

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis de nuevas técnicas de colposcopia en el diagnóstico y evolución del SIL/CIN. Comparativa de la Colposcopia con el sistema DySIS (estudio COLPO-DYSIS)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Virginia González González**

**Directores**

**Pluvio J. Coronado Martín**  
**María del Mar Ramírez Mena**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Análisis de nuevas técnicas de colposcopia en el diagnóstico y evolución del SIL/CIN.  
Comparativa de la Colposcopia con el sistema DySIS (estudio COLPO-DYSIS).

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Virginia González González

DIRECTORES

Pluvio J. Coronado Martín  
María del Mar Ramírez Mena

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis de nuevas técnicas de colposcopia en el diagnóstico y evolución del SIL/CIN. Comparativa de la Colposcopia con el sistema DySIS (estudio COLPO-DYSIS)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR:**

**Virginia González González**

**DIRECTORES:**

**Dr. Pluvio J. Coronado Martín**

**Dra. Mar Ramírez Mena**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer al Hospital Clínico San Carlos, en especial al departamento de Ginecología y Obstetricia, porque gracias a los maravillosos componentes de su equipo soy hoy la ginecóloga en la que me he convertido.

A mis directores de tesis, Pluvio y Mar, por todo el cariño que han depositado en este proyecto y porque gracias a sus directrices ha sido posible que hoy sea un hecho.

A Miguel Ángel Herráiz, por su guía e impulso por el camino de la investigación.

A Alejandra, por haber sido mi compañera de viaje desde el inicio de la especialidad, por siempre haber estado ahí. A Isa, por su cariño y entrega. A Teresa, por sus buenos consejos. A Marta, por todo su apoyo.

A Patricia, por todos los años de tutorización durante mi residencia. Gracias por su guía y comprensión.

A Irene Serrano, por su colaboración y apoyo en el estudio estadístico. Agradecerle toda la ayuda prestada estos años, así como su paciencia y disponibilidad.

A Alejandro Pascual, por la cesión de las imágenes anatomopatológicas. Gracias por ser un gran profesional que siempre está dispuesto a ayudar a otros compañeros.

A mi madre, porque siempre ha sido y será un ejemplo a seguir tanto en lo laboral como en lo personal. Por haberme demostrado que no hay proyecto inalcanzable si se deposita toda la dedicación y esfuerzo necesario.

A mi marido, Jaime, por ser mi pilar en todos los aspectos de mi vida, por acompañarme en los buenos y en los malos momentos. Por permanecer incondicionalmente a mi lado, y por ser el mejor padre que mi hija podría tener.

A mi hermana, Raquel. Gracias por haber creído siempre en mí, incluso cuando ni yo misma era capaz de hacerlo. Por el apoyo que ha sido todo este tiempo y que sé que seguirá siendo.

A mi hija, Alba, porque sin ella no habría sido posible.

*Dios escribe derecho con renglones torcidos*  
*Santa Teresa de Jesús*

## **ÍNDICE**

<b>RESUMEN / SUMMARY</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>15</b>
1. Antecedentes .....	17
2. VPH e historia natural del CCU .....	18
3. Pruebas de cribado .....	19
3.1. Citología .....	19
3.2. Determinación de VPH .....	22
4. Cribado del CCU en España .....	23
5. Vacunación contra el VPH .....	25
6. Terminología en histopatología .....	27
7. Pruebas diagnósticas de lesiones precancerosas .....	33
7.1. Colposcopia .....	34
7.1.1. Instrumental necesario .....	34
7.1.2. Ácido acético .....	35
7.1.3. Solución de Lugol .....	37
7.1.4. Indicaciones de colposcopia .....	39
7.2. Biopsia .....	40
7.3. Estudio endocervical .....	42
8. Terminología en colposcopia .....	43
9. Sistema dinámico de imágenes espectrales .....	48
10. Opciones terapéuticas de las lesiones premalignas .....	52
10.1. Tratamientos escisionales .....	53
10.1.1. Escisión electroquirúrgica con asa diatérmica (LEEP) .....	54
10.1.2. Conización con láser .....	54
10.1.3. Conización con bisturí frío (CKC) .....	54
10.2. Tratamientos destructivos .....	55
10.2.1. Crioterapia .....	56
10.2.2. Vaporización con láser de CO <sub>2</sub> .....	56

10.3. Tratamiento sin biopsia previa (See and treat) .....	56
10.4. Histerectomía .....	57
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>59</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>63</b>
1. Criterios de inclusión .....	65
2. Criterios de exclusión .....	66
3. Determinación del genotipado del VPH .....	66
4. Técnica de la colposcopia .....	67
4.1. Colposcopia convencional .....	67
4.2. Sistema DySIS .....	68
5. Técnica de la biopsia cervical .....	71
6. Conización – LEEP .....	72
7. Variables del estudio .....	72
8. Estimación del tamaño muestral .....	73
9. Reclutamiento de pacientes .....	74
10. Análisis de seguimiento .....	75
11. Análisis estadístico .....	76
<b>RESULTADOS .....</b>	
1. Descripción de las cohortes .....	81
2. Sensibilidades, especificidades y valores predictivos de las Técnicas .....	84
3. Estudio de seguimiento .....	90
3.1. Progresión .....	91
3.2. Recidiva .....	94
3.3. Persistencia .....	96
3.4. Regresión .....	99
3.5. Curación .....	102
3.6. Progresión y Recidiva .....	104
3.7. Curación y Regresión .....	107
4. Análisis univariante y multivariante .....	109

5. Riesgo de conización durante el seguimiento .....	113
6. Comparativa tratamiento escisional con márgenes afectos vs observación .....	116
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>125</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>143</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>147</b>
<b>APÉNDICE</b> .....	<b>159</b>
Glosario .....	161
Relación de figuras .....	165
Relación de tablas .....	169



## **RESUMEN / SUMMARY**

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de cuello de útero (CCU) es la cuarta neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial. En los países desarrollados, la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino se ha reducido a más de la mitad en los últimos 30 años desde la introducción de los programas de cribado. Sin embargo, debido a la baja sensibilidad que presentan las pruebas de cribado y diagnósticas (citología y colposcopia), el desarrollo de nuevas tecnologías que puedan incrementar la detección precoz de esta enfermedad supone un avance en el diagnóstico y tratamiento del CCU. El sistema de imágenes espectrales dinámico (DySIS por DySIS Medical Ltd, Livingston, Reino Unido) ha demostrado ser más sensible que la colposcopia convencional (CC) para detectar lesiones de alto grado y permite una mejor selección de las áreas a biopsiar. Es un dispositivo que se integra fácilmente en la práctica clínica diaria. Con su aplicación se permite la digitalización de las imágenes, aumentando la objetividad de la colposcopia y asistiendo en la selección de las áreas a biopsiar, lo que supone una simplificación de la colposcopia, incluso para los profesionales con baja experiencia. En el presente estudio se realiza una comparación del estudio de la CC y el estudio colposcópico asistido con el sistema de imágenes espectrales dinámicas (C-DSI) en el diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (HSIL/CIN).

### Objetivos

#### Primario

1. Analizar la tasa de detección de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (H-SIL/CIN2+) comparando CC y C-DSI.

#### Secundarios

1. Analizar si C-DSI mejora la capacidad de detectar los diferentes tipos de SIL/CIN frente a la CC.
2. Analizar la detección de lesiones de alto grado en pacientes con citología ASCUS/LSIL o VPH de alto riesgo
3. Analizar la capacidad de predicción de evolución de la lesión del C-DSI frente a la CC.
4. Analizar riesgo de conización posterior en los primeros doce meses de seguimiento.
5. Detectar si existen diferencias en la evolución de las lesiones en pacientes con lesión de alto grado con manejo expectante respecto a las que se han sometido a conización por pieza anatomopatológica con márgenes exocervical o endocervical afectos.

### Material y Métodos

Se seleccionó una cohorte de 1655 mujeres que fueron remitidas para estudio colposcópico entre 2012 y 2020 a las consultas de Patología del Tracto Genital Inferior (PTGI) del Instituto de Salud de la Mujer del Hospital Clínico San Carlos. El estudio se llevó a cabo por el mismo colposcopista, miembro de la Unidad de Ginecología Oncológica y Patología del Tracto Genital Inferior y acreditado por

la Asociación Española de patología Cervical y Colposcopia (AEPCC); 973 de ellas fueron examinadas mediante C-DSI y 682 con CC. Las comparaciones entre ambas técnicas se realizaron con mediante el diagnóstico histológico realizado tras biopsia con sacabocados en consulta o por la pieza histológica obtenida por el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en los casos en los que fue necesario. En caso de discrepancia entre ambas muestras histológicas se consideró la de mayor grado. Se realizó un estudio de seguimiento hasta 2021 para detectar la evolución de las lesiones a los 6, 12 y 24 y 36 meses de seguimiento. Se incluyeron como posibles estatus de evolución la presencia de curación (citología negativa  $\pm$  VPH negativo tras dos citologías realizadas durante 1 año), regresión (aparición de una lesión de menor grado en el seguimiento), persistencia (citología/biopsia con el mismo grado de alteración que la previa), progresión (aparición de una lesión de alto grado en el seguimiento de una lesión de bajo grado o de aparición de un carcinoma en el seguimiento de una lesión de alto grado) o recidiva (reaparición de una lesión de SIL/CIN tras considerar curación o regresión).

## Resultados

C-DSI mostró una mayor sensibilidad en la detección de HSIL/CIN en comparación con CC (sensibilidad 76,8% y 86,6% en el diagnóstico de HSIL/CIN2+ vs 54,2% y 72,2% en HSIL/CIN3+, respectivamente). En pacientes con citología normal o ASCUS/LSIL, C-DSI mostró mayor sensibilidad para la detección de HSIL/CIN2+ que la CC (sensibilidad 66,7% y 61,5% vs 21,4% y 33,3% respectivamente). Estas diferencias no se observaron en casos de citología con resultado de alto grado. La sensibilidad de C-DSI en casos con

---

---

infección por HPV16/18 fue mayor que en CC (73,53% vs 56,67%). No se encontraron diferencias significativas en la evolución de las lesiones en los diferentes estatus de progresión, recidiva, persistencia o curación, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas aunque no clínicamente relevantes en los estatus de regresión tras resultado de C-DSI G2 respecto a bajo grado (HR: 0.7 (IC95% = 0.4-1.0) p=0.028).

