9.54%)	22 (9.09%)	5 (12.2%)		
Ecto+/endocervix+	9 (3.18%)	6 (2.48%)	3 (7.32%)		
Todos los márgenes	7 (2.47%)	4 (1.65%)	3 (7.32%)		
Incierto	36 (12.7%)	31 (12.8%)	5 (12.2%)		
Desconocido	2 (0.71%)	2 (0.83%)	0 (0.00%)		
Margen profundo	1 (0.35%)	1 (0.41%)	0 (0.00%)		
Estado de los márgenes (categorizada), n (%):				0.251	283
Libres	151 (53.4%)	134 (55.4%)	17 (41.5%)		
Ecto+/-, Endo+/-,All, Deep	94 (33.2%)	75 (31.0%)	19 (46.3%)		
Incierto	36 (12.7%)	31 (12.8%)	5 (12.2%)		
Desconocido	2 (0.71%)	2 (0.83%)	0 (0.00%)		
Compromiso Glandular, n (%):				0.366	283
No	15 (5.30%)	11 (4.55%)	4 (9.76%)		
Sí	92 (32.5%)	80 (33.1%)	12 (29.3%)		
Desconocido	176 (62.2%)	151 (62.4%)	25 (61.0%)		
Número de cuadrantes afectados por H-SIL					
Cuadrantes afectados, n (%):				<0.001	269
0	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (3.70%)		
1	40 (14.9%)	37 (15.3%)	3 (11.1%)		
2	55 (20.4%)	50 (20.7%)	5 (18.5%)		
3	26 (9.67%)	21 (8.68%)	5 (18.5%)		
4	67 (24.9%)	54 (22.3%)	13 (48.1%)		
Desconocido	80 (29.7%)	80 (33.1%)	0 (0.00%)		
Dimensiones y volumen de la pieza quirúrgica					
Perímetro total Media* (desviación estándar)	5.68 (1.93)	5.72 (1.97)	5.44 (1.63)	0.431	217

Perímetro total*, Mediana [Q1;Q3]	5.34 [4.71;6.28]	5.34 [4.71;6.28]	5.34 [4.40;6.28]	0.469	217
Amplitud/2 Media (desviación estándar)	1.13 (0.37)	1.13 (0.35)	1.15 (0.54)	0.875	250
Amplitud/2, Mediana [Q1;Q3]	1.05 [0.90;1.25]	1.05 [0.92;1.25]	1.00 [0.88;1.15]	0.380	250
Volumen LLETZ Carcopino**, Mediana [Q1;Q3]	1.85 [1.17;2.67]	1.88 [1.16;2.79]	1.81 [1.25;2.26]	0.724	111
Volumen LLETZ Phadnis***, Mediana [Q1;Q3]	0.59 [0.37;0.85]	0.60 [0.37;0.89]	0.58 [0.40;0.72]	0.727	111
Profundidad Media (desviación estándar)	1.09 (0.68)	1.03 (0.55)	1.40 (1.11)	0.166	127
Ampliación del canal*, n (%)	79 (27.9%)	69 (28.5%)	10 (24.4%)	0.722	283
Tipos de tratamiento					
Tipo de tratamiento, n (%):				0.462	283
Escisión tipo 1	125 (44.2%)	109 (45.0%)	16 (39.0%)		
Escisión tipo 2	96 (33.9%)	83 (34.3%)	13 (31.7%)		
Escisión tipo 3	62 (21.9%)	50 (20.7%)	12 (29.3%)		
Datos post LLETZ					
Detección del VPH post-LLETZ, n (%):				0.015	245
Negativo	137 (55.9%)	129 (58.9%)	8 (30.8%)		
Positivo	42 (17.1%)	34 (15.5%)	8 (30.8%)		
Desconocido	66 (26.9%)	56 (25.6%)	10 (38.5%)		
Primer VPH-AR post-LLETZ, n (%):				<0.001	281
Negativo	147 (52.3%)	137 (56.8%)	10 (25.0%)		
Positivo	61 (21.7%)	42 (17.4%)	19 (47.5%)		
Desconocido	73 (26.0%)	62 (25.7%)	11 (27.5%)		
Carga Viral del VPH post LLETZ					
Primer RLU VPH post-LLETZ, Mediana [Q1;Q3]	0.28 [0.18;1.47]	0.26 [0.17;0.71]	2.00 [0.38;422]	<0.001	191
Primer RLU VPH post-LLETZ (categorizada), n (%):				0.001	283
Negativo	140 (49.5%)	130 (53.7%)	10 (24.4%)		
1-100	33 (11.7%)	26 (10.7%)	7 (17.1%)		
>100	18 (6.36%)	11 (4.55%)	7 (17.1%)		
No realizado	92 (32.5%)	75 (31.0%)	17 (41.5%)		
Seguimiento					
Meses, Mediana [Q1;Q3]	27.5 [7.75;139]	30.3 [8.48;149]	11.9 [4.96;50.5]	0.001	283

VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo; RLU, unidades de luz relativas; ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado; H-SIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Los parámetros del espécimen quirúrgico están determinadas según la terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia del 2011.

Los valores en negrita indican que existen diferencias significativas entre los grupos estudiados

* Solo en pacientes inmunocompetentes

** Fórmula de Carcopino: $\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times \text{Profundidad cono total} \times \frac{\text{Altura cono total}}{2\pi} \times \frac{\text{Amplitud cono total}}{2}$

*** Fórmula de Phadnis: $\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times \frac{\text{Amplitud cono total}}{2} \times \frac{\text{Altura cono total}}{2} \times \text{Profundidad cono total}$

4.3.2. Datos de la pieza quirúrgica

4.3.2.1. Márgenes quirúrgicos afectos

Tras el procedimiento quirúrgico, en el grupo de mujeres inmunosuprimidas, el 41.5% (n=17) presentó márgenes quirúrgicos libres, mientras que el ectocérnix

estuvo comprometido en el 19.5% (n=8), el endocérnix en el 12.2% (n=5), tanto el ectocérnix como el endocérnix en el 7.32% (n=3), y todos los márgenes estuvieron afectados en el 7.32% (n=3). En el 12.2% (n=5) de los casos, el compromiso de los márgenes fue considerado dudoso. El compromiso glandular se observó en el 29.3% (n=12) de las pacientes inmunosuprimidas, no se identificó en el 9.76% (n=4), y en el 61.0% (n=25) no se pudo determinar.

En las mujeres inmunocompetentes, el 55.4% (n=134) tuvo márgenes quirúrgicos libres. El ectocérnix estuvo comprometido en el 17.4% (n=42), el endocérnix en el 9.09% (n=22), tanto el ectocérnix como el endocérnix en el 2.48% (n=6), y todos los márgenes quirúrgicos estuvieron afectados en el 1.65% (n=4). En el 12.8% (n=31) de los casos, el compromiso de los márgenes fue dudoso. El compromiso glandular se detectó en el 33.1% (n=80), no se observó en el 4.55% (n=11), y no se pudo determinar en el 62.4% (n=151).

En la cohorte total (n=283), el 53.4% (n=151) de las pacientes presentaron márgenes quirúrgicos libres, mientras que el ectocérnix estuvo comprometido en el 17.7% (n=50), el endocérnix en el 9.54% (n=27), tanto el ectocérnix como el endocérnix en el 3.18% (n=9), y todos los márgenes quirúrgicos estuvieron afectados en el 2.47% (n=7). En el 12.7% (n=36) de los casos, el compromiso de los márgenes fue dudoso. El compromiso glandular estuvo presente en el 32.5% (n=92), ausente en el 5.30% (n=15), y no se pudo determinar en el 62.2% (n=176).

4.3.2.2. Número de cuadrantes afectados por CIN 2-3

En el grupo de pacientes inmunosuprimidas, la afectación por CIN 2-3 involucró un cuadrante en el 11.1% (n=3), dos cuadrantes en el 18.5% (n=5), tres cuadrantes en el 18.5% (n=5) y cuatro cuadrantes en el 48.1% (n=13).

En las pacientes inmunocompetentes, un cuadrante estuvo afectado en el 15.3% (n=37), dos cuadrantes en el 20.7% (n=50), tres cuadrantes en el 8.68% (n=21) y cuatro cuadrantes en el 22.3% (n=54).

Se observó una diferencia significativa entre los grupos en el compromiso de tres cuadrantes (18.5% [n=5] en inmunosuprimidas frente a 8.68% [n=21] en inmunocompetentes) y cuatro cuadrantes (48.1% [n=13] en inmunosuprimidas frente a 22.3% [n=54] en inmunocompetentes) ($p<0.001$).

En el análisis global de todas las piezas quirúrgicas con cuadrantes afectados, el 14.9% (n=40) presentó compromiso de un cuadrante, el 20.4% (n=55) de dos cuadrantes, el 9.67% (n=26) de tres cuadrantes y el 24.9% (n=67) de cuatro cuadrantes.

Aunque las pacientes con cuatro cuadrantes afectados mostraron una incidencia de recurrencia del 38.1% (HR= 2.62 [0.56-12.3], p= 0.224), esta asociación no alcanzó significancia estadística en este estudio. Esto podría deberse al tamaño muestral limitado en esta subcategoría. El compromiso de múltiples cuadrantes podría ser un marcador indirecto de una mayor carga viral o de enfermedad más avanzada, factores que deben ser considerados en la planificación del tratamiento.

4.3.2.3. Dimensiones y volumen de la pieza quirúrgica del LLETZ

Dado que el volumen del cono extirpado puede influir en la recurrencia a través de la resección incompleta o excesiva, evaluamos su impacto como predictor en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes tratadas por CIN 2-3.

El volumen de las piezas quirúrgicas obtenidas tras el procedimiento LLETZ se estimó mediante mediciones de la circunferencia, grosor y longitud del cono.

La **circunferencia media** del total de las piezas quirúrgicas fue de 5.68 cm (± 5.61), con una mediana de 5.34 cm [Q1: 4.71; Q3: 6.28].

El **grosor medio** (amplitud/2) fue de 11.3 mm (± 3.7), y la mediana fue de 10.5 mm [Q1: 0.90; Q3: 1.25]. En el grupo de mujeres inmunosuprimidas, el grosor medio fue de 11.5 mm (± 5.4), con una mediana de 10.0 mm [Q1: 0.88; Q3: 1.15]. En el grupo inmunocompetente, el grosor medio fue de 11.3 mm (± 3.5), con una mediana de 10.5 mm [Q1: 0.92; Q3: 1.25]. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

La **longitud media** (profundidad) de las piezas quirúrgicas fue de 10.9 mm (± 6.8). Aunque las mujeres inmunosuprimidas presentaron una longitud media de 14 mm (± 11.1) frente a 10.3 mm (± 5.5) en las inmunocompetentes, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.166). En los casos en que se obtuvieron piezas endocervicales adicionales (Top-hat), se incluyeron estas dimensiones para recalcular la profundidad. Se realizó ampliación del canal en el 27.9% (n=79) de las pacientes, con un 24.4% (n=10) en las inmunosuprimidas y un 28.5% (n=69) en las inmunocompetentes.

Para calcular con precisión el volumen de los especímenes quirúrgicos, se utilizaron las fórmulas descritas por **Carcopino y Phadnis** (185).

- Según la fórmula de Carcopino, la **mediana del volumen extirpado** fue de 1.85 cm³ [Q1: 1.17; Q3: 2.67].
- Según la fórmula de Phadnis, la **mediana del volumen extirpado** fue de 0.59 cm³ [Q1: 0.37; Q3: 0.85]. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (0.58 cm³ [Q1: 0.40; Q3: 0.72] vs 0.60 cm³ [Q1: 0.37; Q3: 0.89], p=0.727).

4.3.2.4. Tipo de tratamiento

El tratamiento escisional más frecuente en la cohorte total fue el tipo uno, utilizado en el 44.2% (n=125) de los casos, seguido por el tipo dos en el 33.9% (n=96) y el tipo tres en el 21.9% (n=62).

De manera similar, el tratamiento tipo uno fue el más empleado tanto en mujeres inmunosuprimidas (39.0% [n=16]) como en inmunocompetentes (45.0% [n=109]), seguido del tratamiento tipo dos en las pacientes inmunosuprimidas (31.7% [n=13]) e inmunocompetentes (34.3% [n=83]) y finalmente el tipo tres (29.3% [n=12] en inmunosuprimidas y 20.7% [n=50] en inmunocompetentes).

4.3.3. Datos tras tratamiento escisional con asa diatérmica

4.3.3.1. Detección del Virus del Papiloma Humano tras tratamiento escisional con asa diatérmica

En el primer control post-LLETZ, las pacientes inmunosuprimidas mostraron una mayor positividad para VPH de alto riesgo (VPH-AR) en comparación con las inmunocompetentes, 47.5% (n=19) frente a 17.4% (n=42), con una diferencia estadísticamente significativa (p<0.001). En el grupo de pacientes inmunosuprimidas, el VPH-AR fue negativo en el 25.0% (n=10) en comparación con las inmunocompetentes, 56.8% (n=137). Estos valores reflejan mayor persistencia del VPH-AR en las pacientes inmunosuprimidas.

Mientras que en el 26.0% (n=73) de la cohorte global no se realizó la prueba para detección del VPH posterior al tratamiento.

Las pacientes inmunosuprimidas con resultado positivo en la primera determinación de VPH-AR post-LLETZ tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar

CIN 2-3 residual o recurrente en comparación con aquellas con un resultado negativo, con un HR=23.6 [IC 95%: 5.44–102] ($p<0.001$).

4.3.3.2. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano tras tratamiento escisional con asa diatérmica

Durante el seguimiento post-LLETZ, las pacientes inmunosuprimidas presentaron una mayor persistencia del VPH de alto riesgo (VPH-AR) en comparación con las inmunocompetentes. En términos de carga viral, las pacientes inmunosuprimidas también mostraron valores significativamente más elevados, con una mediana de 2.00 RLU [Q1: 0.38; Q3: 422] frente a 0.26 RLU [Q1: 0.17; Q3: 0.71] en las inmunocompetentes ($p<0.001$).

Al categorizar la carga viral inicial del VPH post-LLETZ, el 17.1% ($n=7$) de las pacientes inmunosuprimidas tuvo entre 1-100 copias virales, comparado con el 10.7% ($n=26$) de las inmunocompetentes. Asimismo, el 17.1% ($n=7$) de las inmunosuprimidas presentó más de 100 copias virales, en contraste con el 4.55% ($n=11$) de las inmunocompetentes ($p=0.001$). En el grupo de inmunosuprimidas, el 24.4% ($n=10$) tuvo un resultado negativo en la primera determinación de carga viral del VPH post-LLETZ, mientras que en el 41.5% ($n=17$) no se realizó el examen.

Las pacientes inmunosuprimidas con un resultado positivo para VPH-AR en la primera determinación post-LLETZ presentaron un riesgo 23.6 veces mayor de desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con aquellas con un resultado negativo (HR=23.6; IC 95%: 5.44–102; $p<0.001$). Además, la carga viral elevada de VPH-AR (>100 RLU) también se asoció con un mayor riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente. Las pacientes con niveles >100 RLU en la primera determinación post-LLETZ tuvieron un riesgo 30.7 veces superior de desarrollar esta condición en comparación con aquellas con niveles entre 0-100 RLU (HR=30.7; IC 95%: 11.2–84.1; $p<0.001$).

4.4. Análisis Univariante

Para el análisis univariante por inmunosupresión se utilizó el cociente de riesgo (HR). Se identificaron como variables significativas: inmunosupresión, edad categorizada, primera determinación de VPH-AR post-LLETZ, márgenes quirúrgicos afectados y primera carga viral del VPH post-LLETZ.

En el grupo de *inmunosuprimidas*, el 56.0% (n=14) de las 41 pacientes desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con el 4.55% (n=11) de las 242 pacientes inmunocompetentes (HR=10.4 [IC 95%: 4.70–23.1], $p<0.001$).

La media de *edad* en las pacientes que desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente fue de 41.9 años (± 10 años) en comparación con 37.5 años (± 11.1 años) en quienes no lo desarrollaron (HR=1.03 [IC 95%: 1.00–1.06], $p=0.096$). Aunque no se observó una diferencia significativa considerando la edad como variable continua, al categorizarla en dos grupos (menores de 35 años y mayores de 35 años), se encontró una asociación significativa. El 24% (n=6) de las 133 pacientes menores de 35 años desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 76% (n=19) de las 150 pacientes mayores de 35 años (HR=2.78 [IC 95%: 1.11–6.95], $p=0.029$).

El *tipo de tratamiento escisional* se obtuvo en 283 pacientes: el 44.2% (n=125) recibió tratamiento tipo 1, el 33.9% (n=96) tratamiento tipo 2 y el 21.9% (n=62) tratamiento tipo 3. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente según el tipo de tratamiento. Para las pacientes con tratamiento tipo 1, el 48.0% (n=12) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente. En el tipo 2, el 24.0% (n=6) lo desarrollaron (HR=0.77 [IC 95%: 0.27–2.2], $p=0.599$), y en el tipo 3, el 28.0% (n=7) lo presentaron (HR=0.56 [IC 95%: 0.11–2.84], $p=0.45$).

En cuanto a la *primera prueba positiva de VPH-AR post-LLETZ* de toda la cohorte, el 70.8% (n=17) de las 61 pacientes con resultado positivo desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 17.1% (n=44) que no lo desarrollaron (HR=23.6 [IC 95%: 5.44–102], $p<0.001$). Si categorizamos a toda la cohorte en dos grupos, observamos que el 28.0% (n=7) de las 25 pacientes con una carga viral < 100 RLU desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con el 64.3% (n=166) que no lo desarrollaron. De las pacientes con una carga viral > 100 RLU, 40.0% (n=10) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con 3.10% (n=8) que no lo desarrollaron, HR= 30.7 [11.2;84.1], $p= <0.001$.

El *volumen de la pieza quirúrgica* extirpada no mostró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente. Según la fórmula de

Carcopino, la mediana del volumen extirpado fue de 1.85 cm³ (Q1: 1.17; Q3: 2.67). En las pacientes con CIN 2-3 residual/recurrente, la mediana fue de 1.68 cm³ (Q1: 1.41; Q3: 2.21), frente a 1.87 cm³ (Q1: 1.16; Q3: 2.79) en aquellas sin recurrencia (HR=0.78 [IC 95%: 0.34-1.75], p=0.540). Según la fórmula de Phadnis, la mediana del volumen extirpado fue de 0.59 cm³ (Q1: 0.37; Q3: 0.85). En las pacientes con CIN 2-3 residual/recurrente, la mediana fue de 0.53 cm³ (Q1: 0.45; Q3: 0.70), frente a 0.59 cm³ (Q1: 0.37; Q3: 0.89) en aquellas sin recurrencia (HR=0.45 [IC 95%: 0.03-5.82], p=0.540).

Se evaluó el estado de los márgenes en 281 piezas quirúrgicas. Los márgenes estuvieron afectados en el 33.5% (n=94) de los especímenes. De las 25 pacientes con márgenes afectados post-LLETZ, el 50.0% (n=12) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con el 31.9% (n=82) que no lo desarrollaron, con un HR=3.88 [IC 95%: 1.45–10.3], p=0.007.

Al analizar los tipos de márgenes afectados, se encontró lo siguiente:

- En el 17.8% (n=50) de los especímenes, estuvo afecto el **exocérvix**; de estas pacientes, el 16.7% (n=4) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 17.9% (n=46) que no lo desarrollaron (HR=2.19 [IC 95%: 0.62–7.78], p=0.224).
- En el 9.61% (n=27) de los especímenes, estuvo afecto el **endocérvix**; en este grupo, el 20.8% (n=5) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 8.56% (n=22) que no lo desarrollaron (HR=5.97 [IC 95%: 1.82–19.6], p=0.003).
- En el 3.20% (n=9) de los especímenes, tanto el **exocérvix** como el **endocérvix** estuvieron afectados; de estas pacientes, el 8.33% (n=2) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 2.72% (n=7) que no lo desarrollaron (HR=8.78 [IC 95%: 1.77–43.6], p=0.008).

El *número de cuadrantes afectados* no mostró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ. De las 269 piezas quirúrgicas analizadas, los resultados fueron los siguientes:

- **1 cuadrante afecto:** En el 15.2% (n=41) de los especímenes, 2 pacientes (9.52%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 15.7% (n=39) que no lo desarrollaron.
- **2 cuadrantes afectados:** En el 20.4% (n=55) de los especímenes, 4 pacientes (19.0%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 20.6% (n=51) que no lo desarrollaron (HR=1.30 [IC 95%: 0.24–7.12], p=0.761).
- **3 cuadrantes afectados:** En el 9.67% (n=26) de los especímenes, 4 pacientes (19.0%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 8.87% (n=22) que no lo desarrollaron (HR=3.77 [IC 95%: 0.69–20.6], p=0.126).
- **4 cuadrantes afectados:** En el 24.9% (n=67) de los especímenes, 8 pacientes (38.1%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 23.8% (n=59) que no lo desarrollaron (HR=2.62 [IC 95%: 0.56–12.3], p=0.224).

Aunque se observó una mayor proporción de pacientes con CIN 2-3 residual/recurrente a medida que aumentaba el número de cuadrantes afectados, los resultados no alcanzaron significancia estadística en ninguna de las categorías analizadas.

La mediana de tiempo para la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente fue más corta en las pacientes inmunosuprimidas en comparación con las inmunocompetentes. En las inmunosuprimidas, la mediana fue de 7 meses (Q1: 4; Q3: 17), mientras que en las inmunocompetentes fue de 13 meses (Q1: 9; Q3: 28). El tiempo de seguimiento también mostró diferencias entre los grupos. La mediana de tiempo de seguimiento en las pacientes inmunosuprimidas fue de 12 meses (Q1: 5; Q3: 51), en comparación con 30 meses (Q1: 8; Q3: 149) en las inmunocompetentes.

4.4.1. Análisis univariante en pacientes menores de 35 años

Se realizó un análisis univariante en pacientes menores de 35 años (n=133) utilizando el cociente de riesgo (HR). Se identificaron como variables significativas: inmunosupresión y primera carga viral del VPH post-LLETZ.

Inmunodeficiencia:

En el grupo de pacientes menores de 35 años, el 83.3% (n=5) de las 17 pacientes inmunosuprimidas desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con

el 16.7% (n=1) de las 116 pacientes inmunocompetentes (HR=37.8 [IC 95%: 4.41–324], p=0.001).

Edad:

La media de edad entre las pacientes menores de 35 años que desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente fue de 31.1 años (± 3.41) frente a 28.7 años (± 3.83) en las que no lo desarrollaron. No se encontraron diferencias significativas (HR=1.22 [IC 95%: 0.94–1.59], p=0.141).

Tipo de tratamiento escisional:

Se analizaron los datos de 133 pacientes menores de 35 años:

- **Escisión tipo 1:** De las 59 pacientes, 2 (33.3%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente.
- **Escisión tipo 2:** De las 47 pacientes, 2 (33.3%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente (HR=0.91 [0.01-74.06], p=0.938).
- **Escisión tipo 3:** De las 27 pacientes, 2 (33.3%) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, p=0.999.

El tipo de tratamiento escisional no mostró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ.

Primera prueba VPH-AR positiva post-LLETZ:

En pacientes menores de 35 años, el 83.3% (n=5) de 28 pacientes con resultado positivo desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con el 18.3% (n=23) que no lo desarrollaron (HR=2329734085 [IC 95%: 0.00–.], p=0.999).

Volumen de la pieza quirúrgica:

El volumen de las piezas quirúrgicas no mostró un cociente de riesgo significativo.

- **Fórmula de Carcopino:** La mediana de volumen extirpado fue de 3.31 cm³ (Q1: 1.68; Q3: 5.66) en pacientes sin recurrencia.
- **Fórmula de Phadnis:** La mediana fue de 0.54 cm³ (Q1: 0.38; Q3: 0.83) en pacientes sin recurrencia.

Estado de los márgenes quirúrgicos:

En 131 piezas quirúrgicas analizadas, los márgenes estuvieron afectados en el 37.4% (n=49) de los especímenes. Entre las pacientes con márgenes afectados el 80.0% (n=4) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 35.7% (n=45) que no lo desarrollaron (HR=6.45 [IC 95%: 0.72–57.8], p=0.096).

- **Exocérvix afecto:** El 40.0% (n=2) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente (HR=5.81 [IC 95%: 0.53–64.1], p=0.151).
- **Endocérvix afecto:** El 20.0% (n=1) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente (HR=6.71 [IC 95%: 0.42–107], p=0.178).
- **Ambos márgenes afectados:** El 20.0% (n=1) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente (HR=13.6 [IC 95%: 0.85–219], p=0.065).

Número de cuadrantes afectados:

El número de cuadrantes afectados no mostró significancia estadística. De las 127 piezas quirúrgicas analizadas:

- **1 cuadrante afecto:** Ninguna paciente desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente.
- **2 cuadrantes afectados:** Ninguna desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente (HR=1.00 [IC 95%: 0.00–.], p=1.000).
- **3 cuadrantes afectados:** El 40.0% (n=2) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente (HR=685886056 [IC 95%: 0.00–.], p=0.999).
- **4 cuadrantes afectados:** El 40.0% (n=2) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente (HR=323644198 [IC 95%: 0.00–.], p=0.999).

Primera carga viral del VPH post-LLETZ:

La primera carga viral de VPH post LLETZ elevada (>100 RLU) estuvo significativamente asociada con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente. Ninguna paciente con una carga viral <100 RLU desarrolló recurrencia; sin embargo, el 66.7% (n=4) de las 9 pacientes con carga viral >100 RLU desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente (HR=1225544325 [IC 95%: 219660106–6837649867], p<0.001).

Mediana de tiempo para la recurrencia:

La mediana de tiempo para la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente fue de 4 meses (rango: 4–5 meses) en las pacientes inmunosuprimidas menores de 35 años, mientras que en las inmunocompetentes menores de 35 años fue de 3 meses.

Tabla 11. Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres inmunosuprimidas < 35 años. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Total N=133	No CIN 2-3 residual/ recurrente N=127	CIN 2-3 residual/ recurrente N=6	HR	Valor P	n
Inmunosupresión, n (%):						133
No	116 (87.2%)	115 (90.6%)	1 (16.7%)	Ref.	Ref.	
Si (VIH-Transplante)	17 (12.8%)	12 (9.45%)	5 (83.3%)	37.8 [4.41;324]	0.001	
Edad Media (desviación estándar)	28.8 (3.84)	28.7 (3.83)	31.1 (3.41)	1.22 [0.94;1.59]	0.141	133
Tipo de tratamiento, n (%):						133
Escisión tipo 1	59 (44.4%)	57 (44.9%)	2 (33.3%)	ref.	ref.	
Escisión tipo 2	47 (35.3%)	45 (35.4%)	2 (33.3%)	0.91 [0.01;74.06]	0.938	
Escisión tipo 3	27 (20.3%)	25 (19.7%)	2 (33.3%)	0 [0; Inf]	0.999	
Edad Media (desviación estándar)	28.8 (3.84)	28.7 (3.83)	31.1 (3.41)	1.22 [0.94;1.59]	0.141	133
Primer VPH-AR post-LLETZ, n (%):						132
Negativo	68 (51.5%)	68 (54.0%)	0 (0.00%)	Ref.	Ref.	
Positivo	28 (21.2%)	23 (18.3%)	5 (83.3%)	2329734085 [0.00;]	0.999	
No realizado	36 (27.3%)	35 (27.8%)	1 (16.7%)	337035211 [0.00;]	0.999	
Amplitud/2 Media (desviación estándar)	1.11 (0.41)	1.12 (0.42)	1.00 (0.24)	0.41 [0.01;11.5]	0.602	116
Volumen LLETZ Carcopino, Mediana [Q1;Q3]	1.71 [1.18;2.62]	1.71 [1.18;2.62]	. [;.]	. [;.]	Ref.	46
Volumen LLETZ Phadnis, Mediana [Q1;Q3]	0.54 [0.38;0.83]	0.54 [0.38;0.83]	. [;.]	. [;.]	Ref.	46
Estado de los márgenes*, n (%):						131
Libres	74 (56.5%)	73 (57.9%)	1 (20.0%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/-, Endo+/-, Todos, Profundo	49 (37.4%)	45 (35.7%)	4 (80.0%)	6.45 [0.72;57.8]	0.096	
Incierto	8 (6.11%)	8 (6.35%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;]	0.999	
Estado de los márgenes* (sin separar), n (%):						131
Libres	74 (56.5%)	73 (57.9%)	1 (20.0%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/endocervical-	27 (20.6%)	25 (19.8%)	2 (40.0%)	5.81 [0.53;64.1]	0.151	
Ecto -/endocervical+	12 (9.16%)	11 (8.73%)	1 (20.0%)	6.71 [0.42;107]	0.178	
Ecto+/endocervical+	6 (4.58%)	5 (3.97%)	1 (20.0%)	13.6 [0.85;219]	0.065	
Todos los márgenes	4 (3.05%)	4 (3.17%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;]	0.999	
Incierto	8 (6.11%)	8 (6.35%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;]	0.999	
Cuadrantes afectados, n (%):						127
0-1	13 (10.2%)	13 (10.7%)	0 (0.00%)	Ref.	Ref.	
2	23 (18.1%)	23 (18.9%)	0 (0.00%)	1.00 [0.00;]	1.000	
3	15 (11.8%)	13 (10.7%)	2 (40.0%)	685886056 [0.00;]	0.999	

4	30 (23.6%)	28 (23.0%)	2 (40.0%)	323644198 [0.00;]	0.999
Desconocido	46 (36.2%)	45 (36.9%)	1 (20.0%)	108098979 [0.00;]	0.999
Primer RLU post-LLETZ, n (%):					133
0-100	79 (59.4%)	79 (62.2%)	0 (0.00%)	Ref.	Ref.
>100	9 (6.77%)	5 (3.94%)	4 (66.7%)	1225544325 [219660106;6837649867]	<0.001
Desconocido	45 (33.8%)	43 (33.9%)	2 (33.3%)	96469739 [17290727;538231290]	<0.001

HR, cociente de riesgo; VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo; RLU, unidades de luz relativas. Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente). Los parámetros del specimen quirurgico están determinadas según la terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia del 2011. Los valores en negrita indican que existen diferencias significativas.

Tabla 12. Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres < 35 años según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Inmunocompetentes n=116	Inmunosuprimidas n=17	n
Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3), n (%)	1 (0.86%)	5 (29.4%)	133
Meses hasta la enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) , Mediana [Q1;Q3]	2.76 [2.76;2.76]	3.88 [3.55;4.96]	6
Seguimiento (meses), Mediana [Q1;Q3]	28.1 [8.17;160]	11.9 [3.88;56.6]	133

CIN, neoplasia intraepitelial cervical. Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

4.4.2. Análisis univariante en pacientes mayores de 35 años

Se realizó un análisis univariante en pacientes mayores de 35 años (n=150), identificando como variables significativas: inmunosupresión, primera determinación de VPH-AR post-LLETZ, márgenes quirúrgicos afectados y primera carga viral del VPH post-LLETZ.

Estado inmunológico

En pacientes mayores de 35 años, el 47.4% (n=9) de las 24 pacientes inmunosuprimidas desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con el 52.6% (n=10) de las 126 pacientes inmunocompetentes (HR=7.83 [IC 95%: 3.14–19.5], p<0.001).

Edad

La media de edad en pacientes que desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente fue de 45.3 años (± 8.91), en comparación con 45.9 años (± 9.05) en aquellas que no lo desarrollaron (HR=0.98 [IC 95%: 0.93–1.04], $p=0.537$). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.

Tipo de tratamiento escisional

Se analizaron los datos de 150 pacientes mayores de 35 años:

- **Escisión tipo 1:** El 52.6% ($n=10$) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 42.7% ($n=56$) que no lo desarrollaron.
- **Escisión tipo 2:** El 21.1% ($n=4$) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 34.4% ($n=45$) que no lo desarrollaron (HR=0.72 [IC 95%: 0.19-2.68], $p=0.593$).
- **Escisión tipo 3:** El 26.3% ($n=5$) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 22.9% ($n=30$) que no lo desarrollaron (HR=0.52 [IC 95%: 0.11-2.55], $p=0.387$).

El tipo de tratamiento escisional no mostró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ en pacientes mayores de 35 años.

Primera prueba VPH-AR positiva post-LLETZ

De las 149 muestras analizadas, el 66.7% ($n=12$) de las 33 pacientes con resultado positivo desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con el 11.1% ($n=2$) de las pacientes con resultado negativo (HR=19.2 [IC 95%: 4.28–86.3], $p<0.001$).

Volumen de la pieza quirúrgica

El volumen de las piezas quirúrgicas no mostró significancia estadística:

- **Fórmula de Carcopino:** La mediana de volumen extirpado fue de 1.68 cm³ (Q1: 1.41; Q3: 2.21) en pacientes con recurrencia, frente a 1.92 cm³ (Q1: 1.13; Q3: 2.91) en aquellas sin recurrencia (HR=0.71 [IC 95%: 0.31-1.63], $p=0.420$).
- **Fórmula de Phadnis:** La mediana de volumen extirpado fue de 0.53 cm³ (Q1: 0.45; Q3: 0.70) en pacientes con recurrencia, frente a 0.61 cm³ (Q1:

0.36; Q3: 0.92) en aquellas sin recurrencia (HR=0.34 [IC 95%: 0.03-4.65], p=0.420).

Estado de los márgenes quirúrgicos

En las 150 piezas quirúrgicas analizadas, los márgenes estuvieron afectados en el 30.0% (n=45) de los especímenes. Entre las pacientes con márgenes afectados, el 42.1% (n=8) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 28.2% (n=37) que no lo desarrollaron (HR=3.86 [IC 95%: 1.25–11.9], p=0.019).

- **Exocérvix afecto:** El 10.5% (n=2) desarrollaron recurrencia (HR=1.52 [IC 95%: 0.29–7.87], p=0.619).
- **Endocérvix afecto:** El 21.1% (n=4) desarrollaron recurrencia (HR=7.56 [IC 95%: 1.98–28.8], p=0.003).
- **Exocérvix y endocérvix afectados:** El 5.26% (n=1) desarrolló recurrencia (HR=9.12 [IC 95%: 1.06–78.4], p=0.044).

Número de cuadrantes afectados

El número de cuadrantes afectados no mostró significancia estadística para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente:

- **1 cuadrante:** El 12.5% (n=2) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente sin ninguna asociación significativa.
- **2 cuadrantes:** El 25.0% (n=4) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, HR=1.52 [IC 95%: 0.28–8.32], p=0.627.
- **3 cuadrantes:** El 12.5% (n=2) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, HR=2.47 [IC 95%: 0.35–17.5], p=0.367.
- **4 cuadrantes:** El 37.5% (n=6) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, HR=2.63 [IC 95%: 0.53–13.1], p=0.236.

Primera carga viral de VPH-AR post-LLETZ

La primera carga viral >100 RLU mostró una fuerte asociación con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente. Entre las pacientes con carga viral >100 RLU, el 31.6% (n=6) desarrollaron recurrencia, en comparación con el 2.29% (n=3) sin recurrencia (HR=33.1 [IC 95%: 10.0–109], p<0.001).

Tiempo para la recurrencia

La mediana del tiempo para la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente en mayores de 35 años fue de 16 meses (rango: 5–28 meses) en pacientes inmunosuprimidas, frente a 13 meses (rango: 12–28 meses) en inmunocompetentes.

Tabla 13. Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres inmunosuprimidas ≥ 35 años. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Total N=150	No CIN 2-3 residual/ recurrente N=131	CIN 2-3 residual/ recurrente N=19	HR	Valor P	n
Inmunosupresión, n (%):						150
No	126 (84.0%)	116 (88.5%)	10 (52.6%)	Ref.	Ref.	
Si(VIH-Transplante)	24 (16.0%)	15 (11.5%)	9 (47.4%)	7.83 [3.14;19.5]	<0.001	
Edad Media (desviación estándar)	45.9 (9.01)	45.9 (9.05)	45.3 (8.91)	0.98 [0.93;1.04]	0.537	150
Tipo de tratamiento, n (%):						150
Escisión tipo 1	66 (44.0%)	56 (42.7%)	10 (52.6%)	ref.	ref.	
Escisión tipo 2	49 (32.7%)	45 (34.4%)	4 (21.1%)	0.72 [0.19;2.68]	0.593	
Escisión tipo 3	35 (23.3%)	30 (22.9%)	5 (26.3%)	0.52 [0.11;2.55]	0.387	
Edad Media (desviación estándar)	45.9 (9.01)	45.9 (9.05)	45.3 (8.91)	0.98 [0.93;1.04]	0.537	150
Primer VPH-AR post-LLETZ, n (%):						149
Negative	79 (53.0%)	77 (58.8%)	2 (11.1%)	Ref.	Ref.	
Positive	33 (22.1%)	21 (16.0%)	12 (66.7%)	19.2 [4.28;86.3]	<0.001	
No realizado	37 (24.8%)	33 (25.2%)	4 (22.2%)	4.37 [0.80;23.9]	0.089	
Amplitud/2 Media (desviación estándar)	1.14 (0.33)	1.14 (0.34)	1.19 (0.29)	0.97 [0.19;5.01]	0.973	134
Volumen LLETZ Carcopino, Mediana [Q1;Q3]	1.92 [1.15;2.67]	1.92 [1.13;2.91]	1.68 [1.41;2.21]	0.71 [0.31;1.63]	0.420	65
Volumen LLETZ Phanis, Mediana [Q1;Q3]	0.61 [0.37;0.85]	0.61 [0.36;0.92]	0.53 [0.45;0.70]	0.34 [0.03;4.65]	0.420	65
Estado de los márgenes (sin separar)*, n (%):						150
Libres	77 (51.3%)	72 (55.0%)	5 (26.3%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/-, Endo+/-, Todos, Profundo	45 (30.0%)	37 (28.2%)	8 (42.1%)	3.86 [1.25;11.9]	0.019	
Incierto	28 (18.7%)	22 (16.8%)	6 (31.6%)	3.94 [1.20;12.9]	0.024	
Estado de los márgenes*, n (%):						150
Libres	77 (51.3%)	72 (55.0%)	5 (26.3%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/endocervical-	23 (15.3%)	21 (16.0%)	2 (10.5%)	1.52 [0.29;7.87]	0.619	
Ecto -/endocervical+	15 (10.0%)	11 (8.40%)	4 (21.1%)	7.56 [1.98;28.8]	0.003	
Ecto+/endocervical+	3 (2.00%)	2 (1.53%)	1 (5.26%)	9.12 [1.06;78.4]	0.044	
Todos los márgenes	3 (2.00%)	2 (1.53%)	1 (5.26%)	12.5 [1.39;113]	0.024	
Incierto	28 (18.7%)	22 (16.8%)	6 (31.6%)	3.94 [1.20;12.9]	0.024	
Margen profundo	1 (0.67%)	1 (0.76%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;]	0.998	
Cuadrantes afectos, n (%):						142
0-1	28 (19.7%)	26 (20.6%)	2 (12.5%)	Ref.	Ref.	
2	32 (22.5%)	28 (22.2%)	4 (25.0%)	1.52 [0.28;8.32]	0.627	

3	11 (7.75%)	9 (7.14%)	2 (12.5%)	2.47 [0.35;17.5]	0.367
4	37 (26.1%)	31 (24.6%)	6 (37.5%)	2.63 [0.53;13.1]	0.236
Desconocido	34 (23.9%)	32 (25.4%)	2 (12.5%)	0.83 [0.12;5.88]	0.85
Primer RLU post-LLETZ, n (%):					150
0-100	94 (62.7%)	87 (66.4%)	7 (36.8%)	Ref.	Ref.
>100	9 (6.00%)	3 (2.29%)	6 (31.6%)	33.1 [10.0;109]	<0.001
Desconocido	47 (31.3%)	41 (31.3%)	6 (31.6%)	1.79 [0.60;5.36]	0.296

HR, cociente de riesgo; VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo; RLU, unidades de luz relativas; H-SIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Los parámetros del specimen quirurgico están determinadas según la terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia del 2011.

Los valores en negrita indican que existen diferencias significativas.

Tabla 14. Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres ≥ 35 años según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Inmunocompetentes n=126	Inmunosuprimidas n=24	n
Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3), n (%)	10 (7.94%)	9 (37.5%)	150
Meses hasta la enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) , Mediana [Q1;Q3]	13.2 [11.5;28.1]	16.1 [5.26;27.5]	19
Seguimiento (meses), Mediana [Q1;Q3]	44.1 [10.5;139]	11.1 [6.12;28.9]	150

CIN, neoplasia intraepitelial cervical.

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

4.5. Análisis Multivariante

El análisis multivariante fortaleció la asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de lesiones CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ en pacientes inmunosuprimidas, excluyendo variables de confusión. Las covariables seleccionadas para el modelo de regresión de Cox fueron: estado inmunológico, primera prueba VPH-AR post-LLETZ, dimensiones y volumen de la pieza quirúrgica, y tipo de tratamiento.

El seguimiento de las pacientes abarcó un periodo máximo de 20 años (hasta diciembre de 2016), con una mediana de seguimiento general de 27.5 meses [Q1: 7.75; Q3: 139]. La mediana de seguimiento fue menor en pacientes inmunosuprimidas (11.9 meses [Q1: 4.96; Q3: 50.5]) en comparación con las inmunocompetentes (30.3 meses [Q1: 8.48; Q3: 149], $p=0.001$).

Resultados del modelo de Cox

Estado inmunológico

Las pacientes inmunosuprimidas presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ en comparación con las inmunocompetentes (HR=10.42 [IC 95%: 4.70–23.08], SE=4.23, $p<0.001$).

Primera prueba VPH-AR post-LLETZ

Una paciente inmunosuprimida con una prueba VPH-AR positiva post-LLETZ tuvo un riesgo 15 veces mayor de desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con una paciente con una prueba negativa (HR=14.85 [IC 95%: 3.32–66.55], SE=11.37, $p<0.001$).

Características de la pieza quirúrgica

- **Grosor (amplitud/2):** No fue un predictor significativo de CIN 2-3 residual/recurrente. (HR=0.85 [IC 95%: 0.26–2.79], SE=0.52, $p=0.789$).
- **Volumen (fórmula de Carcopino):** para desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ en las pacientes inmunosuprimidas durante el tiempo de seguimiento del estudio (HR= 1.13 [IC 95%: 0.93–0.211], SE=0.11, $p=1.36$).
- **Volumen (fórmula de Phadnis):** Tampoco se encontró que el volumen de la pieza quirúrgica extirpada según las fórmula de Phadnis no representó un factor de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ en las pacientes inmunosuprimidas durante el tiempo de seguimiento del estudio (HR=0.39 [IC 95%: 0.03–5.07], SE=0.51, $p=0.473$).

Tipo de tratamiento escisional

- El tratamiento tipo 1 no representó un factor de riesgo significativo en comparación con el tipo 2 para desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ (HR pooled= 0.69 [IC 95%: 0.23-2.09], $p=0.489$).

- El tratamiento tipo 1 tampoco mostró significancia en comparación con el tipo 3 para desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ (HR pooled= 0.47 [IC 95%: 0.1-2.31], p= 0.326).

El estado inmunológico y la primera prueba VPH-AR positiva post-LLETZ fueron los principales factores asociados con un mayor riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente. Las características del tratamiento escisional y de la pieza quirúrgica no mostraron asociación estadísticamente significativa. La significancia del efecto se mantuvo en todos los modelos, excepto en aquellos ajustados por volumen, donde se observó una pérdida importante de tamaño muestral.

Tabla 15. Modelo de Regresión de Cox con la edad continua para enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en pacientes inmunosuprimidas. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

Predictores	Inmunosupresión				Inmunosupresión + Primer VPH-AR post-LLETZ			
	HR	std. Error	IC	p	HR	std. Error	IC	p
Inmunosuprimidas vs Inmunocompetentes	10.42	4.23	4.70 – 23.08	<0.001	9.92	4.06	4.45 – 22.12	<0.001
Edad (años)					1.02	0.02	0.99 – 1.05	0.272
Primer VPH-AR post-LLETZ								
Positivo vs Negativo*								
Primer VPH-AR post-LLETZ								
No realizado vs Negativo*								
Amplitud/2								
Volumen Carcopino								
Volumen Phadnis								
Observaciones	283				283			
R ² Nagelkerke	0.167				0.173			
AIC	233.292				234.142			

VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo

Tabla 15. Continuación

Predictores	Inmunosupresión + Amplitud/2				Inmunosupresión + Volumen Carcopino			
	HR	std. Error	IC	p	HR	std. Error	IC	p
Inmunosuprimidas vs Inmunocompetentes	5.37	2.27	2.34 – 12.30	<0.001	7.10	3.88	2.44 – 20.70	<0.001
Edad (años)								
Primer VPH-AR post-LLETZ	14.85	11.37	3.32 – 66.55	<0.001				
Positivo vs Negativo*								
Primer VPH-AR post-LLETZ	3.61	3.04	0.69 – 18.84	0.128				

No realizado vs Negativo*		0.85	0.52	0.26 – 2.79	0.789
Amplitud/2					
Volumen Carcopino					
Volumen Phadnis					
Observaciones	281	250			
R ² Nagelkerke	0.272	0.045			
AIC	157.835	66.658			

Tabla 15. Continuación

Predictores	Inmunosupresión + Volumen Phadnis			
	HR	std. Error	IC	p
Inmunosuprimidas vs Inmunocompetentes	6.25	5.73	1.04 – 37.65	0.045
Edad (años)				
Tratamiento: Tipo 2 vs Tipo 1				
Tratamiento: Tipo 3 vs Tipo 1				
Primer VPH-AR post-LLETZ				
Positivo vs Negativo*				
Primer VPH-AR post-LLETZ				
No realizado vs Negativo*				
Amplitud/2				
Volumen Carcopino				
Volumen Phadnis	0.39	0.51	0.03 – 5.07	0.473
Observaciones	111			
R ² Nagelkerke	0.103			
AIC	42.366			

Tabla 15. Continuación

Predictores	Inmunosupresión + Tipo de tratamiento		
	HR pooled	IC	p
Inmunosuprimidas vs Inmunocompetentes	10.85	4.62-25.48	<0.001
Tratamiento: Tipo 2 vs Tipo 1	0.69	0.23-2.09	0.939
Tratamiento: Tipo 3 vs Tipo 1	0.47	0.1-2.31	0.326

4.6. Incidencia Acumulada

La incidencia acumulada estima la probabilidad o riesgo de que una paciente libre de CIN 2-3 desarrolle CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ durante el periodo de seguimiento del estudio (20 años).

Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente según el estado inmunológico

Durante un periodo de seguimiento de 192 meses (16 años), se evaluó a 41 mujeres inmunosuprimidas y 242 inmunocompetentes tratadas con LLETZ por CIN 2-3 para detectar la presencia de CIN 2-3 residual/recurrente.

Resultados por Intervalos de Tiempo

- **A los 6 meses:**
 - En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 7 casos entre 29 pacientes en riesgo y 5 censuradas, con una incidencia acumulada (IA) de **0.19** [IC 95%: 0.05–0.3].
 - En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 2 casos entre 204 pacientes en riesgo y 36 censuradas, con una IA de **0.01** [IC 95%: 0–0.02].
- **A los 12 meses:**
 - En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 8 casos entre 20 pacientes en riesgo y 13 censuradas, con una IA de **0.22** [IC 95%: 0.07–0.35].
 - En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 5 casos entre 164 pacientes en riesgo y 73 censuradas, con una IA de **0.03** [IC 95%: 0–0.05].
- **A los 36 meses:**
 - En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 13 casos entre 12 pacientes en riesgo y 16 censuradas, con una IA de **0.44** [IC 95%: 0.21–0.6].
 - En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 9 casos entre 118 pacientes en riesgo y 115 censuradas, con una IA de **0.05** [IC 95%: 0.02–0.09].
- **A los 192 meses:**

- En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 14 casos entre 2 pacientes en riesgo y 27 censuradas, con una IA de **0.49** [IC 95%: 0.25–0.66].
- En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 11 casos entre 30 pacientes en riesgo y 231 censuradas, con una IA de **0.07** [IC 95%: 0.03–0.12].

La incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ en el 50% de las pacientes inmunosuprimidas ocurrió en un periodo de **48 meses**, después del cual el riesgo se estabilizó. Por otro lado, las pacientes inmunocompetentes mostraron una incidencia acumulada significativamente menor durante todo el periodo de seguimiento.

El análisis de Log-Rank reveló que la incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ fue **estadísticamente significativa según el estado inmunológico** ($p < 0.001$)

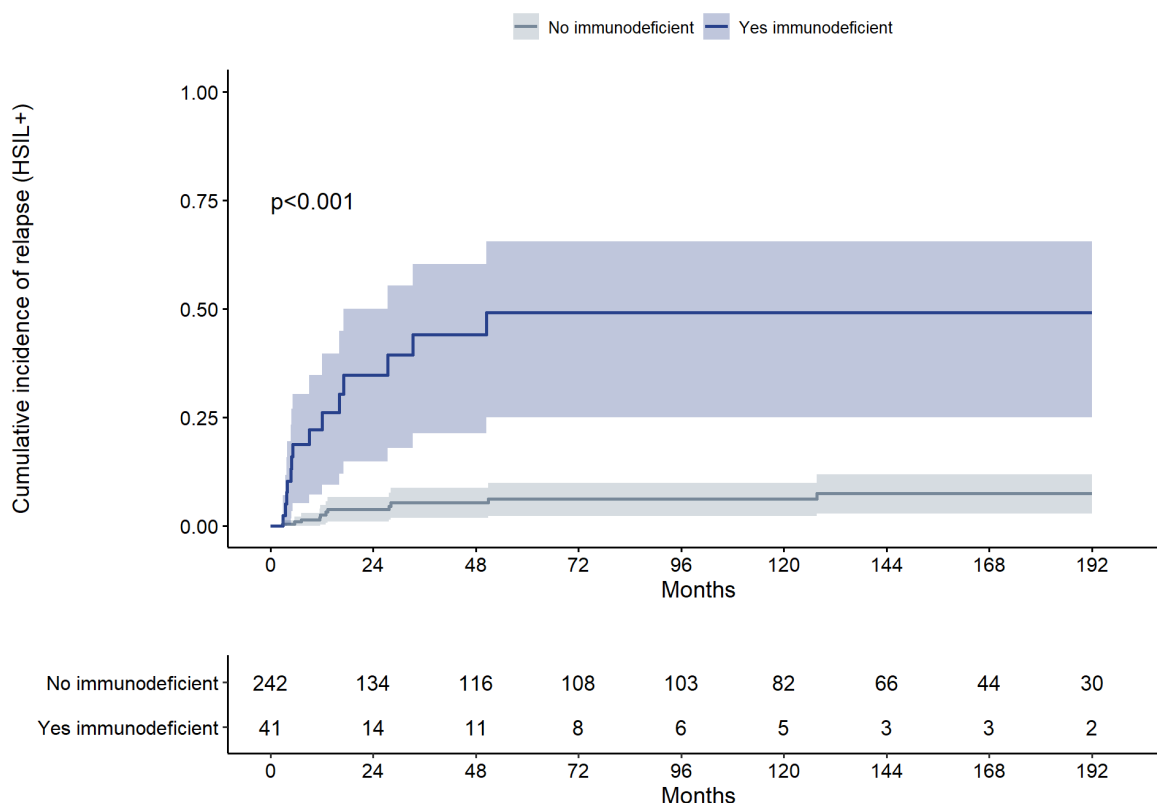
Tabla 16. Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) y tiempo de aparición según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Inmunocompetentes				Inmunosuprimidas			
	n riesgo	n evento	n censor	Inciden- cia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]	n riesgo	n evento	n censor	Inciden- cia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]
6 meses	204	2	36	0.01 [0;0.02]	29	7	5	0.19 [0.05;0.3]
12 meses	164	5	73	0.03 [0;0.05]	20	8	13	0.22 [0.07;0.35]
36 meses	118	9	115	0.05 [0.02;0.09]	12	13	16	0.44 [0.21;0.6]
192 meses	30	11	231	0.07 [0.03;0.12]	2	14	27	0.49 [0.25;0.66]

IC: intervalo de confianza.

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Figura 25. Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente de acuerdo al estado inmunológico



Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente según el estado inmunológico en mujeres menores de 35 años

Durante un periodo de seguimiento de 192 meses (16 años), se evaluó a 17 mujeres inmunosuprimidas y 116 inmunocompetentes menores de 35 años tratadas con LLETZ por CIN 2-3, para detectar la presencia de CIN 2-3 residual/recurrente.