En el análisis univariante de los diferentes factores independientes asociados a los estatus encontramos como variables independientes que actúan como factor asociado para progresión: las relaciones sexuales anorreceptivas (HR: 1.94 (IC95%=1.11-3.41) p=0.019) y la presencia de VPH16/18 (HR: 4.81 (IC95%=1.83-12.86) p=0.001). Para el estatus de persistencia actúan como factores asociados la edad (HR: 0.98 (IC95%=0.97-0.99) p=0.011), presencia de VPH de BR (HR: 2.48 (IC95%=1.45-4.25) p=0.001), o de VPH 16/18 (HR: 2.62 (IC95%=1.59-4.30) p<0.001) o de VPH de AR (HR: 3.69 (IC95% = 2.33-5.85) p<0.001). Para el estatus de regresión sólo actúa como factor asociado la edad (HR: 0.97 (IC95%=0.96-0.98) p<0.001). También actúa la edad como factor asociado para el estatus de curación (HR: 1.01 (IC95%=1.01-1.02) p<0.001) así como la edad a la primera relación sexual (HR: 1.03 (IC95%=1.01-1.06) p=0.021), la presencia de ASC-US/LSIL en la citología previa (HR: 0.79 (IC95% 0.65-0.97) p=0.24) y el resultado de C-DSI G2 (HR: 1.22 (IC95%=1.01-1.48) p=0.034).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de conización en los primeros 12 meses de seguimiento de ambos grupos.

En la comparativa entre las pacientes sometidas a un tratamiento escisional (conización con asa de diatermia) y márgenes positivos en la pieza anatomopatológica (exocervical o endocervical) y las pacientes con lesión de H-SIL/CIN2+ biopsiada pero a las que se les ha realizado un manejo expectante y se observa una tendencia a una mayor progresión en pacientes con márgenes afectados aunque no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se observan en el caso del estatus de recidiva. La afectación del margen exocervical actúa como factor protector de regresión, con HR:0,26 (IC95%=0,09-0,77) respecto al manejo expectante. En el estatus de curación se objetiva HR: 2,1 (IC95%=1,06-4,17) en pacientes sometidas a conización con margen exocervical afecto respecto al manejo expectante.

### **Conclusiones**

La C-DSI tiene una mayor sensibilidad y un mayor VPN para la detección de H-SIL/CIN2+ en comparación con la CC. En pacientes con citología negativa o de L-SIL/ASC-US, la técnica C-DSI mejora la sensibilidad y VPN en la detección de H-SIL/CIN2+ respecto a la CC, sin aportar beneficio en el caso de citologías de alto grado. La combinación de C-DSI aporta una clara mejoría de la sensibilidad y el VPN respecto a la CC para el diagnóstico del H-SIL/CIN2+ en pacientes con VPH-AR.

Los factores independientes de progresión de las lesiones cervicales fueron la presencia de los genotipos VPH 16/18 y las relaciones sexuales anorreceptivas. Los factores asociados de persistencia de las lesiones cervicales fueron la presencia de cualquier genotipo del VPH y la edad.

La presencia de márgenes exocervicales afectados actúa como factor protector de regresión y factor de riesgo de curación respecto al manejo expectante.

El presente estudio muestra que el C-DSI en mujeres remitidas para colposcopia aumenta la tasa de detección de HSIL/CIN2-3 en comparación con la colposcopia convencional. Sin embargo, dicha técnica, no parece suponer una ayuda importante para la predicción de la evolución de las lesiones durante el seguimiento.

## SUMMARY

### Introduction

Cervical cancer (CCU) is the fourth most common neoplasm among women. In developed countries, the incidence and mortality from cervical cancer has been reduced in the last 30 years because of the introduction of screening programs. However, due to the low sensitivity of screening and diagnostic tests (cytology and colposcopy), the development of new technologies that can increase the early detection of this disease, represents an important advance in the diagnosis and treatment of CCU. The dynamic spectral imaging system (DySIS by DySIS Medical Ltd, Livingston, UK) has been shown to be more sensitive than conventional colposcopy (CC) in detecting high-grade lesions and allows a better selection of areas to biopsy. It is a device that is easily integrated into daily clinical practice. With its application, the digitization of images is allowed, providing objective support for assessing and selecting the best sites for biopsy that implies a simplification of colposcopy, even for professionals with little experience. In the present study it has been performed a comparison of the Conventional Colposcopy (CC) study and the colposcopic study assisted with the dynamic spectral imaging system (C-DSI) in the diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia (HSIL/CIN).

### Objectives

#### Primary

1. To analyze the detection rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (H-SIL/CIN2+) comparing CC and C-DSI.

#### Secondaries

1. To analyze whether C-DSI improves the ability to detect the different types of SIL/CIN compared to CC.
2. Analyze the detection of high-grade lesions in patients with ASCUS/LSIL cytology or high-risk HPV (HR-HPV)
3. To analyze the ability to predict the evolution of the lesions of C-DSI compared to CC.
4. Analyze the risk of subsequent conization in the first twelve follow-up months.
5. To detect if there are differences in the evolution of the lesions in patients with high-grade lesions managed expectantly in comparison to those who have undergone conization with affected exocervical or endocervical margins.

### Material and methods

A cohort of 1655 women was selected who were referred for colposcopic study between 2012 and 2020 at the Lower Genital Tract Pathology (PTGI) consultations of the Women's Health Institute of the San Carlos Clinical Hospital. The study was carried out by the same colposcopist, a member of the

Gynecology Oncology and Lower Genital Tract Pathology Unit and accredited by the Spanish Association of Cervical Pathology and Colposcopy (AEPCC); 973 of them were examined by C-DSI and 682 by CC. Comparisons between the two techniques were made according to the histological diagnosis after punch biopsy or the histological study after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) when necessary. In case of discrepancy between both histological samples, the highest grade was considered. A follow-up study was carried out until 2021 to detect the evolution of the lesions at 6, 12, 24 and 36 months of follow-up. The presence of healing (negative cytology  $\pm$  HPV negative after two cytology tests performed during 1 year), regression (appearance of a lesser grade lesion during follow-up), persistence (cytology/biopsy with the same degree of alteration than before), progression (appearance of a high-grade lesion in the follow-up of a low-grade lesion or appearance of a carcinoma in the follow-up of a high-grade lesion), or recurrence (recurrence of a SIL/CIN after considering healing or regression).

## Results

C-DSI showed a higher sensitivity in the detection of HSIL/CIN compared to CC (sensitivity 76.8% and 86.6% in the diagnosis of HSIL/CIN2+ vs 54.2% and 72.2% in HSIL/CIN3+, respectively). In patients with normal or ASCUS/LSIL cytology, C-DSI showed greater sensitivity for the detection of HSIL/CIN2+ than CC (sensitivity 66.7% and 61.5% vs 21.4% and 33.3%, respectively). These differences were not observed in cases of high-grade cytology. The sensitivity of C-DSI in cases with HPV16/18 infection was higher than in CC (73.53% vs 56.67%). No significant differences were found in the evolution of the lesions in

---

## RESUMEN / SUMMARY

---

the different statuses of progression, recurrence, persistence or healing, and statistically significant although not clinically relevant differences were found in the status of regression after the result of C-DSI G2 compared to low grade (HR: 0.7 (95% CI = 0.4-1.0) p=0.028).

In the univariate analysis of the different independent factors associated with each status, we found as independent variables that act as an associated factor for progression: anoreceptive sexual intercourse (HR: 1.94 (95% CI=1.11-3.41) p=0.019) and the presence HPV16/18 (HR: 4.81 (95% CI=1.83-12.86) p=0.001). Age (HR: 0.98 (95% CI=0.97-0.99) p=0.011). The presence of low-risk HPV (LR-HPV) (HR: 2.48 (95% CI=1.45-4.25) p=0.001), HPV 16/18 (HR: 2.62 (95% CI=1.59-4.30) p<0.001) or HR-HPV (HR: 3.69 (95% CI=2.33-5.85) p<0.001) act as associated factors for persistence status. Age was considered as an associated factor (HR: 0.97 (95% CI=0.96-0.98) p<0.001) for regression. Age also acts as an associated factor for the healing status (HR: 1.01 (95% CI=1.01-1.02) p<0.001) as well as age at first sexual intercourse (HR: 1.03 (95% CI=1.01-1.06) p =0.021), the presence of ASC-US/LSIL in the previous cytology (HR: 0.79 (95% CI 0.65-0.97) p=0.24) and the result of C-DSI G2 (HR: 1.22 (95% CI=1.01-1.48 ) p=0.034).

No statistically significant differences were observed in the risk of conization in the first 12 months of follow-up in both groups.

In the comparison between patients undergoing excisional treatment (LEEP) and positive margins in the pathological specimen (exocervical or endocervical) and patients with a biopsied H-SIL/CIN2+ lesion but who had undergone expectant management, it has been observed an increase in the progression status in

patients with affected margins, although no statistically significant differences were found between the two groups. They were neither observed in the case of recurrence status.

The affected exocervical margin acts as a protective factor for regression [HR: 0.26 (95% CI=0.09-0.77)] and as a risk factor for healing [HR: 2.1 (95% CI = 1.06-4.17)] in comparison with expectant management.

### **Conclusions**

C-DSI has a higher sensitivity and negative predictive value (NPV) for the detection of H-SIL/CIN2+ compared to CC. In patients with negative cytology or L-SIL/ASCUS, the C-DSI technique improves sensitivity and NPV in the detection of H-SIL/CIN2+ compared to CC, without providing benefit in the case of high-grade cytology. The combination of C-DSI provides a greater improvement in sensitivity and NPV compared to CC for the diagnosis of H-SIL/CIN2+ in patients with HR-HPV.

The independent factors for progression of cervical lesions were the presence of HPV 16/18 genotypes and anoreceptive sexual intercourse. Associated factors of persistence of cervical lesions were the presence of any HPV genotype and the age.

The presence of affected exocervical margins acts as a protective factor for regression and a risk factor for healing in comparison with expectant management.

## RESUMEN / SUMMARY

---

The present study shows that C-DSI in women referred for colposcopy increases the detection rate of HSIL/CIN2+ compared to conventional colposcopy. However, this technique does not seem to be an important aid in predicting the evolution of the lesions during follow-up.

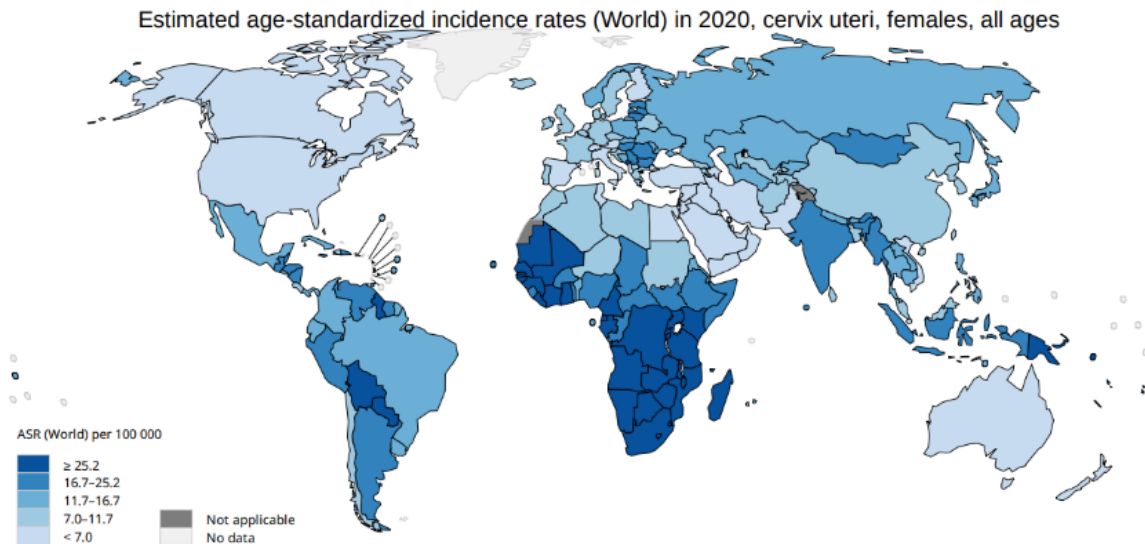


# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

### 1. Antecedentes

El cáncer de cuello de útero (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial (AEPCC 2014a). Cada año, más de medio millón de mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y la enfermedad provoca más de 300 000 muertes en todo el mundo (Cohen 2019). Es considerado como el cuarto tumor maligno en las mujeres alrededor del mundo tanto en incidencia como en mortalidad (GLOBOCAN 2020). En la figura 1 (GOBLOCAN 2020) se muestra la incidencia de CCU a nivel global. En 2018, se diagnosticaron 569847 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y 311365 muertes ocurrieron en todo el mundo debido a esta neoplasia maligna (Bray 2018). Aproximadamente el 80% de los cánceres de cuello uterino ocurren en países con bajos y medios recursos, que carecen de programas organizados de prevención primaria y secundaria. En los países desarrollados, la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino se ha reducido a más de la mitad en los últimos 30 años desde la introducción de los programas de cribado. En aquellos países en los que se han implementado programas de cribado organizados, de base poblacional, y con coberturas por encima del 70%, la utilización de la citología, utilizada como test inicial de cribado, ha reducido la incidencia de carcinoma escamoso de cérvix en un 70%. Sin embargo, la sensibilidad de la citología es baja, no superando en el mejor de los escenarios el 60% (Cuzick 2006).



**Figura 1.** Incidencia a nivel global del cáncer de cuello de útero en 2020 (GLOBOCAN 2020).

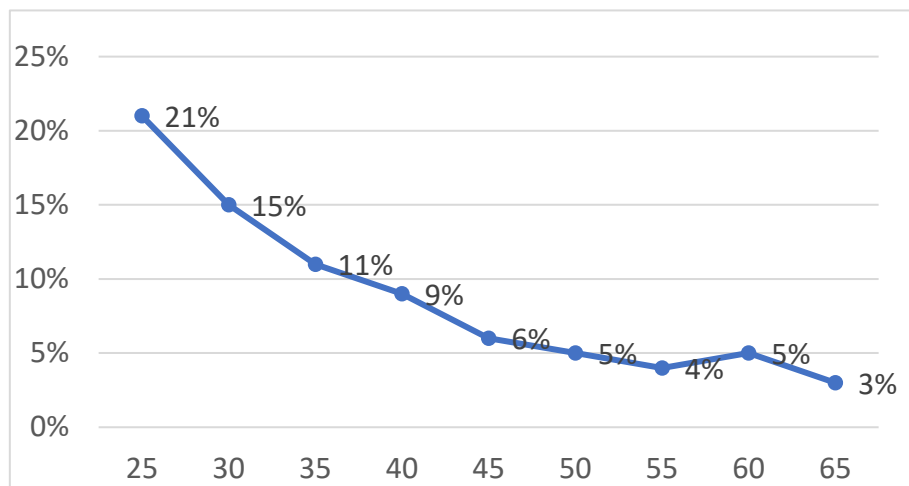
## 2. VPH e historia natural del CCU

En las últimas décadas se ha confirmado que el virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal de la práctica totalidad de neoplasias de cérvix y de sus lesiones precursoras. Actualmente es considerada la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial (OMS 2016). Sólo 2 genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), el 16 y 18, provocan aproximadamente el 70% de las lesiones cervicales invasivas y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-35% de los casos restantes (Torné 2014).

Esta información ha permitido establecer un nuevo modelo de carcinogénesis basado en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y CCU.

Sin embargo, más del 90% de las infecciones por VPH son transitorias y, por tanto, irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero la mayoría

de estas infecciones son transitorias y desaparecen espontáneamente. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones en dichas mujeres es persistente, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años (Torné 2014). En la figura 2 se reflejan los datos de prevalencia del VPH estimados para la población española (López de Argumedo 2016). Debido a que las pruebas de detección del ADN del VPH han demostrado una sensibilidad para la detección de lesiones HSIL/CIN2+ superior al 90% con un valor predictivo negativo de cerca del 100%, lo que ha condicionado su incorporación como test inicial de cribado de cáncer de cérvix (Naucler 2009).



**Figura 2.** Prevalencia del VPH-AR en población española según la cohorte de edad. (López de Argumedo 2016).

### 3. Pruebas de cribado

#### 3.1. Citología

La citología cervical se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por rascado o cepillado de la superficie del exocérvix y del endocérvix. Estas células presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH, pero también por otros organismos, o cuando existen cambios en la flora vaginal normal (Koss, 1989; AEPCC 2014a).

Durante más de 60 años ha sido la única prueba de cribado validada para el cribado de CCU. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en que se ha aplicado de una forma programada, sistemática y continuada, y ha reducido un 75% la tasa de cáncer cervical (Puig-Tintoré 2006; USPSTF 2006). Esta reducción se ha producido fundamentalmente a expensas de su variante histológica escamosa. No ocurre lo mismo con la variante adenocarcinoma, en la que, debido a la localización de las lesiones, al desconocimiento de su historia natural y a la dificultad en su identificación, la citología tiene menor sensibilidad para su detección (Bray 2005; Torné 2014).

Sabemos que la sensibilidad de la citología convencional para HSIL/CIN2+ se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad. Esta sensibilidad es alrededor de un 40% inferior a la de las pruebas clínicamente validadas para la detección de VPH (Arbyn 2012; AEPCC 2022).

En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten obtener preparaciones en una sola capa celular, la llamada citología en monocapa, capa fina o en medio líquido. Este tipo de citología disminuye los casos inadecuados para diagnóstico, en los que hay que repetir la toma de la muestra, acorta el tiempo de lectura al microscopio y ofrece un discreto aumento de la sensibilidad (Akamatsu 2012; De Bekker-Grob 2012; Whitlock 2011). Un valor añadido de la

citología en medio líquido es que no se utiliza todo el material para realizar el estudio citológico, y el material remanente conservado en el líquido de fijación durante semanas a temperatura ambiente permite realizar técnicas adicionales, moleculares como la determinación de VPH, o de inmunocitoquímica, como la detección de p16/KI67, o futuros nuevos marcadores, evitando así una nueva toma y, por tanto, una visita de la paciente, factor que debe tenerse en cuenta en el cálculo de coste/efectividad de esta técnica (De Bekker-Grob 2012; AEPCC 2014a).

La citología en medio líquido ha permitido desarrollar sistemas de lectura automatizada que aplican el análisis de imagen y la morfometría, como por ejemplo, la medición de la densidad óptica de los núcleos o la relación núcleo/citoplasma, para agilizar y estandarizar el primer cribado de las preparaciones citológicas que realizan los citotécnicos. No obstante, existen dudas en cuanto a la ganancia en sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones de alto grado (AEPCC 2014a).

Tanto la citología clásica sobre portaobjetos, como la citología líquida, son métodos aceptables para el cribado, aunque la tecnología en medio líquido se muestra como preferente en la mayoría de las guías clínicas europeas y americanas. No obstante, el resultado de la citología no supone un diagnóstico definitivo ya que este debe confirmarse siempre con histología, realizándose siempre mediante biopsia dirigida por colposcopia (AEPCC 2018).

### 3.2. Determinación de VPH

La baja sensibilidad y reproducibilidad de la citología ha dado lugar a que en los últimos años se haya analizado el papel de la prueba de VPH en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino, ya sea asociado a la citología (co-test) o como técnica inicial de cribado. Múltiples ensayos aleatorizados demuestran que la prueba de VPH es más sensible para la detección de HSIL/CIN3, si bien la especificidad y, por tanto, el valor predictivo positivo demostrado, son menores, sobre todo en mujeres jóvenes menores de 30 años, donde la prevalencia de infección transitoria es alta (Ronco 2014).

Datos de una revisión sistemática (Arbyn 2012) ponen de manifiesto que, en comparación con la realización única de la prueba de VPH, el combinado citología y prueba de VPH (co-test) como técnica de cribado incrementa ligeramente la sensibilidad (a expensas de una pérdida en especificidad) cuando cualquier prueba es positiva y se remite a la paciente a colposcopia. La diferencia en el riesgo acumulado de HSIL/CIN3+ o cáncer utilizando co-test frente a la prueba de VPH sola es baja (Torné 2014).

Por tanto, la evidencia disponible pone de manifiesto cómo, en caso de realizarse con una técnica clínicamente validada, la prueba de VPH de alto riesgo (VPH-AR) es más eficaz que la citología en el cribado primario en mujeres mayores de 30 años, y que, en los casos en los que la prueba es negativa, el intervalo de cribado se puede extender con seguridad a 5 años. En los casos en los que la prueba es positiva, se puede utilizar para la selección bien la citología o bien el genotipado para VPH 16/18 (Torné 2014).

#### 4. Cribado del CCU en España

En la última década, la mayoría de sociedades científicas han incorporado en sus recomendaciones las pruebas de detección del VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CCU.