Resultados por Intervalos de Tiempo

- **A los 6 meses:**
 - En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 4 casos entre 11 pacientes en riesgo y 2 censuradas, con una incidencia acumulada (IA) de **0.25** [IC 95%: 0–0.44].
 - En el grupo de inmunocompetentes, se registró 1 caso entre 97 pacientes en riesgo y 18 censuradas, con una IA de **0.01** [IC 95%: 0–0.03].
- **A los 12 meses:**

- En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 5 casos entre 8 pacientes en riesgo y 4 censuradas, con una IA de **0.33** [IC 95%: 0.04–0.53].
- En el grupo de inmunocompetentes, se registró 1 caso entre 76 pacientes en riesgo y 39 censuradas, con una IA de **0.01** [IC 95%: 0–0.03].
- **A los 36 meses:**
 - En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 5 casos entre 7 pacientes en riesgo y 5 censuradas, con una IA de **0.33** [IC 95%: 0.04–0.53].
 - En el grupo de inmunocompetentes, se registró 1 caso entre 54 pacientes en riesgo y 61 censuradas, con una IA de **0.01** [IC 95%: 0–0.03].
- **A los 192 meses:**
 - En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 5 casos entre 2 pacientes en riesgo y 12 censuradas, con una IA de **0.33** [IC 95%: 0.04–0.53].
 - En el grupo de inmunocompetentes, se registró 1 caso entre 18 pacientes en riesgo y 115 censuradas, con una IA de **0.01** [IC 95%: 0–0.03].

La incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en el 30% de las pacientes inmunosuprimidas menores de 35 años ocurrió en un periodo de **12 meses**, después del cual el riesgo se estabilizó. Por otro lado, las pacientes inmunocompetentes menores de 35 años mostraron una incidencia acumulada significativamente menor durante todo el periodo de seguimiento.

El análisis de Log-Rank reveló que la incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres menores de 35 años es **estadísticamente significativa según el estado inmunológico** ($p < 0.001$).

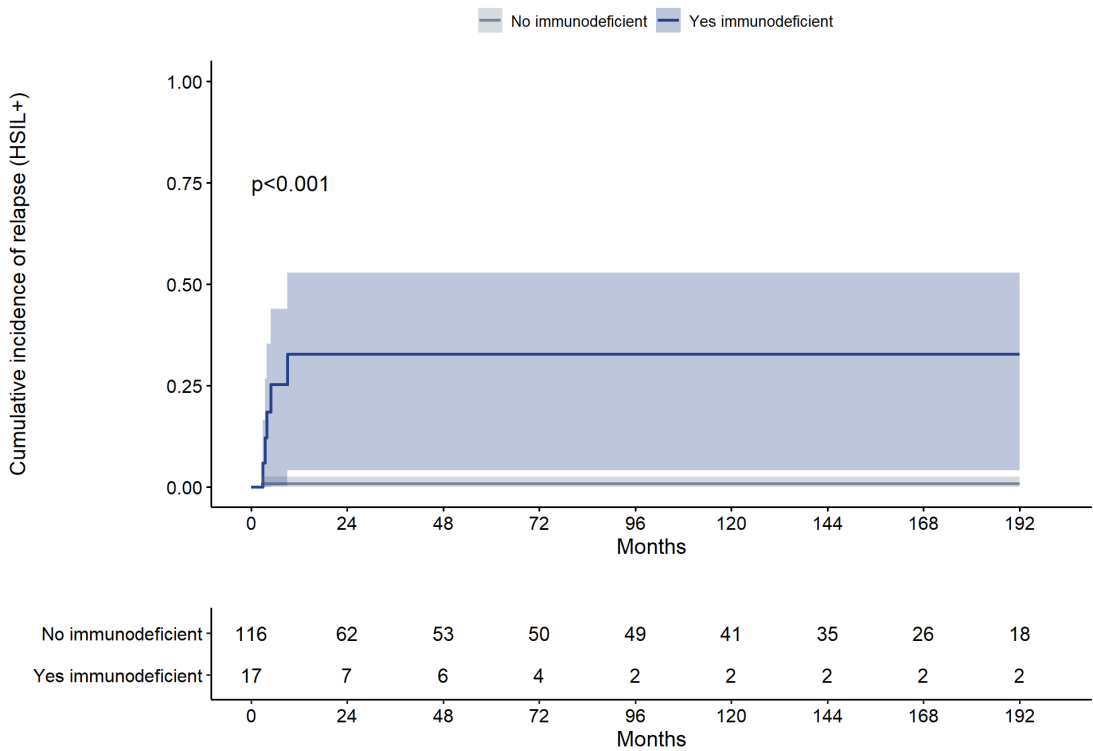
Tabla 17. Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres < 35 años y tiempo de aparición según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa

diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Inmunocompetentes				Inmunosuprimidas			
	n riesgo	n evento	n censor	Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]	n riesgo	n evento	n censor	Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]
6 meses	97	1	18	0.01 [0;0.03]	11	4	2	0.25 [0;0.44]
12 meses	76	1	39	0.01 [0;0.03]	8	5	4	0.33 [0.04;0.53]
36 meses	54	1	61	0.01 [0;0.03]	7	5	5	0.33 [0.04;0.53]
192 meses	18	1	115	0.01 [0;0.03]	2	5	12	0.33 [0.04;0.53]

IC: intervalo de confianza.
Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Figura 26. Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente de acuerdo al estado inmunológico en mujeres < 35 años



Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente según el estado inmunológico en mujeres mayores de 35 años

Durante un periodo de seguimiento de 192 meses (16 años), se evaluó a 24 mujeres inmunosuprimidas y 126 inmunocompetentes mayores de 35 años tratadas con LLETZ por CIN 2-3, para detectar la presencia de CIN 2-3 residual/recurrente.

Resultados por Intervalos de Tiempo

- **A los 6 meses:**

- En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 3 casos entre 18 pacientes en riesgo y 3 censuradas, con una incidencia acumulada (IA) de **0.14** [IC 95%: 0–0.28].
- En el grupo de inmunocompetentes, se registró 1 caso entre 107 pacientes en riesgo y 18 censuradas, con una IA de **0.01** [IC 95%: 0–0.03].

- **A los 12 meses:**

- En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 3 casos entre 12 pacientes en riesgo y 9 censuradas, con una IA de **0.14** [IC 95%: 0–0.28].
- En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 4 casos entre 88 pacientes en riesgo y 34 censuradas, con una IA de **0.04** [IC 95%: 0–0.08].

- **A los 36 meses:**

- En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 8 casos entre 5 pacientes en riesgo y 11 censuradas, con una IA de **0.56** [IC 95%: 0.18–0.77].
- En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 8 casos entre 64 pacientes en riesgo y 54 censuradas, con una IA de **0.09** [IC 95%: 0.03–0.15].

- **A los 192 meses:**

- En el grupo de inmunosuprimidas, se registraron 9 casos sin pacientes en riesgo restantes y 15 censuradas.
- En el grupo de inmunocompetentes, se registraron 10 casos entre 12 pacientes en riesgo y 116 censuradas, con una IA de **0.13** [IC 95%: 0.05–0.21].

La incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en el **70%** de las pacientes inmunosuprimidas mayores de 35 años ocurrió en un periodo de **48 meses**, después del cual el riesgo se estabilizó. En comparación, las pacientes

inmunocompetentes mayores de 35 años mostraron una incidencia acumulada significativamente menor durante todo el periodo de seguimiento.

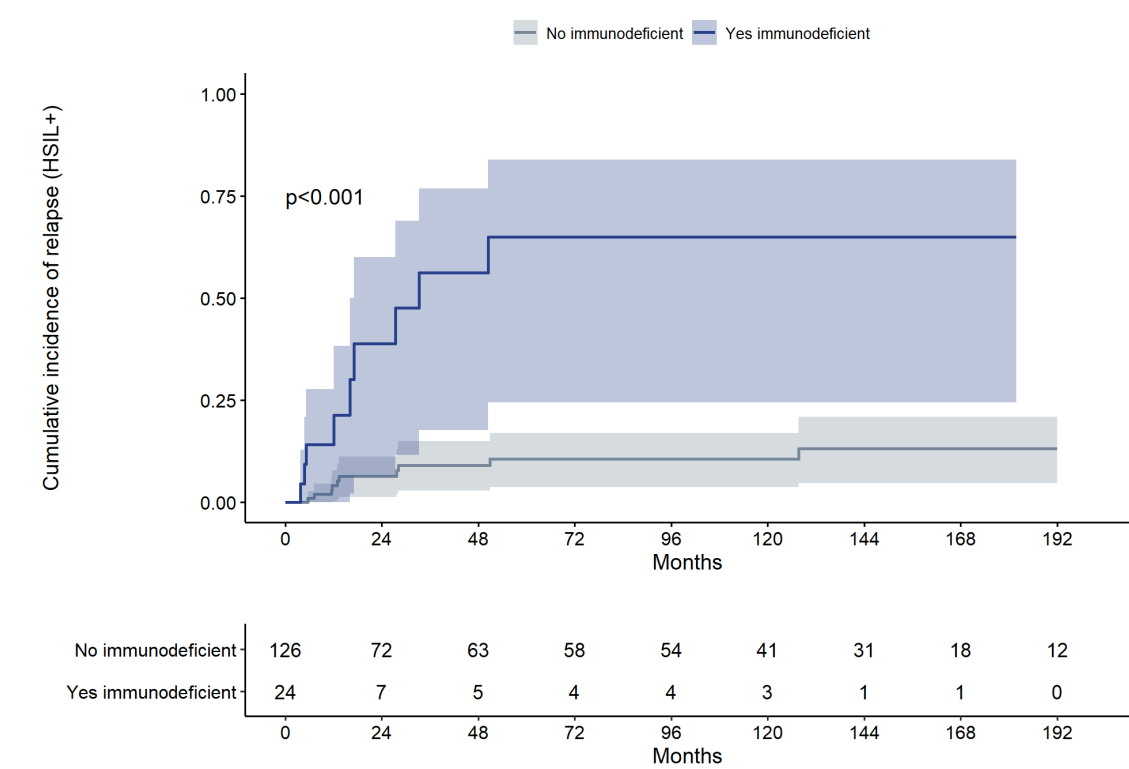
El análisis de Log-Rank indicó que la incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres mayores de 35 años fue **estadísticamente significativa según el estado inmunológico** ($p<0.001$).

Tabla 18. Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres ≥ 35 años y tiempo de aparición según el estado inmunitario. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Inmunocompetentes				Inmunosuprimidas			
	n riesgo	n evento	n censor	Inciden- cia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]	n riesgo	n evento	n censor	Inciden- cia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]
6 meses	107	1	18	0.01 [0;0.03]	18	3	3	0.14 [0;0.28]
12 meses	88	4	34	0.04 [0;0.08]	12	3	9	0.14 [0;0.28]
36 meses	64	8	54	0.09 [0.03;0.15]	5	8	11	0.56 [0.18;0.77]
192 meses	12	10	116	0.13 [0.05;0.21]	0	9	15	NA

IC: intervalo de confianza.
Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Figura 27. Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente de acuerdo al estado inmunológico en mujeres > 35 años



4.7. Cohorte de pacientes inmunosuprimidas

4.7.1. Características demográficas y clínicas de las pacientes inmunosuprimidas

El estudio incluyó un total de 41 pacientes inmunosuprimidas, con una media de edad de 40.3 años (DE ± 11.9) y una mediana de 37.5 años (RI: Q1=31.2; Q3=45.1). La distribución por grupos etarios mostró que el 41.5% de las pacientes tenía menos de 35 años y el 58.5% tenía 35 años o más.

En las 16 pacientes que recibieron el tratamiento tipo 1, la media de edad fue de 42.7 años (DE ± 13.9) y la mediana, de 39.1 años (RI: Q1=33.9; Q3=44.4). En las 13 pacientes tratadas con el tipo 2, la media de edad fue de 38.3 años (DE ± 9.88) y la mediana, de 36.3 años (RI: Q1=31.4; Q3=42.6). Finalmente, en las 12 pacientes que recibieron el tratamiento tipo 3, la media de edad fue de 39.4 años (DE ± 11.4) y la mediana, de 36.6 años (RI: Q1=30.5; Q3=48.3).

En términos de paridad, el 17.1% de las pacientes eran nulíparas (n=7), el 61.0% eran multíparas con ≤ 4 partos (n=25), y el 4.88% eran multíparas con más de 4 partos (n=2). Respecto al hábito tabáquico, el 36.6% de las pacientes eran fumadoras, mientras que el 46.3% eran no fumadoras.

Al analizar las características demográficas entre los tres grupos definidos por tipo de tratamiento escisional, no se observaron diferencias significativas. El tratamiento más frecuente fue el tipo 1, seguido de los tipos 2 y 3, sin diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad ni entre los tratamientos aplicados.

4.7.2. Datos previos al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas

4.7.2.1. Citología previo al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas

En la cohorte de mujeres inmunosuprimidas, la citología previa al tratamiento escisional mostró un diagnóstico de H-SIL en el 87.5% (n=14) de las pacientes que recibieron el tratamiento tipo 1, y en el 100% de las pacientes tratadas con los tipos 2 (n=13) y 3 (n=12).

En el análisis global, el 95.1% (n=39) de las pacientes presentaron H-SIL, mientras que el 4.88% (n=2) fueron diagnosticadas con ASC-US. Estos resultados reflejan

una alta proporción de lesiones citológicas de alto grado en esta población, lo que confirma la gravedad de las lesiones cervicales y su posible relación con el estado inmunocomprometido característico de estas pacientes.

4.7.3. Datos de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas

4.7.3.1. Márgenes quirúrgicos afectos en pacientes inmunosuprimidas

En las 41 piezas quirúrgicas analizadas, los márgenes estuvieron afectos en el 46.3% (n=19) de los especímenes y fueron libres en el 41.5% (n=17). Los márgenes comprometidos se distribuyeron de la siguiente manera:

- **Exocérvis afecto:** 19.5% (n=8).
- **Endocérvis afecto:** 12.2% (n=5).
- **Exocérvis y endocérvis afectados:** 7.32% (n=3).

El porcentaje de márgenes libres fue mayor en las pacientes tratadas con el tipo de tratamiento 3 (58.3%, n=7), en comparación con el tipo 1 (43.8%, n=7) y el tipo 2 (23.1%, n=3). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de tratamiento (p=0.173).

Distribución de márgenes quirúrgicos según el tipo de tratamiento:

- **Tipo 1:** Márgenes libres en el 43.8% (n=7), exocérvis afecto 6.25% (n=1), endocérvis afecto en el 12.5% (n=2), exo-endocérvis afecto en el 16.25% de los casos (n=1).
- **Tipo 2:** Márgenes libres en el 23.1% (n=3), exocérvis afecto en el 30.8% (n=4), endocérvis afecto en el 23.1% de los casos (n=3).
- **Tipo 3:** Márgenes libres en el 58.3% (n=7), exocérvis afecto en el 25% (n=3), exocérvis y endocérvis afectados en el 16.7% de los casos (n=2).

Afectación glandular: La afectación glandular estuvo presente en el 29.3% (n=12) de las pacientes, ausente en el 9.76% (n=4), y no fue determinado en el 61.0% (n=25). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la afectación glandular entre los tipos de tratamiento (p=0.374).

Distribución de afectación glandular por tipo de tratamiento:

- **Tipo 1:** Afectación glandular en el 18.8% (n=3).
- **Tipo 2:** Afectación glandular en el 23.1% (n=3).
- **Tipo 3:** Afectación glandular en el 50.0% (n=6).

4.7.3.2. Número de cuadrantes afectados por CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas

En la cohorte de pacientes inmunosuprimidas, la afectación de los cuadrantes por CIN 2-3 se distribuyó de la siguiente manera: el 11.1% (n=3) de las pacientes presentó afectación de un cuadrante, el 18.5% (n=5) tuvo afectación de dos cuadrantes, el 18.5% (n=5) mostró afectación en tres cuadrantes, y el 48.1% (n=13) presentó afectación de los cuatro cuadrantes. Teniendo en consideración el tipo de tratamiento escisional recibido por la pacientes inmunosuprimidas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de cuadrantes afectados entre los diferentes tipos de tratamiento escisional ($p=0.940$).

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo 1, el 9.09% (n=1) tuvo afectación de un cuadrante, el 9.09% (n=1) afectación de dos cuadrantes, el 18.2% (n=2) afectación de tres cuadrantes y el 54.5% (n=6) afectación de cuatro cuadrantes. En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo 2, el 11.1% (n=1) presentó afectación de un cuadrante, el 33.3% (n=3) afectación de dos cuadrantes, el 22.2% (n=2) afectación de tres cuadrantes y el 33.3% (n=3) afectación de cuatro cuadrantes. Por último, en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo 3, el 9.09% (n=1) tuvo afectación de un cuadrante, el 9.09% (n=1) afectación de dos cuadrantes, el 18.2% (n=2) afectación de tres cuadrantes y el 54.5% (n=6) afectación de cuatro cuadrantes.

4.7.3.3. Dimensiones y volumen de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas

Las dimensiones y el volumen de las piezas quirúrgicas post-LLETZ se analizaron en función de los diferentes tipos de tratamiento escisional.

Por tipo de tratamiento, el grosor promedio fue de 1.27 cm (DE ± 0.76) en el tipo 1, 0.98 cm (DE ± 0.16) en el tipo 2, y 1.18 cm (DE ± 0.50) en el tipo 3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en esta variable entre los diferentes tipos de tratamiento.

En cuanto a la longitud (profundidad) de las piezas quirúrgicas, la media general fue de 1.40 cm (DE ± 1.11). Por tipo de tratamiento, la longitud promedio fue de

0.64 cm (DE ± 0.16) en el tipo uno, 1.16 cm (DE ± 0.15) en el tipo dos, y 2.84 cm (DE ± 1.45) en el tipo tres. En esta variable se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de tratamiento ($p < 0.001$).

Se realizó ampliación del canal en 24.4% ($n=10$) de las pacientes. En las mujeres que recibieron tratamiento escisional tipo uno, ninguna tuvo ampliación del canal; en las que recibieron tratamiento escisional tipo dos, 15.4% ($n=2$) pacientes tuvieron ampliación del canal y de las que recibieron tratamiento escisional tipo tres, 66.7% ($n=8$) pacientes tuvieron ampliación del canal.

Hubo una diferencia significativa en la ampliación del canal entre los diferentes tipos de tratamiento escisional en la cohorte de inmunosuprimidas, $p < 0.001$.

En el análisis del volumen extirpado, según la fórmula de Carcopino, el volumen mediano total fue de 1.81 cm³ (RI: Q1=1.25; Q3=2.26). Por tipo de tratamiento, la mediana de volumen fue de 1.14 cm³ (RI: Q1=0.96; Q3=1.52) en el tipo uno, 1.93 cm³ (RI: Q1=1.81; Q3=2.26) en el tipo dos, y 5.06 cm³ (RI: Q1=3.97; Q3=6.14) en el tipo tres. Según la fórmula de Phadnis, el volumen mediano total fue de 0.58 cm³ (RI: Q1=0.40; Q3=0.72). Por tipo de tratamiento, la mediana de volumen fue de 0.36 cm³ (RI: Q1=0.31; Q3=0.48) en el tipo uno, 0.61 cm³ (RI: Q1=0.58; Q3=0.72) en el tipo dos, y 1.61 cm³ (RI: Q1=1.26; Q3=1.95) en el tipo tres. Se observaron diferencias significativas en esta variable entre los tipos de tratamiento con las dos fórmulas ($p=0.017$).

4.7.4. Datos posterior al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas

4.7.4.1. Detección del Virus del Papiloma Humano posterior al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas

En la cohorte de pacientes inmunosuprimidas evaluadas durante el primer control post-LLETZ, se observó una mayor positividad para VPH-AR en comparación con resultados negativos (47.5% [$n=19$] frente a 25.0% [$n=10$], respectivamente).

Cabe destacar que en el 27.5% ($n=11$) de las pacientes no se realizó el examen para detección de VPH-AR.

Resultados según tipo de tratamiento escisional:

- En las pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo 1, la detección del VPH-AR fue negativa en el 25.0% (n=4), positiva en el 37.5% (n=6), y no se realizó el examen en el 37.5% (n=6).
- En las pacientes tratadas con tipo 2, el VPH-AR fue negativo en el 33.3% (n=4), positivo en el 58.3% (n=7), y no se realizó el examen en el 8.33% (n=1).
- En las pacientes tratadas con tipo 3, el VPH-AR fue negativo en el 16.7% (n=2), positivo en el 50.0% (n=6), y no se realizó el examen en el 33.3% (n=4).

No se identificaron diferencias significativas en la proporción de resultados negativos, positivos o no realizados del VPH-AR según el tipo de tratamiento escisional ($p=0.453$).

4.7.4.2. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano posterior al tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas

En el análisis global de la carga viral del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) posterior al tratamiento escisional (LLETZ), el 52.3% (n=147) de las pacientes resultaron negativas para VPH-AR en el primer seguimiento. En contraste, el 21.7% (n=61) presentó una carga viral positiva. Al desglosar estos resultados según el estado de inmunosupresión, las pacientes inmunocompetentes tuvieron una mayor proporción de resultados negativos 56.8% (n=137) en comparación con las inmunosuprimidas 25.0% (n=10). Por otro lado, la carga viral positiva fue significativamente más prevalente en pacientes inmunosuprimidas 47.5% (n=19) en comparación con las inmunocompetentes 17.4% (n=42). Estos resultados reflejan una clara diferencia en la respuesta virológica post-LLETZ según el estado inmunológico ($p<0.001$).

En términos de carga viral relativa (RLU), la mediana global fue de 0.28 [RI: 0.18; 1.47]. Al analizar por subgrupos, las pacientes inmunocompetentes tuvieron una mediana de carga viral significativamente menor (0.26 [RI: 0.17; 0.71]) en comparación con las pacientes con VIH, quienes presentaron una mediana mucho más elevada (2.00 [RI: 0.38; 422]), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En el análisis de la carga viral del VPH post-LLETZ, se observaron diferencias en las medianas de carga viral según el tipo de tratamiento escisional, aunque estas no fueron estadísticamente significativas ($p=0.469$). Las pacientes tratadas con el tipo 1 presentaron una mediana de carga viral de 0.47 (RI: Q1=0.24; Q3=255), aquellas con el tipo 2 tuvieron una mediana de 1.74 (RI: Q1=0.43; Q3=335), y las pacientes tratadas con el tipo 3 presentaron una mediana más elevada de 18.2 (RI: Q1=1.48; Q3=725).

Al categorizar la carga viral en rangos específicos, se identificaron las siguientes distribuciones:

- En el grupo tratado con el tipo 1, ninguna paciente tuvo una carga viral en el rango de 1-100 copias, mientras que el 12.5% ($n=2$) presentó una carga viral superior a 100 copias.
- En el grupo tratado con el tipo 2, el 30.8% ($n=4$) de las pacientes tuvo una carga viral en el rango de 1-100 copias, y el 23.1% ($n=3$) presentó una carga viral superior a 100 copias.
- En el grupo tratado con el tipo 3, el 25.0% ($n=3$) presentó una carga viral en el rango de 1-100 copias, mientras que el 16.7% ($n=2$) mostró una carga viral superior a 100 copias.

Aunque se observaron diferencias descriptivas entre los grupos, estas no fueron estadísticamente significativas ($p=0.100$), lo que sugiere que el tipo de tratamiento escisional no influyó de manera relevante en la distribución de la carga viral en esta cohorte.

4.7.5. Seguimiento del estado inmunológico

Durante el procedimiento LLETZ, se evaluaron la carga viral del VIH y el recuento de linfocitos CD4+ en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas.

En el análisis global, la mediana de la carga viral del VIH fue de 0.00 copias/mL [RI: 0.00; 99.0], con un valor logarítmico correspondiente de 0.00 [RI: 0.00; 4.60]. Por su parte, el recuento de linfocitos CD4+ mostró una mediana global de 0.00 células/ μ L [RI: 0.00; 5.85] en términos logarítmicos, y un porcentaje logarítmico de CD4+ con una mediana de 0.00% [RI: 0.00; 2.82]. Estos parámetros reflejan un rango amplio en el estado inmunológico de las pacientes al momento del

tratamiento, con valores que varían desde indetectables hasta niveles elevados en algunos casos.

En cuanto a la carga viral del VIH, las pacientes tratadas con el tipo 1 presentaron niveles indetectables. Por otro lado, las pacientes tratadas con el tipo 2 tuvieron una mediana de carga viral de 99.0 copias/mL (RI: Q1=0.00; Q3=4039). Las pacientes tratadas con el tipo 3 tuvieron una mediana de carga viral de 49.5 copias/mL (RI: Q1=0.00; Q3= 99.0). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según la carga viral del VIH ($p=0.020$), lo que sugiere que el tipo de tratamiento podría estar relacionado con los niveles virales en esta cohorte.

Respecto al recuento de linfocitos CD4+, las pacientes tratadas con el tipo 1 presentaron una mediana de 0.00 células/ μ L (RI: Q1=0.00; Q3=0.00), las pacientes tratadas con el tipo 2 presentaron una mediana de 3.21 células/ μ L (RI: Q1=0.00; Q3= 5.75). En el grupo tratado con el tipo 3, la mediana fue de 0.00 células/ μ L (RI: Q1=0.00; Q3=6.18). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el recuento de linfocitos CD4+ ($p=0.141$).

Tabla 19. Características de las pacientes inmunosuprimidas, del espécimen quirúrgico y seguimiento según el tipo de tratamiento escisional. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Total <i>n</i> =41	Tipo 1 <i>n</i> =16	Tipo 2 <i>n</i> =13	Tipo 3 <i>n</i> =12	Valor P	N
Características de las pacientes						
Edad (años) Media (desviación estándar)	40.3 (11.9)	42.7 (13.9)	38.3 (9.88)	39.4 (11.4)	0.595	41
Edad (años), Mediana [Q1;Q3]	37.5 [31.2;45.1]	39.1 [33.9;44.4]	36.3 [31.4;42.6]	36.6 [30.5;48.3]	0.731	41
Edad (Categorizada a los 35 years), n (%):					0.572	41
<35	17 (41.5%)	5 (31.2%)	6 (46.2%)	6 (50.0%)		
35+	24 (58.5%)	11 (68.8%)	7 (53.8%)	6 (50.0%)		
Paridad, n (%):					0.053	41
Nulípara	7 (17.1%)	0 (0.00%)	5 (38.5%)	2 (16.7%)		
≤ 4 nacimientos a término	25 (61.0%)	12 (75.0%)	5 (38.5%)	8 (66.7%)		
>4 nacimientos a término	2 (4.88%)	0 (0.00%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)		
Desconocido	7 (17.1%)	4 (25.0%)	2 (15.4%)	1 (8.33%)		
Paridad (2), n (%):					0.649	41
Nulípara o ≤ 4 nacimientos a término	32 (78.0%)	12 (75.0%)	10 (76.9%)	10 (83.3%)		
>4 nacimientos a término	2 (4.88%)	0 (0.00%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)		

Desconocido	7 (17.1%)	4 (25.0%)	2 (15.4%)	1 (8.33%)		
Fumadoras, n (%):					0.903	41
No	19 (46.3%)	7 (43.8%)	6 (46.2%)	6 (50.0%)		
Sí	15 (36.6%)	5 (31.2%)	5 (38.5%)	5 (41.7%)		
Desconocido	7 (17.1%)	4 (25.0%)	2 (15.4%)	1 (8.33%)		
Resultados de VPH y citología						
VPH previo, n (%):					0.100	41
Negativo	1 (2.44%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
Positivo	25 (61.0%)	9 (56.2%)	11 (84.6%)	5 (41.7%)		
Desconocido	15 (36.6%)	6 (37.5%)	2 (15.4%)	7 (58.3%)		
VPH post, n (%):					0.197	26
Negativo	8 (30.8%)	3 (33.3%)	4 (50.0%)	1 (11.1%)		
Positivo	8 (30.8%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)		
No realizado	10 (38.5%)	5 (55.6%)	1 (12.5%)	4 (44.4%)		
Primer VPH-AR post-LLETZ, n (%):					0.453	40
Negativo	10 (25.0%)	4 (25.0%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)		
Positivo	19 (47.5%)	6 (37.5%)	7 (58.3%)	6 (50.0%)		
No realizado	11 (27.5%)	6 (37.5%)	1 (8.33%)	4 (33.3%)		
Primer RLU VPH post-LLETZ, Mediana [Q1;Q3]	2.00 [0.38;422]	0.47 [0.24;255]	1.74 [0.43;335]	18.2 [1.48;725]	0.469	24
Primer RLU VPH post-LLETZ categorizada, n (%):					0.100	41
Negativo	10 (24.4%)	4 (25.0%)	4 (30.8%)	2 (16.7%)		
1-100	7 (17.1%)	0 (0.00%)	4 (30.8%)	3 (25.0%)		
>100	7 (17.1%)	2 (12.5%)	3 (23.1%)	2 (16.7%)		
No realizado	17 (41.5%)	10 (62.5%)	2 (15.4%)	5 (41.7%)		
Histología, n (%):					0.322	41
ASC-US	2 (4.88%)	2 (12.5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
HSIL	39 (95.1%)	14 (87.5%)	13 (100%)	12 (100%)		
Características del espécimen quirúrgico						
Estado de los márgenes, n (%):					0.173	41
Libres	17 (41.5%)	7 (43.8%)	3 (23.1%)	7 (58.3%)		
Ecto+/endocervical-	8 (19.5%)	1 (6.25%)	4 (30.8%)	3 (25.0%)		
Ecto-/endocervical+	5 (12.2%)	2 (12.5%)	3 (23.1%)	0 (0.00%)		
Ecto+/endocervical+	3 (7.32%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	2 (16.7%)		
Todos los márgenes	3 (7.32%)	2 (12.5%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)		
Incierto	5 (12.2%)	3 (18.8%)	2 (15.4%)	0 (0.00%)		
Estado de los márgenes (categorizada), n (%):					0.299	41
Libres	17 (41.5%)	7 (43.8%)	3 (23.1%)	7 (58.3%)		
Ecto+/-, Endo+/-, Todos, Profundo	19 (46.3%)	6 (37.5%)	8 (61.5%)	5 (41.7%)		
Dudoso	5 (12.2%)	3 (18.8%)	2 (15.4%)	0 (0.00%)		
Compromiso Glandular, n (%):					0.374	41
No	4 (9.76%)	2 (12.5%)	2 (15.4%)	0 (0.00%)		
Sí	12 (29.3%)	3 (18.8%)	3 (23.1%)	6 (50.0%)		

Desconocido	25 (61.0%)	11 (68.8%)	8 (61.5%)	6 (50.0%)		
Cuadrantes afectos, n (%):					0.940	27
0	1 (3.70%)	1 (9.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)		
1	3 (11.1%)	1 (9.09%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)		
2	5 (18.5%)	1 (9.09%)	3 (33.3%)	1 (14.3%)		
3	5 (18.5%)	2 (18.2%)	2 (22.2%)	1 (14.3%)		
4	13 (48.1%)	6 (54.5%)	3 (33.3%)	4 (57.1%)		
Perímetro total*, Media (desviación estándar)	5.44 (1.63)	4.63 (1.23)	6.09 (1.82)	5.42 (1.54)	0.169	26
Perímetro total*, Mediana [Q1;Q3]	5.34 [4.40;6.28]	4.71 [3.69;5.50]	5.50 [5.11;6.28]	5.50 [4.01;6.36]	0.182	26
Amplitud/2 Media (desviación estándar)	1.15 (0.54)	1.27 (0.76)	0.98 (0.16)	1.18 (0.50)	0.556	23
Amplitud/2, Mediana [Q1;Q3]	1.00 [0.88;1.15]	1.05 [0.90;1.20]	1.00 [0.88;1.06]	1.07 [0.89;1.15]	0.651	23
Volumen LLETZ Carcopino, n (%)	1.81 [1.25;2.26]	1.14 [0.96;1.52]	1.93 [1.81;2.26]	5.06 [3.97;6.14]	0.017	13
Volumen LLETZ Phadnis, Mediana [Q1;Q3]	0.58 [0.40;0.72]	0.36 [0.31;0.48]	0.61 [0.58;0.72]	1.61 [1.26;1.95]	0.017	13
Profundidad Media (desviación estándar)	1.40 (1.11)	0.64 (0.16)	1.16 (0.15)	2.84 (1.45)	<0.001	20
Ampliación del canal*, n (%)	10 (24.4%)	0 (0.00%)	2 (15.4%)	8 (66.7%)	<0.001	41
Seguimiento						
LOG(Carga viral al LLETZ), Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;4.60]	0.00 [0.00;0.00]	4.60 [0.00;8.30]	2.30 [0.00;4.60]	0.020	41
Viral load at LLETZ, Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;99.0]	0.00 [0.00;0.00]	99.0 [0.00;4039]	49.5 [0.00;99.0]	0.020	41
LOG(CD4 al LLETZ), Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;5.85]	0.00 [0.00;0.00]	3.21 [0.00;5.75]	0.00 [0.00;6.18]	0.141	39
LOG(CD4 (%) al LLETZ), Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;2.82]	0.00 [0.00;0.00]	1.96 [0.00;2.88]	1.32 [0.00;3.33]	0.078	40
Seguimiento (meses), Mediana [Q1;Q3]	11.9 [4.96;50.5]	11.0 [6.12;26.1]	7.26 [3.88;72.1]	21.8 [7.06;53.8]	0.655	41

VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo; RLU, unidades de luz relativas; ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado; H-SIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Los parámetros del espécimen quirúrgico están determinadas según la terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia del 2011.

Los valores en negrita indican que existen diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Tiempo de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente en la cohorte de inmunosuprimidas según el tipo de tratamiento escisional

La tasa de persistencia/recurrencia en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas fue 37.5% (n=6) para las que recibieron tratamiento escisional tipo uno, 1 (8.33%) de 23.1% (n=3) para las que recibieron tratamiento escisional tipo dos y 33.3% (n=4) para las que recibieron tratamiento escisional tipo tres.

La mediana de tiempo para la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente en las pacientes inmunosuprimidas con tratamiento escisional tipo uno fue 9 meses (Q₁ 5.26; Q₃ 12.2) vs 5 meses (Q₁ 4.29; Q₃ 8.00) para las pacientes inmunocompetentes

con tratamiento escisional tipo dos vs 16 meses (Q₁ 3.88; Q₃ 27.5) para las pacientes inmunosuprimidas con tratamiento escisional tipo 3.

La mediana de seguimiento fue 11.0 [6.12;26.1] meses para las pacientes inmunosuprimidas que recibieron tratamiento escisional tipo uno; 7.26 [3.88;72.1] meses para las pacientes inmunosuprimidas que recibieron tratamiento escisional tipo dos y 21.8 [7.06;53.8] para las que recibieron tratamiento tipo tres.

Tabla 20. Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) y tiempo de aparición según el tipo de tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 1 n=16	Tipo 2 n=13	Tipo 3 n=12	N
Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3), n (%)	5 (31.2%)	4 (30.8%)	5 (41.7%)	41
Meses hasta la enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) , Mediana [Q1;Q3]	9.10 [5.26;12.2]	4.85 [4.29;8.00]	16.1 [3.88;27.5]	14
Seguimiento (meses), Mediana [Q1;Q3]	11.0 [6.12;26.1]	7.26 [3.88;72.1]	21.8 [7.06;53.8]	41

CIN: lesión intraepitelial cervical.

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ en la cohorte de inmunosuprimidas según el tipo de tratamiento escisional

Durante un período de 144 meses (12 años) se siguió a 6 pacientes inmunosuprimidas posterior a recibir tratamiento escisional tipo uno con asa diatérmica por CIN 2-3, 12 pacientes inmunosuprimidas con tratamiento escisional tipo dos y 7 pacientes inmunosuprimidas con tratamiento escisional tipo tres, con el objetivo de detectar la presencia de CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ.

A los 6 meses se registró 2 casos de 12 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo uno con 2 paciente censuradas IA= 0.14 [IC 95% 0-0.3] vs 3 caso registrado de 7 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo dos con 3 pacientes censuradas IA= 0.28 [IC 95% 0-0.51] vs 2 casos registrado de 10 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo tres sin ninguna paciente censurada IA= 0.17 [IC 95% 0-0.35].

A los 12 meses se registró 3 casos de 7 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo uno con 6 pacientes censuradas $IA = 0.22$ [IC 95% 0 - 0.41] vs 3 casos registrados de 6 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo dos con 4 pacientes censuradas $IA = 0.28$ [IC 95% 0 - 0.51] vs 2 casos registrado de 7 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo tres con 3 pacientes censurada $IA = 0.17$ [IC 95% 0 - 0.35].

A los 36 meses se registraron 4 casos de 4 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo uno con 8 pacientes censuradas $IA = 0.33$ [IC 95% 0- 0.56] vs 4 casos registrados de 4 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo dos con 5 pacientes censuradas $IA = 0.43$ [IC 95% 0 - 0.68] vs 4 casos registrado de 5 pacientes en riesgo que recibieron el tratamiento escisional tipo tres con 3 pacientes censuradas $IA = 0.52$ [IC 95% 0.05 - 0.76].

La incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en el 50% de las pacientes inmunosuprimidas que recibieron el tratamiento escisional tipo uno ocurrió en un período de 48 meses aproximadamente, posterior a los cual el riesgo se mantuvo estable.

La incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en el 40% de las pacientes inmunosuprimidas que recibieron el tratamiento escisional tipo dos ocurrió en un período de 24 meses aproximadamente, posterior a los cual el riesgo se mantuvo estable.

La incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en el 50% de las pacientes inmunosuprimidas que recibieron el tratamiento escisional tipo tres ocurrió en un período de 36 meses aproximadamente, posterior a los cual el riesgo se mantuvo estable.

La prueba Log-Rank demostró que la incidencia acumulada de recurrencia para CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres inmunosuprimidas no fue estadísticamente significativa según el tipo de tratamiento escisional ($p = 0.843$).

Tabla 21. Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente (HSIL+) y tiempo de aparición según el tipo de tratamiento escisional en mujeres inmunosuprimidas. Pacientes tratadas con escisión de la zona de

transición con asa diatérmica (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 1				Tipo 2				Tipo 3			
	n riesgo	n evento	n censor	Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]	n riesgo	n evento	n censor	Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]	n riesgo	n evento	n censor	Incidencia acumulada de enfermedad residual/recurrente IC[95%]
6 meses	12	2	2	0.14 [0;0.3]	7	3	3	0.28 [0;0.51]	10	2	0	0.17 [0;0.35]
12 meses	7	3	6	0.22 [0;0.41]	6	3	4	0.28 [0;0.51]	7	2	3	0.17 [0;0.35]
36 meses	4	4	8	0.33 [0;0.56]	4	4	5	0.43 [0;0.68]	4	5	3	0.52 [0.05;0.76]

IC: intervalo de confianza.

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN 2-3 post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Figura 28. Incidencia acumulada de CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres inmunosuprimidas de acuerdo al tipo de tratamiento escisional

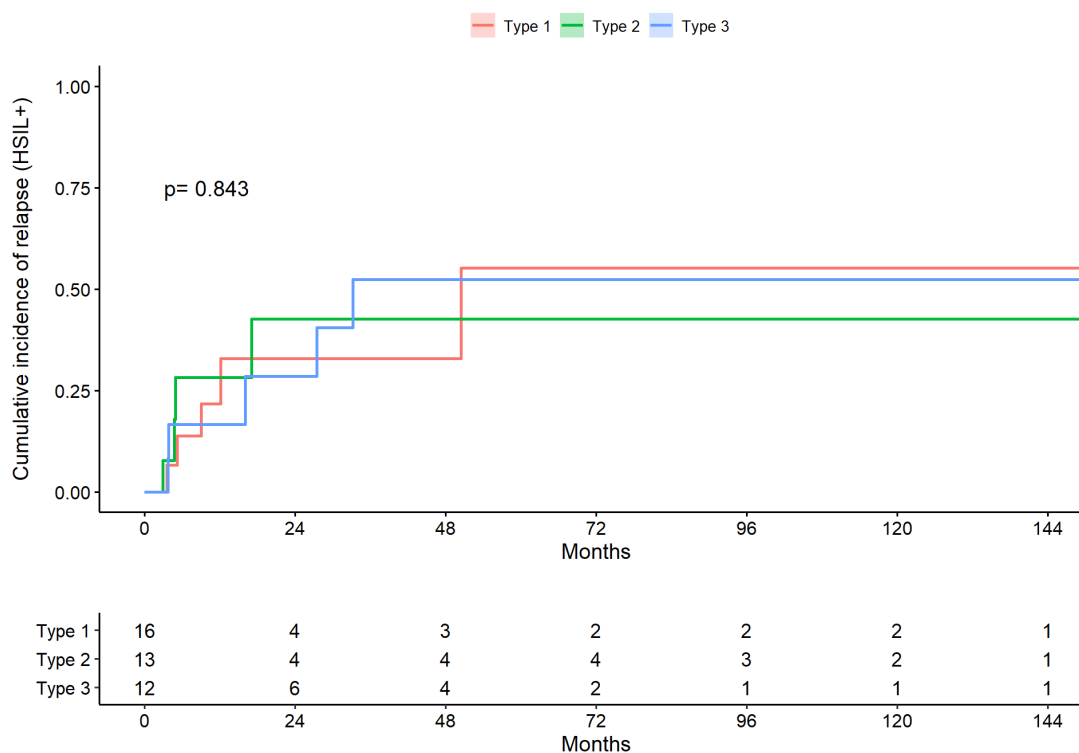


Tabla 22. Análisis Univariante: Enfermedad residual/recurrente (CIN 2-3) en mujeres inmunosuprimidas de acuerdo al tipo de tratamiento. Pacientes tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Total n=41	No CIN 2-3 residual/ recurrente n=27	CIN 2-3 residual/ recurrente n=14	HR	Valor P	N
Tipo de tratamiento, n (%):						41
Escisión tipo 1, n (%)	16 (39.0%)	11 (40.7%)	5 (35.7%)	ref.	ref.	
Escisión tipo 2, n (%)	13 (31.7%)	9 (33.3%)	4 (28.6%)	0.53 [0.06;4.52]	0.489	

Escisión tipo 3, n (%)	12 (29.3%)	7 (25.9%)	5 (35.7%)	0.72 [0.13;4.11]	0.675	
Edad Media (desviación estándar)	40.3 (11.9)	40.5 (12.7)	40.0 (10.6)	1.00 [0.95;1.04]	0.857	41
Edad categorizada, n (%):						41
<35	17 (41.5%)	12 (44.4%)	5 (35.7%)	Ref.	Ref.	
35+	24 (58.5%)	15 (55.6%)	9 (64.3%)	1.40 [0.47;4.21]	0.549	
Primer hrHPV post-LLETZ, n (%):						40
Negativo	10 (25.0%)	9 (33.3%)	1 (7.69%)	Ref.	Ref.	
Positivo	19 (47.5%)	9 (33.3%)	10 (76.9%)	6.20 [0.79;48.6]	0.082	
No se realizó	11 (27.5%)	9 (33.3%)	2 (15.4%)	1.52 [0.14;16.9]	0.733	
Amplitud/2 Media (desviación estándar)	1.15 (0.54)	1.21 (0.59)	0.92 (0.21)	0.03 [0.00;9.46]	0.239	23
Volumen LLETZ Carcopino, n (%)	1.81 [1.25;2.26]	1.84 [1.43;2.39]	1.22 [1.12;1.32]	0.26 [0.02;3.40]	0.305	13
Volumen LLETZ Phadnis, Mediana [Q1;Q3]	0.58 [0.40;0.72]	0.59 [0.46;0.76]	0.39 [0.36;0.42]	0.01 [0.00;46.9]	0.305	13
LOG(Viral load at LLETZ), Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;4.60]	0.00 [0.00;4.60]	0.00 [0.00;4.60]	1.07 [0.93;1.22]	0.361	41
Viral load at LLETZ, Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;99.0]	0.00 [0.00;99.0]	0.00 [0.00;99.0]	1.00 [1.00;1.00]	0.018	41
LOG(CD4 at LLETZ), Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;5.85]	0.00 [0.00;5.86]	0.00 [0.00;3.33]	0.95 [0.78;1.15]	0.575	39
LOG(CD4 (%) at LLETZ), Mediana [Q1;Q3]	0.00 [0.00;2.82]	0.00 [0.00;2.89]	0.00 [0.00;2.48]	0.93 [0.66;1.32]	0.695	40
Estado de los márgenes*, n (%):						41
Libres	17 (41.5%)	12 (44.4%)	5 (35.7%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/-, Endo+/-, Todos, Profundo	19 (46.3%)	10 (37.0%)	9 (64.3%)	2.90 [0.95;8.88]	0.062	
Inciertos	5 (12.2%)	5 (18.5%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;.]	0.999	
Estado de los márgenes* (sin separar), n (%):						41
Libres	17 (41.5%)	12 (44.4%)	5 (35.7%)	Ref.	Ref.	
Ecto+/endocervical-	8 (19.5%)	5 (18.5%)	3 (21.4%)	1.72 [0.41;7.25]	0.457	
Ecto -/endocervical+	5 (12.2%)	2 (7.41%)	3 (21.4%)	6.06 [1.27;28.9]	0.024	
Ecto+/endocervical+	3 (7.32%)	1 (3.70%)	2 (14.3%)	14.0 [2.11;92.4]	0.006	
Todos los márgenes	3 (7.32%)	2 (7.41%)	1 (7.14%)	2.10 [0.23;19.4]	0.514	
Inciertos	5 (12.2%)	5 (18.5%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;.]	0.998	
Cuadrantes afectados, n (%):						27
0-1	4 (14.8%)	4 (23.5%)	0 (0.00%)	Ref.	Ref.	
2	5 (18.5%)	4 (23.5%)	1 (10.0%)	114245421 [0.00;.]	0.999	
3	5 (18.5%)	2 (11.8%)	3 (30.0%)	728679448 [0.00;.]	0.999	
4	13 (48.1%)	7 (41.2%)	6 (60.0%)	325950572 [0.00;.]	0.999	
Primer RLU post-LLETZ, n (%):						41
0-100	17 (41.5%)	13 (48.1%)	4 (28.6%)	Ref.	Ref.	
>100	7 (17.1%)	2 (7.41%)	5 (35.7%)	5.54 [1.45;21.1]	0.012	
Desconocido	17 (41.5%)	12 (44.4%)	5 (35.7%)	1.12 [0.30;4.20]	0.862	

HR, cociente de riesgo; VPH-AR, virus del papilloma humano de alto riesgo; RLU, unidades de luz relativas; LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

Enfermedad residual/recurrente: Lesiones preneoplásicas CIN I post tratamiento escisional con LLETZ que aparecen antes de 1 año de seguimiento (residual) o después de 1 año de seguimiento (recurrente).

Los parámetros del specimen quirurgico están determinadas según la terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia del 2011.

Los valores en negrita indican que existen diferencias significativas.

5. DISCUSION

Las mujeres inmunosuprimidas, incluidas aquellas con VIH, presentan un riesgo elevado de desarrollar cáncer de cuello uterino, con una tasa seis veces superior a la población general (RR=6.07) (203), debido a la interacción entre el VPH y la inmunosupresión, que favorece la persistencia y progresión de las lesiones preneoplásicas (204). Asimismo, según Moscicki et al. (2019), las mujeres con trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre hematopoyéticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con inmunosupresores tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cérvix en comparación con la población general (118). Es fundamental realizar una detección temprana y un tratamiento adecuado, dado el alto riesgo de recurrencia y progresión de estas lesiones en este grupo de pacientes (205–207).

El manejo de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas es un área de creciente interés debido a los desafíos específicos que presentan en términos de recurrencia y progresión de la enfermedad. Las pacientes con VIH, al igual que otras inmunosuprimidas, presentan una mayor susceptibilidad a la persistencia de las lesiones preneoplásicas, lo que complica el tratamiento y el seguimiento a largo plazo.

El presente estudio busca establecer la proporción de lesiones CIN 2-3 recurrentes en pacientes inmunosuprimidas (n=41) en comparación con las inmunocompetentes (n=242), siguiendo a ambas cohortes durante un periodo de 20 años y considerando diversos factores clínicos, histopatológicos y analíticos. El estudio incluyó un total de 41 pacientes inmunosuprimidas, de las cuales 22 eran mujeres VIH positivas y 19 habían recibido un trasplante de órganos o eran inmunosuprimidas por otra causa. El seguimiento abarcó un periodo desde enero de 1996 hasta diciembre de 2016, durante el cual se realizaron evaluaciones periódicas en el servicio de Ginecología del Hospital de Bellvitge. Las pacientes provenían de centros de atención primaria de ginecología (ASSIR – Atención de la Salud Sexual y Reproductiva) o de otros hospitales dentro del área de referencia,

en la ciudad de Barcelona, España. Durante este tiempo, se perdieron 9 casos por seguimiento incompleto y 4 pacientes fallecieron durante el seguimiento.

Finalmente, 34.1% (n=14) desarrollaron CIN 2-3 residual o recurrente en la cohorte de inmunosuprimidas en comparación con el 5.4% (n=13) de las pacientes inmunocompetentes.

Aunque en la población inmunocompetente se ha avanzado en la identificación de factores predictivos de recurrencia, persiste un debate sobre la aplicabilidad de estos factores en mujeres inmunosuprimidas. La evidencia actual señala que el tratamiento de pacientes inmunosuprimidas con CIN 2-3 plantea desafíos específicos que no siempre se solucionan con las recomendaciones estándar. Estudios recientes sugieren que el manejo y seguimiento de pacientes inmunosuprimidas deben adaptarse, en función del riesgo de recurrencia y el impacto de su estado inmunológico.

Además, es esencial considerar que el tratamiento de pacientes inmunosuprimidas con CIN 2-3 puede ser más específico para estas pacientes. Actualmente, tanto las guías del NIH de Los Estados Unidos (2024) (208), Cancer Council Australia (2022) (134), AEPCC (2022) (76), ASCCP (2019) (14) y European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (2008) (209) sugieren que la enfermedad de alto grado en mujeres VIH+ debe ser tratada según las guías para pacientes inmunocompetentes. No obstante, Gilles et al. (2021) sugiere que el tipo de tratamiento (escisional o ablativo) debe ser distinto considerando la alta tasa de fracaso del tratamiento, el estado inmunológico y el futuro obstétrico de las pacientes (210). Quedan por conocer algunos aspectos relevantes, si es necesario reconfigurar el tratamiento y seguimiento de las pacientes inmunosuprimidas, fundamentándose en factores clínicos, histopatológicos, moleculares e inmunológicos.

A continuación, se evaluará la frecuencia de CIN 2-3 residual/recurrente en nuestra serie, así como el tiempo de aparición y los factores de riesgo vinculados con la recurrencia, haciendo un análisis comparativo entre pacientes inmunosuprimidas y las pacientes inmunocompetentes. Este análisis se estructurará en diversos

apartados, que incluyen la frecuencia de las lesiones CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica en ambos grupos de pacientes, así como el tiempo de aparición de dichas lesiones en cada uno de los grupos. Estimar el tiempo de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidas permitirá la formulación de nuevas políticas de seguimiento (*Test of Cure*), así como la determinación de las pruebas que deben ser realizadas en pacientes inmunosuprimidas (Carga Viral de VPH, Carga Viral de VIH, Contaje de linfocitos CD4+).

Asimismo, se abordarán los factores de riesgo para la recurrencia de CIN 2-3, desglosando los aspectos clínicos, patológicos, moleculares e inmunológicos que podrían influir en la evolución de las pacientes. En el ámbito clínico, se evaluará la edad de las pacientes tanto inmunosuprimidas como inmunocompetentes.

En cuanto a los factores histopatológicos, se analizarán las características de la pieza quirúrgica, los márgenes quirúrgicos y el número de cuadrantes afectados por lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en ambos grupos, con especial atención a las diferencias en pacientes menores y mayores de 35 años. También se discutirán las dimensiones de la pieza quirúrgica, incluyendo su longitud, grosor, circunferencia y volumen, y se examinará el tipo de tratamiento escisional utilizado. Esperamos optimizar la elección del tratamiento quirúrgico mediante la articulación de una nomenclatura unificada de las dimensiones del cono entre ginecólogos, patólogos e investigadores, con el objetivo de extirpar el tejido suficiente para eliminar la lesión y no afectar el futuro obstétrico en pacientes inmunosuprimidas.