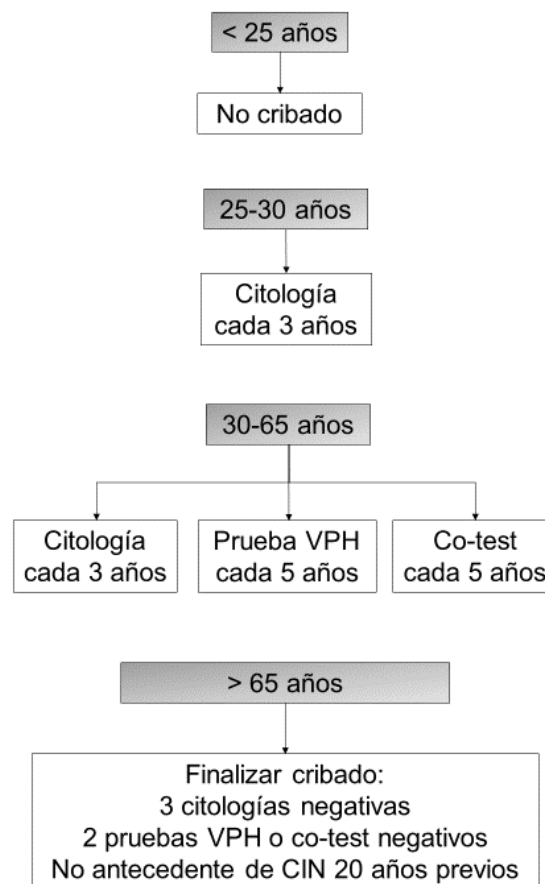
En España, en el año 2014 la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) se aceptaron como válidas dos estrategias de cribado: la citología cada 3 años, la combinación de citología y prueba de VPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o la detección de VPH cada 5 años (las dos últimas opciones a partir de los 30 años).

Sin embargo, en España, existen estrategias de salud pública diferentes según Comunidades Autónomas, siguiendo programas de cribado de CCU oportunistas y con una importante heterogeneidad en sus características y criterios de aplicación. Se estima que más del 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado (Torné 2014).

En España, la población diana se compone de mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad. Los intervalos de cribado y las pruebas a realizar se dividen en función del grupo etario (Figura 3):

- Antes de los 25 años: No se realizará ninguna prueba de cribado.
- Entre los 25 y 30 años: Citología cervical cada 3 años.
- Entre los 30 y 65 años:
  - o Prueba de VPH cada 5 años (opción preferente).

- Co-test (citología y prueba de VPH) cada 5 años (opción aceptable).
- Citología cervical cada 3 años (opción aceptable).
- A partir de los 65 años: Se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) o CCU (en los 20 años previos).



**Figura 3.** Pruebas de cribado a realizar según el grupo de edad. (Modificado de AEPC 2014b).

El Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar, en su cartera de servicios mínimos sobre cribado de cáncer de cérvix aprobada por el Consejo Interterritorial en septiembre de 2018, deja recogido la necesidad de implementar programas de cribado de base poblacional (y no oportunista) y basada en test de ADN de VPH. En 2019, dicho Ministerio, modificó el Real Decreto de servicios

comunes del Sistema Nacional de Salud, estableciendo que las comunidades autónomas debían sustituir progresivamente el cribado citológico por la prueba VPH y el cribado oportunista por el cribado poblacional.

### **5. Vacunación contra el VPH.**

En nuestro país, actualmente disponemos de tres vacunas profilácticas frente a la infección por VPH: (Hernández 2015)

- Cervarix®. Comercializada por Glaxo SmithKline, que ofrece protección frente a las lesiones anogenitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos de VPH. Es una vacuna bivalente que ofrece protección frente a los tipos 16 y 18.
- Gardasil®. Comercializada por Sanofi Pasteur MSD, previene frente a las lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales y cánceres cervical y anal causado por ciertos tipos del VPH, entre ellos el 16 y 18, responsables de cerca del 70% de los cánceres de cuello uterino y un porcentaje todavía mayor de algunos de los otros cánceres relacionados con el VPH. Gardasil® previene también las verrugas genitales causadas por los tipos 6 y 11 del VPH, los cuales causan el 90% de las verrugas genitales. Debido a la protección que otorga frente a 4 tipos de VPH se considera una vacuna tetravalente.
- Gardasil® 9. Comercializada por Sanofi Pasteur MSD. Se trata de una vacuna nonavalente. No solo previene la enfermedad causada por el virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16, 18, como la tetravalente (Gardasil®), sino que previene además frente a otros cinco tipos de VPH de alto riesgo 31, 33, 45, 52 y 58. El conjunto de los 7 VPH de alto riesgo

incluidos en esta vacuna son responsables de, aproximadamente, el 90% de los casos de cáncer de cuello de útero y, aproximadamente, el 80% de las lesiones cervicales de alto grado. Estos siete tipos de VPH también causan el 85-90% de los cánceres de vulva relacionados con el VPH, el 80-85% de los cánceres vaginales relacionados con el VPH y el 90-95% de los cánceres anales relacionados con el VPH. Además, al igual que Gardasil®, previene frente a las verrugas genitales causadas por los tipos de VPH 6 y 11.

Las vacunas solo protegen frente a los VPH para los que el individuo vacunado no está infectado en el momento de la vacunación. Por ello, la mayor eficacia de cualquier estrategia vacunal se obtendrá cuando se vacune a la población antes de que se haya producido una infección por VPH. Puesto que la infección por los VPH se produce precozmente con el inicio de la actividad sexual, es precisamente en la adolescencia y, específicamente, en las edades más tempranas de la misma cuando deben instaurarse las campañas de vacunación a escala poblacional. Por ello, la vacunación de las niñas antes de la iniciación de la actividad sexual es una intervención importante de prevención primaria en un programa integral de prevención y control del cáncer cervicouterino (Campins 2016).

Sin embargo, ninguna vacuna es efectiva al 100 % y, además, ninguna de las tres vacunas proporciona protección frente a todos los tipos de VPH o ante infecciones por VPH ya establecidas en el momento de la vacunación. Por lo que las pacientes vacunadas contra VPH también necesitarán someterse al cribado de CCU en años posteriores (Campins 2016). En los próximos años, la progresiva incorporación al cribado (prevención secundaria) de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) obligará a utilizar pruebas más

sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y conseguir el máximo rendimiento (coste-beneficio). En caso contrario, la vacunación frente al VPH con coberturas subóptimas, la realización de cribado oportunista sin alcanzar la población no cribada y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas podrían conducir a un incremento del coste, sin conseguir el objetivo principal: reducir la incidencia y la mortalidad por CCU en España (Torné 2014).

Los estudios clínicos muestran que la vacuna no mejora la evolución de lesiones relacionadas con VPH en mujeres que ya están infectadas con los tipos incluidos en la vacuna en el momento de la vacunación. Por ello, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix, de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) o de otras lesiones relacionadas con el VPH ya establecidas (Campins 2016).

### **6. Terminología en histopatología**

Las lesiones escamosas intraepiteliales causadas por el VPH, son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto ano-genital inferior, en ambos sexos (cuello uterino, vagina, vulva, ano, región perianal y pene) (AEPPC 2022). Por ello, se ha establecido la terminología histopatológica denominada LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), que incluye los conocimientos actuales sobre la infección VPH, incorpora el uso de biomarcadores y facilita la comunicación entre profesionales (Darragh 2012).

La terminología LAST clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) histológicas asociadas al VPH en dos grados, lesiones de “bajo grado” (LSIL) y lesiones de “alto grado” (HSIL). El término ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) implicaría anomalías celulares más marcadas que

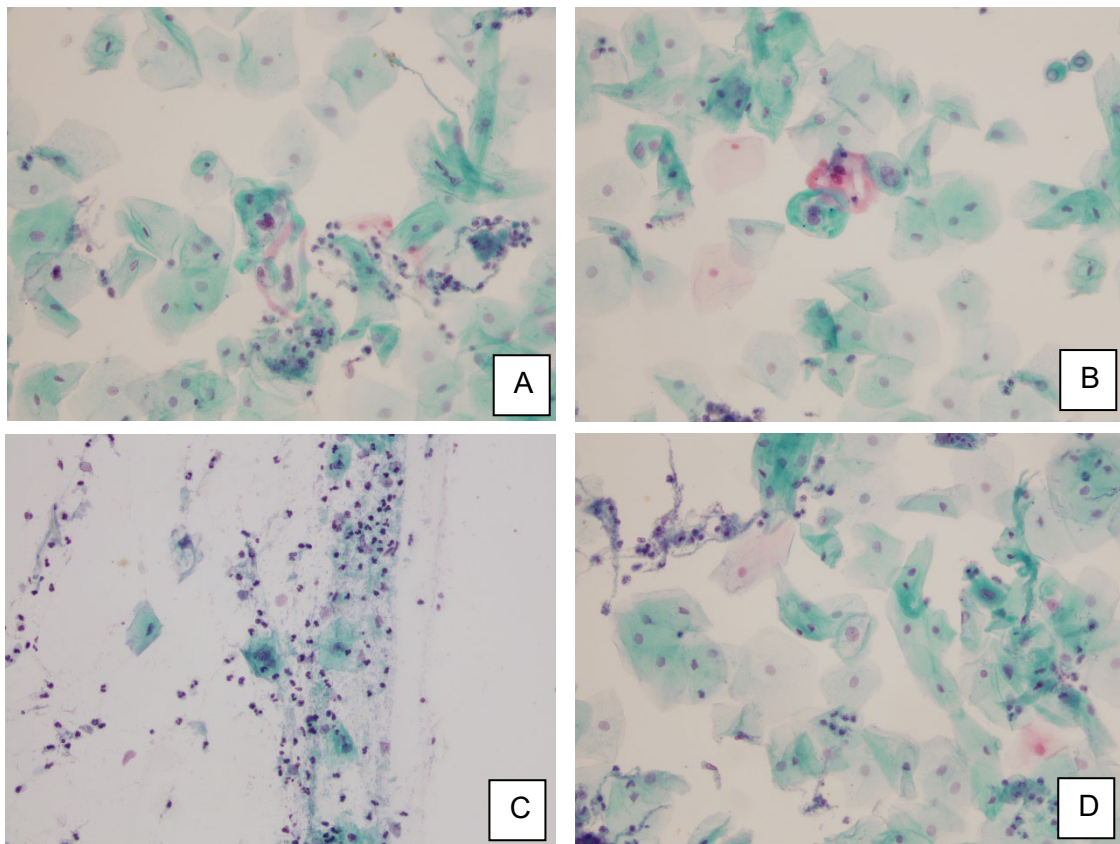
las atribuibles a cambios reactivos pero que cuantitativa o cualitativamente no llenan los criterios para el diagnóstico de SIL.

La clasificación utiliza, por tanto, la misma terminología utilizada para el resultado citológico en el sistema de Bethesda y emplea criterios semejantes. Se propone utilizar la misma terminología (LSIL y HSIL) para todas las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas al VPH independientemente de su localización en cérvix, vulva, vagina, ano, región perianal o pene. La información se complementa con la terminología clásica “neoplasia intraepitelial” (IN) y la sigla correspondiente a su localización (cérvix CIN, vagina VaIN, vulva VIN, ano AIN, área perianal PAIN y pene PeIN), acompañada de la gradación (-IN1, 2 o 3) (Darragh 2012).

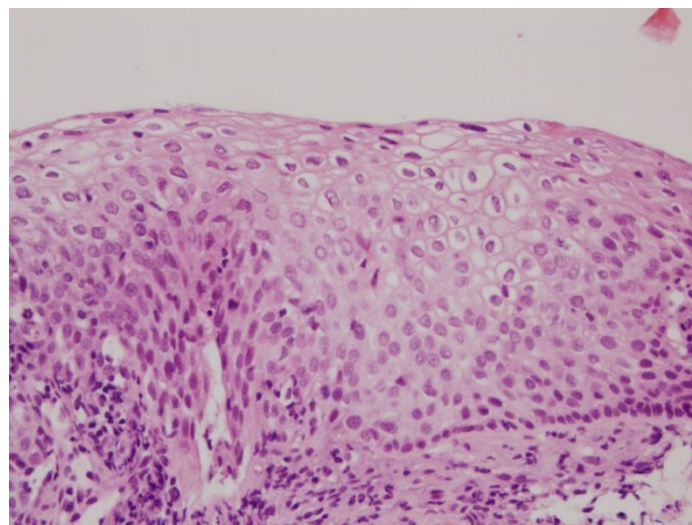
Los criterios histopatológicos que las definen son (AEPCC 2014a):

- **LSIL:** Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica). Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes sólo en la parte inferior del epitelio. Puede observarse coilocitosis, caracterizada por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares, sin las características de una lesión de alto grado (Figura 4). Bajo este término se incluyen las lesiones de LSIL/CIN1 (neoplasia intraepitelial cervical de grado 1) (Figura 5) de la clasificación de Richart (OMS, 2004). Se identifica como la expresión histológica de una infección autolimitada por VPH que comparte

su misma historia natural y la mayoría de las veces regresa espontáneamente.

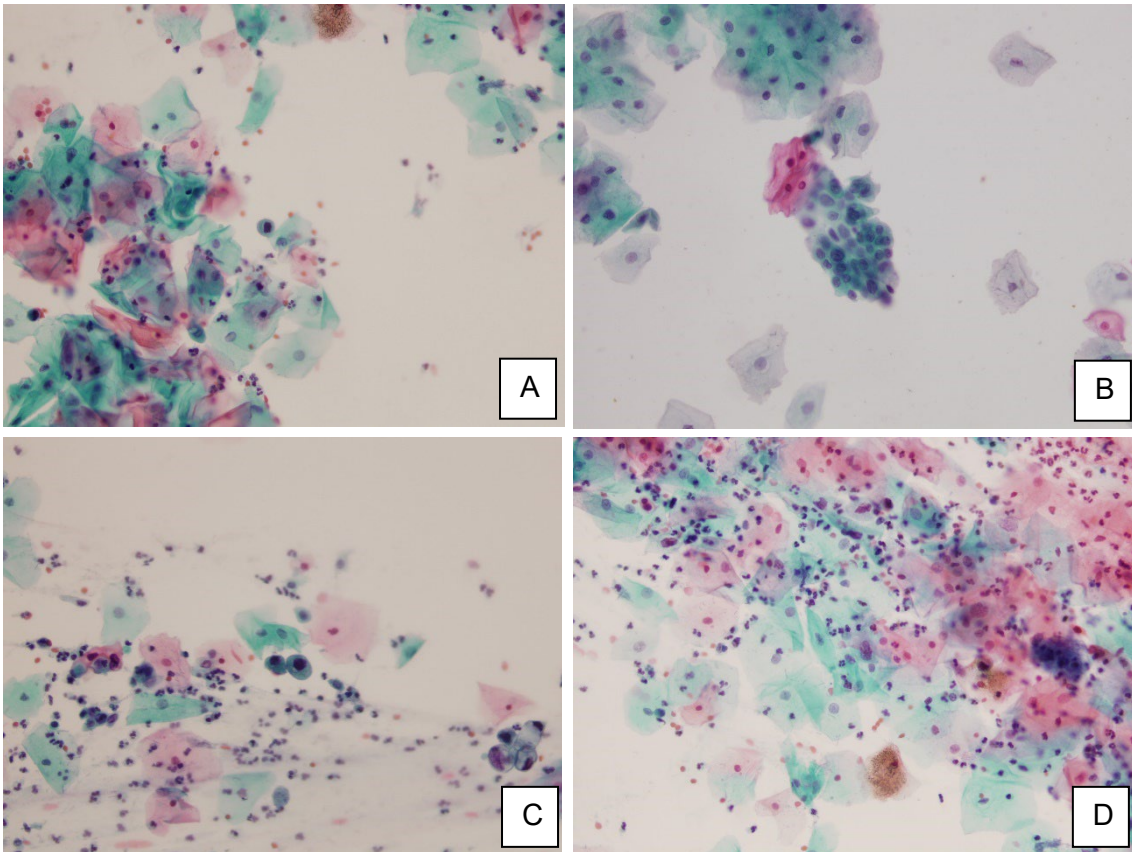


**Figura 4.** A y B: Células coilocíticas. Núcleos aumentados de tamaño con halo claro y condensación del citoplasma en la periferia de la célula. C: Célula superficial con marcado aumento del tamaño nuclear. D: Células de hábito coilocítico con binucleaciones.

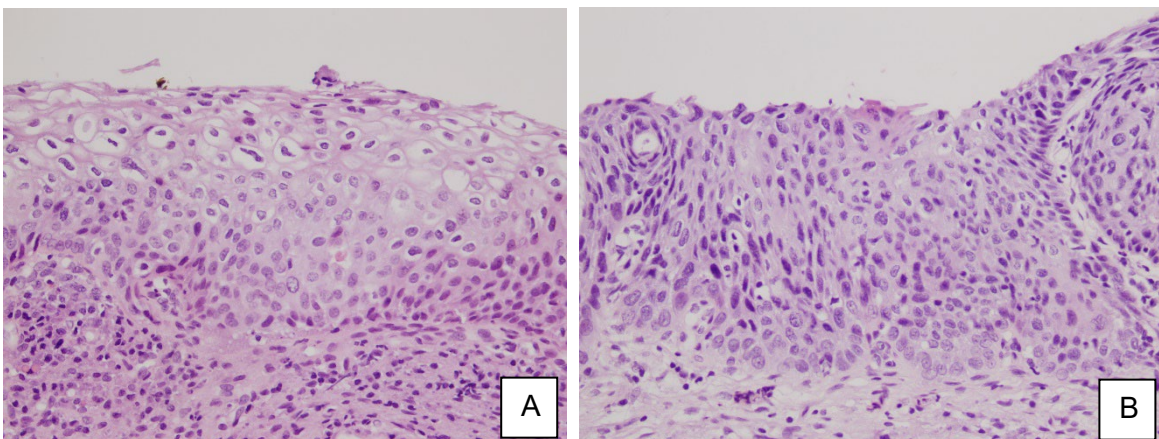


**Figura 5.** Epitelio de tipo exocervical con atipia nuclear en células parabasales y abundantes coilocitos en la superficie epitelial.

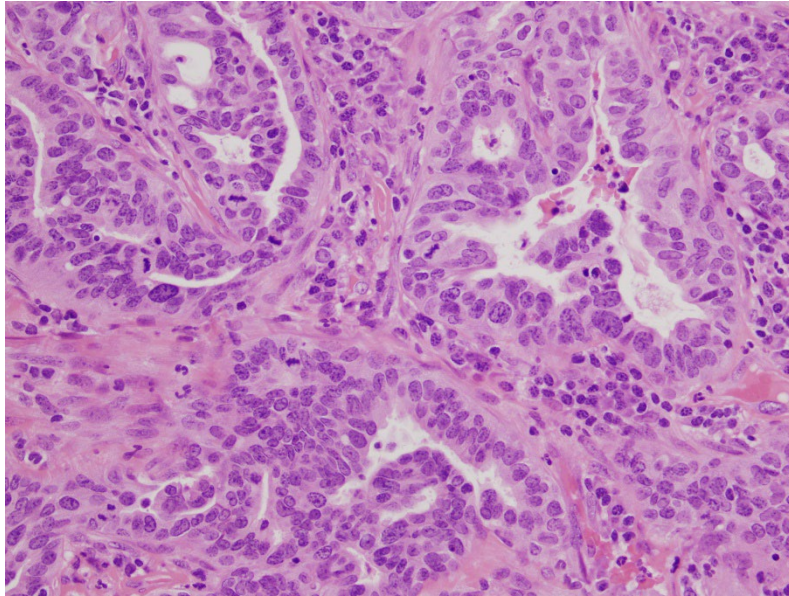
**HSIL:** Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica, acompañada de figuras de mitosis) (Figura 6). Hay poca o nula diferenciación citoplasmática en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial. Bajo este término se incluyen las lesiones de HSIL/CIN2 (Figura 7A) y HSIL/CIN3 (Figura 7B) de la clasificación de Richart (OMS, 2004). Las lesiones de HSIL/CIN3 se consideran auténticas neoplasias intraepiteliales con elevado potencial de progresión y constituyen la lesión precursora necesaria del CCU. Contrariamente, el significado biológico de las lesiones de HSIL/CIN2 está mal definido ya que, en su evolución, tanto pueden regresar como progresar. El objetivo fundamental de los programas de cribado de CCU sería, por tanto, la detección de sus lesiones precursoras (HSIL/CIN2-3 o HSIL/CIN2+), y mediante su tratamiento evitar la progresión a cáncer (Figura 8).



**Figura 6.** A, B, C: Células basales y parabasales con atipias nucleares. D: Células intermedias con atipias y aumento del tamaño de los núcleos.