En cuanto a los factores moleculares, se incluirán datos sobre la detección y carga viral del VPH post-LLETZ en ambas cohortes. Quedan por conocer algunos aspectos relevantes, como identificar los tipos de Virus del Papiloma Humano que inciden en las pacientes con inmunosupresión y que propician una mayor persistencia para establecer políticas de inmunización más precisas.

Además, se analizarán los factores inmunológicos, como el conteo de linfocitos CD4+, la carga viral de VIH y el tratamiento antirretroviral administrado, considerando su impacto en la recurrencia de las lesiones y en el manejo de las pacientes inmunosuprimidas. Establecer la combinación de fármacos

antirretrovirales junto con su tiempo de adherencia, puede generar una carga viral indetectable, asegurando un alto conteo de linfocitos CD4+ que garanticen el control de las infecciones oportunistas.

5.1. Frecuencia de Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica en mujeres inmunosuprimidas e inmunocompetentes

Nuestros hallazgos revelan que las lesiones CIN 2-3 residual/recurrente son significativamente más frecuentes en pacientes inmunosuprimidas que en inmunocompetentes. En nuestro estudio, el 34,1% (14/41) de las pacientes inmunosuprimidas desarrollaron recurrencia, en comparación con el 4,55% (11/242) de las pacientes inmunocompetentes, lo que representa un riesgo 10.4 veces mayor en las pacientes inmunosuprimidas (HR=10.4, IC 95% 4.70-23.10, $p<0.001$). Estos resultados son consistentes con estudios previos que también han documentado un riesgo elevado de recurrencia en mujeres con inmunosupresión, como el 55% con CIN2+ en ciertos estudios (179) y una mayor probabilidad de persistencia de lesiones preneoplásicas de alto grado (CIN 2-3) tras el tratamiento escisional, en comparación con mujeres VIH negativas (42 vs 17%) ($p<0.001$) (211,212).

Sin embargo, es importante destacar que algunos estudios han presentado hallazgos contradictorios. Por ejemplo, Oga et al. (2016) en un estudio de cohorte retrospectivo de 177 mujeres del programa “ver y tratar” no encontraron un mayor riesgo de recurrencia en mujeres inmunosuprimidas en comparación con la población general (213). Este estudio sugiere que otros factores, como la edad y el recuento de linfocitos CD4+, pueden ser más importantes en la recurrencia de CIN (213). Más adelante, abordaremos estos factores de manera más detallada.

Las tasa de recurrencia en mujeres inmunosuprimidas también varían ampliamente entre los estudios, con rangos que oscilan del 10% al 80%. Por ejemplo, Van Bogaert (2014) (214), Pantanowitz (2010) (215), Tate (2002) (216) y Gilles (2005) (217) reportaron tasas de recurrencia entre el 70 y el 80%. En una investigación

que implicó a mujeres portadoras del VIH, el 63.6% presentó CIN 2-3 persistente tras conización, en contraste con el 31.8% en los controles VIH negativos, lo que subraya un riesgo cuatro veces mayor (177). Por otro lado, Murenzi (2021) (218), Robinson (2001) (219), Küppers (1994) (220) y Wright (1994) (221) encontraron CIN 2-3 residual/recurrente entre el 50 al 60% de pacientes inmunosuprimidas. De acuerdo con Ceccaldi (2010) (222), Adam (2008) (223) y Gilles (2021) (224) encontraron CIN 2-3 residual/recurrente entre el 40 al 50% de pacientes inmunosuprimidas. Lima (2009) en un estudio de cohortes encontró CIN 2-3 residual/recurrente en 33% de pacientes inmunosuprimidas (225). Agarossi (2021) (226), Russomano (2008) (136) y Petry (1994) (227) encontraron CIN 2-3 residual/recurrente entre el 20 al 30% de pacientes inmunosuprimidas. Foggatto (2023) (228) y Russomano (2013) (229) encontraron CIN 2-3 residual/recurrente entre el 10 al 20% de las pacientes inmunosuprimidas. Esta heterogeneidad puede atribuirse a diferencias en las poblaciones estudiadas, las condiciones inmunológicas subyacentes y los enfoques diagnósticos y terapéuticos aplicados. Además, la variabilidad en las tasas de recurrencia reportadas en diferentes estudios puede deberse a la heterogeneidad en el diseño y la metodología de las investigaciones. Algunos autores realizaron el diagnóstico mediante citología de seguimiento (149,230), mientras otros confirmaron el resultado mediante colposcopia con biopsia (150,171,231). De igual manera, hay variación de los diferentes estudios en el tratamiento escisional utilizado, algunos emplean LEEP (151,171,231,232), LLETZ (149,174,233,234) y otros cono con bisturí frío (234). También, la frecuencia de recurrencia posiblemente varía porque las mujeres inmunosuprimidas tienen mayor probabilidad de infecciones multifocales con relación a las pacientes inmunocompetentes (233,235). Estas diferencias subrayan la importancia de estandarizar los enfoques diagnósticos y terapéuticos para esta población.

Otras investigaciones han demostrado que las mujeres inmunosuprimidas tienen más probabilidades de tener infecciones persistentes por VPH, lo que puede conducir a un mayor riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino invasivo. Sin embargo, la infección por el VPH en sí misma no resulta suficiente para la aparición de cánceres vinculados al VPH. Las inmunodeficiencias

adquiridas, principalmente la infección por el VIH, continúan siendo un factor determinante en la fisiopatología de las malignidades vinculadas al VPH (236). Los elementos que inciden en la infección por el Virus del Papiloma Humano y la evasión del sistema inmunológico del huésped comprenden elementos ambientales, genéticos e inmunológicos (236). Adicionalmente, la prevalencia del VPH no se limita a la infección persistente; la infección por un tipo de VPH incrementa la probabilidad de adquirir un nuevo tipo de VPH (236).

En cuanto a la inmunodeficiencia y su relación con la recurrencia, el grado de inmunosupresión evaluado mediante el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral, es otro factor determinante en la frecuencia de recurrencia. Las mujeres inmunosuprimidas, ya sea por VIH u otras causas, tienen una respuesta inmune debilitada contra las infecciones por el VPH, lo que contribuye a una mayor tasa de enfermedad persistente o recurrente. La variabilidad en las tasas de CIN residual o recurrente en mujeres inmunosuprimidas podría verse influenciada tanto por la diversidad de condiciones inmunosupresoras como por las respuestas inmunes individuales de cada paciente. Es fundamental considerar que la recurrencia no afecta a todas las pacientes inmunosuprimidas de la misma manera, por lo que la evaluación individualizada es crucial para comprender mejor el impacto de la inmunosupresión en la recurrencia de CIN 2-3. Citando algunos ejemplos, en el estudio de Adam (2008), las pacientes con estadio 3 (contaje de CD4+ <200 células/mm³) tuvieron mayor prevalencia de citología anormal post-LLETZ con relación a una citología normal, 55.5% vs 31.1%. Los porcentajes se revierten cuando se incrementa el conteo linfocitario (174). Las pacientes inmunosuprimidas en el estudio de Gilles (2005) tuvieron un promedio de linfocitos CD4+ de 242 células/mm³ [0–952] durante la biopsia y una carga viral de VIH de 7132 copias/mL [100–655,000]. En cuanto al tratamiento, 15% no recibió ningún tratamiento, 15% recibió mono o biterapia y 70% recibió HAART. La duración del tratamiento fue 13.5 meses [1–68] y el 35% tuvo una carga viral de VIH <50 copias/ml y 65% una carga viral >50 copias/ml (237). En el estudio de Murenzi (2021), 44.1% tuvieron linfocitos CD4+ >500 células/mm³, 53.1% entre 350-499 células/mm³, 56.4% entre 200-349 células/mm³ y 65.2% <200 células/mm³ (238). En el estudio de Pantanowitz (2010), durante el procedimiento el 82.4% presentaba un recuento de CD4+ < 500

células/ μ l y un 54.9% presentaba una carga viral de VIH detectable y únicamente el 51.4% estaba utilizando HAART (215). En el estudio de Russomano (2008) el promedio de linfocitos CD4+ fue 557.42 ($\pm$ 295.59) células/mm³ con una utilización de HAART del 84.6% (136). En el estudio de Tate (2002) el recuento promedio de CD4+ se registró en 340 células/mm³ (IC del 95%, 65-446), y la carga viral promedio en 19,320 copias/ml (IC del 95%, 646-82,620) tras seis meses de tratamiento (239). De igual manera, el esquema antirretroviral puede influir en el estado inmunológico y subsecuentemente en la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente (233). En el estudio de Agarossi (2021), 57.2% pacientes estuvieron en HAART al incluirlas en el estudio (173). Estas diferencias resaltan la importancia de optimizar el manejo inmunológico en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

Por otro lado, la inmunidad local desempeña un papel crucial en la patogénesis, la regresión espontánea y el desarrollo de la CIN. Durante la persistencia y evolución de las lesiones, el microentorno inmunológico se distingue por ausencia de infiltraciones de células T intraepiteliales CD3+, CD4+ y CD8+, así como por un incremento en la cantidad de células T reguladoras (Tregs) CD25+FoxP3+ y macrófagos M2 CD163+ (240).

La tasa de recurrencia de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidas sin VIH no está detallada explícitamente en los escasos estudios. Sin embargo, se pueden obtener algunas ideas de la literatura disponible. Wielgos et al. (2022), en mujeres con VPH-AR sometidas a terapia inmunosupresora crónica detectaron LSIL en 31.8% durante seis años, pero no observaron CIN 2/3 ni cáncer cervical invasivo (241). Aunque este estudio proporciona algo de contexto, no aborda específicamente la tasa de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidos sin VIH. Por lo tanto, es crucial considerar que las pacientes inmunosuprimidas pueden tener un mayor riesgo de recurrencia debido a sus sistemas inmunitarios comprometidos, similar al aumento del riesgo observado en pacientes con VIH.

En conclusión, bajo nuestros resultados y la bibliografía existente, se desestima la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación, la cual postula que CIN 2-

3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ) por CIN 2-3 es más frecuente en las pacientes inmunosuprimidas con relación a las inmunocompetentes. La inmunosupresión es un factor crítico que influye en la frecuencia de CIN 2-3 residual/recurrente tras el tratamiento escisional. Estas observaciones refuerzan la necesidad de enfoques individualizados para el seguimiento y manejo de esta población vulnerable.

5.2. Tiempo de aparición de Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica en mujeres inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, se realizó un seguimiento de 41 mujeres inmunosuprimidas y 242 inmunocompetentes durante 20 años. La mediana de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente fue de 7 meses en las pacientes inmunosuprimidas, frente a 13 meses en las inmunocompetentes. A los 36 meses, en el grupo de inmunosuprimidas se observaron 13 recurrencias de CIN 2-3 con una incidencia acumulada del 44%, mientras que en el grupo de inmunocompetentes se observaron 9 recurrencias con una incidencia acumulada del 5%. A los 192 meses (16 años), en el grupo de inmunosuprimidas se observaron 14 recurrencias de alto grado con una incidencia acumulada del 49%; mientras que en el grupo de inmunocompetentes se observaron 11 recurrencias con una incidencia acumulada del 7%, (p-log-rank <0.001).

La neoplasia intraepitelial cervical (CIN) es un precursor bien establecido del cáncer de cuello uterino, y los procedimientos escisionales, como el tratamiento con asa diatérmica (LLETZ), son fundamentales para su manejo. Sin embargo, el tiempo hasta la aparición de lesiones CIN 2-3 residual/recurrente puede variar según el estado inmunológico de las pacientes. En la revisión de la literatura, los estudios han documentado recurrencia de CIN 2-3 en mujeres VIH+ a diferentes plazos, dependiendo de los factores inmunológicos, las características del tratamiento y el seguimiento. Por ejemplo, Küppers (1994) y Huchko (2014) reportaron recurrencias a los 6 meses en pacientes con linfocitos CD4+ <200/μl (154) (242). En el estudio de Massad (2007), las lesiones CIN 2-3 persistieron a los 6 meses en el 45% de

las pacientes (124). Estos hallazgos fueron semejantes al tiempo de recurrencia establecido en nuestro estudio en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas. Por otro lado, Russomano (2008) documentó un riesgo acumulado del 26% a los 62 meses en mujeres VIH positivas (136), mientras que Ceccaldi (2010) encontró que las pacientes VIH+ postmenopáusicas desarrollaron recurrencias con una mediana de 5 años (150). En el estudio de Holcomb (1999), 49% de las pacientes inmunosuprimidas con márgenes negativos y curetaje endocervical negativo experimentaron recurrencia, la mayoría dentro de 36 meses (243). De igual manera, Fruchter (1996) reportó que el 62% de sus pacientes VIH+ desarrollaron recurrencia a los 36 meses del tratamiento en comparación con el 18% de sus pacientes inmunocompetentes (141). Spitzer (1999) mostró que las tasas de recurrencia pueden alcanzar el 87% a los 36 meses después del tratamiento en mujeres con inmunosupresión marcada (244). Además, se diagnosticó adenocarcinoma en una mujer HIV+ 4.2 años después de la escisión con asa por CIN 1 y después de varios años de evaluaciones negativas posteriores al tratamiento (63). Pantanowitz (2010) encontró recurrencia en mujeres VIH+ después de LEEP y conización en 33 y 81 meses, respectivamente (215).

En mujeres inmunosuprimidas, el tiempo de aparición de la CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento es variable (245). Los estudios de seguimiento, no reportan consistentemente el momento específico de recurrencia en pacientes inmunosuprimidas (246). Tampoco hay consenso sobre las pruebas a realizar, los intervalos de tiempo o la duración del seguimiento en las pacientes inmunosuprimidas (247). Estas discrepancias pueden deberse al estado inmunológico de las pacientes. La compleja interacción entre el estado inmunológico de la paciente, el tipo de VIH y la historia natural de la infección por el VPH pueden influir en el tiempo de recurrencia (248). Las pacientes con inmunodeficiencia avanzada podrían enfrentar una aceleración en la progresión y reaparición de las lesiones CIN 2-3 debido a la limitación en la eficacia del sistema inmunitario para combatir eficazmente al virus del papiloma humano (248,249). También, la dinámica de la replicación viral puede ser influenciada por los subtipos específicos del VIH y patrones de resistencia a fármacos, lo que a su vez puede acelerar los cambios neoplásicos inducidos por el VPH (248).

Además, el impacto de la terapia antirretroviral (TAR) en la historia natural de CIN 2-3 en pacientes con VIH sigue siendo un área de investigación activa. Si bien el tratamiento antirretroviral eficaz puede restaurar el número de CD4+, el grado en que influye en la respuesta inmune local cervical y el aclaramiento del VPH no se entiende plenamente (250). Además, anteriormente, la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) solo se indicaba a individuos con niveles bajos de linfocitos CD4+, lo cual posiblemente afectó los resultados de investigaciones previas. No obstante, a partir de 2015, se ha recomendado el tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TARGA) para todas las personas que conviven con el VIH, sin importar su nivel de linfocitos CD4+ (134).

De igual manera pueden influir las infecciones simultáneas por múltiples tipos de VPH. En un metaanálisis que incluyó 20 estudios, se encontró que las mujeres VIH+ con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) tenían mayor probabilidad de positividad en la prueba de VPH-AR (distinto de VPH16 y VPH18) y de presentar infecciones múltiples por VPH en comparación con las mujeres VIH-con HSIL (138).

Otro factor para justificar la discrepancia del tiempo de recurrencia, puede ser la conducta sexual tanto de la paciente como de su pareja, desempeñando algún papel en la reinfección y acortamiento del tiempo de recurrencia (248).

A pesar de lo mencionado anteriormente, es importante señalar que la relación entre la progresión de la enfermedad del VIH y la recurrencia de CIN 2-3 no siempre es clara. Varios estudios han evidenciado que, aun cuando los niveles de linfocitos CD4+ se mantienen relativamente estables, las mujeres infectadas con el VIH pueden experimentar tasas más altas de CIN y neoplasia en comparación con sus homólogas VIH-. Esto sugiere que factores más allá de la inmunosupresión, como interacciones directas entre el VIH y el VPH o alteraciones en el microambiente cervical, pueden contribuir al comportamiento fluctuante del tiempo de recurrencia en esta población (251).

Otro factor por considerar en la fluctuación del tiempo de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente, son los métodos de detección. En un estudio se ofreció el servicio de “ver y tratar” que incluye un diagnóstico visual inmediato con el subsecuente procedimiento de colposcopia y LLETZ sin biopsia confirmatoria previa al procedimiento. El intervalo de tiempo entre LLETZ y el primer examen de Papanicolaou fue relativamente corto, siendo de 122 días (4 meses). Las anomalías citológicas persistentes se presentaron en el 49% de los casos (174). La situación descrita puede resultar en un aumento en la detección de resultados falsos positivos, lo que podría introducir un sesgo al calcular tanto la tasa como el tiempo de recurrencia.

Otro factor para considerar en la fluctuación temporal de CIN 2-3 residual/recurrente son los diferentes tipos de tratamiento escisional utilizados en los diferentes estudios (LEEP (179,252–255), LLETZ (136,174,229), cono frío (150,179)). El tamaño y la profundidad del cono, así como la fragmentación del espécimen, pueden afectar el valor de los resultados y el tiempo de recurrencia. En mujeres infectadas con VIH, la conización con bisturí frío del cérvix puede ser más efectiva que la exéresis electroquirúrgica con asa (LEEP) en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) (179,215). Según Reimers, los factores de riesgo relevantes para el fracaso del tratamiento incluyeron el uso del procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en contraste con la conización con bisturí frío ($RR=1,76$) y un bajo conteo de linfocitos CD4+ ($p=0,04$) (179). En cuanto, al tiempo de recurrencia, en este estudio de cohorte retrospectivo con 136 mujeres VIH+, se observó que las pacientes que se sometieron a LEEP tuvieron una mediana de tiempo de 33 meses, mientras que aquellas que fueron sometidas a una conización con bisturí frío presentaron una mediana de tiempo de recurrencia de 81 meses (179).

Al contrastar los datos con pacientes inmunocompetentes podemos apreciar que, en el estudio de Fernández-Montolí (2019), la mediana de tiempo entre LLETZ y CIN 2-3 residual o recurrente fue de 13 meses (rango 3-212 meses; rango intercuartílico 11-51 meses). Los autores sugieren que el estado inmunológico incrementa el riesgo y acorta el tiempo de recurrencia ($p\text{-log-rank} <0.001$) (84). Por

el contrario, la recurrencia fue a los 7 meses en nuestras pacientes inmunosuprimidas. Según Khunnarong (2021), la mediana de tiempo hasta el diagnóstico de persistencia en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes fue de 3,8 meses (rango 0,8 - 5,9 meses), mientras que la mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 13,1 meses (rango 7,1 - 83,2 meses) (256). Bogani (2020) encontró que el tiempo medio hasta la recurrencia en pacientes inmunocompetentes fue de 18 meses. La mayoría de los pacientes desarrollaron recurrencia dentro de los primeros 2 años; mientras que solo el 1% de los pacientes recurrieron entre 24 y 60 meses de seguimiento (252). En el estudio de Bruno (2019), el 94% de la enfermedad recurrente en pacientes inmunocompetentes ocurrió dentro de los 18 meses posteriores a LEEP (257). En el estudio realizado por Vanhamont (2006), el 80,3% de las lesiones residuales en pacientes inmunocompetentes fueron detectadas dentro de los 2 años posteriores a LLETZ. Las recurrencias tardías de CIN 2-3 ocurridas > 5 años después de la conización, se observaron en un porcentaje del 23,8% (258).

En conclusión, bajo nuestros resultados y la bibliografía existente, se desestima la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación, la cual postula que la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ) por CIN 2-3 ocurre de manera más temprana en las pacientes inmunosuprimidas en comparación con las inmunocompetentes. Sin embargo, otros estudios sugieren que, aunque la mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros años, también es posible que se presenten en períodos más prolongados. Es importante considerar que la variabilidad en los tiempos de recurrencia puede deberse a diferencias en los diseños de los estudios, las poblaciones estudiadas, los métodos de tratamiento y seguimiento, así como a factores individuales de las pacientes.

5.3. Factores de riesgo para Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica en mujeres inmunosuprimidas e inmunocompetentes

La recurrencia de lesiones CIN 2-3 tras tratamiento escisional es un desafío en la práctica clínica, particularmente en mujeres inmunosuprimidas. Estas pacientes presentan un mayor riesgo de persistencia y recurrencia de las lesiones debido a su capacidad inmunológica reducida para eliminar el virus del papiloma humano y controlar las lesiones preneoplásicas. Diversos factores de riesgo se han identificado como determinantes en la evolución de estas lesiones.

Nuestro estudio analizó los factores de riesgo clínicos, histopatológicos, moleculares, e inmunológicos que podrían influir en el desarrollo de CIN 2-3 residual o recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica. Los factores clínicos incluyen la edad y la paridad; los factores histopatológicos abarcan los márgenes afectos, el número de cuadrantes afectos, las dimensiones y el volumen de la pieza quirúrgica, y el tipo de tratamiento utilizado. Los factores moleculares incluyen la detección del VPH y la carga viral de VPH a los 6 meses post tratamiento. Además, se evaluaron los factores inmunológicos, como el conteo de linfocitos CD4+ y la carga viral del VIH.

En mujeres inmunosuprimidas, los factores de riesgo para la recurrencia de CIN 2-3 pueden diferir significativamente de los observados en la población inmunocompetente. Además de los factores clínicos, patológicos y moleculares mencionados anteriormente, se debe considerar la mayor prevalencia de infección por VPH, especialmente con múltiples tipos de VPH en mujeres VIH positivas, como indican los estudios de Clifford et al. (2006) (138), quienes reportaron una prevalencia más alta de infecciones por VPH de alto riesgo en mujeres inmunosuprimidas (138). La interacción entre el estado inmunológico y la persistencia del VPH es clave en la recurrencia de CIN 2-3 (105). En este sentido, estudios como el de Adam et al. (2008) han mostrado que un bajo recuento de linfocitos CD4+ (<200 células/mm³) está fuertemente asociado con un mayor riesgo de recurrencia de lesiones de alto grado (174). Además, la carga viral detectable de VIH sigue siendo un factor importante en la progresión de las lesiones, ya que el control insuficiente del VIH impide una respuesta inmune adecuada contra el VPH (124). Estos datos subrayan la necesidad de un seguimiento cercano y prolongado en mujeres inmunosuprimidas que hayan recibido tratamiento escisional para CIN

2-3, dado su mayor riesgo de enfermedad residual o recurrente, como se confirma en los estudios de Russomano et al. (2008) y Bogani et al. (2020), quienes documentaron tasas de recurrencia más altas en mujeres con VIH en comparación con las inmunocompetentes (136).

Diversos estudios han identificado factores de riesgo asociados con la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunocompetentes tras tratamiento escisional (84,87,160). Estos incluyen: edad, paridad, tabaquismo, infección por VPH de alto riesgo, estado de los márgenes postquirúrgicos, número de cuadrantes afectados, dimensiones de la pieza quirúrgica, tipo de tratamiento, número de fragmentos del cono y experiencia del cirujano (84,160). En un estudio de Andersson et al. (2021), se identificaron cuatro factores de riesgo independientes para la recurrencia de CIN 2-3 hasta seis años después del tratamiento en mujeres inmunocompetentes: edad mayor de 45 años (OR = 3.5, IC del 95 % = 1.3-9.9), márgenes comprometidos o inciertos (OR = 5.3, IC del 95 % = 2.0-14.2), VPH positivo en el primer seguimiento (OR=5.8, 95% IC=2.0-16.8), y la citología anormal en el primer seguimiento (OR=3.9, 95% IC=1.4-11.0) (259).

El objetivo de este apartado es identificar y discutir los principales factores de riesgo asociados con la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas, comparándolos con los factores observados en pacientes inmunocompetentes.

5.3.1. Factores Clínicos: Edad en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, la media de edad en la cohorte global (n=283) fue de 37.8 años, con una mediana de 36 años. En las pacientes inmunosuprimidas (n=41), la media fue de 40.3 años y la mediana de 37.5 años, mientras que en las pacientes inmunocompetentes (n=242), la media fue de 37.4 años y la mediana de 35.5 años, sin diferencias significativas entre ambas cohortes.

Al analizar la recurrencia de acuerdo con el grupo etario en la cohorte global, el 76% (19/25) de las mujeres > 35 años desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente frente al 50.8% (131/258) que no lo hicieron (HR=2.78, p=0.029). Sin embargo, en

las pacientes < 35 años no se observó una diferencia significativa entre las que desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente y las que no lo hicieron.

En la cohorte de inmunosuprimidas, no se encontraron diferencias significativas en los tipos de tratamiento según el grupo etario ($p=0.572$). Entre las pacientes inmunosuprimidas < 35 años, el 35.7% (5/14) presentó CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con el 44.4% (12/27) de pacientes que no lo desarrollaron. En las pacientes inmunosuprimidas > 35 años, el 64.3% (9/14) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente frente al 55.6% (15/27) que no lo hicieron ($HR=1.40$, $p=0.549$).

Estos hallazgos son consistente con estudios previos, aunque con algunas diferencias. Agarossi (2021) reportó que en mujeres con VIH mayores de 41 años, el riesgo de recurrencia de CIN 2-3 fue elevado ($RR=4.15$, $p<0.001$), sugiriendo que la edad avanzada puede ser un factor de riesgo importante para la recurrencia en pacientes inmunosuprimidas (173). De manera similar, Russomano et al. (2008) documentaron que la edad avanzada (>40 años) estaba asociada con un mayor riesgo de recurrencia de CIN en mujeres VIH+ (136). Sin embargo, nuestros resultados no mostraron una relación significativa entre la edad y la recurrencia en las mujeres inmunosuprimidas, lo que podría indicar que otros factores, como el estado inmunológico o el tratamiento antirretroviral, tienen un papel más importante en la progresión de las lesiones en esta población. También, es importante considerar el tamaño muestral de la cohorte de inmunosuprimidas.

La persistencia de VPH-AR está estrechamente relacionada con la recurrencia de CIN 2-3, por lo que en nuestro análisis se incluyeron estudios que relacionan VPH con la edad de las pacientes. En este sentido, Palefsky et al. (1999) identificaron que la infección por VPH era común en mujeres VIH+ menores de 30 años, aunque esta asociación no dependía del estado inmunológico ($OR=1.75$) (260). Este hallazgo sugiere que otros factores, como la conducta sexual, podrían influir en la incidencia de la infección por VPH en mujeres jóvenes. También, es importante mencionar que el diseño metodológico del estudio de Palefsky no nos permite establecer relaciones de causalidad, únicamente el grado de asociación entre las variables.

Aunque la literatura ofrece información relevante sobre la recurrencia de CIN en mujeres infectadas por el VIH, pocos estudios comparan específicamente las tasas de recurrencia entre mujeres mayores y jóvenes en esta población. En consecuencia, si bien la edad puede tener un impacto en un contexto más amplio relacionado con la función inmunológica y las comorbilidades, la literatura no proporciona una comparación directa de las tasas de recurrencia en diferentes grupos de edad dentro de la población inmunosuprimida.

En cuanto a la cohorte de inmunocompetentes, en nuestro estudio se observó que el 90.9% (10/11) de las mujeres > 35 años desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente frente al 50.2% (116/231) que no lo hicieron (HR=9, $p=0.036$). Mientras tanto, en las pacientes inmunocompetentes < 35 años no hubo una diferencia significativa entre las pacientes que desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente y las que no lo hicieron. En cuanto a los estudios en mujeres inmunocompetentes, Fernández-Montoli et al. (2019), reportaron un HR=5.53 para recurrencia en mujeres mayores de 35 años (84), mientras que Zhu et al. (2015) encontraron un riesgo relativo 4.6 veces mayor en este grupo etario ($p<0.05$). Otros estudios como los de Andrade (2014) (160) y Chen (2018) (261), también identificaron la edad como un factor pronóstico importante para la recurrencia/persistencia de CIN 2-3, con mayor riesgo en mujeres mayores de 45 años. De igual manera, Chen (2019) (262), Flannelly (2001) (263) y Giannella (2017) (264) encontraron tasas más altas de recurrencia en mujeres mayores de 50 años. Zhang (2016) (265) (2023) (266), por su parte, concluyó que la edad avanzada también afecta la eliminación posoperatoria de VPH, con tasas más bajas en mujeres mayores de 55 años.

El papel de la edad en la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas sin VIH puede inferirse de estudios que analizan la edad como factor de riesgo. La edad es un factor significativo en la historia natural y la recurrencia del CIN (267). Las mujeres más jóvenes tienden a tener tasas más altas de regresión y tasas más bajas de progresión de las lesiones preneoplásicas (268). Por ejemplo, un estudio encontró que con cada aumento de cinco años en la edad, las probabilidades de

regresión del CIN disminuían en un 21%, independientemente del grado de CIN y del estado de infección por VPH (268).

Una explicación biológicamente plausible para la recurrencia en las mujeres de mayor edad es la sugerida por Ghaem-Maghami et al. (2011), quienes afirman que las mujeres de más edad presentan mayor riesgo de recurrencia debido a dificultades en la evaluación de la profundidad de las lesiones (87). Factores como la morfología cervical, la paridad y la acción estrogénica pueden influir en el acceso visual durante los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Manchanda (2008) también observó que las mujeres mayores de 50 años con márgenes quirúrgicos comprometidos tienen un mayor riesgo de recurrencia (269).

En conclusión, basados en nuestros resultados y la bibliografía existente, desestimamos la hipótesis nula en el grupo de mujeres inmunocompetentes, ya que se encontró una asociación significativa entre la edad > 35 años y la recurrencia de CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ). Sin embargo, no se observó una relación significativa en la cohorte de mujeres inmunosuprimidas, lo que sugiere que otros factores pueden tener un impacto más relevante en la recurrencia de CIN 2-3 en este grupo. Estas observaciones refuerzan la importancia de abordar la edad como factor pronóstico en las pacientes inmunocompetentes, mientras que en las inmunosuprimidas se requiere un enfoque multidimensional que considere otros factores de riesgo (269–276).

5.3.2. Factores Histopatológicos: Características de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

La evaluación de las características histopatológicas de la pieza quirúrgica es fundamental para predecir la recurrencia de lesiones preneoplásicas de alto grado (CIN 2-3) después de un tratamiento escisional. La conización es un procedimiento quirúrgico utilizado para diagnosticar y tratar lesiones preneoplásicas de alto grado y cáncer cervical. Puede realizarse mediante métodos escisionales como LLETZ, láser o conización con bisturí frío, cada uno con implicaciones particulares en términos de resultados oncológicos y obstétricos (270). El tamaño del cono es un

factor crítico, ya que debe garantizar márgenes libres de enfermedad para prevenir recurrencias, al tiempo que se minimiza el impacto en la anatomía cervical para reducir el riesgo de parto pretérmino.

Factores como las dimensiones geométricas (longitud, grosor, circunferencia y volumen), la afectación de los márgenes quirúrgicos, el número de cuadrantes afectados y el tipo de tratamiento escisional utilizado, deben ser considerados en el pronóstico de los pacientes. La clasificación del tipo de escisión del NHS del Reino Unido proporciona un marco para estandarizar estas evaluaciones, lo que facilita la comparación entre estudios y la identificación de factores de riesgo asociados con la recurrencia (70). La comprensión de cómo estos factores impactan los resultados en pacientes inmunosuprimidas frente a las inmunocompetentes es esencial para optimizar las estrategias terapéuticas y de seguimiento. A continuación, discutiremos en detalle las características de la pieza quirúrgica, destacando la recurrencia en ambas cohortes de pacientes.

5.3.2.1. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, en la cohorte global, se observó que el 33.2% (94/283) de los especímenes presentaron márgenes comprometidos, en comparación con el 53.4% (151/283) que tuvieron márgenes libres. A pesar de que en las pacientes inmunosuprimidas se encontró una mayor proporción de márgenes afectados con relación a las inmunocompetentes (46.3% [19/41] vs 31% [75/242]), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.251$).

Al analizar los tipos de márgenes afectados, encontramos una mayor afectación del exocérnix (19.5% vs 17.4%), endocérnix (12.2% vs 9.09%) y ambos márgenes (7.32% vs 2.48%) en las pacientes inmunosuprimidas en comparación con las inmunocompetentes, sin alcanzar diferencias significativas ($p=0.190$).

Además, al analizar la relación entre los márgenes afectados y la recurrencia de CIN 2-3 en la cohorte global, observamos que 50% (12/24) de las mujeres con márgenes afectados post-LLETZ desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 31.9% (82/257) con márgenes afectados que no desarrollaron recurrencia (HR=3.88,

p=0.007). Específicamente, la afectación del margen endocervical fue un fuerte predictor de recurrencia (HR=5.97, p=0.003), al igual que la afectación simultánea del exocérnix y el endocérnix, (HR=8.78, p=0.008).

Nuestros hallazgos coinciden con los reportados en la literatura. Si tomamos en consideración la positividad de los márgenes, Arbyn et al. (2017), en una revisión sistemática y meta-análisis con 44.446 mujeres, encontraron que el riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente se incrementa considerablemente con márgenes comprometidos en el tratamiento excisional, aunque destacaron que el VPH-AR post-tratamiento anticipa el fracaso terapéutico con mayor precisión que el estado de los márgenes (6). Asimismo, Papoutsis et al. (2024), en una revisión sistemática y meta-análisis con 1.088 mujeres encontraron que la presencia de CIN 2-3 en las criptas endocervicales no representa un factor de riesgo para CIN 2-3 residual/recurrente tras una excisión cervical con márgenes negativos (271). Al considerar el tipo de margen afecto, Alder et al. (2019) encontraron que el riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente varió según la localización anatómica de los márgenes en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Específicamente, la afectación endocervical presentó un HR=2.72, mientras que la afectación simultánea del exocérnix y endocérnix tuvo un HR=4.98, lo que refleja la importancia de estos márgenes en el riesgo de recurrencia (158). El riesgo no aumentó significativamente cuando únicamente el margen ectocervical estaba comprometido (158). Adam et al. (2008) reportaron la afectación del margen endocervical y de ambos márgenes como un predictor significativo de recurrencia en mujeres VIH+ (174). Babkina (2015) encontró que las mujeres VIH+ con márgenes positivos (curetaje endocervical) presentaban mayor probabilidad de recurrencia (OR=5,3 p=0.03) (177). Asimismo, Heard (2005) (157), Lima (2009) (272) y Lodi (2011) (170) también identificaron la afectación del margen endocervical como un factor crítico asociado con recurrencias en pacientes VIH+ (273–275). Otros estudios, como los de Kietpeerakool (2007) y Kodampur (2013) en inmunocompetentes, respaldan que la afectación del margen endocervical post-LEEP es un fuerte predictor de enfermedad residual (276,277).

La afectación del margen endocervical, es un factor crítico, ya que se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia en comparación con los márgenes

ectocervicales por sí solos (278). Este hallazgo se confirma en nuestro estudio, donde se observó una relación significativa entre la recurrencia y la afectación de los márgenes endocervical y de ambos márgenes en las pacientes inmunosuprimidas. Es importante destacar que el número de pacientes inmunosuprimidas en nuestro estudio fue limitado, lo que podría haber influido en los resultados.

Si consideramos la recurrencia en pacientes inmunosuprimidas sin VIH, Alder et al. (2019) encontraron que el estado de los márgenes combinado con el estado del VPH-AR y otras comorbilidades (enfermedad autoinmune, VIH, hepatitis B y/o C, malignidad, diabetes, trastorno genético y/o trasplante de órgano), puede aumentar la precisión para predecir el fracaso del tratamiento (158). Estos hallazgos subrayan la importancia de asegurar márgenes libres durante el procedimiento escisional, especialmente en pacientes inmunosuprimidas, ya que su estado inmunológico comprometido podría exacerbar la progresión de lesiones residuales.

En síntesis, la afectación de los márgenes quirúrgicos, particularmente el margen endocervical y ambos márgenes, representan un factor clave para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente, independientemente del estado inmunológico de la paciente. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un control cuidadoso de los márgenes durante el tratamiento, así como de un seguimiento estricto en pacientes con márgenes comprometidos, especialmente en aquellas con inmunosupresión. La identificación temprana de los márgenes comprometidos podría mejorar los resultados a largo plazo y reducir la recurrencia de lesiones.

5.3.2.1.1. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes menores y mayores de 35 años

a. Mujeres menores de 35 años

En nuestro estudio, al analizar la recurrencia en la cohorte global de mujeres menores de 35 años, no se observó una diferencia significativa para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ según los márgenes afectados, $p=0.096$.

Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar la afectación de los diferentes márgenes, como el ectocérvix, endocérvix y ambos márgenes.

Estudios previos respaldan estos hallazgos en cuanto a la alta tasa de regresión espontánea en mujeres jóvenes. Tainio et al. (2018), en una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 3.160 pacientes, destacaron que las mujeres menores de 30 años presentan una mayor probabilidad de regresión espontánea de las lesiones de CIN2 (279). Asimismo, Lee et al. (2018), observaron que las mujeres menores de 24 años tienen tasas más altas de regresión de CIN 2-3 en mujeres inmunocompetentes (280).

Además, Loopik et al. (2016) encontraron que en mujeres inmunocompetentes menores de 25 años que fueron manejadas de manera conservadora, el 71.1% mostró regresión de las lesiones, 12.3% tuvieron enfermedad persistente, y 16.6% progresaron. (281). Otros estudios como el de Ehret et al. (2022) y Munro et al. (2016) también confirmaron la alta tasa de regresión espontánea en mujeres jóvenes, especialmente en aquellas con CIN2 confirmado por biopsia (282). De igual manera, Munro et al. (2016) encontraron que las lesiones CIN2 confirmado por biopsia tienen una alta tasa de regresión espontánea en mujeres inmunocompetentes jóvenes de 18 a 24 años (283).

Estos hallazgos sugieren que las tasas de recurrencia podrían ser más bajas en mujeres menores de 35 años, lo que subraya la importancia de considerar la edad como un factor relevante en la progresión de CIN en este grupo.

b. Mujeres mayores de 35 años

En nuestro estudio, en la cohorte global de pacientes mayores de 35 años, encontramos que el 30% (45/150) de los especímenes presentaron márgenes afectados, en comparación con 51.3% (77/150) que tuvieron márgenes libres. De las pacientes con márgenes afectados, el 42.1% (8/19) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente frente a 28.2% (37/131) de las pacientes sin recurrencia (HR=3.86, p=0.019). La afectación del margen endocervical resultó ser un factor predictor significativo para la recurrencia (HR=7.56, p=0.003). Además, la

afectación simultánea del exocérvis y el endocérvis también se asoció con un alto riesgo de recurrencia (HR=9.12, p=0.044).

Nuestros resultados coinciden con estudios previos que sugieren que la edad avanzada, especialmente en mujeres mayores de 35 años, es un factor de riesgo importante para la recurrencia de CIN 2-3. Fernández-Montolí et al. (2019), encontraron que las mujeres mayores de 35 años con márgenes afectados tienen un riesgo significativamente mayor de recurrencia (HR=5.53, 95% CI=1.22-25.13) (84). Además, Heydari et al. (2025) identificaron que tanto los márgenes comprometidos como la edad ≥ 35 años son predictores de CIN 2-3 residual/recurrente (HR=3.94, IC del 95% = 1.68-9.25) (284). Otros estudios, como los de Flannelly et al. (2003), Mitchell et al. (2022) y Cecchini et al. (2002), también han mostrado que la edad avanzada se asocia con mayores tasas de recurrencia de CIN 2-3, especialmente en mujeres mayores de 40 y 50 años (285) (286) (287). Esto sugiere que las mujeres mayores de 35 años podrían tener un mayor riesgo de recurrencia, lo cual debe ser considerado al planificar el seguimiento post-tratamiento.

5.3.2.1.2. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunosuprimidas

En nuestro estudio, al analizar las piezas quirúrgicas de las pacientes inmunosuprimidas, encontramos que el 46.3% (19/41) de los especímenes presentaron márgenes comprometidos, en comparación con el 41.5% (17/41) que tuvieron márgenes libres. No se identificaron diferencias significativas en la frecuencia de márgenes afectados según el tipo de tratamiento escisional recibido en la cohorte de inmunosuprimidas (p=0.299). De las pacientes inmunosuprimidas con márgenes afectados, el 64.3% (9/14) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente frente a 37% (10/27) de las pacientes sin recurrencia (HR=2.90, p=0.062). Al analizar el tipo de margen afecto, encontramos que el 21.4% (3/14) de las pacientes inmunosuprimidas con afectación del endocérvis desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con 7.41% (2/27) sin recurrencia (HR=6.06, p=0.024). Además, en los casos de inmunosuprimidas con afectación simultánea

del exocérvix y endocérvix, el 14.3% (2/14) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente frente al 3.7% (1/27) sin recurrencia, (HR=14, p=0.006).

Nuestros hallazgos coinciden con los de estudios previos. Russomano et al. (2013) demostraron que en las mujeres VIH+, los márgenes comprometidos aumentaron significativamente el riesgo de recurrencia (HR=3.94, IC del 95% = 1.68-9.25) (229). De igual manera, Mello Silva et al. (2014), realizaron un análisis de regresión logística que mostró una asociación significativa entre la persistencia/recurrencia de CIN 2-3 y el margen endocervical positivo (OR=6.58, IC del 95%=2.37-18.28) (288). Este hallazgo es consistente con la literatura, ya que las pacientes inmunosuprimidas, debido a su sistema inmune debilitado, pueden tener una respuesta insuficiente para combatir eficazmente la infección por VPH y las lesiones precancerosas (289).

5.3.2.1.3. Márgenes quirúrgicos en las pacientes inmunocompetentes

En nuestro estudio, de las pacientes inmunocompetentes con márgenes afectos, el 30% (3/10) desarrolló CIN 2-3 residual/recurrente, frente al 31.3% (72/230) de las pacientes sin recurrencia (p=0.113). Al analizar el tipo de margen afecto, no se encontró una diferencia significativa con afectación del exocérvix (p=0.379), ni con la afectación de ambos márgenes (p=0.999). Sin embargo, en el caso del margen endocervical; el 20% (2/10) de las pacientes inmunocompetentes con afectación del endocérvix desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, en comparación con 8.70% (20/230) sin recurrencia (HR=14.6, p=0.029).

Estos resultados son consistentes con estudios previos que han documentado la relación entre márgenes positivos y recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunocompetentes. Los márgenes positivos después de la conización o LEEP es un factor de riesgo significativo para CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunocompetentes, Mistro et al. (2015) señalaron un OR=8.04 (IC 95%: 4.31-15.0), y Fernández-Montolí et al. (2019) reportaron un HR=7.31 (IC 95%: 1.60-33.44), destacando una mayor positividad de HPV post-conización en pacientes

con márgenes endocervicales positivos en comparación con márgenes ectocervicales (32.6% vs. 5.3%, $p=0.002$) (290).

En conclusión, basados en nuestros resultados y la bibliografía existente, desestimamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis de investigación, la cual postula que la afectación de los márgenes quirúrgicos, especialmente el margen endocervical y la afectación simultánea de ambos márgenes, es un factor crítico en el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidas. Estos hallazgos subrayan la importancia de asegurar márgenes quirúrgicos libres durante el tratamiento, dada la mayor susceptibilidad de este grupo, un seguimiento intensivo es esencial. Sin embargo, es importante destacar que los márgenes quirúrgicos libres no garantizan completamente la ausencia de recurrencia, lo que sugiere la necesidad de incorporar otros indicadores pronósticos, como parámetros inmunológicos y moleculares, para optimizar el tratamiento y la vigilancia (291).

5.3.2.2. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cervical 2-3 en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, en la cohorte global se observó una mayor afectación de cuatro cuadrantes, 24.9% (67/269) de los especímenes quirúrgicos en comparación con uno, dos y tres cuadrantes afectados (14.9%, 20.4%, 9.67% respectivamente, $p<0.001$). En las pacientes inmunosuprimidas, la afectación de tres y cuatro cuadrantes fue significativamente mayor en comparación con las inmunocompetentes (18.5% [5/27] vs 8.68% [21/242] y 48.1% [13/27] vs 22.3% [54/242] respectivamente, $p<0.001$). Por otro lado, en las pacientes inmunocompetentes se observó una mayor afectación de uno y dos cuadrantes con relación a las inmunosuprimidas (15.3% [37/242] vs 11.1% [3/27] y 20.7% [50/242] vs 18.5% [5/27] respectivamente, $p<0.001$).

Aunque no se encontraron diferencias significativas en el índice de riesgo para desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente según el número de cuadrantes afectados en la cohorte global, las pacientes con afectación de tres cuadrantes mostraron una mayor tendencia a la recurrencia, 19% (4/25) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con 8.87% [22/258] que no lo desarrollaron; lo

que también ocurrió en las pacientes con afectación de cuatro cuadrantes, 38.1% (8/25) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente vs 23.8% (59/258) que no la desarrollaron. Esto sugiere que las lesiones de mayor tamaño, representadas por una mayor afectación de los cuadrantes, podrían estar asociadas con un mayor riesgo de recurrencia.

Pocos estudios han analizado específicamente la relación entre el número de cuadrantes afectados y la recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas. Sin embargo, los estudios disponibles sugieren que las lesiones más extensas están asociadas con un mayor riesgo de recurrencia. Oga et al. (2016) encontraron en su estudio que las mujeres inmunosuprimidas con bajos recuentos de linfocitos CD4+ y lesiones que ocupaban menos de tres cuadrantes tuvieron un 18.3% de recurrencia tras tratamiento con termocoagulación (8).

En mujeres inmunocompetentes, Costa et al. (2009) determinaron que la afectación de 4 cuadrantes es un predictor significativo de CIN 2-3 o cáncer cervical tras tratamiento escisional (OR=5.8). Kietpeerakool (2007) también encontró que la afectación de tres o cuatro cuadrantes era un predictor independiente de enfermedad residual (276). De igual manera, Giray (2022) observó que la afectación de más de un cuadrante se asociaba con mayor persistencia de CIN 2-3 (OR=3.2; CI 95% 1.466-6.987, p=0.003) (292).

Nuestros resultados indican que la afectación de tres y cuatro cuadrantes es más frecuente en pacientes inmunosuprimidas en comparación con las inmunocompetentes. Aunque no se observó una relación significativa entre el número de cuadrantes afectados y la recurrencia de CIN 2-3 en la cohorte global, las mujeres con afectación de tres y cuatro cuadrantes mostraron una tendencia a desarrollar recurrencia. Esto sugiere que las lesiones de mayor tamaño podrían estar asociadas indirectamente con un mayor riesgo de recurrencia. Los hallazgos de otros estudios coinciden en que las lesiones más extensas tienen un mayor riesgo de recurrencia, lo que refuerza la importancia de considerar la extensión de la lesión como un factor pronóstico.

5.3.2.2.1. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cercial 2-3 en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes menores y mayores de 35 años

a. Mujeres menores de 35 años

En nuestro estudio en las pacientes menores de 35 años de la cohorte global no se observó una diferencia significativa en la recurrencia de lesiones en relación con el número de cuadrantes afectados ($p=0.999$).

Actualmente, no se dispone de información que compare específicamente a los pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes menores de 35 años con el número de cuadrantes afectados. La literatura existente no proporciona un análisis detallado en esta subpoblación.

b. Mujeres mayores de 35 años

En nuestro estudio en las pacientes mayores de 35 años de la cohorte global no se observó una diferencia significativa en la recurrencia de lesiones en relación con el número de cuadrantes afectados; sin embargo, la mayor frecuencia de CIN 2-3 residual/recurrente se observó en las piezas quirúrgicas con afectación de cuatro cuadrantes (37.5%) vs uno, dos o tres cuadrantes afectados (12.5%, 25% y 12.5% respectivamente).

La evidencia disponible que evalúa la relación entre el número de cuadrantes afectados y el riesgo de recurrencia en mujeres inmunosuprimidas es limitada. Oga et al. (2016) observaron que las mujeres mayores de 30 años con lesiones menores a tres cuadrantes tratadas con termocoagulación tenían una menor probabilidad de recurrencia ($aOR=0.34$, IC del 95% = 0.13–0.92; $p=0.03$). Sin embargo, un recuento de linfocitos $CD4^+ < 200$ se asoció con un mayor riesgo de recurrencia ($aOR=5.47$, IC del 95% = 1.24–24.18; $p=0.04$) (8).

Kawano et al. (2016), encontraron que la afectación de dos o más cuadrantes predice un mayor riesgo de compromiso de los márgenes en mujeres inmunocompetentes ($OR=3.417$; IC del 95%, 1.304 a 10.312; $p=0.011$). Sin

embargo, no identificaron una relación significativa entre la edad ≥ 40 años y el riesgo de afectación de los márgenes (OR=1.28; IC del 95%, 0.68-2.41; $p=0.440$) (293).

Además, en una revisión sistemática Newton et al. (2020) concluyeron que el número de cuadrantes afectados (≥ 2) es un factor de riesgo significativo para la recurrencia de la enfermedad en pacientes inmunocompetentes (294). Lu et al. (2006), también demostraron que el compromiso de múltiples cuadrantes (≥ 3) aumenta el riesgo de persistencia o recurrencia (OR=3.070, IC del 95% 1.014–4.689, $p=0.046$) en pacientes inmunocompetentes (295). Otros estudios, como el de Kietpeerakool et al. (2007), encontraron que la afectación de 3–4 cuadrantes es un predictor independiente para enfermedad residual (aOR=14.2, IC del 95% = 3.6–55.8; $p<0.001$) (296).

Aunque en nuestro estudio no se observó una relación significativa en pacientes menores de 35 años, en las mayores de esta edad la mayor afectación de cuadrantes podría ser un factor de riesgo relevante para la recurrencia, como lo indican tendencias observadas y estudios previos. La afectación de múltiples cuadrantes, especialmente en mujeres inmunosuprimidas, destaca la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados y un seguimiento intensivo para prevenir la persistencia o recurrencia de la enfermedad.

5.3.2.2.2. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cercial 2-3 según el tipo de tratamiento en pacientes inmunosuprimidas

En nuestro estudio, en las pacientes inmunosuprimidas no se encontraron diferencias significativas entre el número de cuadrantes afectados y el tipo de tratamiento recibido (escisión tipo 1, 2 o 3), ($p=0.940$); aunque la mayoría de las pacientes inmunosuprimidas presentaron afectación de cuatro cuadrantes (48.1%) en comparación con uno (11.1%), dos (18.5%) o tres (18.5%) cuadrantes afectados independientemente del tratamiento escisional utilizado.

En cuanto a la recurrencia en la cohorte de inmunosuprimidas no se observó una diferencia significativa en el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente en relación con el número de cuadrantes afectados ($p=0.999$); sin embargo, la mayor frecuencia

de CIN 2-3 residual/recurrente se observó en las piezas quirúrgicas con afectación de cuatro cuadrantes (60%) vs uno, dos o tres cuadrantes afectados (0%, 10% y 30% respectivamente). Estos resultados reflejan el impacto de una muestra reducida, lo que limita las conclusiones definitivas.

Actualmente, no hay artículos médicos que aborden específicamente el número de cuadrantes afectados relacionado con los diferentes tipos de tratamiento en pacientes inmunosuprimidas. Se necesitarían más investigaciones centradas en la implicación de los cuadrantes y la eficacia del tratamiento en pacientes inmunosuprimidas con CIN 2-3 para obtener conclusiones más precisas.

5.3.2.2.3. Número de cuadrantes afectados por Neoplasia Intraepitelial Cercial 2-3 en pacientes inmunocompetentes

En nuestro estudio, como se mencionó anteriormente, las pacientes inmunocompetentes presentaron una mayor afectación de uno y dos cuadrantes en comparación a las inmunosuprimidas (15.3% vs 11.1% y 20.7% vs 18.5% respectivamente, $p < 0.001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la recurrencia de lesiones en relación con el número de cuadrantes afectados en la cohorte de inmunocompetentes.

La relación entre la recurrencia de CIN 2-3 y el número de cuadrantes involucrados está bien documentada en la literatura médica. Los estudios han demostrado que la implicación de múltiples cuadrantes en las lesiones de CIN está asociada con un mayor riesgo de recurrencia después del tratamiento.

Livasy et al. (1999), mostraron que las pacientes con CIN 3 tratadas mediante LEEP que presentaron múltiples cuadrantes afectados tuvieron una tasa de CIN 2-3 residual/recurrente significativamente mayor en comparación con aquellas con un solo cuadrante afecto (33% vs. 14%, $p = 0.0036$) (297). Esto sugiere que la extensión de la lesión, según lo indicado por el número de cuadrantes afectados, es un predictor de enfermedad recurrente.