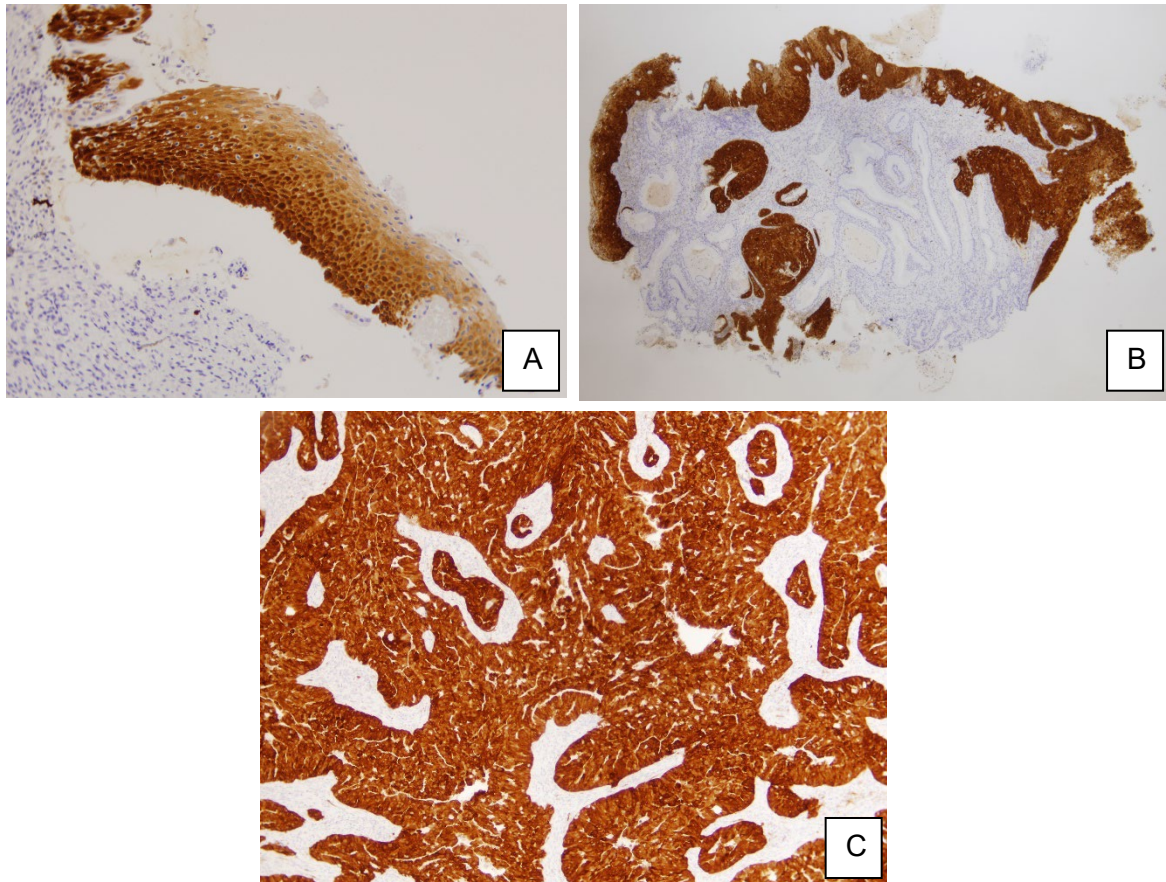


**Figura 7.** A: Epitelio de tipo exocervical con células atípica y pérdida de maduración en la mitad del espesor del epitelio y células coilocíticas en la superficie. B: Epitelio de tipo exocervical con células atípica y pérdida de maduración en todo el espesor del epitelio.



**Figura 8.** Adenocarcinoma infiltrante de cérvix uterino.

Por otro lado, la determinación inmunohistoquímica de p16 permite una mejor categorización de las lesiones “frontera” entre bajo y alto grado, fundamentalmente clasificadas histológicamente hasta ahora como HSIL/CIN2 mediante criterios exclusivamente morfológicos (Figura 9). Las lesiones HSIL/CIN2 p16-positivas se incluyen en la categoría HSIL dado su mayor riesgo de progresión, y las HSIL/CIN2 p16-negativas se reclasifican como LSIL dado su comportamiento benigno y su bajo riesgo de progresión (Darragh 2012; AEPCC 2014a).



**Figura 9.** A: Sobreexpresión de p16 en HSIL/CIN2. B: Sobreexpresión de p16 en HSIL/CIN3. C. Adenocarcinoma infiltrante de cérvix uterino. sobreexpresión de p16.

Según la revisión de Ostor, las lesiones LSIL/CIN1 regresan en torno al 70 % de los casos, mientras que las lesiones HSIL/CIN2 tienen unas tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de aproximadamente un 25 %. Las lesiones HSIL/CIN3 muestran una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta el 70 % y una tasa de regresión del 32 % (Ostor, 1993).

### 7. Pruebas diagnósticas de lesiones precancerosas

La colposcopia, la biopsia y el legrado endocervical (LEC) son pruebas diagnósticas utilizadas en la prevención secundaria del cáncer de cérvix. Para su realización es preciso disponer de un colposcopio, pinzas para toma de biopsias y una cureta endocervical, así como de profesional médico cualificado (OMS, 2014).

### 7.1. Colposcopia

La colposcopia es el examen del cuello uterino, la vagina y la vulva con un instrumento que emite un haz de luz intensa y tiene lentes de aumento que magnifican el campo, lo que permite examinar las características específicas de la capa epitelial (la superficie) y los vasos sanguíneos circundantes. Es una exploración imprescindible en la prevención secundaria del cáncer de cuello de útero (CCU) y en la evaluación del tracto genital inferior. Normalmente, la colposcopia se utiliza en pacientes con resultados de cribado positivos. Se recomienda una evaluación más precoz, para las anomalías más severas (alteraciones  $\geq$  HSIL/CIN2), respecto a las alteraciones de menor grado.

Gracias a la colposcopia se puede determinar la presencia, localización, grado, extensión, características y tipo de lesiones precancerosas o de cáncer, así como orientar las biopsias de cualquier área que parezca anormal y ayudar a determinar si el tratamiento más apropiado es la crioterapia o la escisión electroquirúrgica con asa (Torné 2018; OMS, 2014).

#### 7.1.1. Instrumental necesario

Para su realización es preciso disponer de un colposcopio. Un colposcopio es un microscopio de campo estereoscópico, binocular, de baja resolución, con una fuente de iluminación potente, que se emplea para el examen visual del cuello uterino y del resto del tracto genital inferior y que constituye una herramienta imprescindible en el diagnóstico de las lesiones preneoplásicas.

En los últimos años, los colposcopios se han perfeccionado mejorando la resolución y adaptando accesorios que tienen la capacidad de obtener, almacenar y exportar vídeos e imágenes digitales. Estas mejoras en las imágenes colposcópicas permiten realizar un control de calidad de las imágenes

diagnósticas o auditorías para valorar la eficacia de la prueba, además de realizar actividades docentes a través de monitores de alta resolución (Mayeaux and Cox, 2013).

Dentro de los elementos que integran un colposcopio se identifican: el cabezal (constituido por las lentes del objetivo, el enfoque, los filtros y los aumentos), así como por la fuente de luz, brazo articulado y soporte. A su vez, se pueden incorporar diferentes accesorios que permiten la visualización de las imágenes en monitores o la captación y transferencia de videos o imágenes digitales.

### 7.1.2. Ácido acético

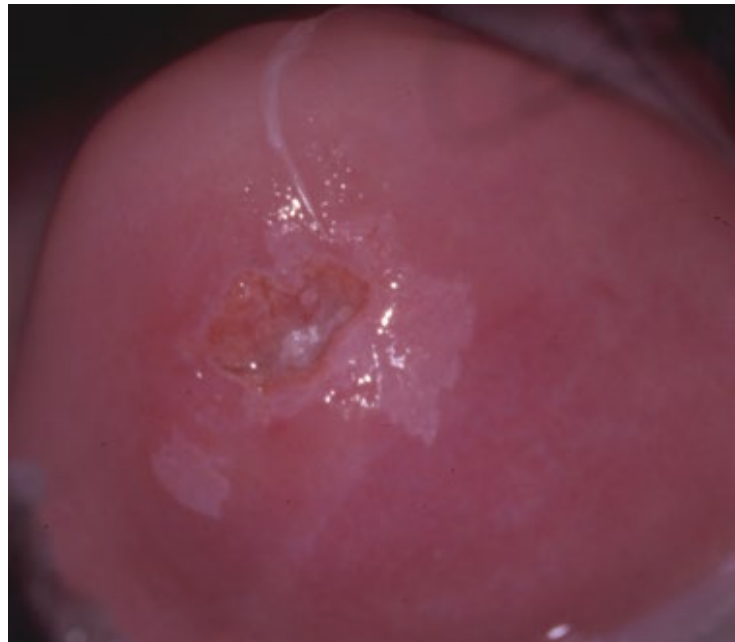
Para la realización de una colposcopia convencional se debe disponer de ácido acético glacial al 3-5% en agua destilada (Sellors and Sankaranarayanan, 2003). La concentración al 5% produce una respuesta histológica más rápida y duradera que al 3%.

No se conocen exactamente los mecanismos por los que el ácido acético produce el blanqueamiento sobre las áreas lesionales.

Se postulan dos mecanismos que podrían ocurrir conjuntamente. Por un lado, el ácido acético produce una deshidratación temporal de la célula, reduciendo la relación núcleo/citoplasma. La refracción de la luz que incide sobre la superficie cervical, produce la visualización de un tejido un blanqueado que será más intenso y duradero cuanto mayor sea la densidad celular del epitelio. Por otra parte, se especula en una posible precipitación o coagulación reversible de proteínas celulares como citoqueratinas y proteínas nucleares. En los procesos displásicos donde los núcleos son mayores habrá más precipitación de proteínas y por tanto menos absorción de la luz generando un epitelio acetoblanco (Sellors and Sankaranarayanan, 2003; AEPCC 2018). Esta reacción se denomina

acetoblanqueo (Figura 10) y produce un efecto perceptible que contrasta con el color rosado del epitelio escamoso normal circundante, un efecto que comúnmente se distingue a simple vista.

La aplicación puede ser mediante una torunda empapada, o con instilación directa o pulverización sobre el cuello uterino. El ácido acético debe actuar al menos durante unos 20 segundos antes de retirarlo para ver la acetorreactividad (rapidez con la que aparecen las imágenes acetoblancoas).



**Figura 10.** Acetoblanqueo.

En casos de LSIL/CIN1, el ácido acético debe penetrar hasta el tercio más profundo del epitelio (donde se ubica la mayoría de las células anormales, con una alta densidad nuclear). Así pues, la aparición de la acetoblancoas se demora y es menos intensa por la menor cantidad de proteínas nucleares, en comparación con las zonas con HSIL/CIN2+ o cáncer invasor preclínico. Las zonas con HSIL/CIN2+ y cáncer invasor se tornan densamente blancas y opacas inmediatamente después de la aplicación del ácido acético, debido a su mayor

concentración de proteínas nucleares anormales y a la presencia de un gran número de células displásicas en las capas superficiales del epitelio (Sellors and Sankaranarayanan, 2003).

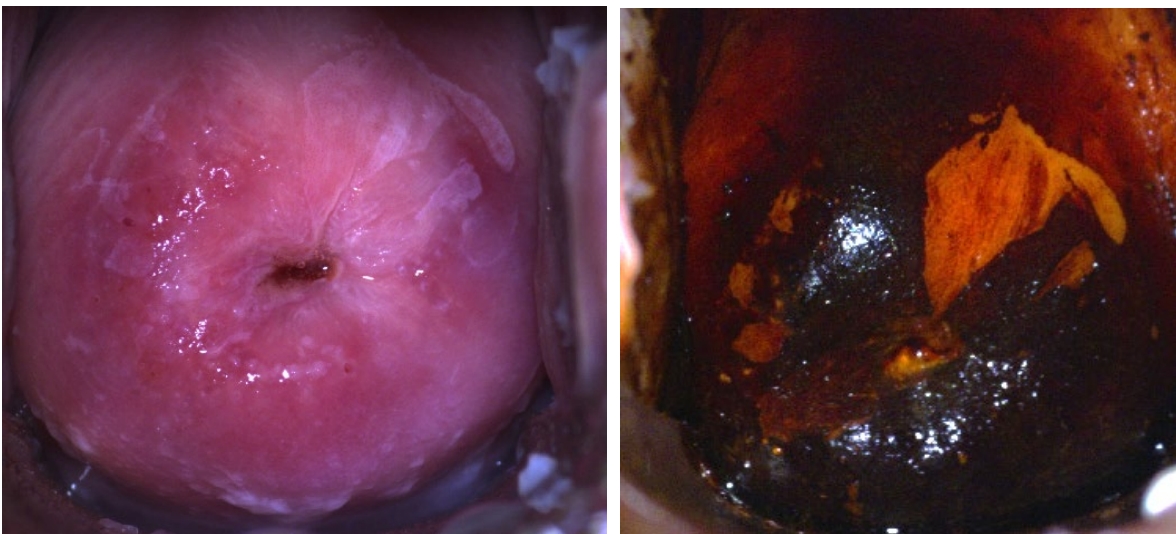
La apariencia acetoblanca también se observa en otras situaciones en las cuales hay más proteína nuclear, por ejemplo, en la metaplasia escamosa inmadura, la zona de transformación congénita, el epitelio que está en regeneración y cicatrización (asociado con inflamación), la leucoplasia (hiperqueratosis) y el condiloma. Si bien el epitelio acetoblanco asociado con la CIN y el cáncer invasor preclínico en estadios iniciales es más denso, grueso y opaco, con bordes bien delimitados respecto del epitelio normal circundante, el acetoblanqueo que se presenta en la metaplasia escamosa inmadura y el epitelio en regeneración es menos pálido, delgado, a menudo translúcido y con una distribución difusa, sin bordes bien definidos. El acetoblanqueo debido a inflamación y cicatrización por lo común se distribuye de manera amplia en el cuello uterino y no se limita a la zona de transformación. Los cambios acetoblanco asociados con metaplasia inmadura y cambios inflamatorios desaparecen rápidamente, casi siempre entre 30 y 60 segundos (Sellors and Sankaranarayanan, 2003).

### 7.1.3. Solución de lugol

La solución yodoyodurada de Lugol está formada por yoduro potásico (10 gr), agua destilada (100 ml) y cristales de yodo (5 gr) (Boochever, 2004).

Su utilidad se basa en que presenta avidez por el glucógeno que se encuentra en el estrato intermedio del epitelio escamoso del cérvix y vagina, provocando una coloración marrón caoba, más o menos intensa en función de la cantidad de glucógeno contenida en las células (Figura 11). El test de Schiller consiste en la aplicación de dicha solución al cuello uterino y/o vagina. El epitelio cilíndrico, al

no contener glucógeno no presenta cambios de coloración o presenta una coloración marrón muy débil. El epitelio escamoso de la metaplasia inmadura, el estado menopáusico o los procesos inflamatorios tienen un contenido menor de glucógeno, presentando áreas de menor captación o captación dispersa y mal definida. El epitelio displásico y el cáncer no contienen glucógeno por lo que, cuando se aplica la solución de lugol, adquieren una coloración amarillo mostaza o azafrán. Las zonas de leucoplasia o hiperqueratosis tampoco captan el yodo. Los condilomas pueden no teñirse o hacerlo de forma variable. La exploración puede realizarse inmediatamente tras su aplicación puesto que el efecto de tinción es casi instantáneo (AEPCC 2018). De esta forma, en función de la captación de la solución, se diferenciarán áreas que se denominarán como yodonegativas o yodopositivas.



**Figura 11.** Tinción de Lugol. Captación en función del glucógeno del epitelio subyacente.

#### 7.1.4. Indicaciones de colposcopia

El objetivo fundamental de la colposcopia es la prevención secundaria del CCU.

Para cumplir este objetivo, existen distintas indicaciones para realizar una colposcopia (AEPCC 2018):

1. Citología cervical y la prueba de VPH anormales, generalmente obtenidas como resultado de un estudio de cribado (Sellors and Sankaranarayanan, 2003).
2. Seguimiento de pacientes con lesiones intraepiteliales, antes o después del tratamiento.

Por tanto, es imprescindible conocer la indicación por la que se debe realizar una colposcopia y, el resultado de las pruebas que han motivado dicha indicación. El conocimiento de los resultados previos de cribado (citológico/prueba VPH) mejora la sensibilidad de la impresión colposcópica para la lesión de alto grado. Las anomalías de alto grado notificadas en la citología (HSIL/CIN2 y HSIL/CIN3) pueden relacionarse con un carcinoma cervicouterino invasor de células escamosas o un adenocarcinoma subyacente. Es importante que todas las mujeres con anomalías de alto grado sean enviadas de inmediato a colposcopia diagnóstica (Sellors and Sankaranarayanan, 2003).

Las mujeres con alteraciones LSIL en la citología tienen más probabilidades de presentar una lesión de alto grado que se descubriría en la colposcopia; quizás un 15% de aquellas con atipia y un 20% con LSIL en la citología pueden albergar lesiones de mayor grado (Shafi 1997). En los países en desarrollo, es aconsejable que las mujeres con SIL de cualquier grado en la citología sean remitidas a colposcopia, por la posibilidad de errores de clasificación en el informe citológico y de una deficiente vigilancia periódica.

Asimismo, la presencia de una zona de leucoplasia (hiperqueratosis) en el cuello uterino debe motivar un examen colposcópico, ya que la leucoplasia no solo

puede encubrir una lesión, sino también impedir la toma adecuada de muestras de la zona para citología (Sellors and Sankaranarayanan, 2003).

La acetopositividad en la inspección visual del cuello uterino (IVA) y la acetopositividad en la inspección visual bajo lente de aumento (IVAA) y los resultados positivos en la inspección visual con solución de Lugol pueden ser enviados a colposcopia para excluir HSIL/CIN2+ o cáncer invasor subyacentes (Sellors and Sankaranarayanan, 2003). También se recomienda ante la presencia de VPH de los genotipos 16/18 con citología negativa, o por la presencia de un cuello uterino, vagina o vulva visualmente anormales.

### 7.2. Biopsia

La **biopsia** es la toma de muestras pequeñas de tejido anormal para su examen microscópico con fines diagnósticos. Se pueden tomar biopsias de áreas del cuello uterino que son positivas a la inspección visual con ácido acético o de áreas que parecen sospechosas de cáncer. Si una lesión o estructura anormal del cuello uterino no es observable a simple vista, la colposcopia puede ayudar a especificar el sitio o los sitios donde deben tomarse una o más biopsias. Normalmente, se toma una biopsia de cada área anormal, aunque las biopsias aleatorias pueden ser útiles en ciertas circunstancias. La biopsia se utiliza para determinar el grado de anormalidad de los cambios de las células del cuello uterino y para descartar un cáncer. Tras el estudio anatomopatológico, se establece una clasificación entre biopsia normal, neoplasia intraepitelial cervicouterina o carcinoma invasor. Como ya se ha mencionado anteriormente, las lesiones precancerosas se clasifican según que sean de bajo grado (LSIL/CIN1) o de alto grado (HSIL/CIN2+). Dicha clasificación se basa en el espesor del epitelio anormal: cuanto más profundamente lleguen las células

anormales de la membrana basal hacia la capa superior de células, mayor es el grado de CIN. El grado de anormalidad determina las recomendaciones sobre tratamiento: las de alto grado (HSIL/CIN2+) son lesiones precancerosas moderadas o graves y es preciso su tratamiento o seguimiento estrecho, mientras que el LSIL/CIN1 es una anormalidad leve, característica de una infección por un tipo de VPH de bajo riesgo en lugar de un verdadero precursor de un cáncer cervicouterino, por lo que generalmente se realiza un manejo conservador. Si en la biopsia se encuentra un cáncer invasor, la paciente debe ser enviada para estudio de extensión y tratamiento correspondiente (AEPCC 2018).

Normalmente, tras la realización de una biopsia el sangrado es mínimo y autolimitado, ya que, con los instrumentos utilizados, la extirpación tisular no suele exceder de 5 mm de superficie y 2 mm de profundidad. No obstante, en ocasiones puede producirse un mayor sangrado. En caso de ser necesarios, los productos hemostáticos más frecuentemente utilizados tras una biopsia son las barras de nitrato de plata y el percloruro de hierro o solución de Monsel (AEPCC 2018):

- Barras de Nitrato de Plata. Pertenece al grupo de medicamentos denominados antisépticos y desinfectantes. Induce la hemostasia por cauterización química.
- Solución de Monsel. Se utiliza como agente hemostático tópico en procedimientos quirúrgicos menores. Se compone de subsulfato férrico (15 gr), polvo de sulfato ferroso, agua estéril para mezclar (10 ml) y glicerolado del almidón (12 gr). También disponible en pasta y gel, con características mucho menos irritantes (Boochever, 2004). La hemostasia

se obtiene gracias al ion férrico, debido a que se comporta como un potente precipitante de proteínas (Spitzer and Chernys, 1996).

### 7.3. Estudio endocervical

La evaluación histológica del canal endocervical es una parte integral del estudio de las mujeres con resultado anormal en las pruebas de cribado. Sin embargo, el papel de la biopsia endocervical es controvertido debido a que es una prueba que genera molestias y dolor a las pacientes, además de presentar limitaciones a nivel de la calidad de la muestra, baja sensibilidad y alta tasa de falsos positivos o negativos (AEPCC 2018).

El **legrado endocervical (LEC)** es un procedimiento sencillo que consiste en retirar algunas células superficiales del conducto endocervical con una legra (cánula fenestrada de Novak o legra fenestrada de kevorkian) y legrar los cuatro cuadrantes para obtener tiras de epitelio representativas de toda la superficie endocervical. (AEPCC 2018)

En los últimos años, las limitaciones de la biopsia o legrado endocervical, han favorecido que se haya evaluado el papel de la toma citológica o cepillado endocervical. Los datos publicados en la literatura ponen de manifiesto unas cifras de sensibilidad para el cepillado endocervical del 77-93% frente al 36-64% para el legrado endocervical, si bien, la especificidad del primero es menor (26-38%), con un porcentaje de falsos positivos entre el 28-75%, debido a la probable contaminación de las muestras con células del exocérvix (Klam 2000; Maksem, 2006). Estos datos, junto a la mejor tolerabilidad del cepillado endocervical, y un menor coste, justifican su utilidad como técnica para estudio del canal endocervical frente al legrado endocervical (AEPCC 2018).