De manera similar, Lu et al. (2006) encontraron que la afectación de múltiples cuadrantes era un factor predictivo postoperatorio significativo para CIN 2-3

residual/recurrente, con un OR=2.180 (IC del 95% 1.014-4.689, $p=0.046$) (295). Esto refuerza la idea de que la extensión de la lesión, reflejada en el número de cuadrantes afectados, es un predictor importante de recurrencia.

Actualmente, no existen estudios específicos que analicen la relación entre el número de cuadrantes afectos y el tipo de tratamiento escisional en pacientes inmunosuprimidas. Sin embargo, Tasci et al. (2015) reportaron que, en pacientes inmunocompetentes, el número de cuadrantes afectos fue un predictor significativo de enfermedad residual (41% si ≤ 2 cuadrantes vs 80% si > 2 cuadrantes, $p=0.02$) (298). Esto sugiere que un mayor número de cuadrantes afectos podría correlacionarse con un mayor riesgo de recurrencia, incluso en mujeres inmunosuprimidas. Además, el número de cuadrantes afectos podría considerarse como un marcador subrogado del volumen o extensión de la lesión de CIN 2-3 extirpada. En otros estudios, como el de Nam et al. (2012), de 108 mujeres con CIN 3, el 65.7% tuvo lesiones que involucraban 2 cuadrantes o menos y el 34.3% tenía lesiones que involucraban 3 cuadrantes o más (299). En el estudio de Giannella et al. (2022), se observó que la extensión de la lesión ≥ 2 cuadrantes estaba significativamente asociado con márgenes endocervicales positivos después de la conización (OR=35.57, IC 95% = 17.96-70.45) (300).

Además, en el estudio de Costa et al. (2009), en las pacientes con carcinoma microinvasivo tratadas conservadoramente, la afectación de 4 cuadrantes fue un predictor significativo independiente de CIN 2-3 o carcinoma escamoso después del tratamiento (OR=5.8) (301).

En conclusión, aunque nuestros resultados sugieren que la afectación de tres y cuatro cuadrantes podría estar asociada con un mayor riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidas tras LLETZ, estas observaciones deben interpretarse con cautela debido al tamaño limitado de la muestra. Se requieren más estudios con cohortes más grandes para confirmar estas tendencias.

5.3.2.3. Dimensiones de la pieza quirúrgica de la escisión con asa diatérmica de la zona de transformación en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En este apartado, se analizará la relación entre las dimensiones de la pieza quirúrgica obtenida mediante escisión con asa diatérmica y la recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Se discutirán las dimensiones que contribuyen a la variabilidad en el volumen del cono, tales como la longitud, el grosor y la circunferencia, y cómo estos parámetros pueden influir en la efectividad del tratamiento y el riesgo de recurrencia de las lesiones cervicales (302). En este sentido, la terminología utilizada para describir las dimensiones del cono sigue las directrices establecidas por la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical durante la reunión de Río de Janeiro en 2011 (303)

La discusión se centrará en cómo estas variables pueden afectar el pronóstico en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes, destacando las diferencias observadas en nuestro estudio.

5.3.2.3.1. Longitud de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, la longitud promedio de las piezas quirúrgicas fue de 10.9 mm $\pm$ 6.8 en la cohorte global. No obstante, en las pacientes inmunosuprimidas la longitud promedio fue mayor 14 mm ($\pm$ 11.1) en comparación con las inmunocompetentes 10.3 mm ($\pm$ 5.5), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.166$). La ampliación del canal (“top hat”) se realizó en 27.9% (79/283) de la cohorte global y en 24.4% (10/41) de las pacientes inmunosuprimidas en comparación con 28.5% (69/242) de las pacientes inmunocompetentes, sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos, $p=0.722$.

En las pacientes inmunosuprimidas se ha valorado la longitud en relación con el tipo de tratamiento. La longitud promedio de la pieza quirúrgica varió según el tipo de tratamiento recibido: tipo uno (6.4 mm $\pm$ 1.6), tipo dos (11.6 mm $\pm$ 1.5) y tipo tres (28.4 mm $\pm$ 14.5), con diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0.001$). La ampliación del canal en la cohorte de inmunosuprimidas se realizó en 15.4% (2/41) de las que recibieron tratamiento tipo dos y en 66.7% (8/41) de las pacientes que recibieron tratamiento tipo tres, ($p < 0.001$). A pesar de estas variaciones, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de recurrencia relacionadas con el tipo de tratamiento escisional recibido. Curiosamente, las pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo tres presentaron una mayor recurrencia en comparación con aquellas que no desarrollaron el evento (35.7% vs 25.9%, HR=0.72 [0.13;4.11], $p = 0.675$). Aunque no identificamos diferencias significativas en la recurrencia, los hallazgos proporcionan un marco para futuras investigaciones en esta población.

Este estudio es pionero al analizar las dimensiones de las piezas quirúrgicas en pacientes inmunosuprimidas. Por lo tanto, analizaremos la literatura existente en pacientes inmunocompetentes, la cual ofrece resultados variados.

Costa et al. (2002) no encontraron que la longitud del cono afectara la presencia de CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres tratadas con LEEP (304). En contraste, Ge et al. (2021) identificaron que una longitud mayor a 5 mm fue un factor protector contra la recurrencia tras la conización cervical (182).

Foggiatto (2023), en un estudio de 2.427 casos, demostró que una longitud menor a 12.5 mm incrementa 2.5 veces la tasa de recurrencia ($p < 0.001$) (183). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que piezas quirúrgicas más largas podrían reducir el riesgo de recurrencia. Por otro lado, algunos estudios no apoyan esta relación. Lara-Peñaranda et al. (2020), no encontraron que una longitud ≤ 10 mm fuera un factor de riesgo para la afectación del margen endocervical (305). Por su parte, Paternostro (2023) sugirió que longitudes mayores a 10 mm no aportan beneficios adicionales en términos oncológicos, destacando que la positividad para VPH-18 podría ser un factor más relevante para la recurrencia (306). Kawano et al. (2016), en un estudio retrospectivo con 300 mujeres inmunocompetentes menores de 40 años, propusieron puntos de corte basados en el número de cuadrantes

afectos, recomendando longitudes de 15 mm para lesiones que afectan un cuadrante y de 20 mm para dos o más cuadrantes. Este estudio subraya la importancia de realizar la conización no sólo con base en los hallazgos colposcópicos, incluyendo el tipo de zona de transformación, sino también considerando el tamaño de la lesión y los puntos de corte de la longitud con relación a los cuadrantes afectados (307).

El balance entre la eficacia oncológica y la preservación obstétrica es fundamental. El riesgo de parto prematuro e incompetencia cervical está relacionado con la longitud del cono (302,308–312). Según el metaanálisis de Kyrgiou et al. (2006), longitudes de cono >10 mm aumentan significativamente el riesgo de parto pretérmino (RR=2.61, IC del 95% 1.28–5.34) (313). En un estudio de casos-controles anidado en el Reino Unido, el riesgo absoluto de parto pretérmino asociado con tratamientos escisionales pequeños (< 10 mm) fue comparable al de una biopsia diagnóstica (7.5% versus 7.2%). El riesgo se incrementó gradualmente con la longitud del cono, 9.6% en los conos pequeños (10–14 mm), 15.3% en los conos grandes (15–19 mm) y 18% en los conos muy grandes (> 20 mm) (314). Noehr et al. (2012) estimaron que cada milímetro adicional en la longitud del cono incrementa un 6% el riesgo de parto pretérmino (OR=1.06, IC del 95% 1.03–1.09) (291). Al hacer un análisis comparativo con nuestro estudio, podemos apreciar que la longitud promedio de todas las piezas quirúrgicas fue de 10.9 ($\pm$ 6.8) mm, la cual se encuentra en el rango de permisibilidad para garantizar el futuro obstétrico.

Nuestros datos en las pacientes inmunosuprimidas sugieren que, aunque las longitudes mayores (particularmente en el grupo tratado con escisión de tipo 3) pueden ser útiles para garantizar márgenes negativos y reducir el riesgo de recurrencia, estas podrían estar asociadas con un riesgo obstétrico incrementado, tal como lo señalan estudios previos. Sin embargo, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de recurrencia basadas en la longitud del cono quirúrgico. Esto podría deberse principalmente al tamaño muestral y adicionalmente a las características específicas de nuestra cohorte de pacientes inmunosuprimidas, como un control inmunológico limitado o mayor carga viral del VPH, factores que podrían jugar un papel más relevante que la recurrencia.

La longitud del cono quirúrgico y sus diferencias en la recurrencia podrían explicarse por varios factores:

- Estado inmunológico: Las pacientes inmunosuprimidas requieren conizaciones más extensas debido a la mayor extensión de las lesiones.
- Zona de transformación (ZT): En las pacientes con ZT3 o con lesiones de difícil acceso o que penetran en el canal endocervical, las piezas más largas son necesarias para lograr márgenes negativos, como se refleja en el tipo 3 de nuestro estudio. Una alternativa práctica es utilizar estrategias para transformar una ZT3 en una ZT1 o ZT2, especialmente en países de bajos recursos (306,315). Estas técnicas incluyen el uso de un espéculo endocervical, dilatadores cervicales higroscópicos, mayor apertura del espéculo vaginal, la aplicación de aplicadores de algodón, la realización de la colposcopia en la mitad del ciclo menstrual, y la administración de misoprostol y estrógenos (316). Por los motivos señalados, Effah y colaboradores (2023) proponen una revisión colposcópica de la actual clasificación IFCPC separando ZT2 según el grado de participación endocervical y la ZT3 según si se está intentando abrir el canal endocervical (315).
- Heterogeneidad de la cohorte: Las características clínicas, como la carga viral del VPH y el estado inmunológico basal, podrían influir en la recurrencia además de la longitud del cono.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que longitudes mayores de las piezas quirúrgicas pueden ser útiles para garantizar márgenes negativos en las pacientes inmunosuprimidas. Sin embargo, también refuerzan la necesidad de equilibrar los beneficios oncológicos con los riesgos obstétricos, especialmente en esta población vulnerable. Aunque la longitud no se asoció significativamente con la recurrencia en este estudio, factores como el estado inmunológico y la carga viral podrían tener un papel relevante.

5.3.2.3.2. Grosor de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, el grosor promedio fue 11.3 mm (± 3.7) en la cohorte global, sin haber diferencias significativas entre pacientes inmunosuprimidas (11.5 mm $\pm$ 5.4) e inmunocompetentes (11.3 mm $\pm$ 3.5), $p=0.875$. Asimismo, en la cohorte global no se observaron diferencias significativas al analizar la recurrencia de CIN 2-3 según el grosor de la pieza quirúrgica y el grupo etario (<35 años: 11.1 mm ± 4.1 , HR=0.41 y ≥ 35 años: 11.4 mm ± 3.3 , HR=0.97).

Al analizar específicamente el grupo de pacientes inmunosuprimidas según el tipo de tratamiento escisional, el grosor promedio fue mayor en el tratamiento tipo 1 (12.7 mm ± 7.6) en comparación con los tratamientos tipo 2 (9.8 mm ± 1.6) y tipo 3 (11.8 mm ± 5.0). En nuestro estudio, no se identificó una correlación significativa entre el grosor de la pieza quirúrgica y la aparición de CIN 2-3 residual/recurrente en inmunosuprimidas (HR=0.03, $p=0.239$).

No hay datos específicos sobre el grosor de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas, por lo que nos remitiremos a pacientes inmunocompetentes. En cuanto al riesgo de morbilidad reproductiva, el grosor está estrechamente relacionado con las dimensiones del cono extirpado. Según Khalid (2012), un grosor del cono >12 mm incrementa tres veces el riesgo de parto pretérmino (RR=2.98; 95% CI 1.27–7.01) (317). En nuestra cohorte, el grosor promedio en el tratamiento tipo 1 (12.7 mm ± 7.6), podría estar asociado con riesgo obstétrico incrementado, aunque no exploramos directamente este aspecto. Por otro lado, Liverani et al. (2015) concluyeron que la longitud del cono se asocia con partos pretérmino, pero no hallaron relación significativa con el grosor ni el volumen de la pieza quirúrgica (318). De manera similar, nuestro estudio no encontró asociación significativa entre el grosor del cono y la recurrencia de CIN 2-3 ($p=0.902$).

A nivel oncológico, no se han definido dimensiones ideales del cono para pacientes inmunosuprimidas, lo que subraya la importancia de investigar cómo el grosor del cono influye en las tasas de recurrencia (302). Desde el punto de vista oncológico, Kyrgiou et al. (2022) señalaron que un grosor <2.9 mm incrementa el riesgo de márgenes positivos (302). Sin embargo, nuestras observaciones difieren, ya que el grosor promedio en nuestra cohorte fue significativamente mayor (11.3 mm ± 3.7),

reflejando posiblemente diferencias en las características clínicas de las pacientes inmunosuprimidas.

Nuestros resultados destacan un equilibrio entre el grosor necesario para lograr márgenes negativos y la preservación de la función cervical. Aunque el grosor mayor observado en el tratamiento tipo 1 podría ser beneficioso para reducir márgenes positivos, también podría aumentar el riesgo obstétrico, como lo sugieren Khalid et al. (2012). Por otro lado, nuestros resultados difieren de los de Kyrgiou et al. (2022), ya que no identificamos un grosor menor a 2.9 mm como un factor significativo en nuestra cohorte. Estas diferencias podrían deberse a las particularidades del grupo inmunosuprimido y destacan la necesidad de estudios adicionales para establecer recomendaciones específicas para esta población.

En este estudio, se utilizó la nomenclatura definida por la IFCCP (2011), que contempla la medición del grosor de la muestra quirúrgica. Sin embargo, la declaración de 2022 de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO), la Sociedad Europea de Colposcopia (EFC), la IFCCP y la Sociedad Española de Patología (ESP) propone el uso del diámetro transversal del cono para reemplazar el grosor como métrica estándar (184). Esta recomendación podría ayudar a estandarizar futuros estudios y optimizar el manejo quirúrgico.

Aunque nuestros resultados no encontraron una relación significativa entre el grosor de la pieza quirúrgica y la recurrencia de CIN 2-3, el grosor promedio en nuestro grupo de pacientes inmunosuprimidas, particularmente en los tratamientos tipo 1, podría tener implicaciones obstétricas importantes. Esto refuerza la necesidad de equilibrar cuidadosamente la eficacia oncológica y los riesgos obstétricos en esta población vulnerable. Las diferencias observadas con la literatura existente podrían deberse a las características únicas de las pacientes inmunosuprimidas, lo que destaca la necesidad de estudios adicionales para desarrollar recomendaciones específicas para este grupo.

5.3.2.3.3. Circunferencia de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

En nuestro estudio, el promedio de la circunferencia de las piezas quirúrgicas fue 5.68 cm (± 1.93) en la cohorte global. Sin embargo, no se identificaron diferencias significativas en la circunferencia entre las pacientes inmunosuprimidas (5.44 cm ± 1.63) e inmunocompetentes (5.72 cm ± 1.97), ($p=0.431$).

En la cohorte de inmunosuprimidas, el promedio de la circunferencia de las piezas quirúrgicas fue 5.44 cm (± 1.63), mientras que en las pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo uno fue 4.63 cm (± 1.23), tipo dos fue 6.09 cm (± 1.82) y tipo tres fue 5.42 cm (± 1.54), sin haber una diferencia significativa ($p=0.169$).

La circunferencia se refiere al perímetro de la base del cono extirpado durante el tratamiento quirúrgico (319). La relación entre circunferencia de la pieza quirúrgica y la recurrencia de CIN 2-3 no se aborda directamente en la literatura médica. Sin embargo, algunos estudios discuten factores que pueden estar indirectamente vinculados. La circunferencia de la pieza quirúrgica ha sido poco estudiada como factor predictor de recurrencia, particularmente en pacientes inmunosuprimidas. En pacientes inmunocompetentes, algunos estudios sugieren que la extensión de la base del cono puede influir en los resultados oncológicos y la recurrencia. Ayhan (2016), encontró que las lesiones que comprometen $\geq 50\%$ de la circunferencia cervical durante la conización inicial están asociadas con un mayor riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente (OR=5.073; 95% CI 1.501–17.146, $p=0.009$) (188). Este hallazgo subraya la relevancia de evaluar la extensión circunferencial de las lesiones en relación con la base del cono. Papoutsis (2012) reportó que el riesgo de márgenes positivos aumentaba cuando la extensión de la base del cono era inferior a 1/3 (32,7%) de la superficie externa del ectocérvix (sensibilidad del 75% y especificidad del 69,8%) (72). Este dato indica que una circunferencia más pequeña podría estar asociada con márgenes afectos, lo que incrementaría el riesgo de recurrencia. Esto refuerza la idea de que la circunferencia y la extensión de la lesión son factores importantes a considerar durante la conización.

En nuestro estudio, se utilizó la circunferencia en unidades de longitud como parámetro para analizar la extensión de las lesiones tratadas. Sin embargo, no se identificaron asociaciones significativas entre la circunferencia promedio y el riesgo de recurrencia de CIN 2-3, posiblemente debido al limitado número de pacientes inmunosuprimidas evaluadas.

Aunque este estudio no encontró una relación significativa entre la circunferencia de la pieza quirúrgica y la recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas, los hallazgos de estudios previos en pacientes inmunocompetentes sugieren que la circunferencia puede ser un factor relevante para la evaluación oncológica. La adopción de una nomenclatura estandarizada facilitará futuras investigaciones sobre el impacto de las dimensiones del cono quirúrgico en los resultados oncológicos y obstétricos, especialmente en grupos vulnerables como las pacientes inmunosuprimidas (116).

5.3.2.3.3. Volumen de la pieza quirúrgica en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

El volumen del cono quirúrgico, definido como la cantidad de tejido extirpado durante el tratamiento escisional, puede calcularse mediante fórmulas matemáticas que consideran las dimensiones del cono (185). En este estudio, el volumen fue calculado mediante las fórmulas propuestas por Carcopino y Phadnis (186). Se realizó un estudio comparativo entre el volumen según Carcopino y Phadnis, sin observar diferencias en la porporción de márgenes afectos ni diferencias en el tipo de tratamiento (*Ver Materiales y Métodos: Cálculo del volumen del espécimen quirúrgico y Cálculo del volumen de la ampliación del canal cervical. Ver Anexo 8: Conizaciones de las pacientes inmunosuprimidas*).

La mediana de volumen de todas las piezas quirúrgicas en la cohorte global según la fórmula de Carcopino fue de 1.85 cm³ [Q₁ 1.17; Q₃ 2.67]. Mientras que la mediana de volumen según la fórmula de Phadnis fue de 0.59 cm³ [Q₁ 0.37; Q₃ 0.85]. En la cohorte de pacientes inmunosuprimidas, la mediana de volumen con la fórmula de Carcopino fue de 1.81 cm³ [Q₁ 1.25; Q₃ 2.26] y con la fórmula de Phadnis fue de 0.58 cm³ [Q₁ 0.40; Q₃ 0.72], mientras que en las pacientes inmunocompetentes con

la fórmula de Carcopino fue de 1.88 cm³ [Q₁ 1.16; Q₃ 2.79] y con la fórmula de Phadnis fue de 0.60 cm³ [Q₁ 0.37; Q₃ 0.89]; no se observó diferencia significativa entre ambos grupos con ninguna de las fórmulas (p= 0.727).

En nuestro estudio, en la cohorte global al asociar el volumen de la pieza quirúrgica con lesiones residuales/recurrentes por CIN 2-3 post-LLETZ no se observaron diferencias significativas con ninguna de las fórmulas (p=0.540). La mediana de volumen con la fórmula de Carcopino fue de 1.68 cm³ en las 25 pacientes que desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente, y de 1.87 cm³ en las 258 pacientes sin recurrencia (HR=0.78, p=0.540). Con la fórmula de Phadnis, la mediana de volumen en las pacientes con CIN 2-3 residual/recurrente fue de 0.53 cm³, mientras que en las pacientes sin recurrencia fue de 0.59 cm³ (HR=0.45, p=0.540).

Al analizar la cohorte global por grupo etario, menores y mayores de 35 años, no se encontró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ en relación al volumen de la pieza quirúrgica, según las fórmulas de Carcopino o Phadnis. El volumen de la pieza quirúrgica en pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes > 35 años fue mayor en las pacientes que no desarrollaron la lesión (Carcopino: 1.92 cm³ y Phadnis: 0.61 cm³) en comparación con aquellas que presentaron recurrencia (Carcopino: 1.68 cm³ y Phadnis: 0.53 cm³), sin haber una diferencia significativa (p=0.420).

En nuestro estudio en la cohorte global, después de corregir los posibles factores de confusión en el análisis multivariante, el volumen de la pieza quirúrgica según la fórmula de Carcopino no representó un factor de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ (HR=0.85, p=0.789). Lo mismo ocurrió con la fórmula de Phadnis (HR=0.74, p=0.473). No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al pequeño número de pacientes en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas.

En la cohorte de pacientes inmunosuprimidas, en cuanto a la relación entre volumen y tipo de tratamiento recibido (tipo 1, 2, 3 de IF CPC), la mediana de volumen extirpado con la fórmula de Carcopino y Phadnis fue 1.14 cm³ y 0.36 cm³

para las pacientes con tratamiento tipo uno, 1.93 cm³ y 0.61 cm³ para el tipo dos, 5.06 cm³ y 1.61 cm³ para el tipo tres, respectivamente ($p=0.017$). A pesar de la diferencia significativa en el volumen de tejido extirpado según el tipo de tratamiento, no hubo un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ según el volumen extirpado en las pacientes inmunosuprimidas de acuerdo con la fórmula de Carcopino y Phadnis ($p=0.305$).

En la cohorte de pacientes inmunocompetentes, no hubo un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ según el volumen extirpado con las fórmulas de Carcopino y Phadnis ($HR=1.00$, $p=0.996$ y $HR=1.01$, $p=0.996$, respectivamente).

En nuestro estudio, aunque se observaron diferencias significativas en el volumen de la pieza quirúrgica según el tipo de tratamiento escisional, no se identificó una relación estadísticamente significativa entre el volumen extirpado y la recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas. Estos hallazgos sugieren que, si bien un mayor volumen puede estar relacionado con lesiones de mayor tamaño, factores como el estado inmunológico y la persistencia del VPH de alto riesgo podrían tener un impacto más relevante en la recurrencia en esta población (320,321).

Actualmente, a nuestro conocimiento, no se han llevado a cabo investigaciones sobre el volumen de la pieza de conización en pacientes inmunosuprimidas. Por consiguiente, hemos comparado nuestros hallazgos con estudios realizados en pacientes inmunocompetentes. Sun et al. (2023) determinaron que un volumen más pequeño del cono se asocia con tasas superiores de márgenes positivos ($p=0.01$) (322). Además, el porcentaje de tejido extirpado podría ser un indicador más confiable de resultados reproductivos adversos y oncológicos favorables en comparación con el volumen absoluto de la pieza quirúrgica. Esto se debe a las variaciones significativas en las dimensiones del cuello uterino antes del tratamiento (184,323).

Para estimar si el volumen extirpado es adecuado para garantizar márgenes libres y evitar recurrencias, Papoutsis et al. (2013) en su estudio con pacientes

inmunocompetentes realizaron un análisis de la curva ROC, revelando que el punto de corte óptimo del volumen del cono para obtener márgenes negativos debe ser $> 2.1 \text{ cm}^3$ (87.5% de sensibilidad – 54.7% de especificidad) o $> 8,6\%$ del volumen cervical inicial (75% de sensibilidad – 75.5% de especificidad). Por el otro lado, Khalid et al. (2012) encontraron que el riesgo de parto pretérmino aumentaba tres veces si el volumen de tejido extirpado era $> 6 \text{ cm}^3$ (RR=3.00; IC 95% 1.45–5.92) (317). Solares González et al. (2020) no encontraron relación entre el tamaño del cono, volumen o longitud, con la persistencia de infección o enfermedad intraepitelial (324). Según los parámetros mencionados, nuestras pacientes se encuentra fuera del rango de seguridad oncológica ($> 2.1 \text{ cm}^3$ y $< 6 \text{ cm}^3$) según la fórmula propuesta por Carcopino y Phadnis.

Estudios como el de Ge et al. (2021) (187) y Kyrgiou et al. (2006) (313) han demostrado que el tamaño de la lesión es un factor clave en la recurrencia de CIN 2-3, ya que las lesiones más extensas suelen requerir piezas quirúrgicas más voluminosas, pero estas no siempre garantizan márgenes negativos. Por otro lado, investigaciones como las de Paternostro (2023) (325) sugieren que las dimensiones del cono no siempre están directamente relacionadas con el control oncológico, y factores como la biología tumoral o la presencia de VPH de alto riesgo podrían desempeñar un papel más relevante. Este hallazgo subraya la necesidad de una evaluación pre-terapéutica integral, que contemple no solo las dimensiones de la lesión sino también factores como la extensión en el canal endocervical, el estado inmunológico de la paciente, y la biología viral. Una planificación individualizada del tratamiento, que combine estos factores, podría optimizar los resultados terapéuticos y reducir el riesgo de recurrencia, especialmente en pacientes con lesiones de mayor tamaño y alto riesgo (326).

En síntesis, es esencial seguir investigando sobre la cuantificación del volumen, estandarizar la medición y definir puntos de corte específicos del volumen quirúrgico que optimicen los resultados oncológicos sin incrementar los riesgos obstétricos. Mientras tanto, se recomienda utilizar la fórmula del volumen de una hemielipsoide para evaluar con precisión el volumen de la pieza quirúrgica (184,185). En la actualidad, el registro del volumen del cono se lo debe utilizar

unicamente con fines investigativos y no para propósitos clínicos, debido a las razones expuestas (184).

Nuestros hallazgos sugieren que, aunque un mayor volumen de la pieza quirúrgica podría estar asociado con lesiones de mayor tamaño y riesgo de recurrencia, no identificamos una relación significativa entre el volumen y la recurrencia de CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas. Sin embargo, el volumen quirúrgico debe manejarse con precaución, buscando un equilibrio entre la eliminación completa de la lesión y la preservación de la función cervical.

Se recomienda que la medición del volumen del cono quirúrgico sea estandarizada mediante la técnica de desplazamiento de fluidos o la fórmula de la semielipsoide (184,185). Las conclusiones deben ser valoradas con cautela debido al tamaño muestral la muestra es muy pequeña.

5.3.2.4. Tipo de Tratamiento escisional en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes

Desde el 2011, la IFCPC ha definido tres categorías distintas de escisión basadas en los tipos de zona de transformación (70). Según las recomendaciones emitidas por el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido en 2016 y el consenso de 2022 de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO), la Federación Europea de Colposcopia (EFC), la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) y la Sociedad Española de Patología Cervical (ESP), se establece que las escisiones de tipo I deben tener una longitud de 7 a 10 mm, las de tipo II deben oscilar entre 10 a 15 mm, y las de tipo III deben abarcar de 15 a 25 mm (82,184,327).

En nuestro estudio, en la cohorte global el tratamiento tipo uno fue el más utilizado 44.2% (125/283), seguido por el tipo dos 33.9% (96/283) y el tipo tres 21.9% (62/283). Sin embargo, al desglosar por el estado inmunológico, se observó que:

- En las pacientes inmunosuprimidas, el tratamiento tipo 1 se utilizó en el 39% (16/41), el tipo 2 en el 31.7% (13/41) y el tipo 3 en el 29.3% (12/41).

- En las pacientes inmunocompetentes, el tratamiento tipo 1 se utilizó en el 45% (109/242), el tipo 2 en el 34.3% (83/242) y el tipo 3 en el 20.7% (50/242).

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de tipos de tratamiento en la cohorte global ($p=0.462$), se observó una tendencia interesante, la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento escisional tipo 1 en ambas cohortes. Sin embargo, la recurrencia fue mayor en las pacientes inmunosuprimidas en comparación con las inmunocompetentes, 34.1% (14/41) vs 4.55% (11/242). Este hallazgo resalta que, aunque el tipo de tratamiento escisional se define principalmente por la ZT, otros factores como el estado inmunológico, la biología viral y las características de la lesión juegan un papel crucial en el riesgo de recurrencia. Esto subraya la importancia de una planificación terapéutica individualizada que integre múltiples factores, más allá de la clasificación de la ZT, para optimizar los resultados oncológicos en poblaciones vulnerables como las pacientes inmunosuprimidas (315). Además, en la cohorte global las pacientes inmunosuprimidas presentaron una mayor proporción de tratamientos tipo 3 en comparación con las inmunocompetentes (29.3% vs. 20.7%). Esto podría reflejar que las inmunosuprimidas, al presentar lesiones más extensas y que pueden penetrar en el canal endocervical requieren procedimientos más invasivos para garantizar la resección completa de la lesión.

En la cohorte global, al correlacionar la longitud promedio del cono con el tipo de tratamiento escisional, se observó que el promedio de la longitud de las piezas quirúrgicas fue de 10.9 (± 0.68) mm, lo cual es consistente con un tratamiento escisional tipo 2. En las pacientes inmunosuprimidas, la longitud promedio fue mayor (14.0 mm $\pm$ 1.11), también compatible con un tratamiento tipo 2, mientras que en las pacientes inmunocompetentes fue de 10.3 mm ($\pm$ 0.55), correspondiente a un tratamiento escisional tipo 1. Según Ang et al. (2011), en una cohorte de 1558 mujeres inmunocompetentes, se concluyó que, en mujeres en etapa reproductiva que requieren intervención por CIN 2-3, los colposcopistas deben procurar mantener una longitud del cono < 10 mm (tratamiento escisional tipo 1). Esto permite una intervención adecuada sin aumentar el riesgo de recurrencia y minimiza las complicaciones obstétricas futuras (328). Sin embargo, en nuestro estudio, observamos una alta prevalencia de recurrencia en pacientes

inmunosuprimidas con relación a las inmunocompetentes (34.1% vs 4.55%), incluso cuando la mayoría recibió el tratamiento escisional recomendado.

De acuerdo con nuestros hallazgos, así como los reportados por Ang et al. (2011) (329) y otros estudios previos (14,76,128,134,209,210), nos cuestionamos si las pacientes inmunosuprimidas deberían recibir un tratamiento similar al de las pacientes inmunocompetentes. Este interrogante resalta la necesidad de considerar estrategias terapéuticas personalizadas que tomen en cuenta el estado inmunológico y otros factores de riesgo específicos para optimizar los resultados en esta población.

Además, al comparar el promedio de longitud de las piezas quirúrgicas en la cohorte global ($10.9 \pm 0.68\text{mm}$, consistente con un tratamiento escisional tipo 2) con la mayor prevalencia de los tipos de tratamiento escisional (tipo uno, 44.2%), encontramos una discordancia. La misma observación se repitió en las pacientes inmunosuprimidas, donde el promedio de longitud del cono fue de $14.0\text{ mm} (\pm 1.11)$, compatible con tratamiento tipo 2, pero la mayor prevalencia de los tipos de tratamiento en esta cohorte fue de tipo uno (39.0%). Esto sugiere que puede haber discordancia en la clasificación de las zonas de transición o en la medición de las piezas quirúrgicas (330,331).

Actualmente, el tratamiento escisional recomendado para CIN 2-3 es similar tanto en pacientes inmunosuprimidas como en pacientes inmunocompetentes (14,76,134,208,209). Este tratamiento escisional se basa en el tipo de zona de transición identificado durante la colposcopia, con el objetivo de extirpar completamente la lesión preneoplásica. Es crucial diferenciar con precisión los diversos tipos de zonas de transición debido a la heterogeneidad en su interpretación y sus implicaciones para el tratamiento (332,333). El riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente se incrementa con ZT3 (OR para CIN3=27.7) (290), lo que subraya la importancia de ajustar la longitud del cono según el tipo de zona de transición (184).

Benkortbi et al. (2023) analizaron la concordancia intra e interobservador en la clasificación del tipo de zona de transformación según los criterios de la IFCCP aprobados por la OMS. Se observó que la concordancia interobservador fue

moderada en ZT1 (0.460), leve en ZT2 (0.153) y adecuada en ZT3 (0.329). La concordancia intraobservador mostró niveles adecuados en algunos observadores y moderados en otros, lo que indica que la interpretación de las zonas ZT presenta limitaciones y requiere una mayor investigación (334). Para Luyten et al. (2015), aunque la TZ3 parece ser fácilmente identificable y reproducible, la asignación a ZT1 y ZT2 mostró una heterogeneidad significativa (331,335). La interpretación de las zonas de TZ presenta ciertas limitaciones, por lo tanto, se sugiere realizar un análisis más exhaustivo en investigaciones adicionales con el objetivo de determinar el nivel de variabilidad en la interpretación de las mismas (336). Una distinción anatómica más precisa entre ZT1 y ZT2 podría mejorar la elección del tipo de tratamiento escisional; sin embargo, no debe ser el único parámetro para decidir el tratamiento. Además, se sugiere investigar sobre marcadores sustitutos que podrían contribuir a la clasificación del riesgo de recurrencia, como p16^{INK4a} y Ki-67 (336).

En nuestro estudio en la cohorte global, el análisis univariante para determinar el riesgo CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ mostró que el tipo de tratamiento escisional no presentó un cociente de riesgo significativo, independientemente del tipo de tratamiento recibido (Tipo 2, HR=0.77, p=0.599 y Tipo 3, HR=0.56, p=0.45). Lo esperado sería que las pacientes que recibieron tratamiento escisional tipo 3, al extirpar más tejido afecto, tuvieran menos recurrencia. Ghaem-Maghani (2010), observó una disminución en la tasa de fracaso a medida que aumentaba la longitud del cono, lo que podría explicar la menor recurrencia en estos casos (87). Sin embargo, en nuestro estudio no se observó esta tendencia. Según Athanasiou et al. (2022), en una revisión sistemática de pacientes inmunocompetentes, las técnicas de escisión más invasivas (cono frío y conización con láser) reducen la probabilidad de fracaso del tratamiento, pero aumentan el riesgo de parto prematuro en futuras gestaciones en comparación con tratamientos conservadores (LLETZ y ablación) (337).

En nuestro estudio no hubo diferencia significativa en el riesgo de recurrencia en la cohorte de inmunosuprimidas de acuerdo al tipo de tratamiento escisional utilizando LLETZ. Una explicación biológicamente plausible a esta discordancia en las

pacientes inmunosuprimidas puede ser que intervienen otros factores en la recurrencia, entre estos tenemos: la edad, el estado inmunológico sistémico y local, la persistencia y el tipo de VPH tras tratamiento, la microbiota vaginal, las inmunizaciones, entre otros. La mayoría de estos factores los hemos abordado en la presente investigación. Por otro lado, Foulot et al. (2008) encontraron que el 93% de las lesiones presentan extensión endocervical (335), lo cual implicaría que la mayoría de tratamientos fracasen independientemente del tipo de tratamiento escisional. Sin embargo, para Bae et al. (2012), en un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes inmunocompetentes, la profundidad del cono necesaria para prevenir la afectación del margen endocervical puede variar en función de la edad y la severidad de la patología (338). Esto nos lleva a proponer la posibilidad de implementar un legrado endocervical post conización en las pacientes inmunosuprimidas al finalizar el tratamiento escisional con la finalidad de certificar que no hay compromiso endocervical (338). También debemos considerar el pequeño tamaño muestral.

En el análisis multivariante, el tipo de tratamiento escisional no mostró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de lesión CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ (Tipo 2 vs Tipo 1, HR=0.69, p=0.489 y tipo 3 vs tipo 1, HR=0.47, p=0.326). Mientras tanto, para Gianella et al. (2020), la positividad del margen endocervical en pacientes inmunocompetentes está asociada con la longitud del cono (OR=0.78, criterio <9 mm), es decir, tratamiento escisional tipo uno (339).

Al analizar la recurrencia en la cohorte global según la edad, pacientes menores y mayores de 35 años, no se observó un cociente de riesgo significativo según el tipo de tratamiento escisional, lo que sugiere que la recurrencia en las pacientes inmunosuprimidas no está completamente determinada por el tipo de tratamiento escisional.

En la cohorte de pacientes inmunosuprimidas, observamos que el tipo de tratamiento escisional no mostró una diferencia significativa en el estado de los márgenes (p=0.299). Sin embargo, hubo un mayor número de pacientes inmunosuprimidas con márgenes libres en el grupo del tratamiento escisional tipo

3 (58.3%) en comparación con el tratamiento tipo 2 y 1 (23.1% y 43.8%, respectivamente). Como es previsible, las pacientes inmunosuprimidas con tratamiento escisional tipo 3 tuvieron mayor profundidad de la pieza quirúrgica (longitud) 28.4 (± 14.5) mm y 66.7% (8/12) de pacientes inmunosuprimidas con tratamiento tipo 3 tuvieron ampliación del canal endocervical. Aunque se esperaba que el tratamiento escisional tipo 3 redujera la recurrencia, el porcentaje fue mayor: 41.7% vs tratamiento tipo dos (30.8%) vs tratamiento tipo uno (31.2%). Este hallazgo sugiere que incrementar la cantidad de tejido extirpado no minimiza el riesgo de recurrencia en pacientes inmunosuprimidas (305). Sin embargo, estos datos hay que interpretarlos con cautela por el pequeño tamaño de la muestra.

En nuestra cohorte de pacientes inmunosuprimidas con márgenes afectos, se observó que 29.3% (12/41) tuvieron afectación glandular. De ellas, 18.8% (3/16) recibieron tratamiento escisional tipo 1; 23.1% (3/13) recibieron tratamiento escisional tipo 2 y 50% (6/12) recibieron tratamiento escisional tipo 3. No hubo una diferencia significativa con el compromiso glandular de acuerdo con los diferentes tipos de tratamientos aplicados a las pacientes inmunosuprimidas, $p=0.374$. No obstante, la mayoría de pacientes con afectación glandular recibieron tratamiento escisional tipo tres. A pesar que la TZ3 es fácilmente identificable (331) para aplicar el tratamiento escisional tipo tres, este no minimizó el riesgo de recurrencia, sugiriendo que otros factores, como el estado inmunológico y la afectación glandular, pueden jugar un papel más importante en la recurrencia de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidas. Estos hallazgos hay que interpretarlos con cautela por el pequeño tamaño muestral.

El análisis de la carga viral del VIH previo al tratamiento mostró una diferencia significativa en función del tipo de tratamiento escisional ($p=0.020$). La carga viral fue más alta en las pacientes que recibieron tratamiento tipo 2 y 3, lo que confirma la importancia del estado inmunológico en la recurrencia. Este estudio es el primero, hasta donde sabemos, que compara el estado inmunológico de las pacientes VIH+ tomando como parámetro la carga viral de VIH y lo relaciona con el tipo de tratamiento escisional. La prueba de carga viral del VIH fue recomendada en el 2013 por la OMS como la herramienta de elección para evaluar la eficacia del

tratamiento antirretroviral (340). Cuando un individuo está infectado con el VIH, la carga viral inicial en el torrente sanguíneo tiende a ser elevada previo a alcanzar un nivel inferior relativamente estable durante el periodo de infección crónica (341). Este nivel estable se denomina punto de ajuste de la carga viral (SPVL) y está vinculado con la severidad de la infección (341). El SPVL presenta una variabilidad significativa entre las pacientes, fluctuando entre 100 y un millón de copias del virus por mL de sangre. La capacidad de replicación viral y la intensidad de la respuesta inmunológica ejercen influencia sobre el SPVL (341). Por lo tanto, el tratamiento antiretroviral influye directamente en la carga viral. También debemos considerar los picos virales que se caracterizan por ser incrementos transitorios y de bajo nivel, típicamente entre 50-200 copias/mL y nunca más de 1000 copias/mL (342). Los picos virales pueden representar errores de laboratorio, adherencia intermitente al tratamiento o estallidos transitorios de replicación del VIH (342). Por el contrario, si la carga viral se eleva se considera fallo virológico y representa resistencia terapéutica o suspensión del tratamiento. Según Sörstedt (2016), los picos virales favorecen el riesgo de fracaso virológico subsecuente ($p < 0.001$) (343).

También se analizó el conteo de linfocitos CD4+ con el tipo de tratamiento recibido sin encontrar diferencias significativas ($p = 0.141$). En un estudio similar, Davis et al. (2001), encontraron una diferencia estadística significativa al comparar la carga viral del VIH o el recuento de linfocitos CD4+ con la presencia de displasia cervical ($p < 0.005$). Sin embargo, solo el recuento de CD4+ se identificó como un factor de riesgo para displasia cervical (344).

Al analizar la recurrencia en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas, se observó que el tipo de tratamiento escisional no mostró un cociente de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post LLETZ. Sin embargo, las pacientes inmunosuprimidas que tuvieron mayor recurrencia fueron las que recibieron tratamiento escisional tipo tres (41.7%) en comparación con las que recibieron tratamiento tipo uno y tipo dos (31.2% y 30.8%, respectivamente).

En este momento no existen estudios sobre el tipo de tratamiento escisional realizado en pacientes inmunosuprimidas. Por lo tanto, hemos comparado nuestros

hallazgos con estudios realizados en pacientes inmunocompetentes. En el estudio de cohorte retrospectivo de Del Mistro et al. (2015) en pacientes inmunocompetentes, el riesgo de recurrencia de CIN2+ fue mayor en la zona de transformación tipo 3 (OR para CIN3 27,7, IC al 95% 2.07–36,9) (345), al igual que en nuestros hallazgos. En estas pacientes con una zona de transformación tipo 3 la afectación glandular fue mayor (50.0%). Russomano et al. (2015), comparó el tratamiento escisional tipo tres con la técnica de Escisión con Alambre Recto de la Zona de Transformación (SWETZ) vs la Escisión con Asa Grande de la Zona de Transformación (LLETZ). Los autores observaron un mayor riesgo del margen endocervical afecto o dañado en las muestras resultantes del cono LLETZ en relación con SWETZ (RR=1.72, IC del 95%: 1.14-2.6) (346). Las muestras obtenidas por SWETZ mostraron menos fragmentación (ARR=19.8%, IC del 95%: 10.3-29.3%), pero el procedimiento duró más tiempo (346). Kawano et al. (2016) en pacientes inmunocompetentes identificaron varios factores de riesgo vinculados con los márgenes afectos, principalmente una longitud del cono más corta ($p<0.001$) (347). Bajo esta premisa, calcularon que el punto de corte debe ser de 15 mm (tratamiento escisional tipo 2) en el caso de lesiones que afecten un cuadrante y de 20 mm (tratamiento escisional tipo 3) cuando afectan dos o más cuadrantes (347). En nuestra cohorte de pacientes inmunosuprimidas la longitud promedio fue 14.0 (± 1.11) mm, compatible con tratamiento escisional tipo dos, con 2 y 3 cuadrantes afectos.

En síntesis, nuestro estudio sugiere que el tipo de tratamiento escisional debe ser considerado junto con otros factores, como el estado inmunológico y la clasificación precisa de las zonas de transformación, para optimizar el tratamiento de las pacientes inmunosuprimidas (337). Por lo tanto, las pacientes inmunosuprimidas deben recibir un tratamiento más personalizado que las pacientes inmunocompetentes.

Para una mejor selección del tipo de tratamiento, requerimos más estudios sobre marcadores sustitutos que podrían contribuir a la clasificación del riesgo de recurrencia, como p16^{INK4a} y Ki-67. Se requieren más estudios en pacientes inmunosuprimidas para determinar la variabilidad inter e intraobservador al

interpretar las zonas de transformación y los puntos de corte de la longitud del cono con relación al número de cuadrantes afectados en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en el riesgo de recurrencia en las pacientes inmunosuprimidas de acuerdo al tipo de tratamiento escisional utilizando LLETZ; otros autores sugieren utilizar SWETZ en zonas de transformación tipo tres. También, se puede implementar un legrado endocervical al finalizar la conización con la finalidad de certificar que no hay compromiso endocervical, común en estas pacientes. Debemos interpretar los datos con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra.

5.3.3. Factores Moleculares: Datos post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes

El análisis de los exámenes de VPH después del tratamiento escisional es un factor crucial para comprender cómo la persistencia del VPH-AR afecta el curso de CIN 2-3 residual/recurrente y la necesidad de adaptar estrategias de seguimiento.

5.3.3.1. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes

En nuestro estudio, de las pruebas analizadas en la cohorte global, 17.1% (42/245) resultaron positivas para VPH post-LLETZ, en comparación con 55.9% (137/245) que tuvieron una prueba negativa. No obstante, al desagregar los resultados de la cohorte global por el estado inmunológico, observamos que las mujeres inmunosuprimidas presentaron mayor positividad para VPH post-LLETZ en comparación con las inmunocompetentes, 30.8% (8/26) vs 15.5% (34/219), $p=0.015$. En la cohorte global de nuestro estudio, al asociar la prueba de VPH-AR durante el primer control post-LLETZ con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente, 70.8% (17/24) con VPH-AR positivo post-LLETZ desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con 17.1% (44/257) que no lo desarrollaron ($HR=23.6$, $p<0.001$). En el análisis multivariante de nuestro estudio, una paciente inmunosuprimida tiene 10 veces más riesgo de positividad de VPH-

AR en el primer control post-LLETZ en comparación con una paciente inmunocompetente (HR=9.92, $p<0.001$).

En el estudio de Chung et al. (2021), 65% de las pacientes inmunosuprimidas presentaron persistencia de VPH-AR después del tratamiento (348). Esta variación en la prevalencia puede atribuirse a diferencias en el tratamiento implementado en el estudio de Chung (crioterapia y LEEP) o al número de pacientes de la cohorte global de nuestro estudio que no se realizaron el examen, 26.9% (66/245).

Chung también analizó la proporción de persistencia con un solo tipo de VPH (57%) frente a múltiples tipos de VPH (43%) (348). En nuestro estudio, no contamos con el genotipo viral, lo cual habría sido necesario para llevar a cabo un análisis comparativo similar. Además, el tamaño muestral de la cohorte de inmunosuprimidas es muy pequeño.

5.3.3.2. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes menores y mayores de 35 años

a. Mujeres menores de 35 años

En nuestro estudio, en la cohorte global no hubo diferencia significativa entre las pacientes menores de 35 años inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Al analizar la recurrencia en la cohorte global de las pacientes menores de 35 años no hubo una diferencia significativa para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ tomando en cuenta la primera prueba de VPH-AR post-LLETZ, $p=0.999$. Sin embargo, la diferencia se vuelve significativa con una carga viral del VPH >100 RLU, (HR=1225544325, $p<0.001$).

Este fenómeno podría explicarse con las publicaciones de Liu (2021) y Hewavisenti (2023), quienes plantean que una mayor carga viral refleja indirectamente la incorporación del genoma viral al genoma celular, lo que resulta en transformación celular y el subsiguiente desarrollo de lesiones preneoplásicas (236,349) y también al pequeño tamaño de la muestra.

b. Mujeres mayores de 35 años

En nuestro estudio, en la cohorte global no hubo diferencia significativa entre las pacientes mayores de 35 años inmunosuprimidas e inmunocompetentes. En la cohorte global, de las pacientes mayores de 35 años con la primera prueba de VPH-AR positiva post-LLETZ, 66.7% (12/18) pacientes desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en relación con 16% (21/131) de pacientes que no lo desarrollaron (HR=19.2, $p<0.001$).

Esta diferencia entre las mujeres mayores y menores de 35 años es interesante. La positividad del VPH post-LLETZ tiene mayor asociación con CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres mayores de 35 años en comparación con las mujeres menores de 35 años. La carga viral del VPH es más baja en las mujeres menores de 35 años en comparación con las mujeres mayores de 35 años (0% vs 36.8% 0-100RLU). Este fenómeno puede expresar la mayor capacidad de aclaramiento viral que tienen las mujeres más jóvenes (282,283,350,351).

5.3.3.3. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas

En lo que respecta a la relación de la positividad del primer examen de VPH post-LLETZ y el tipo de tratamiento (tipo 1, 2 y 3) en la cohorte de inmunosuprimidas, nuestros resultados señalan que no hubo diferencia significativa ($p=0.453$). No obstante, hubo una mayor proporción de pacientes inmunosuprimidas con resultados positivos de VPH post-LLETZ en los casos que recibieron el tratamiento escisional tipo 2 (58.3%) y tipo 3 (50.0%). Se esperaba que en las pacientes inmunosuprimidas que recibieron tratamientos escisionales con mayor extensión de tejido, se produjera un mayor aclaramiento viral. Sin embargo, los resultados mostraron lo contrario. Este fenómeno puede deberse al microambiente inmunológico, que desempeña un papel esencial en la infección por VPH y el desarrollo posterior de CIN 2-3 residual/recurrente (352,353). Es posible que en los casos con mayor volumen extirpado, haya una mayor concentración de secreción

de citoquinas y otras sustancias proinflamatorias que, en lugar de contribuir al aclaramiento viral, favorezcan la persistencia o reactivación del VPH. En el estudio de Bohan et al. (2019), las pacientes con VPH positivo y puntuaciones altas de citoquinas mostraron un mayor riesgo de desarrollar H-SIL dentro de 3 años (352). En una revisión sistemática de Schindler (2022), se observó un incremento en los niveles de IL-6 ($p=0.039$) e IL-10 ($p=0.02$) en las secreciones cervicales de mujeres portadoras del VIH en comparación con pacientes seronegativas (353). En nuestro estudio, observamos que los niveles elevados de VPH y VIH coincidían, reflejándose en mayores niveles de carga viral tanto de VPH como de VIH en las pacientes que recibieron los tratamientos escisionales tipo 2 y tipo 3. Esto sugiere que un estado inmunológico comprometido puede no solo facilitar la persistencia del VPH, sino también influir en la carga viral más alta, lo que podría estar relacionado con la persistencia de la infección y la recurrencia de las lesiones. Según Thelier (2010), los factores que se asociaron de manera consistente con la reactivación de infecciones latentes del VPH en mujeres VIH+ incluyeron el recuento de linfocitos $CD4^+ < 200/mm^3$ y una edad < 35 años (354). También, las mujeres VIH+ mostraron 1.8 a 8.2 veces mayor expulsión de partículas virales (reactivación + recurrencia) en comparación con las mujeres VIH- (354). Por el contrario, en el estudio de Medina Bueno et al. (2024) en pacientes inmunocompetentes, la mayor cantidad de mujeres con resultados positivos de VPH post-LLETZ recibieron el tratamiento escisional tipo 1 (89).

En nuestro estudio, al analizar la recurrencia en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas con relación a la positividad del primer examen de VPH-AR post LLETZ, se observó que 76.9% (10/13) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en relación con 33.3% (9/27) que no lo desarrollaron ($HR=6.20$, $p=0.082$).

La detección del VPH-AR post LLETZ en pacientes inmunosuprimidas es un tema crucial debido al mayor riesgo de persistencia y recurrencia en esta población. La detección de VPH-AR post tratamiento es un predictor significativo de CIN 2-3 residual/recurrente ($OR=4.1$, $p<0.0001$) (355). La recurrencia o persistencia de CIN2/3 después del tratamiento en mujeres infectadas por el VIH puede ser tan alta como el 74% en ciertos grupos, particularmente en aquellos con inmunosupresión

significativa (320). Las mujeres inmunosuprimidas, como aquellas que reciben terapia inmunosupresora crónica para condiciones como el trasplante de órganos o el lupus eritematoso sistémico, tienen un mayor riesgo de infecciones persistentes por VPH-AR. Esta persistencia requiere una vigilancia ginecológica para detectar y tratar la displasia tempranamente (241).

La infección persistente con genotipos específicos de VPH, particularmente el VPH-16, es un predictor significativo de CIN de alto grado recurrente. Los estudios han demostrado que la infección persistente por HPV-16 está fuertemente correlacionada con CIN 2-3 residual/recurrente (356).

5.3.3.4. Detección del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunocompetentes

En nuestro estudio, al analizar la recurrencia en la cohorte de pacientes inmunocompetentes con relación a la positividad del primer examen de VPH-AR post-LLETZ, se observó que 63.6% (7/11) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en relación con 15.2% (35/230) que no lo desarrollaron (HR=24.6, $p=0.003$).

Fernández-Montolí et al. (2019), encontraron que la positividad post-LLETZ de VPH-AR en pacientes inmunocompetentes está asociada a mayor proporción de CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con los casos que no se detectó VPH-AR (19% vs 0.7%, $p=0.001$) (84). Arbyn et al. (2017), en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 97 estudios con 44.446 mujeres, observaron que la detección del VPH-AR posterior al tratamiento predice el fracaso del tratamiento con mayor precisión que el estado de los márgenes. La sensibilidad y especificidad acumulada para detectar CIN2+ residual/recurrente fue del 91.0% y 83.8%, respectivamente, para las pruebas de VPH-AR (357,358). Asimismo, en la revisión sistemática realizada por Chan et al. (2009), se encontró que la sensibilidad acumulada para el HC2 fue del 90.7%, mientras que la especificidad acumulada fue del 74.6%. Además, se observó que la prueba de HC2 tiene la capacidad de detectar aproximadamente el 91% de las mujeres que presentan CIN2+ residual/recurrente (359).

La prueba de VPH-AR es un componente crítico del seguimiento post-LLETZ. La infección persistente por VPH-AR es un predictor significativo de CIN 2-3 recurrente. Las pruebas regulares de VPH-AR pueden ayudar a identificar a las mujeres con mayor riesgo de recurrencia, permitiendo una vigilancia más estrecha y una intervención oportuna (284). El porcentaje de persistencia del VPH post-tratamiento fue menor en nuestro estudio (17.4%) en comparación con el estudio de Bae (35.1%) (360) y Baloglu (30.6%) (361) realizado en pacientes inmunocompetentes. Una posible explicación a esta diferencia es que la persistencia del VPH tiende a disminuir con el tiempo post-tratamiento. Las tasas medianas de persistencia del VPH disminuyen del 27% a los 3 meses, al 21% a los 6 meses, 15% a los 12 meses, y 10% a los 24 meses .

Por otro lado, en el estudio de Chung (2021) realizado en mujeres VIH+ de Nairobi, las pacientes con VPH-AR persistente detectado a los 12 meses post LEEP tuvieron 5 veces más probabilidades de tener CIN 2-3 recurrente. En el estudio de Chung, la mayoría de pacientes tenían un conteo de linfocitos CD4+ ≥ 250 células/mm³ (71%) y recibieron tratamiento antirretroviral por más de 2 años (51%) (348), lo que podría explicar la diferencia en la recurrencia observada en nuestro estudio, ya que el estado inmunológico influye en la persistencia viral y, subsecuentemente, en el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente.

Koshiol et al. (2008) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la robustez de la persistencia del VPH para uso clínico. Más de 22,500 mujeres fueron incluidas en el cálculo de los RR para detectar la persistencia del VPH y CIN 2-3. El tiempo prolongado de la infección (>12 meses) y los intervalos de prueba más amplios se asociaron consistentemente con RR más altos (362).

Además, en el análisis multivariante de nuestro estudio, la inmunosupresión y el grosor de la pieza quirúrgica estuvieron asociados con la positividad en la primera prueba de VPH-AR post LLETZ (HR=14.85 [IC 95% 3.32–66.55], SE=11.37, $p<0.001$). Estos datos subrayan la importancia de los márgenes y su asociación con la positividad de VPH. Datos similares se observan en el estudio de Fernández-Montoli (2019) con pacientes inmunocompetentes. Estos resultados podrían deberse a lesiones satelitales localizadas fuera de la zona de transformación (363). Las pruebas de VPH podrían revelar estos nidos residuales de infección por VPH,

que causan una repoblación de la zona de transformación y eventualmente, una recurrencia (363). Ello remarca la importancia del papel de la detección de VPH post tratamiento. Esta detección ha demostrado ser el factor más importante de riesgo para recurrencia de CIN 2-3.

La determinación de VPH-AR post-LLETZ puede predecir el fracaso del tratamiento y mejorar la precisión del seguimiento (360,364–366). No obstante, en una revisión sistemática de Hoffman y colaboradores (2017), se evidenció una notable heterogeneidad en el análisis de ADN del VPH posterior al tratamiento (367–369). Friebe et al. (2017) comprobaron que Hybrid Capture 2 y RealTime fueron altamente específicos para predecir la ausencia de recurrencia. Aunque la sensibilidad acumulada de los resultados del VPH para la recurrencia es alta, el VPP (16%) de la prueba HC2 es bajo (370). En nuestro estudio, realizamos la detección del VPH mediante captura de híbridos y su reporte fue positivo o negativo. Sin embargo, es importante la determinación del tipo viral. La genotipificación del VPH presenta ventajas evidentes, en el contexto de la recurrencia, la detección específica de VPH16 después de la conización puede anticipar recurrencia, con un VPP del 80% (370). En consecuencia, la genotipificación del VPH16 puede facilitar el seguimiento post-conización y la estratificación del riesgo de recurrencia con una reproducibilidad óptima (266,370–373). Zang et al. (2021) encontraron una mayor tasa de persistencia del VPH en pacientes infectadas con VPH18 (OR=1.020) o coinfectadas por HPV16/18 (OR=2.064) (374). Para Kang y colaboradores (2016), el mismo genotipo de VPH-AR utilizando la prueba del Chip para ADN del VPH durante el seguimiento tuvo una sensibilidad y un VPN del 100% en la detección de enfermedades recurrentes (375).

El VPR-AR post-tratamiento anticipa el fracaso terapéutico con una precisión superior a la del estado de los márgenes (6). Además, de detectar las lesiones satelitales localizadas fuera de la zona de transformación en pacientes con márgenes libres (363). Además, la prueba para detección de VPH se la puede realizar inmediatamente posterior al tratamiento escisional (376). La prueba intraoperatoria del VPH predice la recurrencia de CIN 2-3 a los 24 meses con una

precisión diagnóstica equiparable a la de la prueba de VPH a los 6 meses (377). La aplicación de la prueba de IOP-VPH en el manejo de las lesiones H-SIL posibilitaría la identificación precoz del riesgo de recurrencia y generaría ahorros económicos en caso de países con bajos recursos económicos al eliminar potencialmente la necesidad de pruebas del VPH y seguimiento a los 6 meses (377).

En síntesis, bajo lo referido anteriormente y al contrastar nuestros resultados con la bibliografía existente, se acepta la hipótesis de investigación y se desestima la hipótesis nula, la cual postula que la persistencia del VPH-AR post tratamiento está fuertemente asociada con CIN 2-3 residual/recurrente tras tratamiento escisional con asa diatérmica (LLETZ) por CIN 2-3 en pacientes inmunosuprimidas. Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo un seguimiento minucioso en las mujeres inmunosuprimidas ya que presentaron mayor riesgo de positividad para VPH post-LLETZ en comparación con las mujeres inmunocompetentes (10 veces más riesgo de positividad del VPH-AR en la primera consulta post LLETZ) (361).

Según Bae et al. (2007), la infección persistente se define como dos o más pruebas de VPH positivas con el mismo subtipo del VPH durante el primer año (348,360). Por otro lado, la recurrencia se refiere a las lesiones identificadas tras el primer año de intervención terapéutica, que podrían estar relacionadas con una nueva infección por otro tipo de VPH (378). Al igual que Innamaa y colaboradores (2015), consideramos que es necesario evaluar las plataformas más idóneas para la detección del VPH en el contexto de pruebas de curación en pacientes inmunosuprimidas (379). Las lesiones recurrentes tardías que pueden surgir en pacientes inmunosuprimidas debido a su condición inmunológica, su tiempo de aparición y los genotipos implicados, son de particular relevancia para investigaciones futuras y políticas de inmunización (85,379).

5.3.3.5. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes

En cuanto a la carga viral del VPH post-LLETZ, en la cohorte global de nuestro estudio encontramos diferencias significativas entre las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes (2.00 pg/mL vs 0.26 pg/mL, $p < 0.001$). Al

categorizar la carga viral del VPH post-LLETZ, encontramos diferencias significativas con una carga viral de 1-100 pg/mL RLU entre las pacientes inmunosuprimidas y las inmunocompetentes, 17.1% (7/41) vs 10.7% (26/242), $p=0.001$. Asimismo, encontramos diferencias significativas con una carga viral >100 pg/mL RLU entre las pacientes inmunosuprimidas y las inmunocompetentes, 17.1% (7/41) vs 4.55% (11/242), $p=0.001$. En la cohorte global de nuestro estudio, al asociar la carga viral de VPH post-LLETZ con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente, 40.0% (10/25) de las pacientes con una carga viral >100 pg/mL RLU desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente frente a 3.10% (8/258) de las pacientes que no lo desarrollaron (HR=30.7, $p<0.001$).

La importancia de la carga viral del virus del papiloma humano (VPH) después de LLETZ es un factor importante para predecir el riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente. Varios estudios han destacado el papel de la carga viral del VPH en este contexto. En primer lugar, una mayor carga viral de VPH post-LLETZ está asociada con un mayor riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente. Un estudio encontró que la positividad intraoperatoria para VPH representa un factor de riesgo independiente para lesiones residuales o recurrentes (380). Esto sugiere que la prueba de VPH inmediatamente después del procedimiento puede ser una herramienta pronóstica valiosa.

En las pacientes inmunosuprimidos, la carga de VPH tiende a aumentar con el tiempo, con la carga viral mediana más alta observada a los seis meses postrasplante (381). Por el contrario, Se observó una disminución significativa en la carga de VPH después de la extirpación quirúrgica de las lesiones en las pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes, pero la disminución fue más pronunciada en los pacientes inmunocompetentes (382).

Adicionalmente, se ha demostrado que la carga viral de genotipos específicos de VPH, como el VPH 16, 52 y 58, se correlaciona con el riesgo de lesiones residuales. Se ha propuesto un nivel específico de corte de las cargas virales de VPH-AR (por ejemplo, 5.22 copias/10,000 células) como un umbral para el aumento del riesgo,

sugiriendo que los pacientes con cargas virales por encima de este nivel pueden requerir un seguimiento y estrategias de tratamiento más agresivas (383).

En general, la carga viral de VPH después de LLETZ sirve como un biomarcador significativo para evaluar el riesgo de lesiones cervicales residuales o recurrentes, guiando las estrategias de seguimiento y potencialmente influyendo en las decisiones de tratamiento.

5.3.3.6. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas e Inmunocompetentes menores y mayores 35 años

a. Mujeres menores de 35 años

En nuestro estudio, en la cohorte global no hubo diferencia significativa entre las pacientes menores de 35 años inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Al analizar la recurrencia en la cohorte global de las pacientes menores de 35 años, hubo diferencia significativa para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ tomando en cuenta una carga viral del VPH >100 pg/mL RLU (HR=1225544325, $p<0.001$).

Las mujeres menores de 35 años mostraron una mayor frecuencia de VPH-AR en comparación con sus contrapartes mayores (384). En el estudio de Traore (2024), las mujeres menores de 35 años tuvieron una frecuencia de VPH-AR del 30% frente al 11.1% en pacientes mayores ($p=0.03$) (384). No obstante, Plotti et al. (2022), determinó una eliminación del 100% del VPH a los 12 meses después del tratamiento en pacientes menores de 25 años (385), para las pacientes de 25 a 30 años, la tasa de eliminación fue del 85%, y para las de 30 a 35 años, fue del 94.4% (385).

En conclusión, aunque las pacientes más jóvenes pueden tener inicialmente una mayor prevalencia de VPH y cargas virales, generalmente muestran buenas tasas

de eliminación después del tratamiento, especialmente aquellas menores de 35 años.

b. Mujeres mayores de 35 años

En nuestro estudio, en la cohorte global no hubo diferencia significativa entre las pacientes mayores de 35 años inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Al analizar la recurrencia en la cohorte global de las pacientes mayores de 35 años, hubo diferencia significativa para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente post-LLETZ tomando en cuenta una carga viral del VPH >100 pg/mL RLU, 31.6% (6/19) de las pacientes desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en relación con 2.29% (3/131) de pacientes que no lo desarrollaron (HR=33.1, $p<0.001$).

Las mujeres mayores de 35 años generalmente mostraron una menor prevalencia de VPH y cargas virales en comparación con sus contrapartes más jóvenes (384). Sin embargo, la eliminación del VPH post-tratamiento disminuyó con la edad, lo que podría aumentar el riesgo para los pacientes mayores (264).

En un estudio de Carcopino et al. (2006), las pacientes de 30 a 40 años mostraron cargas virales de VPH16 significativamente más altas en lesiones de alto grado en comparación con lesiones de bajo grado después del tratamiento (386).

Para las pacientes de 30 a 35 años, la tasa de eliminación del VPH fue del 94.4% a los 12 meses después del tratamiento (387).

El estado menopáusico (típicamente >50 años) fue un predictor significativo de la persistencia de VPH-AR después del tratamiento, con 5.08 veces más probabilidades de persistencia (388).

En resumen, aunque los pacientes mayores pueden tener inicialmente una menor prevalencia de VPH y cargas virales, enfrentan desafíos en la eliminación viral post-tratamiento, lo que potencialmente aumenta su riesgo de infección persistente y recurrencia.

5.3.3.7. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunosuprimidas

En nuestro estudio, en la cohorte de inmunosuprimidas no hubo diferencia significativa con relación a la carga viral del primer examen de VPH-AR post-LLETZ entre los diferentes tipos de tratamiento (1, 2 o 3), $p=0.469$. Sin embargo, las pacientes con tratamiento escisional tipo 3 mostraron las cargas virales más altas, RLU 18.2 pg/mL. Al analizar la recurrencia en la cohorte de pacientes inmunosuprimidas con relación a la primera carga viral del VPH >100 pg/mL RLU post-LLETZ, se observó que 35.7% (5/14) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en relación con 7.41% (2/27) que no lo desarrollaron ($HR=5.54$, $p=0.012$).

La carga viral del VPH después de LLETZ en mujeres inmunosuprimidas, particularmente aquellas que viven con VIH, es una consideración importante para predecir el riesgo de lesiones cervicales residuales o recurrentes. La literatura médica sugiere que la carga viral del VPH puede servir como un marcador pronóstico para la persistencia o recurrencia de CIN 2-3 después del tratamiento quirúrgico. Un estudio encontró que la carga viral de VPH es significativamente más alta en mujeres con lesiones residuales en comparación con aquellas sin lesiones, lo que indica que la carga viral podría ser un predictor confiable de la enfermedad residual .

En el estudio de Hanisch et al. (2014) en mujeres senegalesas VIH+, se identificó un incremento en la probabilidad de CIN 2-3 ($OR=2.38$) con cada aumento de 1 unidad en $\log_{10}$ de la carga viral de VPH16 (389). En el estudio de Fernández-Montolí et al. (2019), las pacientes inmunocompetentes con recurrencia de CIN 2-3 mostraron niveles más elevados de carga viral del VPH-AR post-LLETZ en comparación con los casos que no presentaron lesiones ($p=0.001$) (84). Otros autores han observado que las mujeres con CIN residual/recurrente tienen una mayor carga de VPH a los 6 meses del seguimiento postconización (360).

Por otro lado, una mayor duración del tratamiento antirretroviral en mujeres VIH+ se asoció con una menor prevalencia de VPH-AR (384). También, el conteo de linfocitos CD4+ <200 se asociaron con una mayor frecuencia de VPH-AR (384).

5.3.3.8. Carga Viral del Virus del Papiloma Humano post tratamiento en las Pacientes Inmunocompetentes

En nuestro estudio, al analizar la recurrencia en la cohorte de pacientes inmunocompetentes con relación a la primera carga viral del VPH >100 pg/mL RLU post-LLETZ, se observó que 45.5% (5/11) desarrollaron CIN 2-3 residual/recurrente en relación con 2.60% (6/231) que no lo desarrollaron (HR=68.5, $p<0.001$).

La persistencia del VPH-AR constituye un factor crucial en el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente. La conización no logra erradicar completamente la infección por VPH en muchos casos, persistiendo en 1 de cada 5 pacientes inmunocompetentes tratadas (390,391). Esta positividad del VPH se considera un factor de riesgo independiente para la recurrencia de CIN 2-3.

En resumen, la carga viral de VPH-AR > 100 presenta mayor riesgo de recurrencia (30 veces superior) de CIN 2-3 post LLETZ que la carga <100 o negativa. Según Segondy (2018), una carga viral de VPH16 >3.59 log copias/1,000 células identificó CIN 2-3 con una sensibilidad del 93.5% y especificidad del 74.1% (392). En el estudio de Luchters et al. (2010), realizado en trabajadoras sexuales de Kenia, la mediana de carga viral del VPH fue 881 copias/célula en mujeres VIH+ (IQR = 33-12,110 copias/célula) y 48 copias/célula en mujeres VIH- (IQR = 6-756 copias/célula; $p<0.001$); es decir, 18 veces mayor en inmunosuprimidas (393). Además, se estableció una asociación significativa entre la infección por VIH y una elevada carga viral de VPH para tipos oncogénicos como 16, 31, 39, 45, 51, 52, 59 y 66 (393).

Respecto al aclaramiento viral del VPH, Costa et al. (2003) observaron que la tasa mensual de eliminación del VPH en mujeres inmunocompetentes fue del 5,27% (394). Young et al. (2010), reportaron tasas de persistencia del VPH del 45,6%, 14,3%, 6,3%, 2,2%, 1,5% y 1,1% a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses post-LLETZ, respectivamente. La eliminación viral fue significativamente más lenta en pacientes con cargas >500 RLU/PC, $p=0.040$ (368). Según Kim (2010), la infección por VPH-AR se eliminó gradualmente en la mayoría de las pacientes dentro de los 6 meses

de tratamiento (368). Li et al. (2019), encontraron que el aclaramiento del VPH se redujo significativamente en mujeres inmunocompetentes de mayor edad únicamente después de 400 días después de la infección (395). En pacientes inmunosuprimidas, es fundamental investigar la velocidad de aclaramiento viral, ya que influye directamente en el riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente.

Una vez establecida la importancia de la carga viral del VPH, debemos determinar su punto de corte para facilitar su aplicabilidad clínica. Chen et al. (2020) propusieron un punto de corte para VPH16/52/58 de 5.22 copias/10,000 células para predecir lesiones residuales en inmunocompetentes (383). Aunque no se conoce un punto de corte específico para inmunosuprimidas, nuestros hallazgos sugieren que una carga viral elevada es un fuerte predictor de recurrencia.

Un hallazgo interesante es el planteado por Lillo et al. (2005) al analizar 108 muestras tomadas con el cepillo endocervical para determinar la carga viral de VPH en mujeres VIH+. Se observaron concentraciones decrecientes de la carga viral de VPH al comparar muestras obtenidas antes y después del tratamiento ($p < 0.0001$) (396). Según Ouh y colaboradores (2020), la persistencia del VPH-AR estuvo asociada con una carga viral preoperatoria elevada (OR: 2.063, $p < 0.05$) y la infección con múltiples tipos de VPH-AR (OR: 4.752, $p < 0.001$) (86).

La carga viral del VPH-AR post tratamiento está asociado con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente, principalmente cuando la carga supera las 100 RLU. Una elevada carga viral generada por la replicación activa del virus podría favorecer la permanencia del virus en el organismo (397). Por consiguiente, la evaluación de la cantidad de ADN del VPH con el propósito de clasificarlas, puede prever la probabilidad de recurrencia (398). Las pacientes inmunosuprimidas tienen 8 veces mayor carga viral que las inmunocompetentes, lo que refuerza la necesidad de estandarizar las pruebas de seguimiento y los métodos de cuantificación viral. Además, deben investigarse más a fondo los puntos de corte específicos y las dinámicas de aclaramiento viral en inmunosuprimidas para guiar un manejo más efectivo.

5.3.4. Factores Inmunológicos: Contaje de Linfocitos CD4+, Carga Viral del Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Tratamiento Antirretroviral en las pacientes inmunosuprimidas

La evaluación inicial de una paciente inmunosuprimida con VIH constituye un periodo crucial para establecer la fase o estadio de la enfermedad. A continuación, se discutirá sobre el contaje de Linfocitos CD4+, la Carga Viral de VIH y finalmente la Terapia Antirretroviral. En nuestro estudio, no se dispone de datos específicos sobre los esquemas de tratamiento antirretroviral recibido por las pacientes; sin embargo, es pertinente abordar este tema debido a sus implicaciones directas sobre el contaje de linfocitos CD4+ y la carga viral del VIH.

Contaje de Linfocitos CD4+

En nuestro estudio, el contaje de linfocitos CD4+ en las pacientes inmunosuprimidas mostró una mediana de 0.00 Log₁₀ [Q₁ 0.00; Q₃ 5.85], lo que corresponde a una inmunosupresión Estadio 3 del CDC (CD4+ <200 células/mm³ o <14%). En el análisis del contaje de linfocitos CD4+ según el tipo de tratamiento escisional (tipo 1, tipo 2, y tipo 3), observamos lo siguiente:

- Escisión tipo 1: La mediana de linfocitos CD4+ fue 0.00 Log₁₀ [Q₁ 0.00; Q₃ 0.00], lo que corresponde a un Estadio 3 del CDC (CD4+ <200 células/mm³ o <14%).
- Escisión tipo 2: La mediana de linfocitos CD4+ fue 3.21 Log₁₀ [Q₁ 0.00; Q₃ 5.75], lo que corresponde a un Estadio 1 del CDC (CD4+ ≥500 células/mm³ o ≥26%).
- Escisión tipo 3: La mediana fue 0.00 Log₁₀ [Q₁ 0.00; Q₃ 6.18], lo que también indica un Estadio 3 del CDC (CD4+ <200 células/mm³ o <14%).

Aunque hubo variaciones entre los tipos de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en el contaje de linfocitos CD4+ según el tipo de tratamiento escisional (p=0.141). Esto indica que, aunque algunas pacientes presentaron recuentos de CD4+ muy bajos, la recurrencia de CIN 2-3 no se asoció de manera significativa con las diferentes estrategias de tratamiento en nuestra cohorte de inmunosuprimidas. La falta de diferencias estadísticas en nuestro estudio probablemente se debe al pequeño tamaño de muestra.

Nuestros resultados fueron comparados con los de la literatura, que ha documentado una relación entre el recuento bajo de linfocitos CD4+ y un mayor riesgo de recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas. Por ejemplo, Heard et al. (2005), reportaron que las mujeres con recuentos de CD4+ <200 células/mm³ tienen un riesgo 9 veces mayor de recurrencia o persistencia de CIN (157).

Además, Robinson et al. (2001) indicaron que los niveles de linfocitos CD4+ son un factor predictivo importante para la recurrencia de lesiones preneoplásicas, observando que las pacientes con un nadir de CD4+ <200/mm³ tienen mayor riesgo de recurrencia (219). Oga et al. (2016) encontró que las mujeres VIH+ con un conteo de linfocitos CD4+ <200/mm³ se asoció con recurrencia (OR=5.47) (213). Palefsky et al. (1999) constataron que las mujeres VIH+ con un recuento de linfocitos CD4+ <200/mm³ tuvieron mayor riesgo de infección por VPH independientemente de la carga viral del VIH (OR=10.13), seguidas por mujeres con un recuento de CD4+ >200/mm³ y una carga de ARN del VIH >20000 copias/mL (OR=5.78) y mujeres con un recuento de CD4+ > 200/mm³ y una carga de ARN del VIH <20000 copias/mL (OR=3.12). Además, se identificó la correlación entre los niveles bajos CD4+ y la infección con múltiples tipos de VPH (399). Pantanowitz (2010) encontró que las mujeres VIH+ con niveles bajos de linfocitos CD4+ mostraron mayor persistencia del VPH-AR (400). Según Petry (1994), la inmunodeficiencia celular prolongada con bajo recuento de linfocitos CD4+ incrementa la progresión de las lesiones cervicales por VPH (401).

En sentido opuesto, Babkina (2015) et al. investigó si el recuento de linfocitos CD4+ o la carga viral del VIH estaban relacionados con CIN 2-3 residual/recurrente. En el análisis de los niveles de linfocitos CD4+ y la carga viral 8 semanas posteriores al procedimiento, se observó que no mostraron asociación con CIN 2-3 residual/recurrente (109). Según Lehtovirta (2008), no hubo diferencias significativas entre CIN 2-3 residual/recurrente y la duración de la infección por el VIH y el empleo de fármacos antirretrovirales (402).

Por otro lado, un mayor conteo de linfocitos CD4+ en el momento del seguimiento (CD4+ contemporáneo), mostró un riesgo reducido de CIN 2-3 residual/recurrente (≥ 200 vs < 200 células/ μ L: OR = 0.36, $p=0,02$) (403). En dos estudios, el nadir de

linfocitos CD4+ ≥ 350 células/ μ L se asoció con una disminución del 65% en el riesgo de detección de CIN 2-3 residual/recurrente en comparación con un nadir de CD4+ < 200 células/ μ L (HR=0.35, p=0.64) (403). Según algunos autores, el aclaramiento del VPH se asocia con la carga viral baja del VIH, un mayor recuento de linfocitos CD4+ y la terapia antirretroviral en mujeres VIH+ (404). Por otro lado, en varios estudios, un alto recuento de linfocitos CD4+ se relaciona con una disminución del riesgo (36-70%) de contraer VPH-AR y una reducción del riesgo de desarrollar CIN 2-3 (36-80%) en comparación con mujeres con un bajo recuento de linfocitos CD4+ (405). Según Gilles y colaboradores (2021), en las mujeres inmunosuprimidas que no presentaron fracaso del tratamiento, la mediana del conteo de linfocitos CD4+ en el momento de la displasia fue 491 células/mm³, mientras que en aquellas con fallo fue de 320 (p<0,01) (210). Grinsztejn et al. (2009) encontró que el nadir de CD4+ se identificó como el factor de riesgo significativo e independiente para la infección por VPH (406).

Las discrepancias en los estudios pueden deberse a factores como el tamaño de la muestra, la heterogeneidad de las cohortes y la falta de un seguimiento longitudinal más extenso. Sin embargo, la enfermedad avanzada por el VIH, determinada por el conteo de linfocitos CD4+, se asocia con un incremento en la probabilidad de contraer infecciones oportunistas, comorbilidades y cáncer cervical (407). Desde 1993, el cáncer de cuello uterino se considera una enfermedad definitoria del SIDA (404). Este riesgo elevado en pacientes inmunosuprimidas se atribuye a una mayor susceptibilidad de contraer infecciones persistentes por VPH-AR, una menor capacidad de regresión de las lesiones preneoplásicas, progresión acelerada al cáncer y altas tasas de recurrencia tras el tratamiento (408,409). La infección persistente por el VPH-AR es un evento crucial en el desarrollo del cáncer cervical. Murenzi et al. (2021), observó una correlación significativa entre los niveles bajos de linfocitos CD4+ y la presencia de infecciones persistentes por el VPH-AR, tanto en los casos de infección única como en casos de infecciones múltiples (404). De igual manera, Lehtovirta (2008) observó que los individuos con recurrencia de CIN presentaban un nivel más bajo de linfocitos CD4+ (p=0,04) y una carga viral de VIH más elevada (p=1,03) (402). En consecuencia, los elementos que

incrementan la probabilidad de persistencia del VPH también aumentan el riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas y finalmente cáncer de cérvix (410).

A pesar de los estudios mencionados, la controversia persiste en torno al papel predictivo del conteo de linfocitos CD4+, la carga viral de ARN del VIH y la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la persistencia y recurrencia de CIN 2-3 post LLETZ. La gravedad de la inmunodeficiencia, medida por el número de linfocitos CD4+, es un predictor bien establecido de la progresión de la enfermedad en la infección por el VIH (174). Sin embargo, los estudios han demostrado que la determinación de los niveles de CD4+ por sí solos no proporcionan una valoración completa del estado inmunológico; los marcadores virológicos adicionales como los niveles plasmáticos de ARN del VIH mejoran la evaluación de la respuesta al tratamiento antirretroviral y el pronóstico de la enfermedad (411)

En síntesis, el conteo de linfocitos CD4+ no representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente en nuestra cohorte de pacientes inmunosuprimidas. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral y otros factores inmunológicos pueden influir en la evolución de estas pacientes y deben considerarse en futuros estudios. La literatura existente subraya la importancia del recuento de linfocitos CD4+ como un indicador de progresión de la enfermedad por VIH y un posible marcador pronóstico en lesiones relacionadas con el VPH (407).

Carga Viral del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

En nuestro estudio, observamos que la mediana de la carga viral del VIH en las 41 pacientes inmunosuprimidas fue indetectable, con valores que variaron desde 1 copia/mL hasta 39,811 copias/mL. Al analizar la carga viral por tipo de tratamiento escisional, encontramos diferencias significativas entre los tres tipos de tratamiento: el tipo 1 mostró una carga viral predominantemente indetectable, mientras que en el tipo 2 la carga viral fue moderada (39,811 copias/mL) y en el tipo 3 fue baja (200 copias/mL). Estos hallazgos sugieren diferencias significativas en la carga viral entre los tipos de tratamiento ($p=0.020$). Sin embargo, se observó una discordancia en la respuesta inmuno-virológica en las pacientes que recibieron tratamiento

escisional tipo 2, posiblemente atribuible a resistencia viral al TAR o a una respuesta inmune discordante, un fenómeno presente en el 28% de los casos según la literatura (115,412). Sin embargo, en nuestro análisis univariante, la carga viral del VIH no mostró una asociación significativa con el riesgo de recurrencia de CIN 2-3 post LLETZ (HR=1.07, IC del 95%: 0.93–1.22, p=0.361). Este hallazgo subraya la importancia de complementar el análisis virológico con una evaluación integral de la adherencia y la efectividad del tratamiento antirretroviral (117). Las pruebas de carga viral del VIH se han recomendado fuertemente como el enfoque preferido para supervisar el tratamiento en las personas con VIH desde el 2016 (117,403).

Los hallazgos de nuestro estudio no coinciden con algunos estudios previos que han encontrado una asociación significativa entre la carga viral del VIH y la recurrencia de lesiones preneoplásicas. En una revisión sistemática y meta-análisis, Atemnkeng et al. (2020), encontraron que las pacientes con una carga viral <50 copias/mL tenían menos probabilidades de desarrollar CIN2+ durante el seguimiento, en comparación con aquellas con ≥ 50 copias/mL (cOR=0.55, IC del 95%: 0.32–0.94) (403). Según Reimers (2010), las pacientes con una carga viral >20,000 copias/mL tuvieron un mayor riesgo de recurrencia tras el tratamiento escisional en comparación con aquellas con niveles indetectables (HR=6.32, IC del 95%: 2.22–17.94) (413). Gilles et al. (2021) encontraron que las mujeres con una carga viral >50 copias/mL presentaron un riesgo 3.5 veces mayor de fracaso del tratamiento (p=0.004) (224). Estos estudios resaltan la relevancia de la carga viral como un indicador del control de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Sin embargo, en nuestro estudio, las diferencias pueden atribuirse al tamaño limitado de la cohorte y a la heterogeneidad en los regímenes terapéuticos utilizados.

En síntesis, nuestros hallazgos no evidencian una asociación significativa entre la carga viral del VIH y la recurrencia de CIN 2-3 post LLETZ en pacientes inmunosuprimidas. No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones del estudio, como el pequeño tamaño de la muestra y la falta de datos longitudinales sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral. La carga viral sigue siendo un indicador crucial para el manejo de

pacientes con VIH, y su monitoreo periódico debería integrarse en los programas de seguimiento oncológico en esta población. La OMS recomienda un monitoreo periódico de la carga viral del VIH a los 6 y 12 meses tras el inicio del TAR, y posteriormente de forma anual, para garantizar un control adecuado de la infección y ajustar el manejo si es necesario (117).

Se requieren estudios adicionales para evaluar la interacción entre carga viral, adherencia al tratamiento y recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas, considerando factores como los esquemas de TAR y el tiempo de tratamiento.

Tratamiento Antirretroviral

El tratamiento antirretroviral (TAR) del VIH ha revolucionado el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, transformándola en una condición crónica manejable en lugar de una enfermedad mortal. Desde la introducción de los primeros inhibidores de la transcriptasa inversa en la década de 1980, el enfoque ha evolucionado hacia regímenes terapéuticos más efectivos y con mejor tolerancia, diseñados para suprimir la replicación viral y restaurar la función inmunológica.

La terapia combinada, conocida como terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), ha demostrado ser altamente efectiva. Los regímenes actuales suelen incluir tres o más fármacos, lo que minimiza el riesgo de resistencia viral y mejora la supresión virológica. La adherencia al tratamiento es crucial, ya que las interrupciones en la terapia pueden conducir a la replicación viral y a la aparición de cepas resistentes.

La terapia antirretroviral (TAR) desempeña un papel significativo en el manejo de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes VIH+. Sin embargo, los datos sobre su efecto en la evolución natural de la infección por VIH son variables. Durante las etapas iniciales de la terapia, no siempre se logra el restablecimiento de la inmunidad en la mucosa cervical, particularmente en pacientes con niveles bajos de linfocitos CD4+ (405). La reconstitución del sistema inmunológico puede no establecerse lo suficientemente temprano para prevenir o revertir la persistencia del VPH-AR y CIN 2-3 residual/recurrente (405).

Según la OMS (2021), se considera fallo inmunológico del tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes, un conteo de linfocitos CD4+ <250 células/mm³ después de un fallo clínico, o un conteo persistente de linfocitos CD4+ <100 células/mm³ (117).

En el pasado, el recuento de CD4+ orientaba el momento para iniciar el TAR; sin embargo, hoy en día se recomienda iniciar el tratamiento en etapas tempranas para maximizar sus beneficios (112,117). Desde 2016, la OMS promueve la política de "tratar a todos", recomendando iniciar el TAR a todos los adultos con VIH independientemente de la etapa clínica o del recuento de CD4+. Además, se sugiere comenzar el tratamiento dentro de los primeros siete días tras el diagnóstico o incluso el mismo día, bajo la política de "prueba y tratamiento" (115,117). Estas medidas fueron promovidas en el año 2017 debido a los beneficios en la reducción de la carga viral del VIH a los 12 meses (RR: 1,18, IC del 95% 1,08–1,29) y la disminución de la mortalidad (RR: 0,47, IC del 95% 0,24–0,93) (117).

Kelly et al. (2017) concluyeron que el comienzo precoz de TARGA y la adherencia continua disminuyen la incidencia y progresión de CIN, y en última instancia, la aparición de cáncer cervical (112,414). Sin embargo, en nuestro estudio, que abarcó un periodo de 20 años (1996-2016), los regímenes TAR evolucionaron significativamente antes y después de 2016, con cambios en las formulaciones, estrategias de tratamiento y guías clínicas, afectando indirectamente la persistencia y recurrencia de CIN 2-3. Antes de 2016, los regímenes de TAR a menudo incluían una combinación de inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (NRTIs), inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídicos (NNRTIs) e inhibidores de la proteasa (PIs). Estos regímenes eran efectivos pero a veces estaban asociados con tasas más altas de efectos adversos e interacciones entre medicamentos, afectando la adherencia farmacológica, el estado inmunológico e indirectamente la persistencia y recurrencia de CIN 2-3 (180,181).

El TAR efectivo se asocia con la supresión viral sostenida y el aumento progresivo del recuento de linfocitos CD4+ (415,416). Gilles et al. (2021) observaron que las pacientes con TAR efectivo tenían una mayor proporción de carga viral indetectable

y niveles más altos de linfocitos CD4+ (417). Las pacientes VIH+ con un tratamiento efectivo tuvieron una carga viral <50 copias/ml (69% vs 47%; $p=0,008$) y un nadir más alto de linfocitos CD4+ (230 vs 168 células/mm³; $p=0,01$) (224). La exposición a TARGA, que incluye el uso de inhibidores de proteasa, se relacionó con una disminución significativa en la tasa de recurrencia o persistencia (17.6% vs 70.3%; $p<0.05$) y una tasa de progresión más lenta (0% vs 24%; $p<0.05$) (157,219,418). No obstante, la restauración de los niveles de CD4+ mediante TARGA no siempre se correlaciona con la recuperación de la respuesta inmune específica contra el VPH (406). Sin embargo, a pesar de no haberse demostrado un efecto protector de TARGA en la infección por VPH, se ha observado que las mujeres tratadas con TARGA presentan una mayor tasa de regresión de CIN2+ en comparación con aquellas que no recibieron dicho tratamiento (406).

Con relación al tiempo del tratamiento antiretroviral; De Vuyst et al. (2012) encontraron que el tratamiento con TARGA a largo plazo (≥ 2 años) se asoció con una menor prevalencia de infecciones por VPR-AR y múltiples tipos de VPH (419). La necesidad del uso de TARGA de larga duración para disminuir la carga viral de VPH puede favorecer la reconstitución inmune a través de diferentes fases. Comienza principalmente con una redistribución inmediata de células T de memoria desde los tejidos linfoides y es seguida por una expansión de células T naïve desde el timo que pueden ser activas contra nuevos patógenos. El último proceso toma meses a años después del inicio de TARGA (420). La supresión continua del VIH durante más de 40 meses y un conteo constante de linfocitos CD4+ >500 células/ μ L durante más de 18 meses se asociaron de manera independiente y significativa con una reducción del riesgo de infección persistente por el VPH (421).

Con relación al tipo de infección del VIH; la infección por VIH-2 se distingue por presentar un ritmo gradual en la disminución de linfocitos CD4+ y por tener una progresión más lenta hacia el SIDA en contraste con la infección por VIH-1. Por lo tanto, es probable que una mujer con VIH-2 haya estado infectada por un período más prolongado que una mujer con VIH-1. Por consiguiente, los períodos prolongados de inmunosupresión asociados con la infección por VIH-2 aumentarán el riesgo de recurrencia (422).

Para determinar el fracaso de un esquema antirretroviral, es necesario que una paciente haya estado recibiendo la terapia antirretroviral de forma continua durante un periodo mínimo de seis meses (117). Según la OMS (2021), se considera fallo virológico del tratamiento antirretroviral una carga viral del VIH >1000 copias/mL, determinada en dos mediciones consecutivas con un intervalo de 3 meses y certificando la adherencia al tratamiento después de la primera prueba (117). Las personas con una carga viral baja (50 - 1000 copias/mL) deben recibir asesoría para mejorar la adherencia y pruebas adicionales de carga viral para favorecer la supresión viral. El primer marcador para detectar el fracaso del tratamiento es virológico seguido por inmunológico y clínico; y uno no puede ser utilizado como sustituto de otro (115).

Los criterios clínicos e inmunológicos vigentes de la OMS presentan una sensibilidad reducida y un VPP limitado en la detección de personas con insuficiencia virológica. En la actualidad, no se ha propuesto una definición alternativa para el fracaso del tratamiento del VIH ni se ha validado una definición alternativa de la insuficiencia inmunológica (117). A pesar de que las pacientes requieren más tiempo para alcanzar un recuento normal de linfocitos CD4+, logran una supresión viral en menor tiempo.

En síntesis, el cáncer cervical invasivo sigue siendo prevalente en mujeres con VIH, a pesar del acceso ampliado al TAR y regímenes simplificados. La efectividad del TAR depende de la adherencia, duración del tratamiento, supresión sostenida del VIH y un recuento elevado de linfocitos CD4+. Además de los factores de riesgo identificados, es necesario profundizar en las vías moleculares y celulares asociadas con la persistencia o recurrencia de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas. Esto permitirá desarrollar estrategias terapéuticas y protocolos de seguimiento personalizados para esta población. Se requieren más estudios para analizar los esquemas TAR, el tiempo de tratamiento, la adherencia, el estado inmunológico y las inmunizaciones contra el VPH en relación con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes inmunosuprimidas.

5.4. Fortalezas del estudio

Se trata de un estudio de datos primarios con seguimiento a largo plazo donde la determinación de CIN 2-3 residual/recurrente mediante biopsia permitió determinar con certeza la proporción de recurrencia en las pacientes inmunosuprimidas, y compararla con las paciente inmunocompetentes. Una de las principales fortalezas de este estudio radica en el exhaustivo número de variables estudiadas, que incluyeron factores clínicos, histopatológicos, moleculares e inmunológicos, lo que ha permitido una comprensión más completa de los determinantes asociados a la recurrencia de estas lesiones.

Además, los criterios de inclusión fueron estrictos, ya que se incluyeron únicamente casos de CIN 2-3 en la pieza quirúrgica, garantizando la homogeneidad de la muestra. Los criterios diagnósticos de recurrencia también fueron rigurosos, basados en biopsias confirmadas que aseguraron la certeza en la determinación de la recurrencia de CIN 2-3. También, se estableció un seguimiento mínimo de tiempo, lo que permitió obtener datos significativos sobre la evolución a largo plazo de las pacientes.

Asimismo, se contó con acceso a los registros médicos a lo largo del estudio, lo que permitió recopilar la información necesaria y certificar los datos de la pieza quirúrgica, para establecer el volumen de tejido extirpado. La rigurosidad del estudio y la capacidad de obtener datos objetivos y bien fundamentados aportan una alta calidad a los hallazgos presentados, haciendo que los resultados sean confiables y válidos para su aplicación clínica.

Además, el tiempo de seguimiento de las pacientes fue adecuado considerando la fisiopatología desde la primoinfección hasta la aparición de lesiones preneoplásicas. Este periodo de seguimiento nos permitió evaluar el tiempo para desarrollar lesiones preneoplásicas posteriores al tratamiento con LLETZ y contrastarlo con las pacientes inmunocompetentes. En estudios previos, el seguimiento de las pacientes fue por 4 años; excepto el estudio realizado por Carlander et al. en el 2018 donde el seguimiento fue de 31 años (423). En nuestro

estudio, el seguimiento de las pacientes fue 20 años posterior al tratamiento escisional.

A pesar de los múltiples estudios realizados no existe consenso sobre los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de lesiones recurrentes en las pacientes inmunosuprimidas. La evaluación simultánea de múltiples factores de riesgo vinculados con el desarrollo de CIN 2-3 residual/recurrente en mujeres inmunosuprimidas nos permite tener una visión más amplia al momento de realizar un procedimiento escisional en este grupo de pacientes.

Dentro de los factores de riesgo para recurrencia se encuentran las dimensiones del espécimen quirúrgico; validar su correcta medición nos permite clasificar adecuadamente los tipos de tratamiento escisional. Para estimar con precisión los tipos de tratamiento escisional se utilizó la clasificación del NHS del Reino Unido. Los cálculos del volumen del espécimen quirúrgico se realizaron basados en el principio de desplazamiento de fluidos mediante las fórmulas de Carcopino y Phadnis. La utilización de fórmulas matemáticas para establecer con precisión el volumen del espécimen quirúrgico nos permitió determinar con certeza la cantidad de tejido extirpado. De esta manera nos permite ser más objetivos durante el procedimiento escisional manteniendo un balance adecuado para evitar recurrencias sin comprometer el futuro obstétrico de la paciente.

La utilización de una nomenclatura para reportar las dimensiones del espécimen quirúrgico sugerida por la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical nos permite estandarizar la terminología con la finalidad de mantener un lenguaje uniforme entre ginecólogos, patólogos e investigadores.

Durante la investigación se mantuvo la rigurosidad en la metodología estadística; así como, en el control y revisión de la base de datos. Además, se realizó un trabajo multidisciplinario con especialistas vinculados a las áreas de experticia requerida. También, se contó con el asesoramiento del Servicio de Enfermedades Infecciosas (Unidad de VIH) para la corrección del contenido teórico y valoración de los datos correspondientes a la evolución de las pacientes con VIH. Igualmente, el Servicio de Nefrología nos proporcionó asesoramiento en temas relacionados con

trasplante, en temas de inmunosupresión el Servicio de Inmunología, y en temas de determinación del VPH el asesoramiento por el laboratorio de Infecciones y Cáncer del Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer.

5.5. Debilidades del estudio

A pesar de los hallazgos, nuestro estudio presenta ciertas limitaciones de acuerdo con el Catálogo de Sesgos de la Universidad de Oxford. Estas limitaciones deben ser consideradas al interpretar los resultados:

Durante la conceptualización del estudio, pudo haber un sesgo de detección respecto al tipo de VPH. Otros estudios han indicado que las mujeres VIH+ tienen más probabilidades de estar infectadas con otros tipos de VPH de alto riesgo (no 16/18), así como con múltiples tipos de VPH de alto riesgo simultáneamente (400,401). Sin embargo, no contamos con genotipado para confirmar estos hallazgos, lo que impidió establecer con certeza la influencia de los tipos específicos de VPH en la recurrencia de CIN 2-3.

Al no disponer de información detallada sobre los regímenes de tratamiento de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) que tomaban las pacientes VIH+, no pudimos evaluar de manera precisa el impacto de diferentes esquemas de tratamiento en el riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente. Esta limitación dificulta la interpretación completa del efecto de HAART en la recurrencia de las lesiones.

Durante la selección, pudo haber sesgos de medida insensible y de lenguaje y clasificación errónea. Se tomaron algunas medidas para solventar estos sesgos; al no saber si la medición de la profundidad de la segunda pieza quirúrgica fue correcta debido a la falta de orientación de las piezas endocervicales adicionales (Top-hat), se compararon tres técnicas de medición de las piezas y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la profundidad, tipo de escisión y volumen de las piezas quirúrgicas. Por lo tanto, se considera que las mediciones realizadas fueron correctas, aunque no estuvieron orientadas. Posteriormente, se reclasificaron las pacientes según el tipo de tratamiento escisional y las medidas del espécimen quirúrgico, y se realizaron nuevos análisis estadísticos con las modificaciones del espécimen quirúrgico.

Durante el análisis, existió un sesgo de confusión, lo que podría haber generado asociaciones espurias entre los factores de riesgo estudiados y las lesiones preneoplásicas CIN 2-3 residual/recurrente. Para reducir este sesgo, se utilizaron modelos de regresión logística multivariable, minimizando la posibilidad de asociaciones incorrectas.

Otro sesgo fue el de pérdidas durante el seguimiento. Para reducir el impacto de los casos missing, se realizó imputación de datos en las siguientes variables: ampliación de canal, participación glandular, amplitud total del cono, número de cuadrantes afectados y márgenes de cono. Esta técnica permitió incluir más casos en el análisis y mejorar la representatividad del estudio.

Otra limitación fue la falta de datos sobre la colposcopia, lo que impidió un análisis más detallado de las características de las lesiones antes del tratamiento. No obstante, las escisiones fueron realizadas de acuerdo con los hallazgos de la colposcopia registrada en las historias clínicas de las pacientes, lo que permitió seguir el protocolo estándar de manejo.

Una debilidad de este estudio es su diseño retrospectivo, lo que limita la capacidad para establecer relaciones causales definitivas. Además, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño ($n=41$) para las pacientes inmunosuprimidas, lo que puede haber afectado la generalización de los resultados a una población más amplia. El número reducido de pacientes inmunosuprimidas también dificulta la identificación de asociaciones más claras en este grupo.

5.6. Implicaciones del estudio

5.6.1. Tratamiento de lesiones preneoplásicas en mujeres inmunosuprimidas

Generalmente, las pacientes inmunosuprimidas reciben el mismo tratamiento que las inmunocompetentes con algunas consideraciones de acuerdo al estado inmunológico de la paciente. En mujeres VIH+ con carga viral no controlada y linfocitos CD4+ inferiores a 500 células/mm³, el tratamiento escisional con un adecuado seguimiento debe ser la terapia preferida (403). Estos factores deben ser considerados cuidadosamente al momento de planificar el tratamiento de lesiones preneoplásicas CIN 2-3, ya que la inmunosupresión asociada con estas

condiciones puede afectar la capacidad de las pacientes para eliminar el VPH y controlar las lesiones. Además, en las pacientes inmunosuprimidas, se debe considerar un enfoque aún más vigilante, con un seguimiento más cercano y personalizado, dada la mayor susceptibilidad de este grupo a la recurrencia de lesiones y la progresión a cáncer cervical.

Las guías de manejo y seguimiento de H-SIL en este grupo poblacional de alto riesgo deben adaptarse a la luz de la evidencia emergente. Los hallazgos del presente estudio determinan que el personal de salud debe estar adecuadamente capacitado y tener conocimientos claros sobre el manejo y seguimiento de las mujeres inmunosuprimidas con lesiones preneoplásicas CIN 2-3 (424–426).

5.6.2. Protocolos de seguimiento posterior al tratamiento de lesiones preneoplásicas en mujeres inmunosuprimidas

El cáncer de cuello uterino es el decimoquinto cáncer más frecuente entre las mujeres en España (427). Por otro lado, el cáncer de cuello uterino afecta de manera desproporcionada a las mujeres que viven en países con escasos recursos, ya que el acceso a la prevención secundaria es limitado. Las mujeres tratadas por lesiones cervicales tienen un mayor riesgo de enfermedad subsecuente en comparación con la población general. En consecuencia, se requieren estrategias de vigilancia posteriores al tratamiento para garantizar el éxito de este, lo que se conoce como "prueba de curación".

Además de lo anteriormente mencionado, es importante tomar en consideración que las mujeres que viven con VIH o inmunosuprimidas por otras causas, tienen más riesgo de infección por VPH y progresión a cáncer del cuello uterino. Por lo tanto, al enfocarnos en los hallazgos del presente estudio nos lleva a reflexionar sobre la importancia del adecuado seguimiento, incluyendo: la modalidad, el intervalo y el tiempo estimado para retomar el cribado habitual.

En cuanto a la modalidad de detección de lesiones recurrentes en pacientes VIH+, la utilización de la prueba del VPH para el seguimiento puede ser un modelo prometedor para los países de ingresos bajos y medianos. Las limitaciones de estos países nos llevan a dudar en la factibilidad de implementar esta medida; sin embargo, Joseph et al. en la CROI (*Conference on Retroviruses and Opportunistic*

Infections) del 2022 demostraron que la utilización de la prueba del VPH en los centros de salud pública para la detección del cáncer de cuello uterino fue factible en Malawi, Nigeria, Uganda y Zimbabwe (poster 564) (428). Por lo tanto, se podría integrar las pruebas de VPH después del tratamiento a los programas de salud pública para el VIH.

La citología y las pruebas de VPH se usan comúnmente para el seguimiento posterior al tratamiento, pero la duración y la frecuencia del seguimiento varían ampliamente entre países (429) (ver ANEXO 9). Con relación al intervalo de seguimiento, actualmente, no existen guías específicas para el seguimiento posterior al tratamiento escisional de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas, entiéndase por inmunosuprimidas mujeres que toman medicamentos inmunosupresores, receptoras de trasplantes de cualquier órgano y todas las demás formas de inmunosupresión incluyendo el VIH (430,431).

Las mujeres VIH+ que han sido tratadas por lesiones preneoplásicas del cuello uterino deben recibir un seguimiento 6 meses posterior al tratamiento (432). El seguimiento a intervalos más frecuentes puede ser beneficioso para este grupo de pacientes.

Algunos investigadores sugieren un seguimiento de 5 a 10 años posterior al tratamiento escisional en mujeres inmunocompetentes (433,434). Strander et al. consideraron que el riesgo sigue aumentando hasta 25 años después del tratamiento en paciente inmunocompetentes (435). El conocimiento sobre la frecuencia, tiempo y los predictores de recurrencia podría influir en las guías de manejo y en los protocolos de seguimiento posterior al tratamiento en este grupo poblacional.

Por otro lado, en la guía titulada VIH para médicos no especialistas en VIH publicada con la finalidad de mejorar la detección y diagnóstico de VIH en Europa sugieren que la prueba del VIH debe realizarse en todas las mujeres con cáncer de cuello uterino y en aquellas con CIN 2-3 o VIN (436). Es importante valorar esta recomendación considerando el costo-beneficio de implementar un cribado universal, sobre todo en países con escasos recursos económicos.

5.6.3. Vacunación para Virus del Papiloma Humano en pacientes inmunosuprimidas

Las mujeres que viven con VIH tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer del cuello uterino, de igual forma que las pacientes inmunosuprimidas por otras causas. Por lo tanto, en 2018 el Ministerio de Sanidad español estableció que la vacuna contra el VPH se proporcionaría tanto a hombres como a mujeres dentro de grupos de riesgo, dentro de los cuales se encuentran las mujeres de cualquier edad que recibieron tratamiento escisional para lesiones premalignas (427). Además, la vacunación contra el VPH en mujeres VIH+ es especialmente importante para los países del sureste del continente africano, donde existe una cantidad importante de casos de cáncer del cuello uterino atribuible al VIH (203). La vacunación contra el virus del papiloma humano es esencial para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, existe un riesgo de hasta el 8% de lesión CIN 2-3 residual/recurrente después del tratamiento inicial; así como, un riesgo elevado a largo plazo de cáncer cervical o vaginal invasivo e incluso una mortalidad más alta (437). Durante los últimos años se han realizado enormes esfuerzos en la investigación de la vacunación terapéutica contra el VPH para tratar la enfermedad existente relacionada con el VPH. Jentschke et al. (2020), encontraron una reducción del 59% en el riesgo de CIN 2-3 residual/recurrente después de la vacunación pre o posoperatoria (437). Cada vez hay más evidencia de la vacunación en el contexto del tratamiento escisional para reducir el riesgo de recurrencia de CIN 2-3 (NNT=45.5) (437,438). Actualmente, los ensayos clínicos NOVEL del Reino Unido, VACCIN de los Países Bajos y HOPE9 de Italia se encuentran en curso con el objetivo de reducir el riesgo de CIN 2-3 recurrente después de la escisión quirúrgica y determinar el momento óptimo para la vacunación (437,439–441).

El valor de la vacunación contra el VPH como coadyuvante al tratamiento escisional de CIN 2-3 en mujeres inmunosuprimidas se encuentra en investigación. El estudio COVENANT en Sudáfrica se encuentra investigando sobre la vacunación contra el VPH en mujeres VIH+ en un programa para analizar y tratar las lesiones preneoplásicas del cuello uterino (442). Algunas preguntas pendientes para

responder sobre la vacunación contra el VPH en los pacientes VIH+ incluyen: ¿Cuántas dosis se necesitan para adquirir inmunidad protectora?, ¿Disminuye la inmunidad protectora con el transcurso del tiempo?, ¿Las vacunas vigentes en la actualidad brindan una cobertura suficientemente amplia contra los tipos de VPH que causan CIN 2-3 residual/recurrente en pacientes VIH+?

5.6.4. Nuevas líneas de investigación

Este estudio abre la posibilidad de nuevas líneas de investigación sobre la distribución de los tipos de VPH en poblaciones inmunosuprimidas. En pacientes con VIH, se observa que los tipos de VPH que causan enfermedad son diferentes en comparación con la población general y varían según la localización geográfica (443,444). En estas poblaciones, tipos como VPH52, VPH53 y VPH16 son comunes (445), y se ha identificado incluso el tipo VPH74 (446), relacionado con los tipos de bajo riesgo, lo que amplía la diversidad de los genotipos de VPH en pacientes inmunosuprimidos (447,448). A pesar de estos hallazgos, la información sobre la prevalencia de tipos de VPH en pacientes inmunosuprimidos por otras causas sigue siendo limitada, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales para comprender mejor su distribución. Por consiguiente, es imprescindible contar con bases de datos actualizadas sobre los diferentes genotipos de VPH-AR en mujeres inmunosuprimidas con CIN 2-3 residual/recurrente, a fin de desarrollar medidas terapéuticas y preventivas más efectivas.

A pesar de los esfuerzos realizados hasta la actualidad, en el África subsahariana la prevalencia del cáncer del cuello uterino es más alta que en cualquier otro lugar del mundo. Dentro de los factores de riesgo, se ha observado que los cambios en la microbiota vaginal está asociada con inflamación del cuello uterino y mayor riesgo de cáncer de cuello uterino (449–452). Esto sugiere que el cáncer del cuello uterino puede estar asociado con disbiosis de la microbiota vaginal. Actualmente, existe un creciente número de publicaciones que demuestran el papel de la microbiota cervicovaginal en la susceptibilidad y eliminación de VPH-AR (453–455). Sin embargo, las interacciones del microbioma cervicovaginal-VPH-huésped son

en gran parte desconocidas, por lo cual se necesitan más estudios que corroboren esta hipótesis.

Además, la utilización de secuenciación de próxima generación para caracterizar el microbioma vaginal está comenzando a arrojar luz sobre los factores del huésped que pueden influir en la evolución natural de las infecciones por VPH.

En definitiva, está claramente establecido que las mujeres VIH+ e inmunosuprimidas por otras causas (trasplantes, enfermedades autoinmunes, tratamientos inmunosupresores, inmunodeficiencias primarias o secundarias, etc.) tienen mayor riesgo de desarrollar CIN 2-3 residual/recurrente después del tratamiento en comparación con las mujeres inmunocompetentes. Por lo tanto, es importante un control adecuado de las mujeres inmunosuprimidas tras el tratamiento escisional. Con este antecedente, Vink et al. (2022) evaluaron la metilación del ADN de los genes ASCL1 y LHX8 como prueba de seguimiento después del tratamiento en mujeres VIH+ tratadas por CIN 2-3, como alternativa a la citología o a la detección de VPH (456). En mujeres sin CIN 2-3 residual/recurrente en el seguimiento, los niveles de metilación de ASCL1 y LHX8 disminuyeron significativamente después del tratamiento con LLETZ ($p=0,02$ y $0,007$, respectivamente) (456). Por lo tanto, podrían servir como prueba objetiva de curación y una alternativa viable a la citología y detección de VPH en el seguimiento postratamiento de mujeres VIH+.

6. CONCLUSIONES

1. La recurrencia de CIN 2-3 fue considerablemente más frecuente en mujeres inmunosuprimidas (34.1%) en comparación con mujeres inmunocompetentes (4.55%). Esto representa un riesgo 10.4 veces mayor en las pacientes inmunosuprimidas, lo que destaca la relevancia de un seguimiento más intensivo y personalizado en esta población.
2. Las mujeres inmunosuprimidas experimentaron recurrencias más precoces que las inmunocompetentes, con un tiempo promedio de aparición de CIN 2-3 residual/recurrente de 7 meses frente a 13 meses, respectivamente. Este hallazgo subraya la importancia de adaptar el seguimiento clínico a la evolución más agresiva de las lesiones en las pacientes inmunosuprimidas.
3. Se identificaron factores de riesgo importantes en mujeres inmunosuprimidas que podrían influir en la recurrencia de CIN 2-3. Estos incluyen factores clínicos, histopatológicos, moleculares e inmunológicos, que son cruciales para la estratificación del riesgo y el diseño de estrategias de seguimiento personalizadas.
4. La edad avanzada (mayores de 35 años) se identificó como un factor pronóstico para la recurrencia de CIN 2-3 residual/recurrente. Las mujeres mayores mostraron una mayor tasa de recurrencia, especialmente aquellas con márgenes quirúrgicos comprometidos, lo que refuerza la importancia de considerar la edad en la evaluación del riesgo.
5. La afectación de los márgenes, particularmente el margen endocervical y la afectación simultánea del exocérvis y endocérvis, fue un predictor significativo de recurrencia, en línea con la literatura que indica que estos factores son esenciales para el pronóstico post-tratamiento.
6. Las mujeres inmunosuprimidas presentaron mayor afectación de tres y cuatro cuadrantes en comparación con las inmunocompetentes, aunque estas observaciones deben ser interpretadas con cautela debido al tamaño limitado de la muestra. La afectación de más de dos cuadrantes en el tratamiento escisional se asoció con la positividad de VPH post-LLETZ y con una tendencia hacia la recurrencia.
7. No se encontró una asociación significativa entre las dimensiones del cono quirúrgico (longitud, grosor, circunferencia) y la recurrencia de CIN 2-3 en

pacientes inmunosuprimidas e inmunocompetentes. Esto sugiere que, aunque las dimensiones del cono son importantes para obtener márgenes negativos, no parecen tener una relación directa con el riesgo de recurrencia. Otros factores como el estado inmunológico y la carga viral de VPH podrían ser más influyentes.

8. A pesar de las diferencias significativas en el volumen extirpado según el tipo de tratamiento escisional, no se encontró una asociación directa con la recurrencia post-LLETZ en las pacientes inmunosuprimidas. Esto indica que el volumen del tejido extirpado no es un factor determinante para la recurrencia de CIN 2-3, aunque se requieren más estudios con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos.
9. El tratamiento escisional tipo 2 y tipo 3 no reflejó el aclaramiento viral esperado en mujeres inmunosuprimidas, a diferencia de las pacientes inmunocompetentes. A pesar de un mayor volumen de tejido extirpado, no se observó un impacto significativo en la recurrencia, lo que subraya la necesidad de explorar nuevas intervenciones, como la vacunación terapéutica o enfoques adicionales para mejorar la respuesta inmunitaria.
10. Las mujeres inmunosuprimidas presentaron mayor positividad para VPH post-LLETZ en comparación con las inmunocompetentes, especialmente aquellas con carga viral de VPH >100 pg/mL. Esta mayor positividad podría estar relacionado con un microambiente inmunológico alterado que favorece la persistencia del VPH y la progresión de las lesiones.
11. No se encontró una relación clara entre el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral de VIH con la recurrencia de CIN 2-3. Sin embargo, la alteración en la respuesta inmunitaria observada en las pacientes inmunosuprimidas parece contribuir a la persistencia de la infección y la progresión de la enfermedad, lo que sugiere que el manejo antirretroviral debe ser optimizado.
12. Dado que las pacientes inmunosuprimidas tienen una tasa y precocidad de recurrencia más alta, se recomienda un enfoque de seguimiento diferenciado con controles más frecuentes y prolongados. La integración de parámetros inmunológicos y virológicos, como la carga viral de VPH y VIH, es crucial para identificar a las pacientes con mayor riesgo de recurrencia y mejorar la eficacia del seguimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). AIDSinfo Glossary of HIV/AIDS-Related Terms. Rockville, United States; 2018.
2. Roghanian A, Newman R. British Society for Immunology. 2021. Células B. Available from: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/células-b>
3. Moncrieffe H. British Society for Immunology. 2021. Células T reguladoras. Available from: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/regulatory-t-cells-tregs>
4. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. Vol. 45, IARC Technical Report. 2017.
5. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Third Edit. Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Bethesda, Maryland, USA: Springer; 2014. 1–342 p.
6. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaemmaghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* [Internet]. 2017;2045(17):1–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30700-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30700-3)
7. Cejtin HE, Zimmerman L, Mathews M, Patel A. Predictors of Persistent or Recurrent Disease After Loop Electrosurgical Excision Procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(1):59–63.
8. Oga EA, Brown JP, Brown C, Dareng E, Adekanmbi V, Odutola M, et al. Recurrence of cervical intraepithelial lesions after thermo-coagulation in HIV-positive and HIV-negative Nigerian women. *BMC Womens Health*. 2016;16(1).
9. Carla J. Chibwasha, MD, MSc; Jeffrey S. A. Stringer M. Cervical Cancer as a Global Concern Contributions of the Dual Epidemics of HPV and HIV. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;322(16):1558–60.
10. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential [Internet]. Second Edi. World Health Organization, editor. Geneva. Geneva: Department of Reproductive Health and Research; 2014. 366–378 p. Available from: www.who.int/reproductivehealth
11. WHO. Cervix uteri Source: Globocan 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
12. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. 2019. p. 1–5 Cancer Stat Facts : Cervical Cancer.
13. Globocan. Europe: Globocan 2020 Summary statistic. 2021.
14. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–31.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance On HPV Vaccination in EU Countries : Focus On Boys, People Living with HIV and 9-valent HPV vaccine Introduction. [Internet]. Stockholm: European Centre for

- Disease Prevention and Control; 2020. p. 1–84. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-hpv-vaccination-eu-focus-boys-people-living-hiv-9vHPV-vaccine>
16. Basu P, Mittal S, Bhadra Vale D, Chami Kharaji Y. Secondary prevention of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 1;47:73–85.
 17. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Feb 1;47:14–26.
 18. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R, et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): Limited success of opportunistic screening? *Annals of Oncology*. 2010;21(SUPPL.3).
 19. Cervantes-Amat M, López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B. The end of the decline in cervical cancer mortality in Spain: Trends across the period 1981-2012. *BMC Cancer*. 2015 Apr 15;15(1).
 20. Llorca J, Rodriguez-Cundin P, Dierssen-Sotos T, Prieto-Salceda D. Cervical cancer mortality is increasing in Spanish women younger than 50. *Cancer Lett*. 2006 Aug 18;240(1):36–40.
 21. Mayans MV., Maguire A., Miret M., Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm Dis*. 1999 Oct;9(26):500–3.
 22. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo Á, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer*. 2007 Apr;43(6):1085–91.
 23. Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, Sengayi M, Maskew M, Giddy J, et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):601–9.
 24. Oliver NT, Chiao EY. Malignancies in women with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):69–76.
 25. Zhou C, Tuong ZK, Frazer IH. Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Front Oncol*. 2019;9(August):1–18.
 26. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 1;47:2–13.
 27. Robinson WR. Preinvasive and Invasive Cervical Neoplasia in HIV-infected women. *UpToDate*. 2019;1–27.
 28. Alex Ferenczy, François Coutlée, Eduardo Franco, Catherine Hankins. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2003 Sep;5(169):431–4. Available from: www.cdc.gov/hiv/stats/hivsur54.pdf
 29. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, Gregorich S, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)- and Non-HIV-associated immunosuppression and risk of cervical neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jan 1;131(1):47–55.

30. Nkwabong E, Kengne B, Nkene Mawamba Y, Sando Z. Influence of the human immunodeficiency virus on cervical precancerous lesions. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Sep 1;154(3):540–3.
31. Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection. Vol. 19, *Advances in dental research*. 2006. p. 99–105.
32. Palefsky J. HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;94(SUPPL. 1):S56–64.
33. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential* [Internet]. Second Edi. World Health Organization, editor. Geneva. Geneva: Department of Reproductive Health and Research; 2014. 366–378 p. Available from: www.who.int/reproductivehealth
34. Finn O. Molecular origins of cancer: *Cancer Immunology*. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2704–15.
35. Kurmyshkina O, Kovchur P, Schegoleva L, Volkova T. Immune Regulatory Network in Cervical Cancer Development: The Expanding Role of Innate Immunity Mechanisms. In: Petrozavodsk State University, editor. *IntechOpen* [Internet]. Russian Fe. Petrozavodsk, Russia; 2018. p. 89–120. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00172J%0Ahttps://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>
36. Bonfill-Teixidor E, Neva-Alejo A, Arias A, Cuartas I, Iurlaro R, Planas-Rigol E, et al. Cervical Cancer Evades the Host Immune System through the Inhibition of Type I Interferon and CXCL9 by LIF. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2024 Nov 14];30(19):OF1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39078728/>
37. So D, Shin HW, Kim J, Lee M, Myeong J, Chun YS, et al. Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 antiviral defense. *Oncogene*. 2018 Sep 20;37(38):5191–204.
38. Khan MJ, Smith-Mccune KK. Treatment of cervical precancers: back to basics. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 15];123(6):1339–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807323/>
39. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Nov 15];138 Suppl 1:20–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691333/>
40. Normale E. Human papillomavirus (HPV) deregulation of Toll-like receptor 9. *Oncoimmunology*. 2013;3(1):10–2.
41. Chauhan A, Pandey N, Desai A, Raithatha N, Patel P, Choxi Y, et al. Association of TLR4 and TLR9 gene polymorphisms and haplotypes with cervical cancer susceptibility. *PLoS One*. 2019;14(7):1–11.
42. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2021;21(6):345–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-021-00347-z>
43. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical

- Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):2–29.
44. Ryser MD, Myers ER, Durrett R. HPV Clearance and the Neglected Role of Stochasticity. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(3):1–16.
 45. Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer (Review). *Oncol Lett*. 2015;10(2):600–6.
 46. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? Vol. 234, *Journal of Pathology*. John Wiley and Sons Ltd; 2014. p. 431–5.
 47. Haręża DA, Wilczyński JR, Paradowska E. Human Papillomaviruses as Infectious Agents in Gynecological Cancers—Oncogenic Properties of Viral Proteins. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
 48. Vieira GV, Dos Santos FS, Lepique AP, da Fonseca CK, Innocentini LMAR, Braz-Silva PH, et al. Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
 49. Nygård M, Hansen BT, Kjaer SK, Hortlund M, Tryggvadóttir L, Munk C, et al. Human papillomavirus genotype-specific risks for cervical intraepithelial lesions. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):972–81.
 50. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehlendorff C, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1975–82.
 51. Zhao M, Zhou D, Zhang M, Kang P, Cui M, Zhu L, et al. Characteristic of persistent human papillomavirus infection in women worldwide: a meta-analysis. *PeerJ*. 2023;11.
 52. Liu J, Shi Y, Wang L, Wang J, Fan D, Han S, et al. Epidemiology and persistence of cervical human papillomavirus infection among outpatient women in Heilongjiang province: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2020 Dec 1;92(12):3784–92.
 53. Louvanto K, Rintala MA, Syrjänen KJ, Grénman SE, Syrjänen SM. Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV) infections in women followed for 6 years in the finnish family HPV study. *Journal of Infectious Diseases*. 2010 Aug 1;202(3):436–44.
 54. Damgaard RK, Jenkins D, Stoler MH, de Koning M, van de Sandt M, Lycke KD, et al. Human papillomavirus genotypes and risk of persistence and progression in women undergoing active surveillance for cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Jun 1;230(6):655.e1-655.e10.
 55. Zheng L li, Zheng L yuan, Chen C, Wang Y ting, Chen S feng, Zhong Q qian, et al. High-risk human papillomavirus distribution in different cytological classification women. *Microbes Infect*. 2023 Nov 1;25(8).
 56. Adler D, Wallace M, Bennie T, Abar B, Sadeghi R, Meiring T, et al. High Risk Human Papillomavirus Persistence Among HIV-infected Young Women in South Africa. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Apr 1;33:219–21.
 57. Escarcega-Tame MA, López-Hurtado M, Escobedo-Guerra MR, Reyes-Maldonado E, Castro-Escarpulli G, Guerra-Infante FM. Co-infection between

- genotypes of the human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in Mexican women. *Int J STD AIDS*. 2020 Nov 1;31(13):1255–62.
58. Disi A, Bi H, Zhang D, Xiao B. Association between human papillomavirus infection and common sexually transmitted infections, and the clinical significance of different *Mycoplasma* subtypes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
 59. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, Frederiksen K, Iftner T, Kjaer SK. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up. *Br J Cancer*. 2013 Jan 15;108(1):234–9.
 60. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Thomas JO, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: Pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2006 Nov;15(11):2148–53.
 61. Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjær SK. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2012 Nov;21(11):1949–55.
 62. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozbun MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis*. 2014 Oct 1;35(10):2373–81.
 63. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Tadesse A, Kim E, et al. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. In: *Journal of Infectious Diseases*. 2011. p. 1505–13.
 64. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJF, Meijer CJLM, Thomas JO, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: Pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2006 Nov;15(11):2148–53.
 65. Brisson J, Bairati I, Morin C, Fortier M, Bouchard C, Christen A, et al. Health Canada; NHRDP National Health Research Scholar award [Internet]. Vol. 173, *The Journal of Infectious Diseases*. 1996. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
 66. Colposcopía AE de PC y C. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. España: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2014. p. 1–80.
 67. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2024 Nov 15];197(4):340–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904956/>
 68. Reuschenbach M, Valente S, Takyar J, Dhawan A, Hall A, Agrawal N, et al. Treatment characteristics, HPV genotype distribution and risk of subsequent disease among women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Nov 15];300:129–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39002399/>

69. Soler M, Masch R, Saidu R, Cremer M. Thermal Ablation Treatment for Cervical Precancer (Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or Higher [CIN2+]). *Methods Mol Biol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 15];2394:867–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094363/>
70. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2012 Jul;120(1):166–72. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-201207000-00026>
71. Cytochemistry and, Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. The Journal of Histochemistry Formaldehyde Fixation Review Article. 1985;33(8):845–53.
72. Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Antsaklis A. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(3):163–8.
73. Papoutsis D, Rodolakis A, Antonakou A, Sindos M, Mesogitis S, Sotiropoulou M, et al. Cervical cone measurements and residual disease in LLETZ conisation for cervical intraepithelial neoplasia. *In Vivo (Brooklyn)*. 2011;25(4):691–5.
74. Rubio CA, Thomassen P, Söderberg G, Kock Y. Big cones and little cones. *Histopathology*. 1978;2(2):133–43.
75. Loopik DL, Van Drongelen J, Bekkers RLM, Voorham QJM, Melchers WJG, Massuger LFAG, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. *PLoS Med* [Internet]. 2021;18(6):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003665>
76. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC Guía: Prevención Secundaria del Cáncer de Cuello del Útero, 2022. Conducta Clínica ante Resultados Anormales de las Pruebas de Cribado. 2022.
77. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, Van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: Population based cohort study. *BMJ*. 2012;345(7882):1–11.
78. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MAE, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: A long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):441–50.
79. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the british columbia cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):721–8.
80. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2048–55.
81. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ Primary Care*. 2005;331(19 November):1183–5.
82. NHSCSP. NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and Programme Management. [Internet]. London, UK: Public Health England

- (PHE); 2016. p. 1–439. Available from: [https://www.bsccp.org.uk/assets/file/uploads/resources/NHSCSP_20_Colposcopy_and_Programme_Management_\(3rd_Edition\)_2.pdf](https://www.bsccp.org.uk/assets/file/uploads/resources/NHSCSP_20_Colposcopy_and_Programme_Management_(3rd_Edition)_2.pdf)
83. Bruhn LV, Hyldig N, Schledermann D. HPV Test as Test of Cure After Conization for CIN2+: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2022 Oct 1;26(4):287–92.
 84. Fernández-Montolí ME, Tous S, Medina G, Castellarnau M, García-Tejedor A, de Sanjosé S. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *BJOG.* 2019;127(3):377–87.
 85. Sarian LO, Derchain SFM, Pittal D da R, Andrade LAA, Morais SS, Figueiredo PG. Human papillomavirus detection by hybrid capture II and residual or recurrent high-grade squamous cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Tumori.* 2005;91(2):188–92.
 86. Ouh YT, Cho HW, Kim SM, Min KJ, Lee SH, Song JY, et al. Risk factors for type-specific persistence of high-risk human papillomavirus and residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after surgical treatment. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(5):631–42.
 87. Ghaem-Maghami S, De-Silva D, Tipples M, Lam SJ, Perryman K, Soutter WP. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG.* 2011 May;118(6):679–84.
 88. Medina Bueno GA, Fernández-Montolí ME, Heydari F, Ponce J, Tous S, Peñafiel J. Impact of Excision Type, Cone Volume, and Dimensions on Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3. *Life.* 2024 Aug 1;14(8).
 89. Medina Bueno GA, Fernández-Montolí ME, Heydari F, Ponce J, Tous S, Peñafiel J. Impact of Excision Type, Cone Volume, and Dimensions on Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3. *Life.* 2024 Aug 1;14(8).
 90. Sarian LOZ, Derchain SFM, Pitta DDR, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Journal of Clinical Virology.* 2004;31(4):270–4.
 91. Pourmollaei S, Barzegari A, Farshbaf-Khalili A, Nouri M, Fattahi A, Shahnazi M, et al. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: Molecular aspects and therapeutic implications. *Life Sci [Internet].* 2020;246:1–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117413>
 92. Siqueira JD, Curty G, Xutao D, Hofer CB, Machado ES, Seuánez HN, et al. Composite analysis of the virome and bacteriome of HIV/HPV co-infected women reveals proxies for immunodeficiency. *Viruses.* 2019;11(422):1–18.
 93. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Paraskevaidis E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2022;
 94. Bartels HC, Postle J, Rogers AC, Brennan D. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: A meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2020 Jun 1;30(6):777–82.

95. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 135, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1070–83.
96. Dvořák V, Petráš M, Lomozová D, Dlouhý P, Králová Lesná I, Králová Lesná I, et al. Reduced risk of CIN2+ recurrence in women immunized with a 9-valent HPV vaccine post-excision: Retrospective cohort study. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1).
97. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(41):6402–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.055>
98. McKendrik B. Immunodeficiency. London, UK: British Society for Immunology; 2017.
99. Fernandez J. Overview of Immunodeficiency Disorders. MSD Manual. Case Western Reserve University; 2021. p. 1–5.
100. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5(APR):1–33.
101. Raje N, Dinakar C. Overview of Immunodeficiency Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015;35(4):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.001>
102. National HIV Curriculum. Epidemiology of HIV [Internet]. National HIV Curriculum. 2020. Available from: <https://www.hiv.uw.edu/go/screening-diagnosis/epidemiology/core-concept/all>
103. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines NIH. 2021. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf
104. Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009;10(12):1152–9. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf
105. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1732–40.
106. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in

- Adults and Adolescents with HIV. *MMWR Recommendations and Report*. 2019;58:1–206.
107. National HIV Curriculum. Initial Evaluation - Core Concepts [Internet]. 2024. Available from: <https://www.hiv.uw.edu/go/basic-primary-care/staging-initial-evaluation-monitoring/core-concept/all>.
 108. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Moran JS, Leahy MA, Martinroe JC, Spriggs SR, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014. Vol. 63, *Recommendations and Reports*. Atlanta, GA; 2014 Apr.
 109. Babkina N, Heller DS, Goldsmith LT, Houck KL. Cervical Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2 and 3 in HIV-Positive Women: A Case-Control Study. Vol. 19, *Journal of Lower Genital Tract Disease &*. 2015.
 110. Sudenga SL, Wiener HW, Shendre A, Wilson CM, Tang J, Shrestha S. Variants in interleukin family of cytokines genes influence clearance of high risk HPV in HIV-1 coinfecting African-American adolescents. *Hum Immunol* [Internet]. 2013;74(12):1696–700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2013.08.010>
 111. Konopnicki D, De Wit S, Clumeck N. Therapeutic Implications. *Future Virol*. 2013;8(9):903–15.
 112. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, Sanjose S De, Mayaud P, Group HPVR. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus , cervical intraepithelial neoplasia , and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;3018(17):1–14.
 113. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1651–69.
 114. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep;375(9):830–9.
 115. Thate RN, Ingole DN, Solanke-Surase V, Joshi K, Bajpayi S, Acharya S, et al. Role of CD4 count estimation in the era of HIV-1 viral load among PLHIV. *Indian J Med Microbiol*. 2023 Nov 1;46.
 116. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. Vol. 15, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 241–7.
 117. World Health Organization. Consolidated Guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring : Recommendations for a public health approach [Internet]. Vol. July. World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
 118. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. Vol. 23, *Journal of Lower Genital Tract Disease*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 87–101.

119. McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twiggs LB, Lucci JA. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010;116(3):572–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.058>
120. Badial RM, Dias MC, Stuiqui B, Melli PPDS, Quintana SM, Bonfim CM Do, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. *Medicine (United States)*. 2018;97(14):1–6.
121. Robinson WR. Preinvasive and invasive cervical neoplasia in patients with HIV infection [Internet]. Wolters Kluwer; 2022. p. 1–24. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preinvasive-and-invasive-cervical-neoplasia-in-patients-with-hiv-infection?topicRef=3215&source=see_link
122. Robinson WR. Screening for cervical cancer in HIV-infected women and adolescents. *UpToDate* [Internet]. 2019;1–15. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-hiv-infected-women-and-adolescents?search=\(HPV OR Human Papillomavirus\) AND test&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-hiv-infected-women-and-adolescents?search=(HPV OR Human Papillomavirus) AND test&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9)
123. Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Mar;184(4):538–43.
124. Massad LS, Fazzari MJ, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, Jamieson DJ, et al. Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Apr;11(2):90–7.
125. Greene SA, Vuyst H De, John-stewart GC, Richardson BA, Mcgrath CJ, Marson KG, et al. Effect of Cryotherapy vs Loop Electrosurgical Excision Procedure on Cervical Disease Recurrence Among Women With HIV and High-Grade Cervical Lesions in Kenya A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(16):1570–9.
126. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. Vol. 25, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2011. p. 653–65.
127. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul 1;189(1):295–304.
128. clinicalinfo.hiv.gov. Human Papillomavirus Disease. 2024. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV.
129. Omenge E, Liu T, Christoffersen-deb A, Itsura P, Oguda J, Washington S, et al. Use of visual inspection with acetic acid , Pap smear , or high-risk human papillomavirus testing in women living with HIV / AIDS for posttreatment cervical cancer screening : same tests , different priorities. *AIDS*. 2017;31:233–40.
130. Vink FJ, Steenbergen RDM, Kremer WW, Lissenberg-Witte BI, Heideman DAM, Bleeker MCG, et al. Posttreatment monitoring by ASCL1/LHX8

- methylation analysis in women with HIV treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. *Aids*. 2022;36(7):953–61.
131. Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JWM, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN. *Int J Cancer*. 2017 Jan 15;140(2):423–30.
 132. Bhatia R, Graham C, Elaser H, Asodaria P, Moncur S, Wilson A, et al. Clinical performance of DNA and RNA based HPV tests for test of cure (TOC) post treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) - a retrospective study. *Journal of Clinical Virology*. 2022 Jun 1;150–151.
 133. Jones J, Saleem A, Rai N, Shylasree TS, Ashman S, Gregory K, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a “test of cure” post treatment: The importance of a persistent viral infection. *Journal of Clinical Virology*. 2011 Oct;52(2):88–92.
 134. National Cervical Screening Program, The Royal College of Pathologists of Australia, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding [Internet]. Cancer Council Australia. Sydney; 2022. Available from: http://wiki.cancer.org.au/australia/guidelines:Cervical_cancer/
 135. Debeaudrap P, Sobngwi J, Tebeu PM, Clifford GM. Residual or Recurrent Precancerous Lesions after Treatment of Cervical Lesions in Human Immunodeficiency Virus-infected Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Failure. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(9):1555–65.
 136. Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Grinsztejn B, Tristão MA. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 in HIV-infected women treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Sao Paulo Medical Journal*. 2008;126(1):17–22.
 137. Michelin A, Ine M, Fernando E, Victor M, Melo H. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization in HIV-infected and noninfected women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:191–7.
 138. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: A meta-analysis. *AIDS*. 2006;20(18):2337–44.
 139. Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res* [Internet]. 2017;231:139–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.002>
 140. Tebeu PM, Major AL, Mhaweche P, Rapiti E. The recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women: A review of the literature. *Int J STD AIDS*. 2006;17(8):507–11.
 141. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology*. 1996;87(3):338–44.
 142. Maiman M, Watts DH, Andersen J, Clax P, Merino M, Kendall MA. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency

- virus infection: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*. 1999;94(6):954–61.
143. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol*. 2019;10(OCT):1–8.
 144. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: What do we know and where are we going next? *Microbiome* [Internet]. 2016;4:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>
 145. Pereira D, Antoni M, Danielson A, Simon T, Efantis-Potter J, Carver C, et al. Life Stress and Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Women With Human Papillomavirus and Human Immunodeficiency Virus. *Psychosom Med*. 2003;65:427–34.
 146. Massad LS, Agniel D, Minkoff H, Watts DH, Souza GD, Levine AM, et al. Effect of Stress and Depression on the Frequency of Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(1):42–7.
 147. James W. Dilley MD, William J. Woods PHD, William McFarland, M.D. PHD. Are Advances in Treatment Changing Views about High-Risk Sex? *The New England of Journal*. 1997;501–2.
 148. Wilailak S, Kengsakul M, Kehoe S. Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 1;155(S1):102–6.
 149. Bambury I, Mullings A, Fletcher H, Johnson N, Tulloch-Reid M. West Indian *Med J* 2013; 62 (4): 313 Cervical Intraepithelial Neoplasia in a Cohort of HIV-positive Women at the University Hospital of the West Indies: Management and Outcome.
 150. Ceccaldi PF, Ferreira C, Coussy F, Mechler C, Meier F, Crenn-Hebert C, et al. Dysplasies cervicales chez les patientes ménopausées infectées par le VIH. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Oct;39(6):466–70.
 151. Luckett R, Painter H, Hacker MR, Simon B, Seiphetlheng A, Erlinger A, et al. Persistence and clearance of high-risk human papillomavirus and cervical dysplasia at 1 year in women living with human immunodeficiency virus: a prospective cohort study. *BJOG*. 2021 Nov 1;128(12):1986–96.
 152. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock T, Chiasson MA, Bush T, Wright T. Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1343–9.
 153. Adam Y, van Gelderen CJ, de Bruyn G, McIntyre JA, Turton DA, Martinson NA. Predictors of persistent cytologic abnormalities after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Soweto, South Africa: A cohort study in a HIV high prevalence population. *BMC Cancer*. 2008 Jul 25;8.
 154. Küppers V, Eckardstein V, Koldovsky U, Somville T, Bender H. Behandlung und Nachsorge von HIV-Patientinnen mit einer Zervixdysplasie. 1994;612–6.
 155. Huchko MJ, Leslie H, Maloba M, Zakaras J, Bukusi E, Cohen CR. Outcomes up to 12 months after treatment with loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 2015;69(2):200–5.

156. Cejtin HE, Zimmerman L, Mathews M, Patel A. Predictors of Persistent or Recurrent Disease After Loop Electrosurgical Excision Procedure. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(1):59–63.
157. Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High Rate of Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia After Surgery in HIV-Positive Women.
158. Alder S, Megyessi D, Sundström K, Östensson E, Mints M, Belkić K, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Feb 1;222(2):172.e1-172.e12.
159. Andersson S, Megyessi D, Belkic K, Alder S, Östensson E, Mints M. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. *Oncol Lett.* 2021;22(684):1–18.
160. Andrade CEMC, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, Vieira MA, Tsunoda AT, Da Silva IDC, et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: A proposed model and possible implications for post-operative follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(9):941–8.
161. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017 Dec 1;18(12):1665–79.
162. Feng H, Chen H, Huang D, He S, Xue Z, Pan Z, et al. Relationship between positive margin and residual/recurrence after excision of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Translational Cancer Research.* AME Publishing Company; 2022. p. 1762–9.
163. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: A systematic review of the literature. Vol. 30, *Cancer Treatment Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2004. p. 205–11.
164. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RHM, De Schipper FA, Snijders PJF, et al. HPV Testing and Monitoring of Women After Treatment of CIN 3: Review of the Literature and Meta-analysis. Vol. 59, Number 7 *OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY.* 2004.
165. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. In: *Gynecologic Oncology.* 2005.
166. van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, Bekkers R, Galaal K. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2015.
167. Kocken M, Uijterwaal MH, De Vries ALM, Berkhof J, Ket JCF, Helmerhorst TJM, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical

- disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 125, *Gynecologic Oncology*. 2012. p. 500–7.
168. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncology*. 2007;8(11):985–93.
 169. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 168, *American Journal of Epidemiology*. 2008. p. 123–37.
 170. Lodi CT, Michelin MA, Lima MI, Teixeira NC, Adad SJ, Murta EF, et al. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization in HIV-infected and noninfected women. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Feb 19];284(1):191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680314/>
 171. Ding T, Li L, Duan R, Chen Y, Yang B, Xi M. Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2023 Feb 1;160(2):538–47.
 172. Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, Cappiello T, Leoncini L, Migliore G, et al. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up [Internet]. Vol. 14, *International Journal of STD & AIDS*. 2003. Available from: <http://hvp-web.lanl.gov>
 173. Agarossi A, Delli Carpini G, Sopracordevole F, Serri M, Giannella L, Gardella B, et al. High-risk HPV positivity is a long-term risk factor for recurrence after cervical excision procedure in women living with HIV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Dec 10;155(3):442–9.
 174. Adam Y, van Gelderen CJ, de Bruyn G, McIntyre JA, Turton DA, Martinson NA. Predictors of persistent cytologic abnormalities after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Soweto, South Africa: a cohort study in a HIV high prevalence population. *BMC Cancer*. 2008 Dec 25;8(1):211.
 175. Oga EA, Brown JP, Brown C, Dareng E, Adekanmbi V, Odutola M, et al. Recurrence of cervical intraepithelial lesions after thermo-coagulation in HIV-positive and HIV-negative Nigerian women. *BMC Womens Health* [Internet]. 2016;16(25):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-016-0304-8>
 176. Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High Rate of Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia After Surgery in HIV-Positive Women.
 177. Babkina N, Heller DS, Goldsmith LT, Houck KL. Cervical Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2 and 3 in HIV-Positive Women: A Case-Control Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):110–4.
 178. Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):538–43.
 179. Reimers LL, Sotardi S, Daniel D, Chiu LG, Arsdale A Van, Wieland DL, et al. Outcomes after an excisional procedure for cervical intraepithelial neoplasia

- in HIV-infected women. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Feb 19];119(1):92–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605046/>
180. Liu P, Liao L, Xu W, Yan J, Zuo Z, Leng X, et al. Adherence, virological outcome, and drug resistance in Chinese HIV patients receiving first-line antiretroviral therapy from 2011 to 2015. *Medicine (United States)*. 2018 Dec 1;97(50).
 181. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016 Nov 1;3(11):e510–20.
 182. Ge Y, Liu Y, Cheng Y, Liu Y. Predictors of recurrence in patients with highgrade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *Medicine (United States)*. 2021 Jul 9;100(27).
 183. Foggatto AI, de Carvalho NS, Fonseca FV, Maestri CA. Recurrence in Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: The Role of the Excised Endocervical Canal Length—Analysis of 2,427 Patients. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2023 Jan;27(1):1–6. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/LGT.0000000000000708>
 184. Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax S, Rosaria Raspollini M, Nieminen P, et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. www.thelancet.com/oncology [Internet]. 2022;2022(8):385–92. Available from: <https://hal.science/hal-03931291>
 185. Carcopino X, Mancini J, Prendiville W, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, et al. The Accuracy of Large Loop Excision of the Transformation Zone Specimen Dimensions in Determining Volume: A Multicentric Prospective Observational Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(2):120–4.
 186. Phadnis S V., Atilade A, Young M, Evans H, Walker P. The volume perspective: A comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ). *BJOG*. 2010;117(5):615–9.
 187. Ge Y, Liu Y, Cheng Y, Liu Y. Predictors of recurrence in patients with highgrade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *Medicine (United States)*. 2021 Jul 9;100(27).
 188. Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016 Jun 1;201:1–6.
 189. Zhang B, Hong S, Zhang G, Rong F. Clinical application of the 2011 IFCPC colposcope terminology. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021;21(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01395-1>
 190. Carl Zeiss Meditec AG. Colposcope KSK 150 FC. Carl Zeiss Meditec AG, editor. Jena, Germany: ZEISS; 2016. p. 1–8.
 191. Optomic España S.A. COLPOSCOPIO OP-C2. Optomic España S.A., editor. Madrid, España, España: Optomic España S.A.; p. 1.
 192. Torné A, Andía D, Castro M, De la Fuente J, Hernández JJ, Martingalas ez-Escoriza JC, et al. AEPCC: Guía de Colposcopia- Estándares de Calidad. AEPCC. Torné A, editor. España: AEPCC; 2018. 1–80 p.

193. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Center for Disease Control and Prevention. Incorporación de la Prueba del Virus del Papiloma Humano en Programas de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Center for Disease Control and Prevention, editors. Washington D.C.: OPS; 2016. 1–76 p.
194. QIAGEN Gaithersburg Inc. Instrucciones de uso digene® HC2 GC-ID DNA Test. QIAGEN, editor. Gaithersburg, USA: QIAGEN; 2011. p. 1–57.
195. Villa LL, Denny L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2006;71–80. Available from: www.elsevier.com/locate/ijgo CHAPTER7
196. Mateos ML, Chacón De Antonio J, Rodríguez-Domínguez M, Sanz I, Rubio MD. Evaluación de un sistema de PCR a tiempo real (cobas 4800) para la detección separada de los genotipos 16 y 18 y otros genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jun;29(6):411–4.
197. Roche Molecular Diagnostics. Cobas® 4800 System. Roche Molecular Diagnostics, editor. Pleasanton, CA, USA: Roche Molecular Diagnostics; 2016. p. 1–10.
198. Zhao X, Zhao S, Hu S, Zhao K, Zhang Q, Zhang X, et al. Role of Human Papillomavirus DNA Load in Predicting the Long-term Risk of Cervical Cancer: A 15-Year Prospective Cohort Study in China. In: *Journal of Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2019. p. 215–22.
199. Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, Kim T, Lee KW. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2009 Aug;35(4):706–11.
200. Kietpeerakool C, Suprasert P, Khunamornpong S, Sukpan K, Settakorn J, Srisomboon J. “Top hat” versus conventional loop electrosurgical excision procedure in women with a type 3 transformation zone. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010;109(1):59–62.
201. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of cervical precancers: Back to basics. Vol. 123, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1339–43.
202. QIAGEN Gaithersburg Inc. Instrucciones de uso digene® HC2 GC-ID DNA Test. QIAGEN, editor. Gaithersburg, USA: QIAGEN; 2011. p. 1–57.
203. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(February):e161–9.
204. Hewavisenti R V., Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
205. Chikazawa K, Netsu S, Motomatsu S, Konno R. Predictors of recurrent/residual disease after loop electrosurgical excisional procedure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016 Apr 1;42(4):457–63.
206. IARC Working Group. Biological Agents. In: *International Agency for Research on Cancer, editor. IARC Monographs Biological Agents A Review*

- of Human Carcinogens. IARC Monog. Lyon, France: World Health Organization; 2012. p. 255–313.
207. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):577–86.
 208. Clinicalinfo.hiv.gov. Human Papillomavirus Disease. 2024. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV.
 209. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. Vol. 20, *Cytopathology*. 2009. p. 5–16.
 210. Gilles C, Velghe-lenelle M, Manigart Y, Konopnicki D, Rozenberg S. Should the management of high grade cervical squamous intraepithelial lesion (HSIL) be different in HIV-positive women? *AIDS Res Ther.* 2021 Dec 23;18(1):44.
 211. Greene SA, Vuyst H De, John-stewart GC, Richardson BA, Mcgrath CJ, Marson KG, et al. Effect of Cryotherapy vs Loop Electrosurgical Excision Procedure on Cervical Disease Recurrence Among Women With HIV and High-Grade Cervical Lesions in Kenya A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(16):1570–9.
 212. Gilles C, Velghe-lenelle M, Manigart Y, Konopnicki D, Rozenberg S. Should the management of high grade cervical squamous intraepithelial lesion (HSIL) be different in HIV-positive women? *AIDS Res Ther.* 2021;18(44):1–11.
 213. Oga EA, Brown JP, Brown C, Dareng E, Adekanmbi V, Odutola M, et al. Recurrence of cervical intraepithelial lesions after thermo-coagulation in HIV-positive and HIV-negative Nigerian women. *BMC Womens Health.* 2016;16(1).
 214. Van Bogaert LJ. Implications of Post-LLETZ “Treatment Failure” for Further Management of HIV-Infected Women. *Journal of Cancer Research.* 2014 Mar 11;2014:1–5.
 215. Pantanowitz L. Treatment failure and recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Women’s Health.* 2010;6(6):781–3.
 216. Tate DR, Anderson RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: A case-control analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):880–2.
 217. Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol.* 2005 Jan;96(1):112–8.
 218. Murenzi G, Tuyisenge P, Kanyabwisha F, Munyaneza A, Muhoza B, Kubwimana G, et al. Type-specific persistence, clearance and incidence of high-risk HPV among screen-positive Rwandan women living with HIV. *Infect Agent Cancer.* 2021 Dec 19;16(1):16.
 219. Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar;184(4):538–43.

220. Küppers V. Therapy and Follow-Up of HIV-infected Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. 1994;612–6.
221. Wright T. Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus: Outcome after Loop Electrosurgical Excision. *Gynecol Oncol*. 1994;55:253–8.
222. Ceccaldi PF, Ferreira C, Coussy F, Mechler C, Meier F, Crenn-Hebert C, et al. Dysplasies cervicales chez les patientes ménopausées infectées par le VIH. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Oct;39(6):466–70.
223. Adam Y, van Gelderen CJ, de Bruyn G, McIntyre JA, Turton DA, Martinson NA. Predictors of persistent cytologic abnormalities after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Soweto, South Africa: a cohort study in a HIV high prevalence population. *BMC Cancer*. 2008 Dec 25;8(1):211.
224. Gilles C, Velghe-Ienelle M, Manigart Y, Konopnicki D, Rozenberg S. Should the management of high grade cervical squamous intraepithelial lesion (HSIL) be different in HIV-positive women? *AIDS Res Ther*. 2021 Dec 23;18(1):44.
225. Lima MI, Tafuri A, Araújo AC, de Miranda Lima L, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009 Feb 5;104(2):100–4.
226. Agarossi A, Delli Carpini G, Sopracordevole F, Serri M, Giannella L, Gardella B, et al. High-risk HPV positivity is a long-term risk factor for recurrence after cervical excision procedure in women living with HIV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Dec 10;155(3):442–9.
227. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E, et al. Cellular Immunodeficiency enhances the Progression of Human Papillomavirus-associated Cervical Lesions. *Int J Cancer*. 1994 Dec 15;57:836–40.
228. Foggatto AI, de Carvalho NS, Fonseca FV, Maestri CA. Recurrence in Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: The Role of the Excised Endocervical Canal Length—Analysis of 2,427 Patients. *J Low Genit Tract Dis [Internet]*. 2023 Jan;27(1):1–6. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/LGT.0000000000000708>
229. Russomano F, Paz BR, De Camargo MJ, Grinsztejn B, Friedman RK, Aparecida M, et al. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women treated by means of electrosurgical excision of the transformation zone (LLETZ) in Rio de Janeiro, Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*. 2013;131(6):405–10.
230. Hawes SE, Crichtlow CW, Sow PS, Touré P, N'Doye I, Diop A, et al. Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jan 18;98(2):100–9.
231. Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Apr 1;94(4):405–11.

232. Papalia N, Rohla A, Tang S, Nation J, Nelson G. Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *BMC Womens Health*. 2020 Feb 26;20(1).
233. Shah S, Montgomery H, Crow JC, Smith CJ, Moore A, Sabin CA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia treatment in Human Immunodeficiency Virus-positive women. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2008 Apr;28(3):327–32.
234. de Andrade ACV, Luz PM, Velasque L, Veloso VG, Moreira RI, Russomano F, et al. Factors associated with colposcopy-Histopathology confirmed cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women from Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2011;6(3).
235. Küppers V., Eckardstein S., Adomeit A., Wingartz C., Bodden-Heidrich R., Koldovsky U., et al. Diagnostic and therapeutic concepts of HPV infection in HIV-positive women. *Zentralbl Gynakol [Internet]*. 1999 [cited 2024 Jun 28];121(1):27–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091310/>
236. Hewavisenti R V., Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
237. Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: A study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol*. 2005;96(1):112–8.
238. Murenzi G, Tuyisenge P, Kanyabwisha F, Munyaneza A, Muhoza B, Kubwimana G, et al. Type-specific persistence, clearance and incidence of high-risk HPV among screen-positive Rwandan women living with HIV. *Infect Agent Cancer*. 2021 Dec 19;16(1):16.
239. Tate DR, Anderson RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: A case-control analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5):880–2.
240. Muntinga CLP, de Vos van Steenwijk PJ, Bekkers RLM, van Esch EMG. Importance of the Immune Microenvironment in the Spontaneous Regression of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions (cSIL) and Implications for Immunotherapy. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
241. Wielgos A, Pietrzak B, Suchonska B, Sikora M, Rudnicka L, Wielgos M. A Six-Year Gynecological Follow-Up of Immunosuppressed Women with a High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 1;19(6).
242. Huchko MJ, Leslie H, Maloba M, Bukusi EA, Cohen CR. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia 2+ after treatment among HIV-infected women in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 2014;66(2):188–92.
243. Holcomb K, Matthews RP, Chapman JE, Abulafia O, Lee YC, Borges A, et al. The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. *Gynecol Oncol*. 1999;74(3):428–31.
244. Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv*

- [Internet]. 1999 Feb [cited 2025 Feb 9];54(2):131–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9950005/>
245. Van Hamonty D, Van Ham MAPC, Struik-Van Der Zanden PHTH, Keijser KGG, Bultenz J, Melchersy WJG, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia.
 246. Tebeu PM, Major AL, Mhaweche P, Rapiti E, Mph MD. The recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women: a review of the literature.
 247. Bjørnerem MS, Sørbye SW, Skjeldestad FE. Recurrent disease after treatment for cervical intraepithelial neoplasia—The importance of a flawless definition of residual disease and length of follow-up. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 May 1;248:44–9.
 248. Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: A review. Vol. 4, *AIDS Research and Therapy*. 2007.
 249. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ Lymphocyte Cell Enumeration for Prediction of Clinical Course of Human Immunodeficiency Virus Disease: A Review [Internet]. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
 250. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, César CC, Souza WV, Lacerda HR, Albuquerque MDFPM, et al. Factors related to changes in CD4+ T-cell counts over time in patients living with HIV/AIDS: A multilevel analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2).
 251. McManus H, O'Connor CC, Boyd M, Broom J, Russell D, Watson K, et al. Long-Term Survival in HIV Positive Patients with up to 15 Years of Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2012 Nov 7;7(11).
 252. Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, López S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol*. 2020 Dec 1;159(3):636–41.
 253. Forhan SE, Godfrey CC, Watts DH, Langley CL. A Systematic Review of the Effects of Visual Inspection With Acetic Acid, Cryotherapy, and Loop Electrosurgical Excision Procedures for Cervical Dysplasia in HIV-Infected Women in Low-and Middle-Income Countries Objective: We reviewed evidence of the effects of screening with visual inspection with acetic acid (VIA), and outpatient treatment for cervical precancer among HIV-infected women in LMIC [Internet]. 1995. Available from: <http://links.lww.com/QAI/A658>
 254. Khunnarong J, Bunyasontikul N, Tangjitgamol S. Treatment Outcomes Of Patients With Cervical Intraepithelial Neoplasia Or Invasive Carcinoma Who Underwent Loop Electrosurgical Excision Procedure. *World J Oncol*. 2021 Aug 1;12(4):111–8.
 255. Wright T. Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus: Outcome after Loop Electrosurgical Excision. *Gynecol Oncol*. 1994;55:253–8.
 256. Khunnarong J, Bunyasontikul N, Tangjitgamol S. Treatment Outcomes Of Patients With Cervical Intraepithelial Neoplasia Or Invasive Carcinoma Who Underwent Loop Electrosurgical Excision Procedure. *World J Oncol*

- [Internet]. 2021;12(4):111–8. Available from: <https://www.doi.org/10.14740/wjon1391>
257. Bruno MT, Cassaro N, Garofalo S, Boemi S. HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP. *Virol J*. 2019 Nov 27;16(1).
 258. Huang HJ, Tung HJ, Yang LY, Chao A, Tang YH, Chou HH, et al. Role of human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2021 Feb 1;148(3):665–72.
 259. Andersson S, Megyessi D, Belkic K, Alder S, Östensson E, Mints M. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. *Oncol Lett*. 2021;22(684):1–18.
 260. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 1999 Feb 3;91(3):226–36. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/>
 261. Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (United States)*. 2018 Oct 1;97(41).
 262. Chen L, Liu L, Tao X, Guo L, Zhang H, Sui L. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion after Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Jan 1;23(1):24–7.
 263. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Barros Lopes A, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *Br J Obstet Gynaecol [Internet]*. 2001;108:1025–30. Available from: www.bjog-elsevier.com
 264. Giannella L, Fodero C, Boselli F, Rubino T, Mfuta K, Prandi S. Age-related changes in pre- and post-conization HPV genotype distribution among women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2017 Apr 1;137(1):72–7.
 265. Zhang G, Lang J, Shen K, Zhu L, Xiang Y. High-Risk human papillomavirus infection clearance following conization among patients with cervical intraepithelial neoplasm grade 3 aged at least 45 years. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2016 Oct 24;136(1):47–52.
 266. Zhang Y, Ni Z, Wei T, Liu Q. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia—— a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023 Dec 1;23(1).
 267. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: Results from large cohort, systematic review, meta-analysis. Vol. 8, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2018.
 268. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: Results from large cohort, systematic review, meta-analysis. Vol. 8, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2018.

269. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1238–42.
270. Reich O, Pickel H. 200 years of diagnosis and treatment of cervical precancer. Vol. 255, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 165–71.
271. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, Tzavara C. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia and its association with high-grade histopathological recurrence after cervical excision in women with negative excision margins: a systematic review and meta-analysis. Vol. 309, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 939–48.
272. Lima MI, Tafuri A, Araújo AC, de Miranda Lima L, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009 Feb 5;104(2):100–4.
273. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1238–42.
274. María-Ortiz JS, Álvarez-Silvares E, Bermúdez-González M, García Lavandeira S, Pato Mosquera M, Couso Cambeiro B. Importancia de los márgenes quirúrgicos afectados en la conización uterina cervical. Vol. 88, *Ginecología y Obstetricia de Mexico*. Asociacion Mexicana de Ginecología y Obstetricia; 2020. p. 586–97.
275. Alves de Oliveira CI, Bastos Russomano FI, Clair dos Santos Gomes Júnior S, Figueira F, Osvaldo Cruz F. SyStematic review Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis Risco de persistência da lesão intraepitelial escamosa de alto grau após tratamento excisional eletrocirúrgico com margens comprometidas: uma metanálise. Vol. 130, *Sao Paulo Med J*. 2012.
276. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(5):660–4.
277. Kodampur M, Kopeika J, Mehra G, Pepera T, Menon P. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone: Do we need a different follow-up strategy? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013 Jan;39(1):280–6.
278. Sopracordevole F, Delli Carpini G, Del Fabro A, Serri M, Alessandrini L, Buttignol M, et al. Role of close endocervical margin in treatment failure after cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective study. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(8):1006–11.
279. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2

- under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. Vol. 360, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2018.
280. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, Hanley G, Miller D, Sadownik LA. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Jul 1;22(3):212–8.
 281. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. 2016.
 282. Ehret A, Bark VN, Mondal A, Fehm TN, Hampl M. Regression rate of high-grade cervical intraepithelial lesions in women younger than 25 years. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Mar 1;307(3):981–90.
 283. Munro A, Powell RG, Cohen PA, Bowen S, Spilsbury K, O'leary P, et al. Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18-24 years: A retrospective study of a state-wide population in Western Australia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Mar 1;95(3):291–8.
 284. Heydari F, de Sanjosé S, Peñafiel Muñoz J, Fernández-Montolí ME. Long-Term Reassurance with Negative High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) and Clear Margins After Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). *Cancers (Basel)*. 2025 Feb 1;17(3).
 285. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Barros Lopes A, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2001;108:1025–30. Available from: www.bjog-elsevier.com
 286. Mitchell H, Hocking J. Influences on the risk of recurrent high grade cervical abnormality. 2002.
 287. Cecchini S, Visioli CB, Zappa M, Ciatto S. RECURRENCE AFTER TREATMENT BY LOOP ELECTROSURGICAL EXCISION PROCEDURE (LEEP) OF HIGH-GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. Vol. 88, *Tumori*. 2002.
 288. Vieira De Mello Silva M, Coutinho IC, De Andrade Heráclio S, Fittipaldi HM, Katz L. Factors Associated With the Persistence/Recurrence of CIN2/3 in Women Submitted to Loop Electrosurgical Excision Procedure in a Teaching Hospital in Northeastern Brazil: A Case-Control Study. 2014.
 289. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 1993 [cited 2022 Feb 19];82(2):170–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101644/>
 290. Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, Onnis G, Da Re F, Baboci L, et al. Long-term clinical outcome after treatment for high-grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. In: *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2015.
 291. Ørbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: A retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):479–83.
 292. Giray B, Kabaca C, Uzun MG. The characteristics of the residual disease after cervical conization: A retrospective analysis from a tertiary gynecological cancer center. *Indian J Cancer*. 2023;60(3):390–5.

293. Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Yonemoto K, Tasaki K, Tasaki R, et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Sep 1;27(5).
294. Newton SDC, Andresa IF, Fernanda VF, Natasha SCA, Carlos AM. A Review of Cervical Cancer Precursor Lesions and Recurrence after Treatment: What are the Real Risk Factors? *Journal of Gynecological Oncology*. 2020 Apr 13;3(2).
295. Lu CH, Liu FS, Kuo CJ, Chang CC, Ho ESC. Prediction of Persistence or Recurrence After Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia III LEVEL OF EVIDENCE: II-3. Vol. 107, *Obstet Gynecol*. 2006.
296. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007 Oct;33(5):660–4.
297. Livasy C, Maygarden S, Rajaratnam C, Novotny D. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement - PubMed. *Mod Pathol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 6];12(3):233–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10102607/>
298. Tasci T, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Kalyoncu R, Boran N, et al. Is There Any Predictor for Residual Disease After Cervical Conization With Positive Surgical Margins for HSIL or Microinvasive Cervical Cancer? Vol. 19, *Journal of Lower Genital Tract Disease* •. 2015.
299. Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Human Papillomavirus Type 16 Causes Larger Colposcopic Lesions Than Other HPV Types in Patients With Grade 3 Cervical Intraepithelial Neoplasia. 2012.
300. Giannella L, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Gardella B, Bogani G, Monti E, et al. Should attention be paid to the cone depth in the fully visible transformation zone? Retrospective analysis of 517 patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Feb 26];161(1):137–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.14520>
301. Costa S, Marra E, Martinelli GN, Santini D, Casadio P, Formelli G, et al. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009 Jan;19(1):33–8.
302. Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax S, Rosaria Raspollini M, Nieminen P, et al. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. *www.thelancet.com/oncology* [Internet]. 2022;2022(8):385–92. Available from: <https://hal.science/hal-03931291>
303. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2012 Jul;120(1):166–72. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-201207000-00026>

304. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):119–24.
305. Lara-Peñaranda R, Rodríguez-López PM, Plitt-Stevens J, Gómez-Leal P, Remezal-Solano M, Martínez-Cendán JP. Is large loop excision of the transformation zone depth a risk factor for affected endocervical margins? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2020 Oct 1;46(10):2100–7.
306. Paternostro C, Joura EA, Ranftl C, Langthaler EM, Ristl R, Dorittke T, et al. Rate of Involved Endocervical Margins According to High-Risk Human Papillomavirus Subtype and Transformation Zone Type in Specimens with Cone Length ≤ 10 mm versus > 10 mm—A Retrospective Analysis. *Life.* 2023 Aug 1;13(8).
307. Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Yonemoto K, Tasaki K, Tasaki R, et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016 Sep 1;27(5).
308. 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 [Internet].* 2006;367:489–98. Available from: www.thelancet.com
309. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online).* 2014 Oct 28;349.
310. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Paraskevaidi M, Athanasiou A, Martin-Hirsch PPL, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2015.
311. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: Systematic review and meta-analysis. Vol. 354, *BMJ (Online).* BMJ Publishing Group; 2016.
312. 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. Vol. 114, *Obstet Gynecol.* 2009.
313. 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.
314. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Outcomes after Local Treatment for Preinvasive Cervical Disease. RCOG Guidelines - Scientific Impact Paper No 21. 2016 Jul;
315. Effah K, Tekpor E, Wormenor CM, Essel NOM. Transformation zone types: a call for review of the IFCCPC terminology to embrace practice in low-resource settings. *Ecancermedicalscience.* 2023;17.

316. Effah K, Tekpor E, Wormenor CM, Essel NOM. Transformation zone types: a call for review of the IFCPC terminology to embrace practice in low-resource settings. *Ecancermedicalscience*. 2023;17.
317. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG*. 2012 May;119(6):685–91.
318. Liverani CA, Di Giuseppe J, Clemente N, Carpini GD, Monti E, Fanetti F, et al. Length but not transverse diameter of the excision specimen for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3) is a predictor of pregnancy outcome. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016;25(5):416–22.
319. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. Vol. 120, *Obstetrics and Gynecology*. 2012. p. 166–72.
320. Luckett R, Painter H, Hacker MR, Simon B, Seiphetlheng A, Erlinger A, et al. Persistence and clearance of high-risk human papillomavirus and cervical dysplasia at 1 year in women living with human immunodeficiency virus: a prospective cohort study. *BJOG*. 2021 Nov 1;128(12):1986–96.
321. Maluf1 PJ, Adad SJ, Fernando E, Murta C. OUTCOME AFTER CONIZATION FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE III: RELATION WITH SURGICAL MARGINS, EXTENSION TO THE CRYPTS AND MITOSES. Vol. 90, *Tumori*. 2004.
322. Sun Y, He Y, Zhuoma M, Hua Z, Sun Z, Jiang N, et al. Are “additional cuts” effective for positive margins in cervical conization? It varies according to the doctor. *World J Surg Oncol*. 2023 Dec 1;21(1).
323. Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P, et al. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1468–74.
324. Solares González MC, Ruano Rodríguez Y, Jiménez Mendiguchia B, Beiró López de Uralde B, Fernández Menéndez S, Encinas Muñiz A, et al. Dimensiones del cono y enfermedad residual tras tratamiento escisional por lesión intraepitelial cervical de alto grado (CIN2+). *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2020;63:274–7.
325. Paternostro C, Joura EA, Ranftl C, Langthaler EM, Ristl R, Dorittke T, et al. Rate of Involved Endocervical Margins According to High-Risk Human Papillomavirus Subtype and Transformation Zone Type in Specimens with Cone Length ≤ 10 mm versus > 10 mm—A Retrospective Analysis. *Life*. 2023 Aug 1;13(8).
326. Grimm C, Brammen L, Sliutz G, Weigert M, Sevelde P, Pils S, et al. Impact of conization type on the resected cone volume: Results of a retrospective multi-center study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1081–6.
327. Cong Q, Yu Y, Xie Y, Li Y, Sui L. Risk factors of LEEP margin positivity and optimal length of cervical conization in cervical intraepithelial neoplasia. *Front Oncol*. 2023;13.
328. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross PA, Martin-Hirsch P, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: Incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG*. 2011 May;118(6):685–92.

329. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross PA, Martin-Hirsch P, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: Incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG*. 2011 May;118(6):685–92.
330. Clark ST, Barker HR, Bradshaw LR, Kathuria J, Oyston C. Audit of cervical excision depth of large loop excision of the transformation zone procedures at Counties Manukau District Health Board. 2022;135. Available from: www.nzma.org.nz/journal
331. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Hagemann I, Scherbring S, Boehmer G, Giesecking F, et al. Utility and Reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Classification of Transformation Zones in Daily Practice: A Multicenter Study of the German Colposcopy Network [Internet]. 2015. Available from: <http://www.asthenis.de>
332. Clark ST, Barker HR, Bradshaw LR, Kathuria J, Oyston C. Audit of cervical excision depth of large loop excision of the transformation zone procedures at Counties Manukau District Health Board. 2022;135. Available from: www.nzma.org.nz/journal
333. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Hagemann I, Scherbring S, Boehmer G, Giesecking F, et al. Utility and Reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Classification of Transformation Zones in Daily Practice: A Multicenter Study of the German Colposcopy Network [Internet]. 2015. Available from: <http://www.asthenis.de>
334. Benkortbi K, Catarino R, Wisniak A, Kenfack B, Tincho Fogueu E, Venegas G, et al. Inter- and intra-observer agreement in the assessment of the cervical transformation zone (TZ) by visual inspection with acetic acid (VIA) and its implications for a screen and treat approach: a reliability study. *BMC Womens Health*. 2023 Dec 1;23(1).
335. Foulot H, Heard I, Potard V, Costagliola D, Chapron C. Surgical management of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;141(2):153–7.
336. Sehna B, Cibula D, Slama J. Factors influencing decisions about surgical treatment of cervical precancerous lesions. Vol. 14, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 441–51.
337. Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S, et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Aug 1;23(8):1097–108.
338. Bae HS, Chung YW, Kim T, Lee KW, Song JY. The appropriate cone depth to avoid endocervical margin involvement is dependent on age and disease severity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Feb;92(2):185–92.
339. Giannella L, Di Giuseppe J, Prandi S, Delli Carpini G, Tsiroglou D, Ciavattini A. What is the value of pre-surgical variables in addition to cone dimensions in predicting cone margin status? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Jan 1;244:180–4.
340. Unitaid. HIV Viral Load Testing Operational Guide. 60 Lessons Learned from the OPP-ERA Project. Republics of Burundi, Cameroon, Côte d'Ivoire and Guinea; 2013.

341. Lythgoe KA, Blanquart F, Pellis L, Fraser C. Large Variations in HIV-1 Viral Load Explained by Shifting-Mosaic Metapopulation Dynamics. *PLoS Biol.* 2016 Oct 5;14(10).
342. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. Vol. 57, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006. p. 803–5.
343. Sörstedt E, Nilsson S, Blaxhult A, Gisslén M, Flamholz L, Sönnernborg A, et al. Viral blips during suppressive antiretroviral treatment are associated with high baseline HIV-1 RNA levels. *BMC Infect Dis.* 2016 Jun 21;16(1).
344. Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): A correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol.* 2001;80(3):350–4.
345. Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, Onnis G, Da Re F, Baboci L, et al. Long-term clinical outcome after treatment for high-grade cervical lesions: A retrospective monoinstitutional cohort study. In: *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2015.
346. Russomano F, Tristao MAP, Côrtes R, De Camargo MJ. A comparison between type 3 excision of the transformation zone by straight wire excision of the transformation zone (SWETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ): A randomized study. *BMC Womens Health.* 2015 Feb 18;15(1).
347. Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Yonemoto K, Tasaki K, Tasaki R, et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016 Sep 1;27(5).
348. Chung MH, De Vuyst H, Greene SA, Mugo NR, Querec TD, Nyongesa-Malava E, et al. Human Papillomavirus Persistence and Association With Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia After Cryotherapy vs Loop Electrosurgical Excision Procedure Among HIV-Positive Women A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Oct 21;7(10):1514–20.
349. Liu Y, Xu C, Pan J, Sun C, Zhou H, Meng Y. Significance of the viral load of high-risk HPV in the diagnosis and prediction of cervical lesions: a retrospective study. *BMC Womens Health.* 2021 Dec 1;21(1).
350. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. 2016.
351. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, Hanley G, Miller D, Sadownik LA. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *J Low Genit Tract Dis.* 2018 Jul 1;22(3):212–8.
352. Li B, Zhang L, Zhao J, Tan G, Zhang W, Zhang N, et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infect Agent Cancer.* 2019 Jun 28;14(1).
353. Schindler S, Magalhães RA, Costa ELF, Brites C. Genital Cytokines in HIV/Human Papillomavirus Co-Infection: A Systematic Review. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2022;38(9):683–91. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2021.0139>

354. Theiler RN, Farr SL, Karon JM, Paramsothy P, Viscidi R, Duerr A, et al. High-Risk Human Papillomavirus Reactivation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women Risk Factors for Cervical Viral Shedding [Internet]. Vol. 115, *Obstet Gynecol*. 2010. Available from: <http://links.lww.com/AOG/A180>.
355. Human papillomavirus types and recurrent cervical warts in immunocompromised women - PubMed [Internet]. [cited 2025 Feb 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1661899/>
356. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (United States)*. 2018 Dec 1;97(51).
357. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017 Dec 1;18(12):1665–79.
358. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijconingen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. 2006;113(11):1303–7.
359. Chan BKS, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(4):422.e1-422.e9.
360. Bae JH, Kim CJ, Park TC, Namkoong SE, Park JS. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007 Nov;17(6):1271–7.
361. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Jul;282(1):69–73.
362. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 168, *American Journal of Epidemiology*. 2008. p. 123–37.
363. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human Papillomavirus Testing and the Outcome of Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2001;98(5):833–6.
364. Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, López S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol*. 2020 Dec 1;159(3):636–41.
365. Bogani G, Pinelli C, Chiappa V, Martinelli F, Lopez S, Ditto A, et al. Age-specific predictors of cervical dysplasia recurrence after primary conization: Analysis of 3,212 women. *J Gynecol Oncol*. 2020 Sep 1;31(5):1–8.
366. Riethmuller D, Gabelle C, Ramanah R, Sautière JL, Prétet JL, Schaal JP, et al. Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2-3. À propos de 386 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Jun;37(4):329–37.

367. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. Vol. 141, *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2017. p. 8–23.
368. Young TK, Lee JM, Hur SY, Cho CH, Kim YT, Seung CK, et al. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2010 Apr 15;126(8):1903–9.
369. Kocken M, Louwers JA, Snijders JF, Meijer LM, Berkhof J, Chris P, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. www.thelancet.com/oncology [Internet]. 2011;12:441–50. Available from: www.thelancet.com/oncology
370. Friebe K, Klapdor R, Hillemanns P, Jentschke M. The Value of Partial HPV Genotyping after Conization of Cervical Dysplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(8):887–93.
371. Kudoh A, Sato S, Itamochi H, Komatsu H, Nonaka M, Sato S, et al. Human papillomavirus type-specific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;21(3):580–7.
372. Mariani L, Sandri MT, Preti M, Origoni M, Costa S, Cristoforoni P, et al. HPV-Testing in follow-up of patients treated for CIN2+ lesions. Vol. 7, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; 2016. p. 107–14.
373. Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest*. 2016 Jul 1;81(4):296–301.
374. Zang L, Huang J, Zhu J, Hu Y. Risk factors associated with the persistence of human papillomavirus after cervical excision in patients with high-grade squamous intra-epithelial neoplasia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Nov 1;266:175–81.
375. Kang WD, Kim SM. Human papillomavirus genotyping as a reliable prognostic marker of recurrence after loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) especially in postmenopausal women. *Menopause*. 2016;23(1):81–6.
376. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Del Pino M, Nonell R, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG*. 2013 Mar;120(4):392–9.
377. Rabasa J, Alcalde A, Bradbury M, Sánchez-Iglesias JL, Guerrero D, Forcada C, et al. Intraoperative Human Papillomavirus Test Predicts 24-Month High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Recurrence Saving Costs: A Prospective Cohort Study. Vol. 24, *Journal of Lower Genital Tract Disease*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 367–71.
378. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC Guía: Prevención Secundaria del Cáncer de Cuello del Útero, 2022. Conducta Clínica ante Resultados Anormales de las Pruebas de Cribado [Internet]. 2022. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
379. Innamaa A, Dudding N, Ellis K, Crossley J, Smith JH, Tidy JA, et al. High-risk HPV platforms and test of cure: Should specific HPV platforms more

- suited to screening in a “test of cure” scenario be recommended?
Cytopathology. 2015 Dec 1;26(6):381–7.
380. Xia W, Dai X, Hu Y, Yang S, Chen C, Li X. Value of intraoperative post-conisation human papillomavirus testing in predicting residual or recurrence after treatment with a loop electrosurgical excision procedure in women with HR-HPV positive and cervical high-grade squamous intraepithelial lesion. *BMC Cancer*. 2024 Dec 1;24(1).
 381. Cistjakovs M, Sultanova A, Jermakova O, Sokolovska L, Chapenko S, Lesina-Korne B, et al. Importance of High-Risk Human Papillomavirus Infection Detection in Female Renal Transplant Recipients in the First Year after Transplantation. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2018;2018.
 382. Lillo FB, Lodini S, Ferrari D, Stayton C, Taccagni G, Galli L, et al. Determination of Human Papillomavirus (HPV) Load and Type in High-Grade Cervical Lesions Surgically Resected from HIV-Infected Women during Follow-up of HPV Infection [Internet]. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
 383. Chen L, Dong B, Zhang Q, Mao X, Lin W, Ruan G, et al. HR-HPV viral load quality detection provide more accurate prediction for residual lesions after treatment: a prospective cohort study in patients with high-grade squamous lesions or worse. *Medical Oncology*. 2020 May 1;37(5).
 384. Traore B, Kassogue Y, Diakite B, Diarra F, Cisse K, Kassogue O, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes in outpatient Malian women living with HIV: a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2024 Dec 1;24(1).
 385. Plotti F, Rossini G, Ficarola F, De Cicco Nardone C, Montera R, Guzzo F, et al. Early Mini-Invasive Treatment of Persistent Cervical Dysplasia: Clinical Outcome and Psycho-Relational Impact. *Front Surg*. 2022 May 19;9.
 386. Carcopino X, Henry M, Benmoura D, Fallabregues AS, Richet H, Boubli L, et al. Determination of HPV type 16 and 18 viral load in cervical smears of women referred to colposcopy. *J Med Virol*. 2006 Aug;78(8):1131–40.
 387. Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, Wheeler BS, Taylor SM, Smith JS. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: A systematic review. Vol. 132, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2014. p. 767–79.
 388. So KA, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jan 14;299(1):223–7.
 389. Hanisch RA, Cherne SL, Sow PS, Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Human papillomavirus type 16 viral load in relation to HIV infection, cervical neoplasia and cancer in Senegal. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(4):369–75.
 390. Fallani MG, Penna C, Marchionni M, Bussani C, Pieralli A, Andersson KL, et al. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO2 conization for high-grade CIN: a prospective clinical. 2007 Aug 22;378–82.
 391. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Human Papilloma Virus Persistence after Cone Excision in Women with Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2016;2016.

392. Segondy M, Ngou J, Kelly H, Omar T, Gombri-Lompo O, Doutre S, et al. Diagnostic value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *Journal of Clinical Virology*. 2018 Feb 1;99–100:79–83.
393. Luchters SM, Broeck D Vanden, Chersich MF, Nel A, Delva W, Mandaliya K, et al. Association of HIV infection with distribution and viral load of HPV types in Kenya: a survey with 820 female sex workers [Internet]. 2010. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/18>
394. Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug 1;90(2):358–65.
395. Li W, Meng Y, Wang Y, Cheng X, Wang C, Xiao S, et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: A retrospective follow-up study. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug 1;154(2):345–53.
396. Lillo FB, Lodini S, Ferrari D, Stayton C, Taccagni G, Galli L, et al. Determination of Human Papillomavirus (HPV) Load and Type in High-Grade Cervical Lesions Surgically Resected from HIV-Infected Women during Follow-up of HPV Infection [Internet]. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
397. Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson AM, Magnusson PKE, Andersen PK, Pontén J, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *The Lancet*. 2000;(355):2194–8.
398. Josefsson AM, Magnusson PKE, Ylitalo N, Sørensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *The Lancet*. 2000;(355):2189–93.
399. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1999 Feb 3;91(3):226–36. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/>
400. Pantanowitz L. Treatment failure and recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. Vol. 6, *Women's Health*. 2010. p. 781–3.
401. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Kochel H, Kups E, et al. Cellular Immunodeficiency enhances the Progression of Human Papillomavirus-associated Cervical Lesions. *Int J Cancer*. 1994 Dec 15;57:836–40.
402. Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Int J STD AIDS*. 2008 Jan;19(1):37–41.
403. Atemnkeng N, Aji AD, de Sanjose S, Mayaud P, Kelly H. Antiretroviral therapy and detection of high-grade cervical intraepithelial Neoplasia (CIN2+) at post-CIN management follow-up among women living with human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 15;71(10):E540–8.
404. Murenzi G, Tuyisenge P, Kanyabwisha F, Munyaneza A, Muhoza B, Kubwimana G, et al. Type-specific persistence, clearance and incidence of

- high-risk HPV among screen-positive Rwandan women living with HIV. *Infect Agent Cancer*. 2021 Dec 1;16(1).
405. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, Sanjose S De, Mayaud P, Group HPVR. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus , cervical intraepithelial neoplasia , and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;3018(17):1–14.
 406. Grinsztejn B, Veloso VG, Levi JE, Velasque L, Luz PM, Friedman RK, et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(1):72–80.
 407. World Health Organization. Consolidated Guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring : Recommendations for a public health approach [Internet]. Vol. July. World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
 408. Lodi CT, Michelin MA, Lima MI, Teixeira NC, Adad SJ, Murta EF, et al. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization in HIV-infected and noninfected women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jul;284(1):191–7.
 409. Massad LS, Pierce CB, Minkoff H, Watts DH, Darragh TM, Sanchez-Keeland L, et al. Long-term cumulative incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse after abnormal cytology: Impact of HIV infection. *Int J Cancer*. 2014 Apr 15;134(8):1854–61.
 410. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas R V. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018 Mar 27;32(6):795–808.
 411. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Annals of Internal Medicine Monitoring Plasma HIV-1 RNA Levels in Addition to CD4 + Lymphocyte Count Improves Assessment of Antiretroviral Therapeutic Response [Internet]. Vol. 126. 1997. Available from: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19884/>
 412. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant Immunologic and Virologic Responses to Highly Active Antiretroviral Therapy Are Associated With Increased Mortality and Poor Adherence to Therapy. Vol. 40, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005.
 413. Reimers LL, Sotardi S, Daniel D, Chiu LG, Arsdale A Van, Wieland DL, et al. Outcomes after an excisional procedure for cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 2010 Oct;119(1):92–7.
 414. Kelly HA, Sawadogo B, Chikandiwa A, Segondy M, Gilham C, Lompo O, et al. Epidemiology of high-risk human papillomavirus and cervical lesions in African women living with HIV/AIDS: Effect of anti-retroviral therapy. *AIDS*. 2017;31(2):273–85.
 415. Atemnkeng N, Aji AD, de Sanjose S, Mayaud P, Kelly H. Antiretroviral therapy and detection of high-grade cervical intraepithelial Neoplasia (CIN2+) at post-CIN management follow-up among women living with human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 15;71(10):E540–8.

416. Carlander C, Wagner P, Van Beirs A, Yilmaz A, Elfgren K, Dillner J, et al. Suppressive antiretroviral therapy associates with effective treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS*. 2018;32(11):1475–84.
417. Gilles C, Velghe-lenelle M, Manigart Y, Konopnicki D, Rozenberg S. Should the management of high grade cervical squamous intraepithelial lesion (HSIL) be different in HIV-positive women? *AIDS Res Ther*. 2021 Dec 1;18(1).
418. Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Grinsztejn B, Tristão MA. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 in HIV-infected women treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Sao Paulo Medical Journal*. 2008;126(1):17–22.
419. De Vuyst H, Mugo NR, Chung MH, McKenzie KP, Nyongesa-Malava E, Tenet V, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23;107(9):1624–30.
420. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. 2011;
421. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, De Marchin J, Feoli F, et al. Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 Jun 1;207(11):1723–9.
422. Hawes SE, Crichtlow CW, Niang MAF, Diouf MB, Diop A, Touré P, et al. Increased Risk of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer among African Women with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and 2 Infections [Internet]. *Cervical Neoplasia and Cancer in Senegal • JID*. 2003. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
423. Carlander C, Wagner P, Van Beirs A, Yilmaz A, Elfgren K, Dillner J, et al. Suppressive antiretroviral therapy associates with effective treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Aids*. 2018;32(11):1475–84.
424. Sparić R, Tinelli A, Guido M, Stefanović R, Babović I, Kesić V. The Role of Surgeons' Colposcopic Experience in Obtaining Adequate Samples by Large Loop Excision of the Transformation Zone in Women of Reproductive Age. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(12):1339–44.
425. Kiesel M, Beyers I, Kalisz A, Wöckel A, Herbert SL, Curtaz C, et al. Introducing a novel model for simulating large loop excision of the transformation zone (LLETZ) using 3D printing technique. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(3):703–12.
426. Wilson EB, Beckmann MM, Hewett DG, Jolly BC, Janssens S. Evaluation of a Low-Fidelity Surgical Simulator for Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). *Simulation in Healthcare*. 2017;12(5):304–7.
427. Torné A, Albero G, Bruni L. Human Papillomavirus and Related Cancers, Spain Fact Sheet 2019 [Internet]. Barcelona, Spain; 2019. Available from: www.hpvcentre.net
428. Joseph J, Demke O, Ameyan L, Bitilinyu-Bango J, Kama J, Lubega M, et al. Evaluating HPV testing for cervical cancer screening in four country's HIV programs. In: CROI Conference Manager, editor. *Abstracts From CROI 2022 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. CROI 2022. San Francisco, CA: International Antiviral Society-USA; 2022. p. 220.

429. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, Hillemanns P, Arbyn M. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *Journal of Clinical Virology*. 2015;76:S56–61.
430. NHSCSP. NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and Programme Management. London, UK: Public Health England (PHE); 2016. p. 1–439.
431. Cejtin HE. Gynecologic Issues in the HIV-Infected Woman. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(4):709–39.
432. Susan CU, Orang'o EO, Liu T, Christoffersen-Deb A, Itsura P, Oguda J, et al. Use of visual inspection with acetic acid, Pap smear, or high-risk human papillomavirus testing in women living with HIV/AIDS for posttreatment cervical cancer screening: Same tests, different priorities. *AIDS*. 2017 Jan 14;31(2):233–40.
433. Moselhi M, Howells REJ, Hauke A, Fiander A. Follow-up after negative large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2002;22(2):193–6.
434. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncology*. 2007;8(11):985–93.
435. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Population based cohort study. *Br Med J*. 2007;1–6.
436. Taegtmeyer M. HIV for Non-HIV Specialists: Diagnosing the Undiagnosed. European E. MEDFASH, JUSTRI, editors. Vol. 42, Medical Foundation for HIV and Sexual Health and The Training and Resource Initiative. Hampshire: MEDFASH; 2016. 1–106 p.
437. Jentschke M, Kampers J, Hillemanns P. Vol. 174, www.HPVWorld.com. 2021. p. 1–4 HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis.
438. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402–9.
439. Imperial College London. EU Clinical Trials Register. 2019. p. 1–5 NOVEL: Nonavalent HPV vaccine after local conservative treatment for cervical pre-invasive disease - a randomised controlled trial. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004662-33/GB>
440. Erasmus MC. EU Clinical Trials Register. 2019. p. 1–5 VACCIN study: Adjuvant vaccination against HPV in surgical treatment of CIN lesions, a Randomised Controlled Trial. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002764-94/NL>
441. MSD ITALIA. EU Clinical Trials Register. 2021. p. 1–5 Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy of pre-surgical HPV 9-valent vaccination in women treated with electrosurgical excision with diathermic loop (LEEP) for high-grade cervical intraepithelial. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003507-19/IT>
442. AIDS Malignancy Consortium. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03284866>. HPV Vaccine Therapy in Reducing High-Grade Cervical Lesions in Patients With HIV and HPV (COVENANT). Available from:

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01564128/full>
443. Badial RM, Dlas MC, Stuqui B, Melli PPDS, Quintana SM, Bonfim CM Do, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. *Medicine (United States)*. 2018;97(14):1–6.
 444. Thorsteinsson K, Ladelund S, Storgaard M, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Persistence of cervical high-risk human papillomavirus in women living with HIV in Denmark - The SHADE. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–10.
 445. Boudes M, Venard V, Routiot T, Buzzi M, Maillot F. Prevalence and distribution of hvp genotypes in immunosuppressed patients in lorraine region. *Viruses*. 2021 Dec 1;13(12).
 446. Miche` M, Longuet M, Cassonnet P, Orth GR. A Novel Genital Human Papillomavirus (HPV), HPV Type 74, Found in Immunosuppressed Patients [Internet]. Vol. 34, *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. 1996. Available from: <https://journals.asm.org/journal/jcm>
 447. Gernert M, Kiesel M, Fröhlich M, Renner R, Strunz PP, Portegys J, et al. High Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection in Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2021 Nov 16;12.
 448. Köhler A, Gottschling M, Manning K, Lehmann MD, Schulz E, Krüger-Corcoran D, et al. Genomic characterization of ten novel cutaneous human papillomaviruses from keratotic lesions of immunosuppressed patients. *Journal of General Virology*. 2011 Jul;92(7):1585–94.
 449. Klein C, Kahesa C, Mwaiselage J, West JT, Wood C, Angeletti PC. How the Cervical Microbiota Contributes to Cervical Cancer Risk in Sub-Saharan Africa. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(February):1–11.
 450. Klein C, Gonzalez D, Samwel K, Kahesa C, Mwaiselage J, Aluthge N, et al. Relationship between the cervical microbiome, HIV Status, and precancerous lesions. *mBio*. 2019;10(1):1–12.
 451. Lin S, Zhang B, Lin Y, Lin Y, Zuo X. Dysbiosis of Cervical and Vaginal Microbiota Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(February):1–9.
 452. Onywera H, Anejo-Okopi J, Mwapagha LM, Okendo J, Williamson AL. Predictive functional analysis reveals inferred features unique to cervicovaginal microbiota of African women with bacterial vaginosis and high-risk human papillomavirus infection. *PLoS One*. 2021;16(6 June):1–19.
 453. Dai W, Du H, Li S, Wu R. Cervicovaginal Microbiome Factors in Clearance of Human Papillomavirus Infection. *Front Oncol*. 2021;11(July):1–10.
 454. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog*. 2020;16(3):1–20.
 455. Andralojc KM, Molina MA, Qiu M, Spruijtenburg B, Rasing M, Pater B, et al. Novel high-resolution targeted sequencing of the cervicovaginal microbiome. *BMC Biol*. 2021;19(1):1–18.
 456. Vink FJ, Steenbergen RDM, Kremer WW, Lissenberg-Witte BI, Heideman DAM, Bleeker MCG, et al. Posttreatment monitoring by ASCL1/LHX8 methylation analysis in women with HIV treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. *AIDS*. 2022;36(7):953–61.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1: Reporte de Citología

El sistema Bethesda es un sistema de clasificación que se utiliza para informar los resultados del cribado citológico del cáncer de cuello uterino.

- **Sin anomalías de las células epiteliales**
 - Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM): citología normal
 - La muestra es adecuada para la evaluación.
 - Las células no muestran evidencia de anomalías.
 - Hallazgos no neoplásicos (opcional)
 - Variaciones celulares no neoplásicas (p. Ej., Metaplasia escamosa)
 - Cambios celulares reactivos (p. Ej., Debido a inflamación, radiación, DIU)
 - Organismos (p. Ej., T.vaginalis, Candida spp.)
- **Anomalías de las células epiteliales**
 - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US): Las células presentan anomalías más marcadas que las inflamatorias o reactivas, pero no califican para LSIL
 - Células escamosas atípicas que probablemente contengan células HSIL (ASC-H): Es posible una clasificación inequívoca debido a factores de confusión
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
 - Se correlaciona con CIN 1
 - Puede progresar a HSIL
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)
 - Se correlaciona con CIN 2 / CIN 3 positivo para HPV16
 - Puede progresar a carcinoma de células escamosas
 - Carcinoma de células escamosas (SCC)
 - Células glandulares atípicas (AGC)
 - Puede progresar a carcinoma (adenocarcinoma endocervical in situ, adenocarcinoma)
 - Se originan en el epitelio glandular del endocervix o endometrio.

8.2. ANEXO 2: Terminología Colposcópica de la IFCCP

Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical
Río de Janeiro – Julio del 2011

EVALUACIÓN GENERAL

- Adecuada/Inadecuada →
 - Inflamación
 - Sangrado
 - Cicatrización
- Visibilidad de la UEC →
 - UEC Completamente Visible
 - UEC Parcialmente Visible
 - UEC No Visible
- Tipos de zona de transformación →
 - TZ tipo 1
 - TZ tipo 2
 - TZ tipo 3

HALLAZGOS COLPOSCOPICOS NORMALES

- Epitelio escamoso original →
 - Maduro
 - Atrófico
- Epitelio columnar o cilíndrico →
 - Ectopia
- Epitelio escamoso metaplásico →
 - Quistes de Naboth
 - Criptas glandulares
- Deciduosis en el embarazo

HALLAZGOS COLPOSCOPICOS ANORMALES

Principios generales

- Localización de la lesión →
 - Dentro o fuera de la TZ
 - Posición por las agujas del reloj
- Tamaño de la lesión →
 - Número de cuadrantes afectados
 - Porcentaje del cérvix

Grado 1 (menor)

- Epitelio aceto-blanco fino e irregular
- Bordes geográficos
- Mosaico fino
- Puntillado fino

Grado 2 (mayor)

- Epitelio aceto-blanco denso
- Rápida aparición del acetoblanqueado

- Bordes nítidos y gruesos
- Mosaico grueso
- Puntillado grueso
- Orificios glandulares engrosados
- Signos de la cresta “Ridge Sign”
- Signo del borde interno “Inner Border Sign”

No específicos

- Leucoplaquia  {
 - o Queratosis
 - o Hiperqueratosis
- Erosión
- Tinción de Lugol  {
 - o Test de Schiller positivo
 - o Test de Schiller negativo

Sospecha de Invasión

- Vasos atípicos
- Signos adicionales  {
 - o Vasos frágiles
 - o Superficie irregular
 - o Lesión exofítica
 - o Necrosis
 - o Ulceración
 - o Tumor

HALLAZGOS COLPOSCOPICOS MISCELANEOS

- Zona de transformación congénita
- Pólipo
- Condiloma
- Inflamación
- Estenosis
- Anomalías congénitas
- Patologías post tratamiento
- Endometriosis

8.3. ANEXO 3: Informe de Biopsia Cervical CLASIFICACION CIN

▪ **Descripción**

Lesión precursora caracterizada por displasia epitelial que comienza en la capa basal de la unión escamocolumnar y se extiende hacia afuera.

▪ **Clasificación:**

- **CIN 1:** Displasia leve, involucra $\frac{1}{3}$ del epitelio basal
 - Arquitectura epitelial intacta
 - Pérdida de polaridad y figuras mitóticas en el tercio inferior del epitelio
 - Puede haber coilocitos
 - Células epiteliales con halos perinucleares
 - Patognomónico para la infección por VPH
- **CIN 2:** Displasia moderada, involucra $\frac{2}{3}$ del epitelio basal
 - Pérdida de la arquitectura epitelial hasta el tercio medio del epitelio
 - Pueden estar presentes coilocitos.
- **CIN 3:** Displasia grave e irreversible o carcinoma in situ, afecta $> \frac{2}{3}$ del epitelio basal
 - Pérdida de la arquitectura epitelial organizada.
 - Se pueden encontrar núcleos irregulares y figuras mitóticas en todas las capas epiteliales.
 - La membrana basal todavía está intacta.
 - Pueden estar presentes coilocitos.

Tabla 23. Reporte de Citología y Biopsia Cervical

Descripción del Reporte	Sistema Bethesda	Clasificación CIN
Células Escamosas		
Normal	NILM	Normal/benigno
Atipia escamosa	ASC-US	Atipia escamosa/benigna con inflamación
	ASC-H	
Displasia Leve	LSIL	CIN 1
Displasia Moderada	HSIL	CIN 2
Displasia Severa		CIN 3
Carcinoma in situ		
Cáncer invasivo	Carcinoma escamocelular (SCC)	Cáncer invasivo
Células Glandulares		
Células glandulares atípicas	AGC	CIN 1/CIN 2/CIN 3

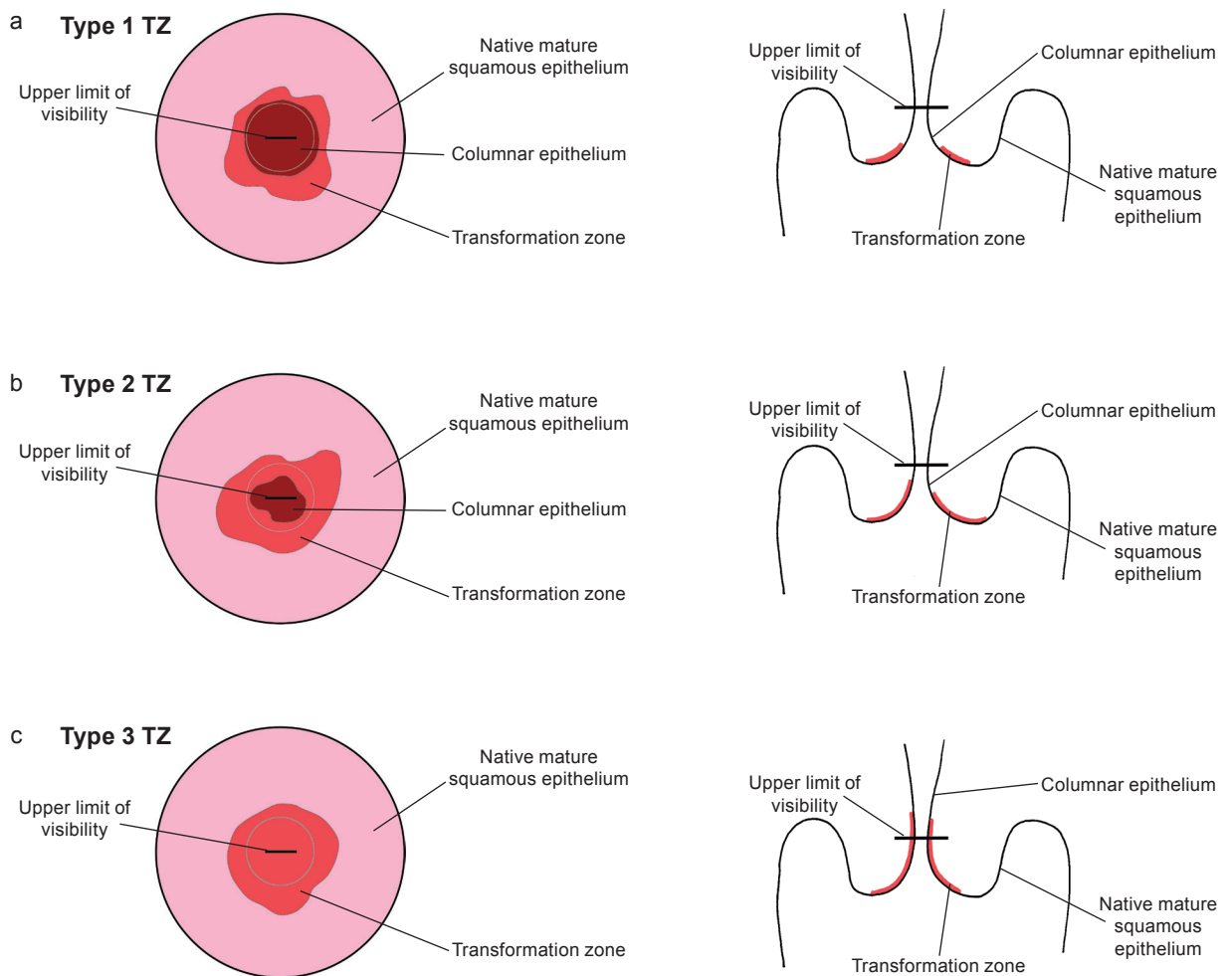
Siglas: Ver listado de abreviaciones

8.4. ANEXO 4: Tipos de Zonas de Transición

Representaciones esquemáticas de tipos de zona de transición (TZ)

- a. **TZ tipo 1:** Completamente ectocervical, es completamente visible.
- b. **TZ tipo 2:** Tiene un componente endocervical pero aún es completamente visible; el componente ectocervical puede ser pequeño o grande.
- c. **TZ tipo 3:** Tiene un componente endocervical y el límite superior no es completamente visible.

Figura 29. Tipos de Zonas de Transición



Fuente: Tomado y Modificado de IARC Technical Publication No. 45, *Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer*, World Health Organization (2017).

8.5. ANEXO 5: Terminología del Cérvix

Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical Río de Janeiro – Julio del 2011

8.5.1. TIPOS DE TRATAMIENTO ESCISIONAL

8.5.1.1. Escisión tipo 1: Reseca una zona de transición completamente ectocervical o tipo 1.

8.5.1.2. Escisión tipo 2: Reseca una zona de transición tipo 2; es decir, una pequeña cantidad de epitelio endocervical que es visible con un colposcopio.

8.5.1.3. Escisión tipo 3: Reseca una zona de transición tipo 3; es decir, una mayor cantidad de tejido en comparación que las escisiones tipo 1 o tipo 2. Además, incluirá una cantidad significativa de epitelio endocervical. También, se utiliza para tratar enfermedades glandulares, enfermedades microinvasivas o mujeres que han recibido tratamiento previo.

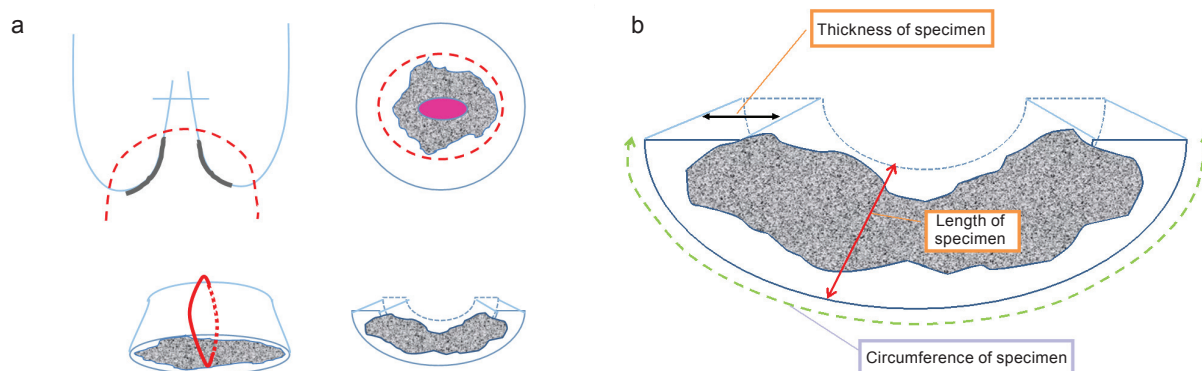
8.5.2. DIMENSIONES DEL ESPECIMEN QUIRURGICO

8.5.2.1. Longitud de la muestra: Distancia comprendida desde el margen distal o externo al margen proximal o interno

8.5.2.2. Grosor de la muestra: Distancia comprendida desde el margen del estroma hasta la superficie de la muestra extirpada.

8.5.2.3. Circunferencia de la muestra: El perímetro de la muestra extirpada.

Figura 30. Espécimen quirúrgico.

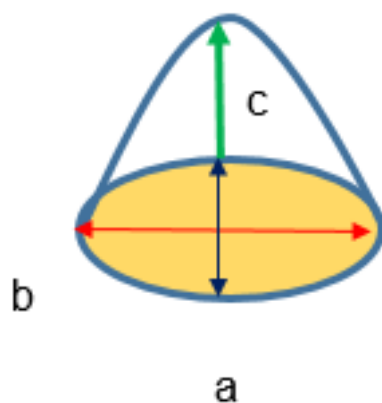


(a) Resección LLETZ de una zona de transición tipo 1. (b) Dimensiones del espécimen histológico abierto.
Fuente: Tomado y Modificado de IARC Technical Publication No. 45, Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer, World Health Organization (2017).

8.6. ANEXO 6: Medición del volumen y dimensiones de las muestras extirpadas

8.6.1. FORMULA DE PHADNIS (186)

$$\text{Volumen} = 1/2 (4/3) \pi (a/2)(b/2) c$$



A: Amplitud

B: Altura

C: Profundidad

8.6.2. FÓRMULA DE CARCOPINO (185)

$$\text{Volumen} = (1/2) (4/3) \times \pi \times \text{length} \times (\text{circunference} / 2 \pi) \times \text{thickness}$$

A: Thickness = Amplitud/2

B: Length = Profundidad

C: Circunference

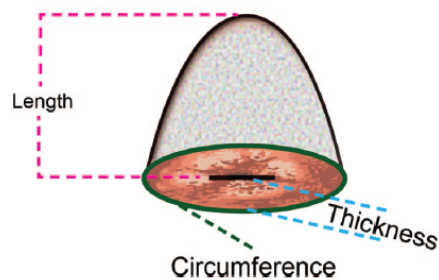
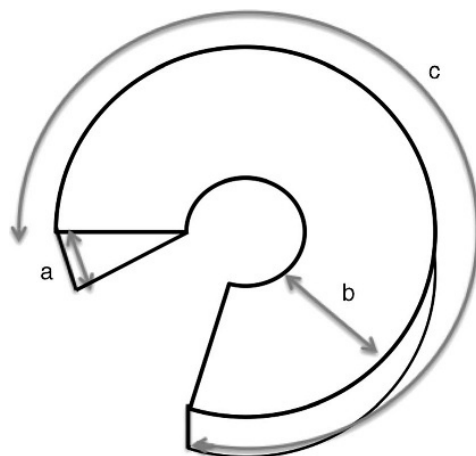


Figura 31. Dibujo de un espécimen extirpado abierto con las dimensiones utilizadas para determinar el grosor, la longitud y la circunferencia.



a, grosor; b, longitud; c, circunferencia

Fuente: Carcopino X, et al. The Accuracy of Large Loop Excision of the Transformation Zone Specimen Dimensions in Determining Volume: A Multicentric Prospective Observational Study. J Low Genit Tract Dis. 2017 Apr;21(2):120-124.

8.7. ANEXO 7: Estándares del Tratamiento Escisional

8.7.1. REMOCION DEL ESPECIMEN

- Al menos en el 80 % de los casos, se debe extirpar el espécimen como una sola muestra. La remoción de la zona de transformación en múltiples fragmentos puede generar dificultades en la evaluación histopatológica (136).

8.7.2. PROFUNDIDAD DEL ESPECIMEN

El objetivo del tratamiento escisional es eliminar todo el epitelio anormal.

- 8.7.2.1. *Zona de Transición tipo 1:* Para el tratamiento de lesiones ectocervicales, las técnicas de escisión deben extirpar tejido a una profundidad/longitud de más de 7 mm (95%), aunque el objetivo debe ser extirpar <10 mm en mujeres en edad reproductiva (136).
- 8.7.2.2. *Zona de Transición tipo 2:* Las técnicas de escisión deben eliminar el tejido a una profundidad/longitud de 10 mm a 15 mm, dependiendo de la posición de la unión escamocolumnar dentro del canal endocervical (136).
- 8.7.2.3. *Zona de Transición tipo 3:* Las técnicas de escisión deben eliminar el tejido a una profundidad/longitud de 15 mm a 25 mm (136).

8.8. ANEXO 8: Conizaciones de las pacientes inmunosuprimidas

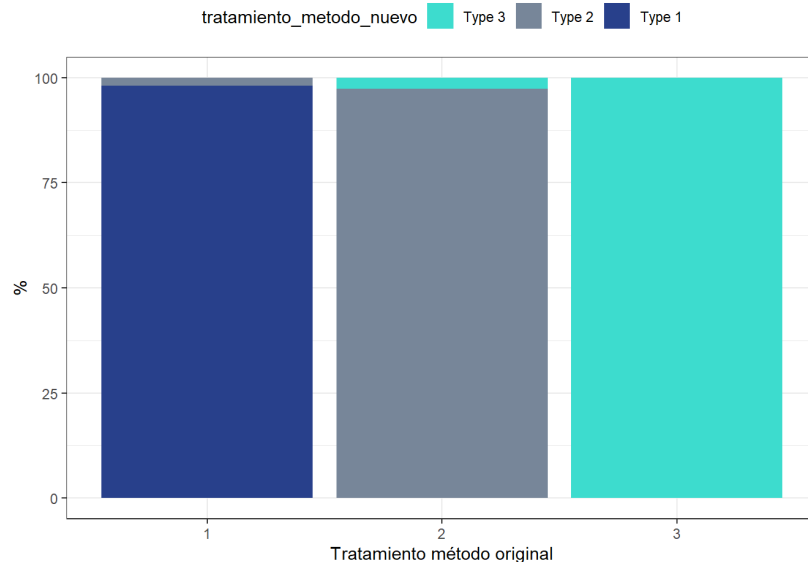
8.8.1. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal

Tabla 24. Tipo de tratamiento. Promedio de ampliación del canal según el tratamiento original. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 1 n=52	Tipo 2 n=146	Tipo 3 n=11	Kappa [IC95%]	n
Tratamiento método original , n (%):				0.95 [0.9;0.99]	209
Tipo 1	52 (98.1%)	1 (1.89%)	0 (0.00%)		
Tipo 2	0 (0.00%)	145 (97.3%)	4 (2.68%)		
Tipo 3	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (100%)		

LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

El índice de kappa [IC95%] 0.95 [0.9;0.99] nos indica una concordancia casi perfecta entre el método original y el cálculo con el promedio con 3 valores en aquellas pacientes con valores disponibles (209).



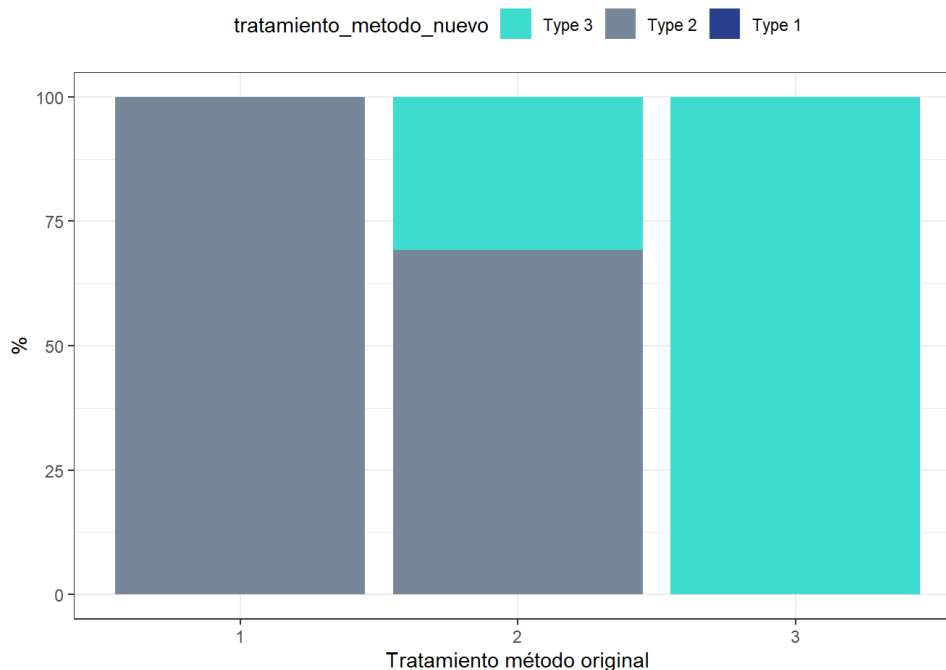
8.8.2. Comparación en pacientes con ampliación del canal

Tabla 25. Tipo de tratamiento. Promedio de ampliación del canal según el tratamiento original. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 2 n=10	Tipo 3 n=11	Kappa [IC95%]	n
Tratamiento método original , n (%):			0.55 [0.24;0.86]	21

		0
Tipo 1	1 (100%)	(0.00%)
Tipo 2	9 (69.2%)	4 (30.8%)
Tipo 3	0 (0.00%)	7 (100%)

El índice de kappa [IC95%] 0.55 [0.24;0.86] nos indica una concordancia moderada entre el método original y el cálculo con el promedio con 3 valores en aquellas pacientes con valores disponibles (21).



8.8.3. Ampliación del canal – Profundidad

Pacientes sin ampliación del canal:

$$\text{Fórmula de Carcopino: } \frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times \text{Profundidad cono total} \times \frac{\text{Altura cono total}}{2\pi} \times$$

$$\frac{\text{Amplitud cono total}}{2}$$

Pacientes con ampliación del canal:

$$\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times (\text{Promedio de ampliación del canal (3 medidas)} + \text{Profundidad cono}) \times \frac{\text{Altura cono total}}{2\pi} \times \frac{\text{Amplitud cono total}}{2}$$

Tabla 26. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal – Profundidad. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

Método Original	n	Promedio de ampliación del canal (3 medidas)	n

	<i>n=170</i>		<i>n=114</i>	
Profundidad, Mediana [Q1;Q3]	0.90 [0.60;1.00]	170	1.00 [0.66;1.28]	114
Volumen LLETZ , Mediana [Q1;Q3]	0.54 [0.31;0.76]	150	0.60 [0.37;0.83]	105

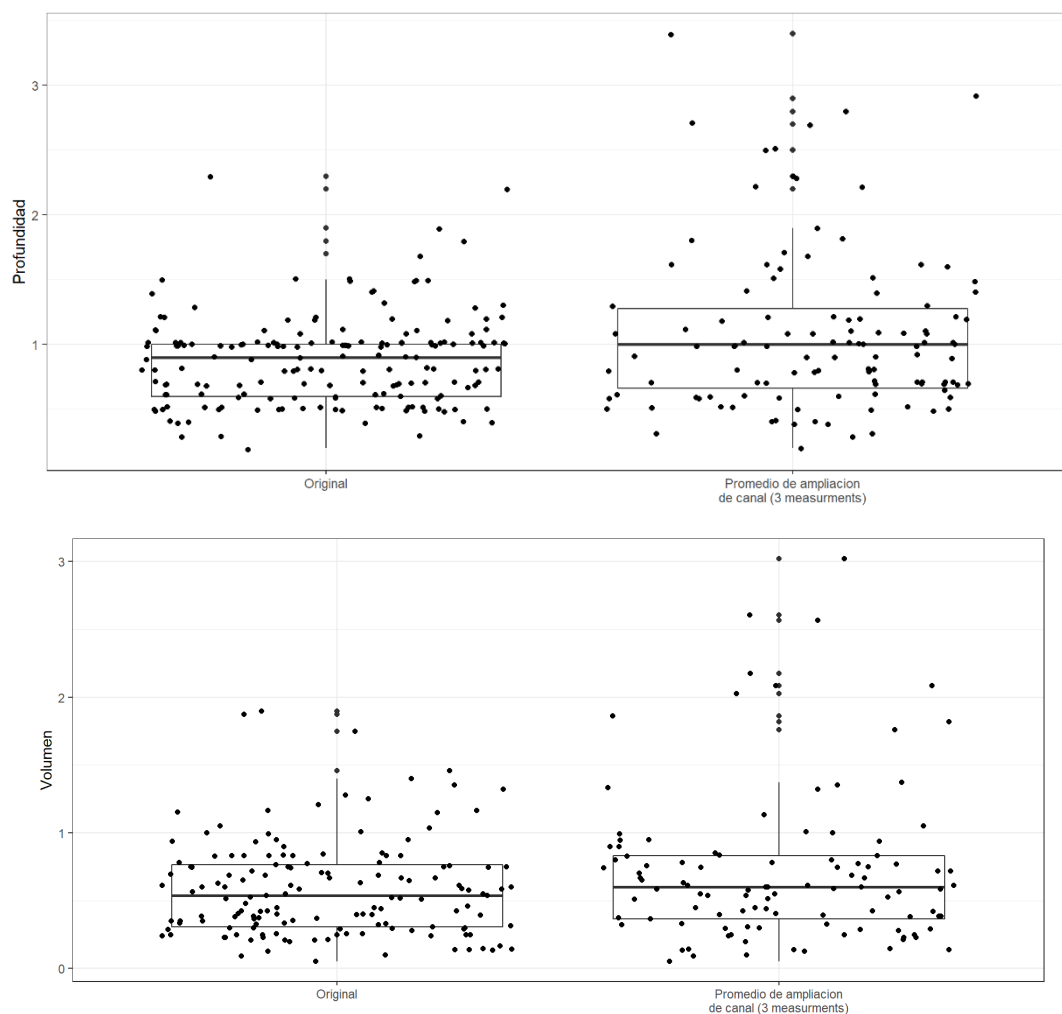


Tabla 27. Promedio de ampliación del canal (3 medidas) – Volumen. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	n	Original, Media(DE)	Nuevo método, Media(DE)	Dif[IC 95%]	P-Valor	Effect size [IC 95%]
Promedio de ampliación de canal (3 medidas)	105	0.5 (0.3)	0.7 (0.6)	-0.2[-0.3 ; -0.1]	<0.01	0.33 [0.19;0.48]

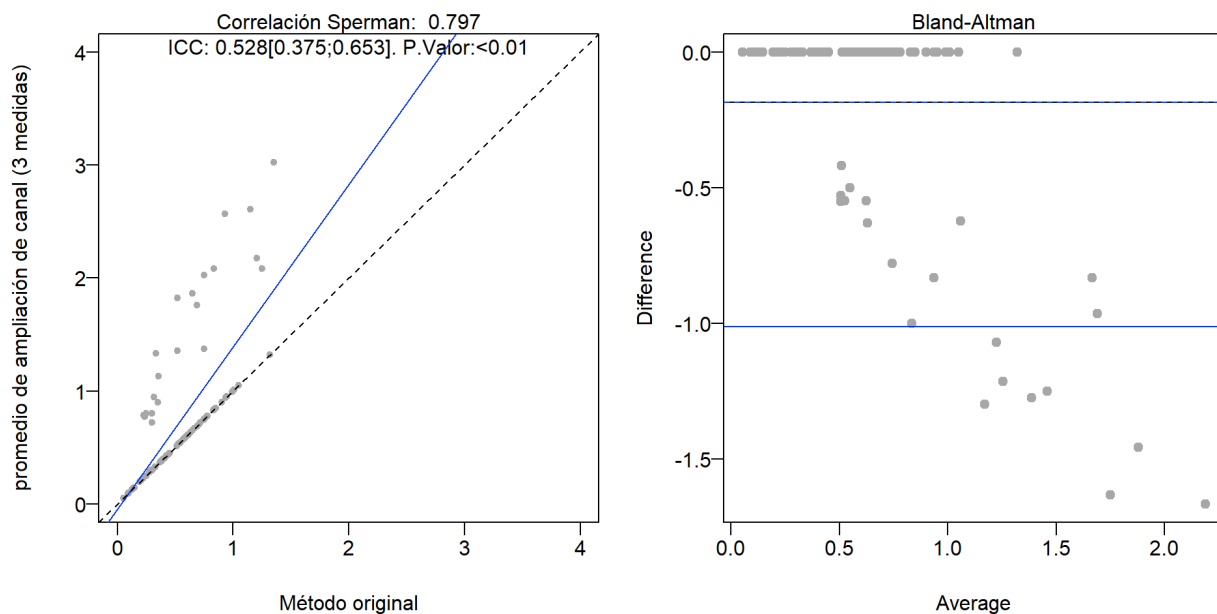
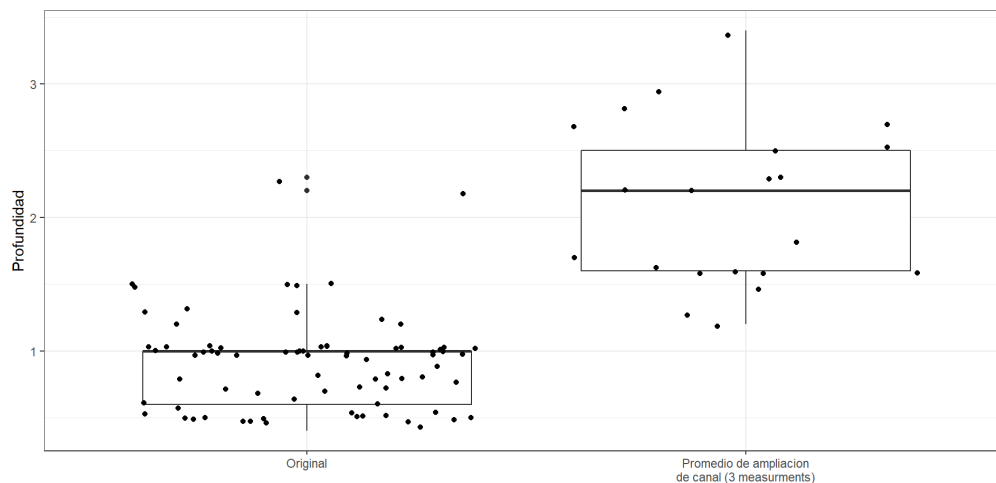


Tabla 28. Comparación en pacientes con ampliación del canal – Profundidad. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Método Original	n	Promedio de ampliación del canal (3 medidas)	n
	n=77		n=21	
Profundidad, Mediana [Q1;Q3]	1.00 [0.60;1.00]	77	2.20 [1.60;2.50]	21
Volumen LLETZ , Mediana [Q1;Q3]	0.66 [0.33;0.84]	66	1.37 [0.90;2.08]	21



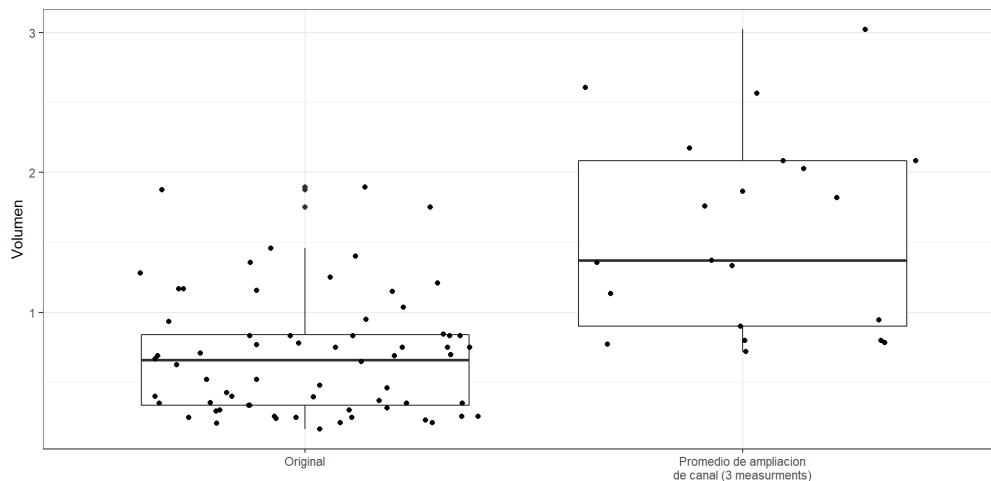
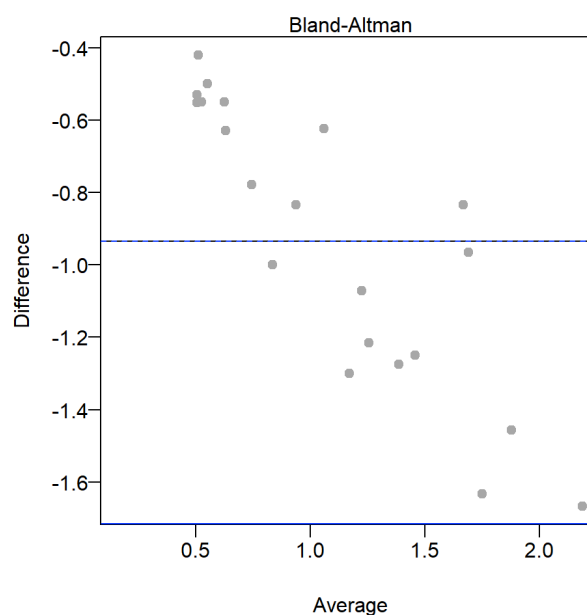
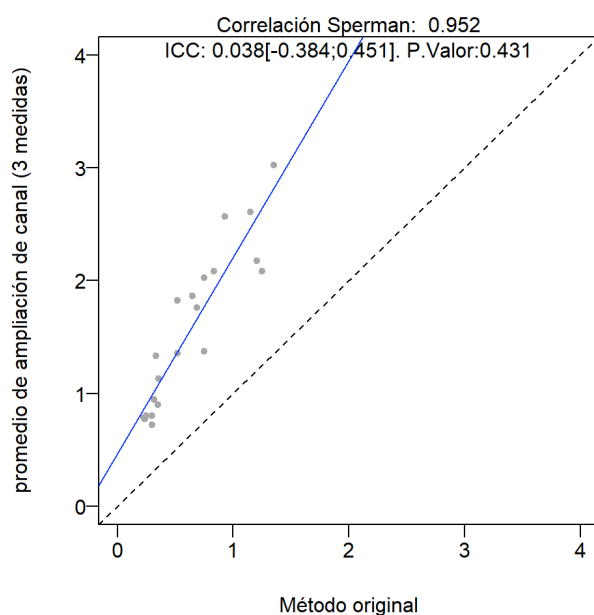


Tabla 29. Promedio de ampliación del canal (3 medidas) – Volumen. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

Promedio de ampliación de canal (3 medidas)	n	Original, Media(DE)	Nuevo método, Media(DE)	Dif[IC 95%]	P-Valor	Effect size [IC 95%]
	21	0.6 (0.4)	1.6 (0.7)	-0.9[-1.1 ; -0.8]	<0.01	0.97 [0.75;1.19]



8.8.4. Profundidad del Cono + 8mm Tipo de Tratamiento

Tabla 30. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal – Profundidad del cono + 8 mm según el tipo de tratamiento método original. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 1 n=52	Tipo 2 n=181	Tipo 3 n=13	Kappa [IC95%]	n
Tratamiento método original , n (%):				0.83 [0.75;0.9]	246

Tipo 1	52 (98.1%)	1 (1.89%)	0 (0.00%)
Tipo 2	0 (0.00%)	161 (100%)	0 (0.00%)
Tipo 3	0 (0.00%)	19 (59.4%)	13 (40.6%)

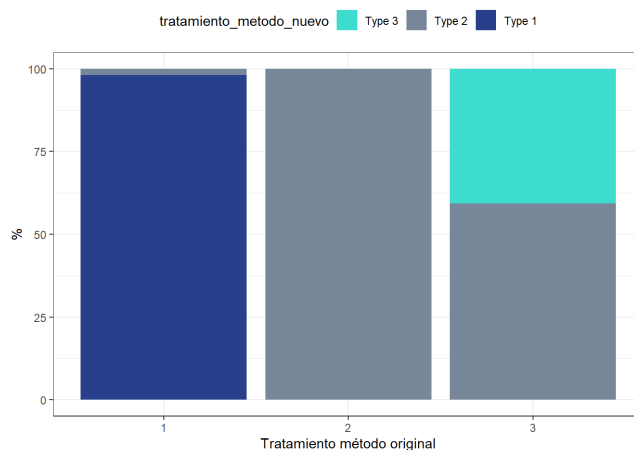
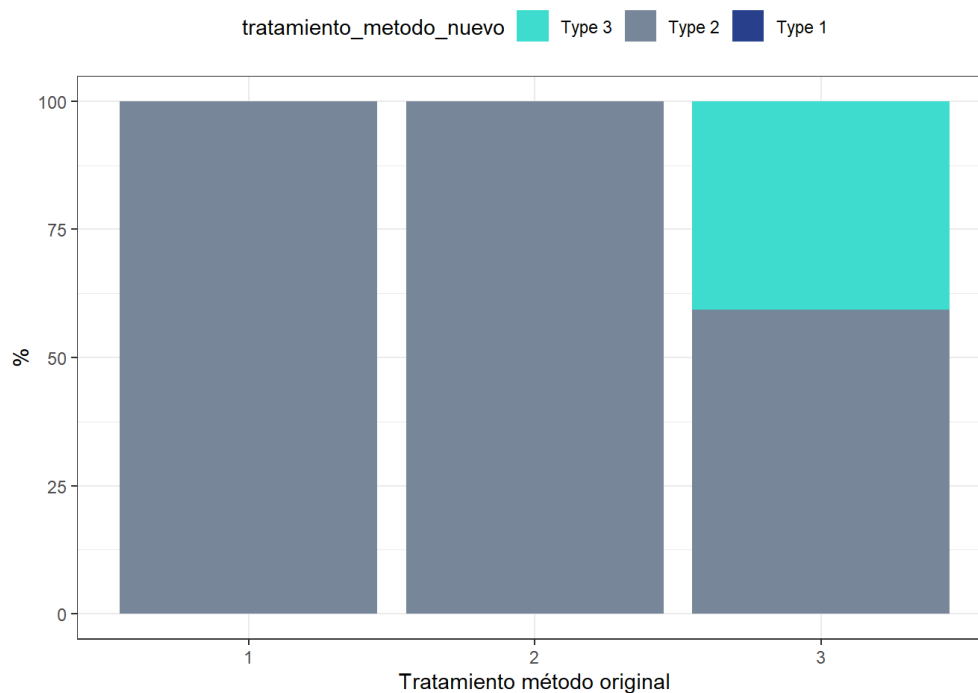


Tabla 31. Comparación en pacientes con ampliación del canal – Profundidad del cono + 8 mm según el tipo de tratamiento método original. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 2 <i>n</i> =45	Tipo 3 <i>n</i> =13	Kappa [IC95%]	n
Tratamiento método original , n (%):			0.36 [0.19;0.54]	58
Tipo 1	1 (100%)	0 (0.00%)		
Tipo 2	25 (100%)	0 (0.00%)		
Tipo 3	19 (59.4%)	13 (40.6%)		



8.8.5. Ampliación del canal – Profundidad

Pacientes sin ampliación del canal:

Fórmula de Carcopino: $\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times \text{Profundidad cono total} \times \frac{\text{Altura cono total}}{2\pi} \times$

$\frac{\text{Amplitud cono total}}{2}$

Pacientes con ampliación del canal:

$\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times (\text{Promedio de ampliación del canal (3 medidas)} + \text{Profundidad cono}) \times \frac{\text{Altura cono total}}{2\pi} \times \frac{\text{Amplitud cono total}}{2}$

Tabla 32. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal – Profundidad. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Método Original	n	Profundidad del cono + 8mm	n
	n=170		n=151	
Profundidad, Mediana [Q1;Q3]	0.90 [0.60;1.00]	170	1.10 [0.70;1.50]	151
Volumen LLETZ , Mediana [Q1;Q3]	0.54 [0.31;0.76]	150	0.63 [0.41;0.93]	134

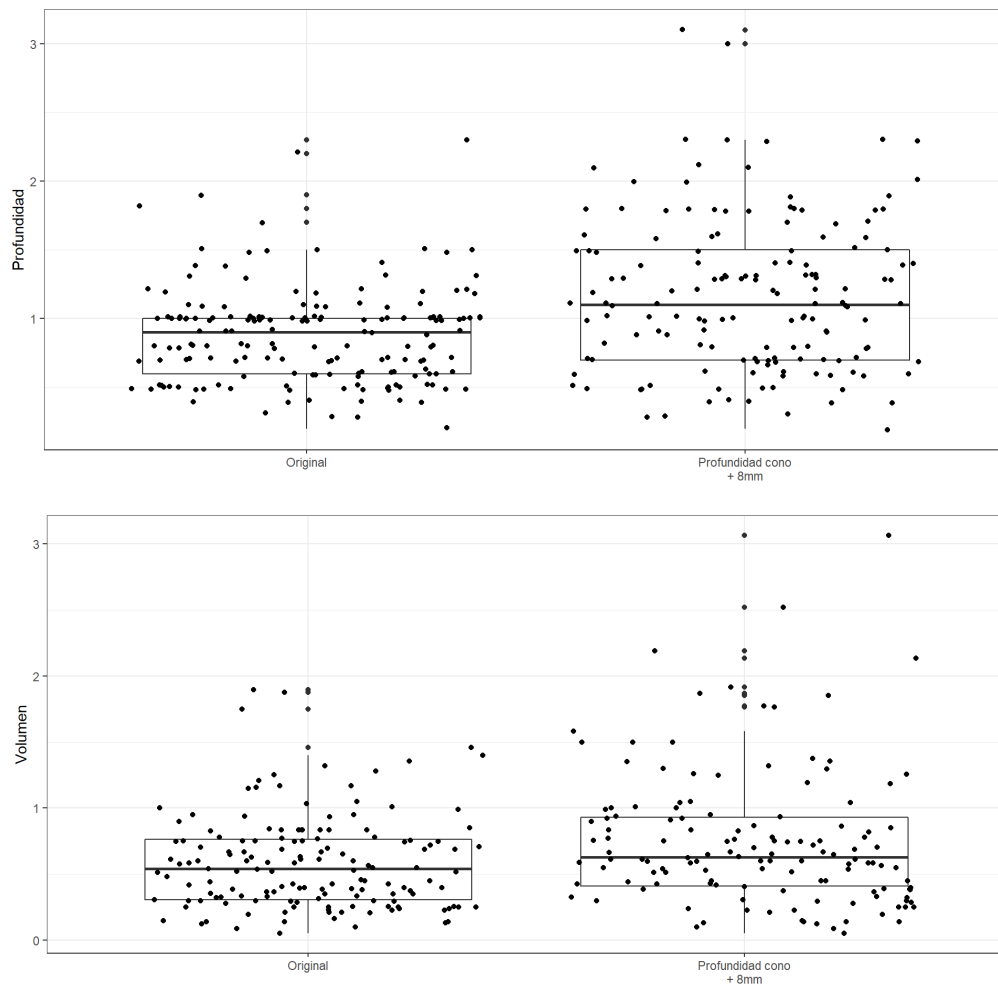


Tabla 33. Profundidad del cono +8 mm – Volumen.. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	n	Original, Media(DE)	Nuevo método, Media(DE)	Dif[IC 95%]	P-Valor	Effect size [IC 95%]
Profundidad del cono + 8mm	134	0.5 (0.3)	0.8 (0.5)	-0.2[-0.3 ; -0.2]	<0.01	0.39 [0.29;0.48]

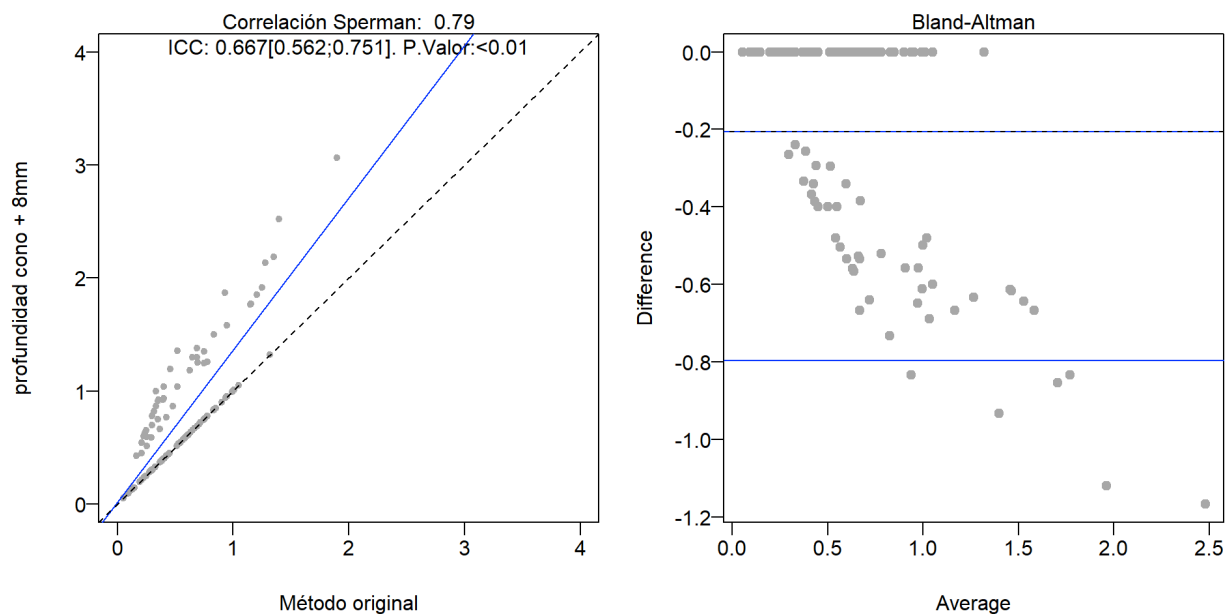
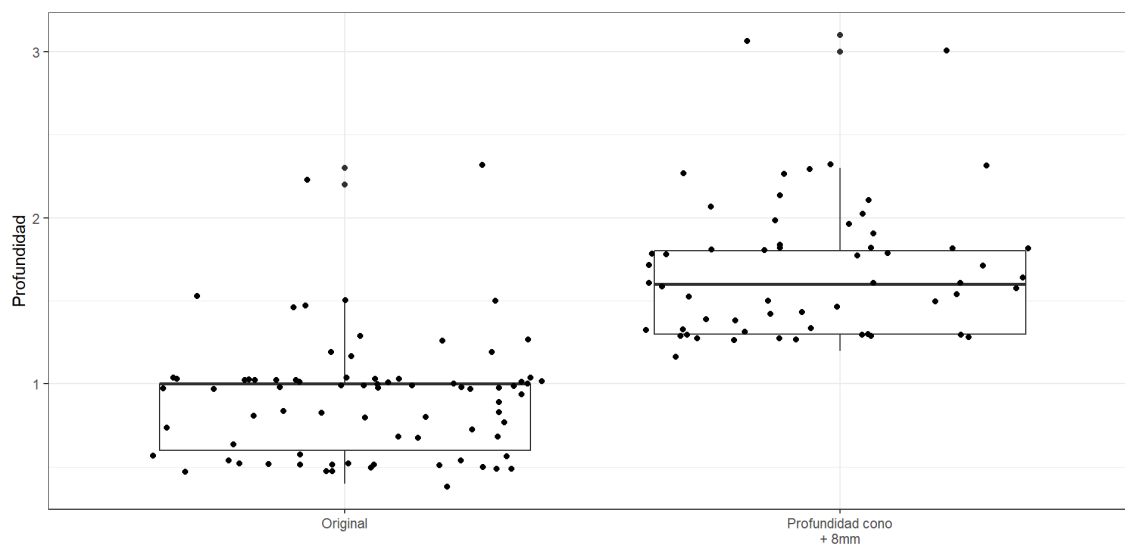


Tabla 34. Comparación en pacientes con ampliación del canal – Profundidad. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Método Original	n	Profundidad del cono + 8mm	n
	n=170		n=151	
Profundidad, Mediana [Q1;Q3]	1.00 [0.60;1.00]	77	1.60 [1.30;1.80]	58
Volumen LLETZ , Mediana [Q1;Q3]	0.66 [0.33;0.84]	66	1.02 [0.71;1.47]	50



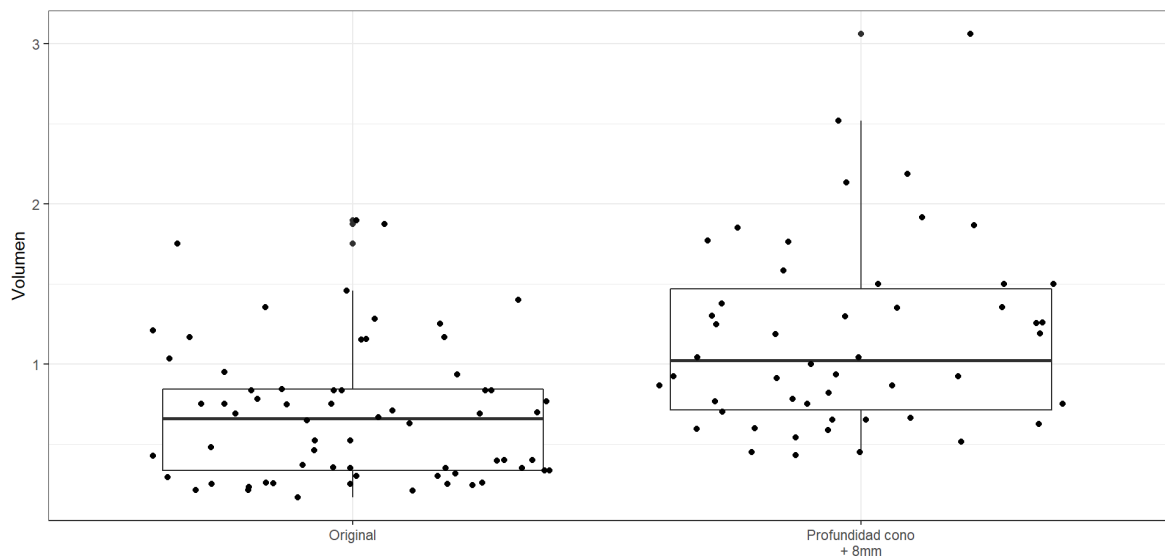
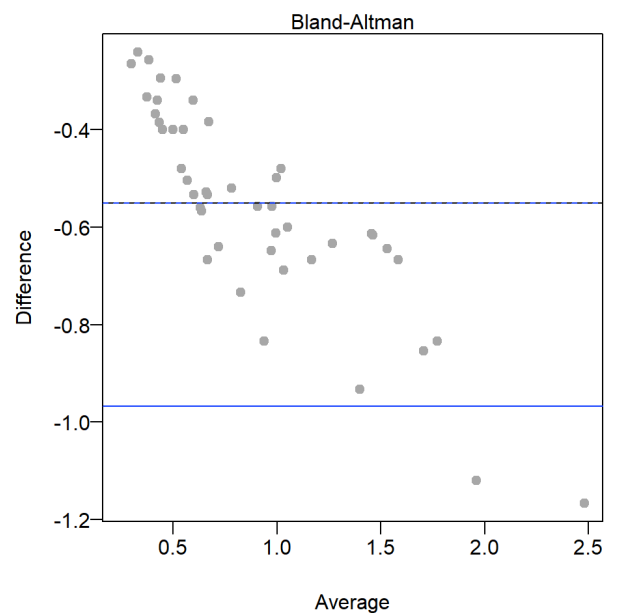
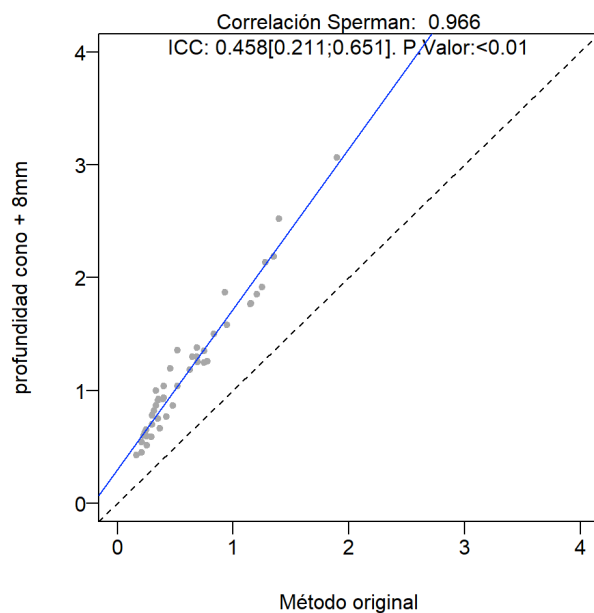


Tabla 35. Profundidad del cono +8 mm – Volumen. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

Profundidad del cono + 8mm	n	Original, Media(DE)	Nuevo método, Media(DE)	Diff[IC 95%]	P-Valor	Effect size [IC 95%]
	50	0.6 (0.4)	1.2 (0.6)	-0.6[-0.6 ; -0.5]	<0.01	0.57 [0.5;0.63]



8.8.6. Promedio de ampliación del canal (3 medidas) o 2 medidas con imputación del valor faltante

$$\frac{\sum \text{dos valores disponibles} + \text{Media de todos los pacientes del valor faltante}}{3}$$

+ Profundidad del cono

- Si ≤ 0,8 tratamiento tipo 1
- Si = 0,9 - 1,9 tratamiento tipo 2
- Si ≥ 2 tratamiento tipo 3

Tabla 36. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal – Promedio de ampliación de canal (3 medidas) o 2 con imputación valor faltante según tratamiento método original. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 1 n=52	Tipo 2 n=155	Tipo 3 n=24	Kappa [IC95%]	n
Tratamiento método original , n (%):				0.88 [0.82;0.94]	231
Tipo 1	52 (98.1%)	1 (1.89%)	0 (0.00%)		
Tipo 2	0 (0.00%)	150 (94.9%)	8 (5.06%)		
Tipo 3	0 (0.00%)	4 (20.0%)	16 (80.0%)		

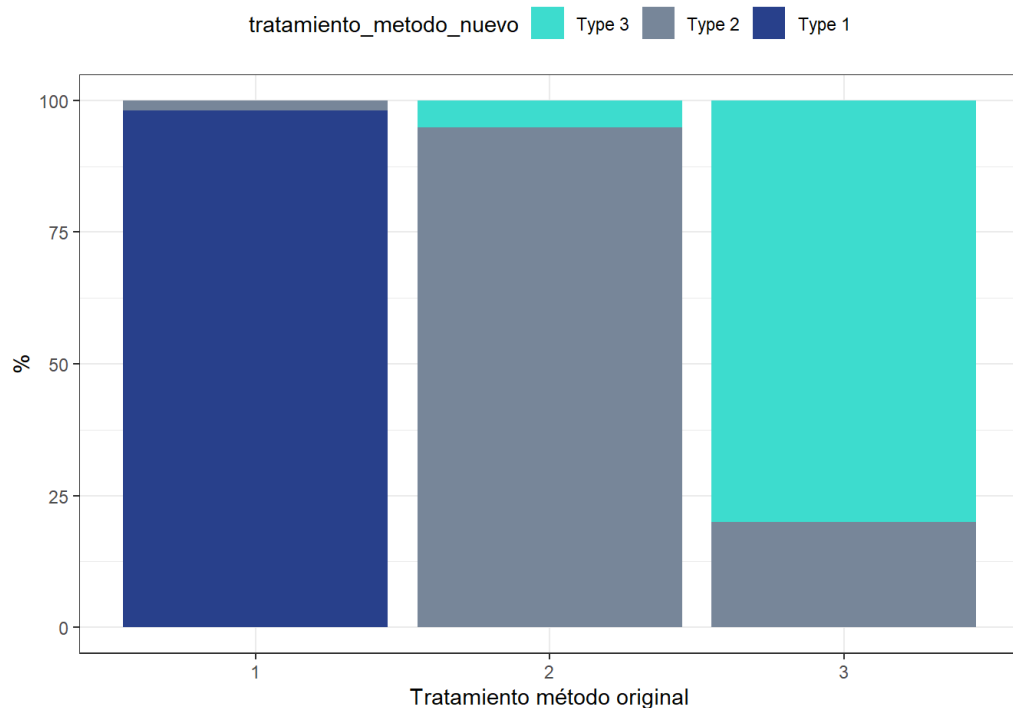
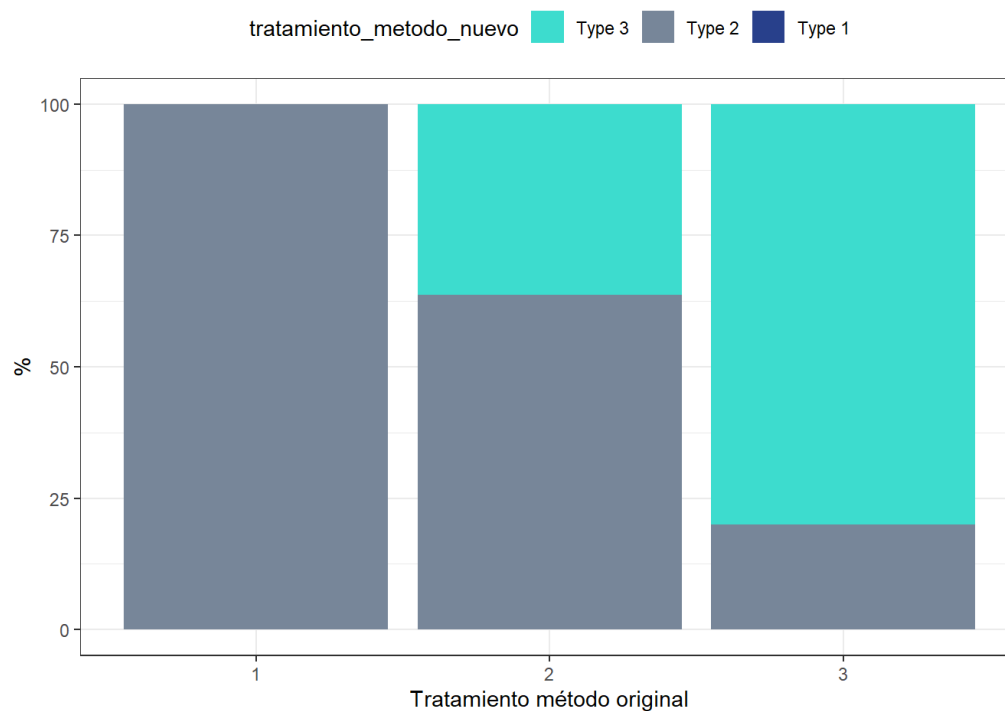


Tabla 37. Comparación en pacientes con ampliación del canal – Promedio de ampliación de canal (3 medidas) o 2 con imputación valor faltante según tratamiento método original. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Tipo 2 n=155	Tipo 3 n=24	Kappa [IC95%]	n

Tratamiento método original , n (%):			0.41 [0.15;0.67]	43
Tipo 1	1 (100%)	0 (0.00%)		
Tipo 2	14 (63.6%)	8 (36.4%)		
Tipo 3	4 (20.0%)	16 (80.0%)		



8.8.7. Ampliación del canal – Profundidad

Pacientes sin ampliación del canal:

Fórmula de Carcopino: $\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times Profundidad\ cono\ total \times \frac{Altura\ cono\ total}{2\pi} \times \frac{Amplitud\ cono\ total}{2}$

Pacientes con ampliación del canal:

$\frac{1}{2} \times \frac{4}{3} \times \pi \times (Promedio\ de\ ampliación\ del\ canal\ (3\ medidas)\ o\ 2\ con\ imputación\ del\ valor\ faltante + Profundidad\ cono) \times \frac{Altura\ cono\ total}{2\pi} \times \frac{Amplitud\ cono\ total}{2}$

Tabla 38. Comparación en pacientes con y sin ampliación del canal – Profundidad. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Método Original	n	Promedio de ampliación de canal (3 medidas) o 2 con imputación	n
	n=170		n=136	
Profundidad, Mediana [Q1;Q3]	0.90 [0.60;1.00]	170	1.00 [0.70;1.80]	136

Volumen LLETZ , Mediana [Q1;Q3]

0.54 [0.31;0.76]

150

0.67 [0.39;1.01]

123

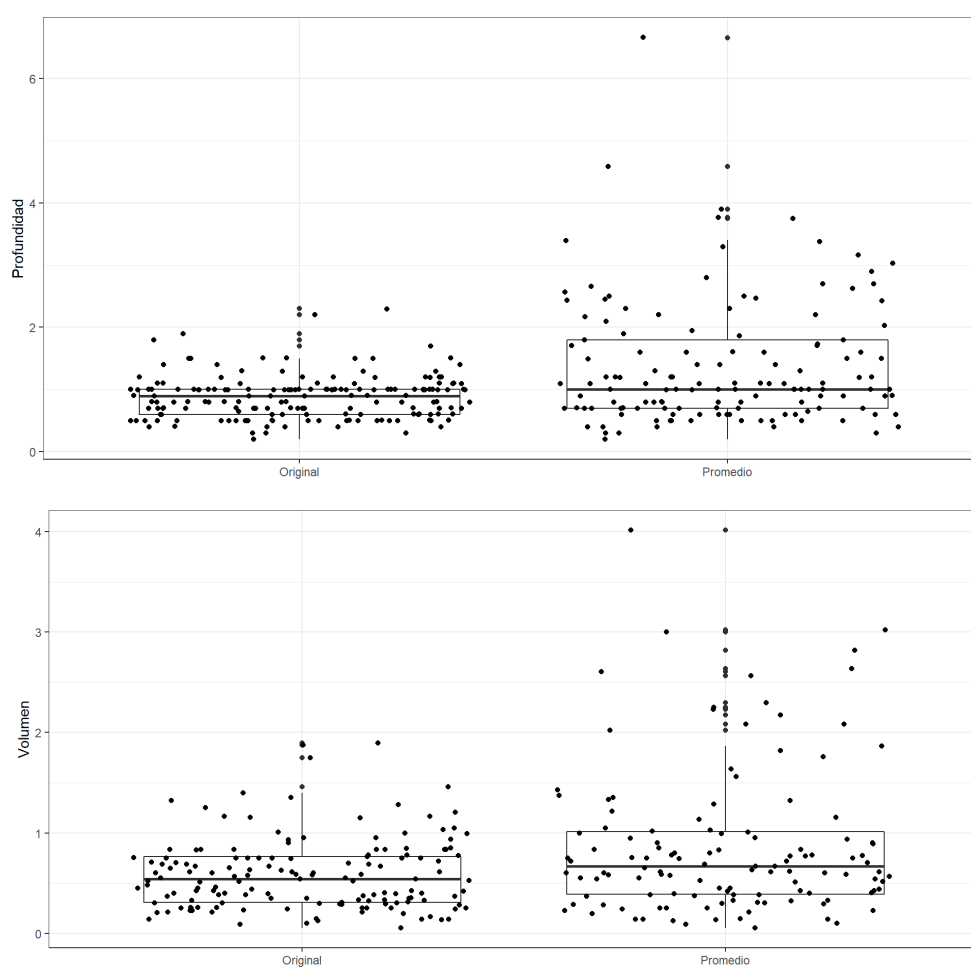


Tabla 39. Promedio de ampliación del canal (3 medidas) o 2 con imputación del valor faltante – Volumen. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	n	Original, Media(DE)	Nuevo método, Media(DE)	Dif[IC 95%]	P-Valor	Effect size [IC 95%]
Promedio de ampliación de canal (3 medidas) o 2 con imputación del valor faltante	123	0.5 (0.3)	0.9 (0.7)	-0.3[-0.4 ; -0.2]	<0.01	0.48 [0.33;0.64]

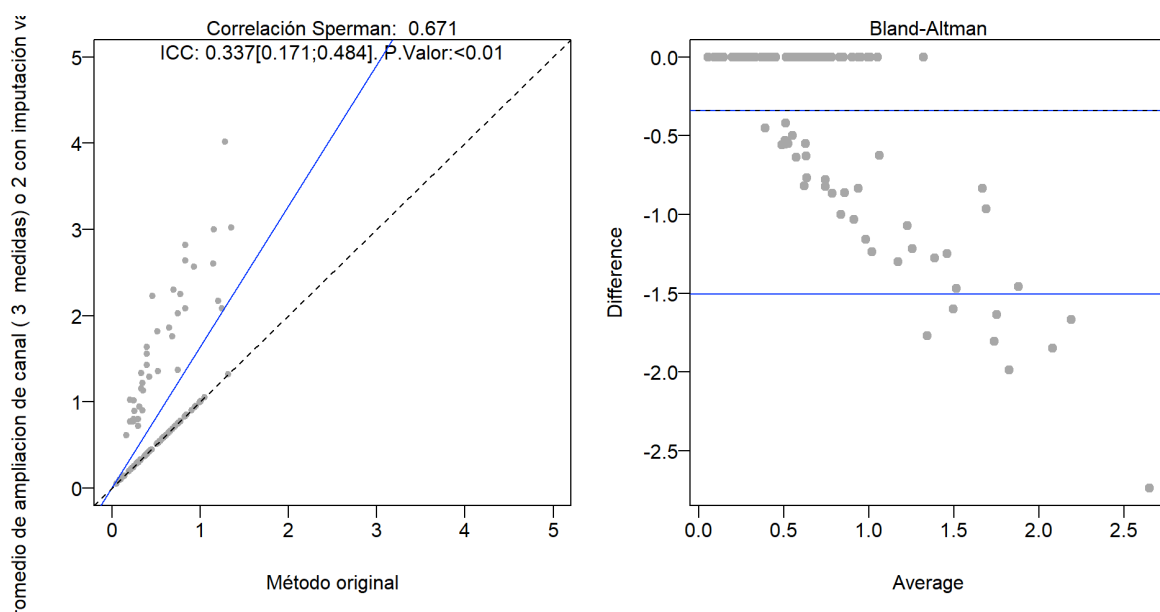
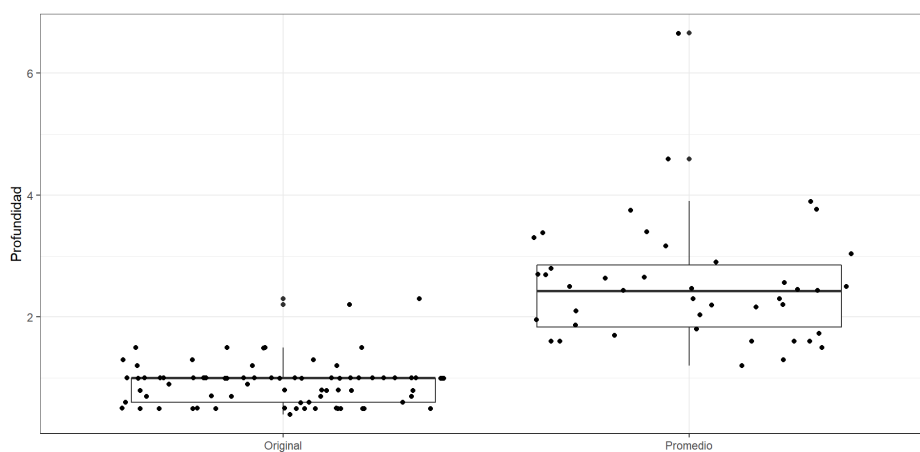


Tabla 40. Comparación en pacientes con ampliación del canal – Profundidad. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

	Método Original	n	Promedio de ampliación del canal (3 medidas) o 2 con imputación	n
	n=77		n=43	
Profundidad, Mediana [Q1;Q3]	1.00 [0.60;1.00]	77	2.43 [1.83;2.85]	43
Volumen LLETZ , Mediana [Q1;Q3]	0.66 [0.33;0.84]	66	1.43 [0.98;2.20]	39



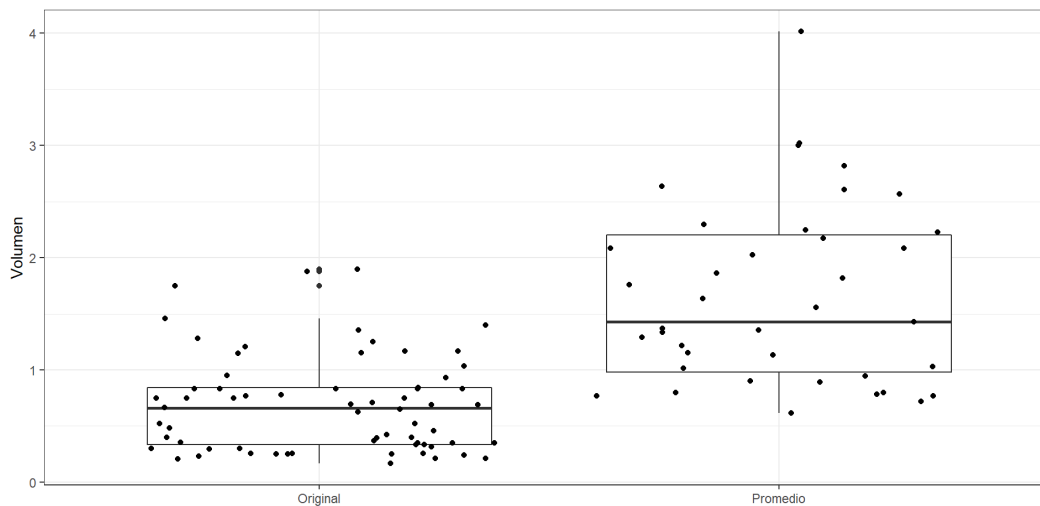
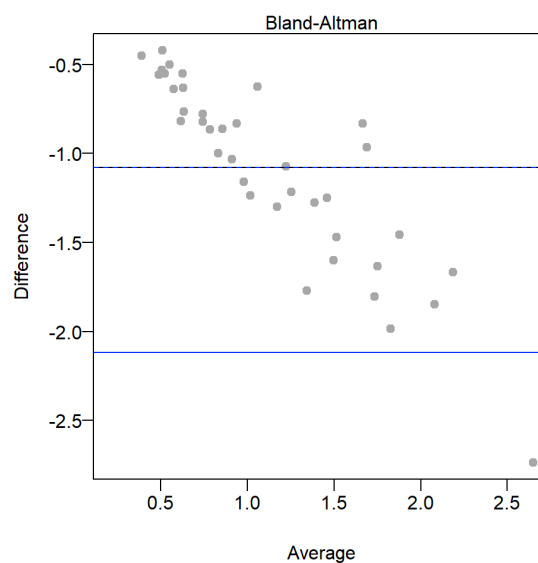
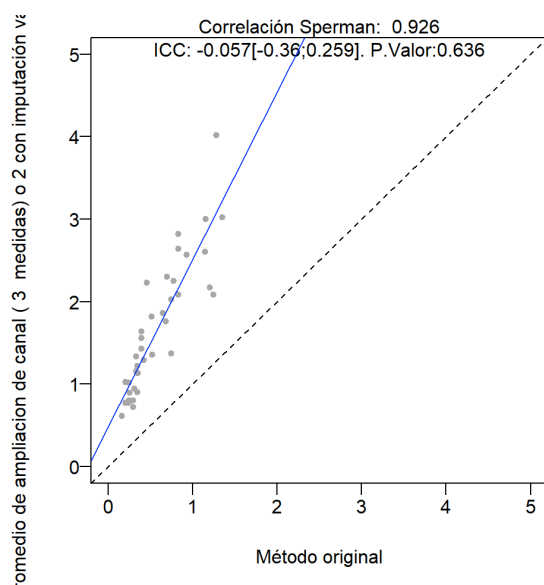


Tabla 41. Promedio de ampliación del canal (3 medidas) o 2 con imputación del valor faltante – Volumen. Pacientes inmunosuprimidas tratadas con escisión de la zona de transición con asa grande (LLETZ) por neoplasia intraepitelial cervical 2-3 (CIN 2-3). Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona-España, 1996-2016.

Promedio de ampliación de canal (3 medidas) o 2 con imputación del valor faltante	n	Original, Media(DE)	Nuevo método, Media(DE)	Dif[IC 95%]	P-Valor	Effect size [IC 95%]
	39	0.6 (0.4)	1.7 (0.8)	-1.1[-1.2 ; -0.9]	<0.01	0.99 [0.8;1.17]



8.9. ANEXO 9: Algoritmos Internacionales para la vigilancia posterior al tratamiento de lesiones CIN+

Tabla 42. Algoritmos Internacionales para la vigilancia posterior al tratamiento de lesiones CIN+.

PAÍS	RECOMENDACIÓN POSTERIOR AL TRATAMIENTO
Estados Unidos	Co-testing a los 12 y 24 meses
Reino Unido	Co-testing a los 12 y 24 meses
Países Bajos	3 citologías a los 6, 12 y 24 meses Co-testing a los 6 y 24 meses
Dinamarca	Co-testing y evaluación de los márgenes a los 6 y 12 meses si alguna de las pruebas iniciales fue positiva
Suecia	Una prueba de HPV o dos citologías
Noruega	Co-testing a los 3-6 y 12 meses
Bélgica	Co-testing en dos tiempos
Australia	Co-testing a los 12 y 24 meses
Unión Europea	3 citologías a los 6, 12 y 24 meses

Fuente: Tomado y Modificado de K. Cuschieri, et al., HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure), J Clin Virol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.008>.