Se utiliza en las siguientes circunstancias:

- Situaciones en las que la prueba de cribado sugiere que podría haber lesiones precancerosas o cáncer no visibles por colposcopia.
- La zona de transformación no se puede visualizar del todo y se sospecha que hay una lesión.
- La citología revela una lesión glandular, que surge generalmente del epitelio cilíndrico dentro del conducto.
- La citología o la colposcopia han sido insatisfactorias porque no se observaba en su totalidad la zona de transformación y hay sospecha de cáncer.
- El estudio endocervical inmediato postconización está indicado ya que posee un elevado valor predictivo de persistencia lesional.
- La realización de legrado endocervical está contraindicada durante la gestación (AEPCC 2022).

### **8. Terminología en colposcopia**

La colposcopia es la exploración estructurada y ordenada del cuello uterino que tiene por objeto interpretar los hallazgos colposcópicos (impresión colposcópica) y dirigir la biopsia para obtener la confirmación histológica de una determinada lesión.

Un aspecto fundamental de la práctica colposcópica es la necesidad de utilizar una terminología estandarizada y uniforme que permita el entendimiento y valoración de los resultados de la colposcopia y posibilite una buena reproductibilidad. Existen múltiples clasificaciones y descripciones de los hallazgos colposcópicos pero la terminología reconocida como “oficial” y que, por tanto, debería aplicarse de forma sistemática en todas las exploraciones es la descrita por la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy

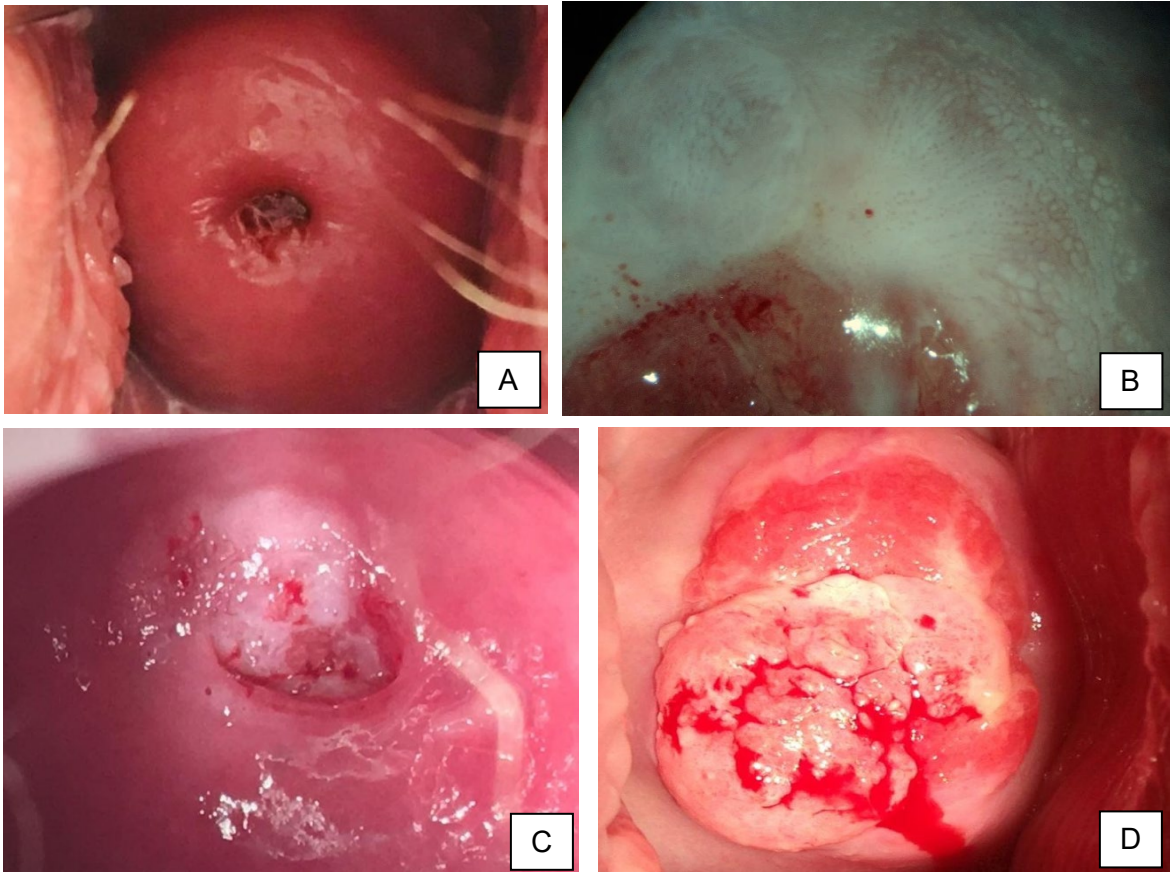
(IFCPC) (Tabla 1), se presentó en Río de Janeiro en 2011 (Bornstein 2012; AEPCC 2018).

Esta clasificación, respecto a la previa, introdujo como principales novedades (AEPCC 2018):

1. El concepto de exploración adecuada (sustituyendo el concepto clásico de colposcopia satisfactoria).
2. La descripción de la lesión en cuanto a tamaño, localización y ubicación con respecto a la zona de transformación.
3. Incorporó 2 nuevos signos en el apartad de los cambios grado 2 (el signo del borde interno o blanco sobre blanco “inner border sign” y el signo de la cresta “ridge sign”).
4. Incorporó la clasificación y terminología para las lesiones de la vagina.

**Tabla 1.** Clasificación colposcópica de la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). Río de Janeiro, 2011. (Bornstein 2012).

<b>TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO DE IFCPC 2011</b>	
<b>EVALUACIÓN GENERAL</b>	Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Tipos de zona de transformación 1,2,3
<b>HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES</b>	Epitelio escamoso original: Maduro / Atrófico Epitelio columnar: Ectopia Epitelio escamoso metaplásico (Figura 12A) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quistes de Naboth</li> <li>- Aberturas glandulares y/o criptas glandulares</li> </ul> Deciduosis en el embarazo
<b>HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES</b>	<b>Principios generales</b>
	<b>Grado 1 (Menor – G1)</b>
	<b>Grado 2 (Mayor – G2)</b>
	<b>No específicos</b>
<b>SOSPECHA DE INVASIÓN</b>	<b>Ubicación de la lesión:</b> dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. <b>Tamaño de la lesión:</b> Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino. Vasos atípicos (Figura 12D) Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.
<b>HALLAZGOS VARIOS</b>	Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exo/endocervical) Inflamación, Estenosis, Anomalía congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis



**Figura 12.** A: Cérvix normal. B: Punteado grado 1 y mosaico grado 1. C: Cambios grado 2. Marco acetoblancos densos. Signo del límite del borde interno. D: Carcinoma de cérvix.

La American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) realizó una nueva revisión de la terminología en 2016 (AEPCC 2018). Los cambios más destacados fueron:

1. Se sustituye el concepto adecuada o inadecuada y los tipos de zona de transformación (ZT) por la descripción sobre si el cuello uterino puede o no visualizarse y el motivo de la no visualización.
2. En cuanto a la unión escamo-columnar, debe consignarse si se ve o no en su totalidad sin hablar de tipos de ZT. El motivo es que el concepto de ZT tipo 2 es poco reproducible y tiene escaso interés de cara al manejo de la lesión.

3. Sustituye la nomenclatura cambios grado 1 o 2 por la de cambios de bajo grado o de alto grado, ya que dichos términos correlacionan mejor con la terminología citológica e histológica.

En el presente estudio se considerará la terminología de la IFPCP (Rio de Janeiro 2011) que, además de ser la más utilizada, es la terminología consensuada y considerada “oficial” a nivel europeo y propuesta por la Guía de la AEPCC “Colposcopia. Estándares de Calidad” (AEPCC 2018).

El objetivo principal de la colposcopia es detectar la presencia de HSIL/CIN2+ y de cáncer invasor. Para ello, es necesario observar bien todo el epitelio en riesgo, identificar con precisión las anomalías, evaluar su grado de anormalidad y tomar las biopsias apropiadas. El registro colposcópico con una adecuada terminología y el registro de las biopsias tomadas por un colposcopista son indicadores importantes de la gestión de calidad en las clínicas o consultorios de colposcopia (Sellors and Sankaranarayanan, 2003).

El principal objetivo de la terminología colposcopia es obtener la mejor correlación entre los cambios colposcópicos descritos y la lesión histológica. Globalmente, la colposcopia convencional (CC) es una técnica de valoración más o menos subjetiva y operador dependiente, de manera que presenta una pobre correlación interobservador incluso entre evaluadores expertos. Tiene una baja sensibilidad y es una técnica subjetiva que debe ser realizada por personal capacitado (Chase 2009), lo que hace que exista una gran falta de uniformidad en la realización de la colposcopia con gran variabilidad en la experiencia y formación entre los diferentes colposcopistas. Con los nuevos intentos de clasificación colposcopia se pretende mejorar su rendimiento (Bornstein 2012); sin embargo, el diagnóstico colposcópico no consigue tasas altas de precisión, incluso para los cánceres de cuello uterino (Duggan 2012). La precisión de la CC

se ha asociado con la competencia intrínseca de la colposcopia para reconocer y comparar los distintos patrones que los diferentes grados de las lesiones vulvo-cervicales ofrecen. La CC no es un método de diagnóstico en sí mismo, sino que es más bien la mejor manera de realizar una biopsia dirigida. Sin embargo, el diagnóstico histológico definitivo se verá influenciado por la capacidad del colposcopista de identificar el mejor sitio para obtener la o las biopsias dirigidas, debido a que los colposcopistas más expertos suelen adivinar las áreas más relevantes y realizar un menor número de biopsias (Ferris 2011). Esta competencia depende de la formación colposcópica y de la experiencia del colposcopista (Rodríguez-Mías 2013). Otro factor a tener en cuenta es que, la falta de experiencia clínica y la coexistencia de más de un grado y tipo en las lesiones cervicales hacen que aumente el riesgo de errores en la toma de las biopsias durante la colposcopia (Zuchna 2010).

### **9. Sistema dinámico de imágenes espectrales**

Con el fin de mejorar la precisión y la exactitud de los procedimientos colposcópicos, se ha desarrollado un nuevo sistema. Conocido como sistema de imágenes espectrales dinámico (DySIS por DySIS Medical Ltd, Livingston, Reino Unido). Ha demostrado ser más sensible que la CC para detectar lesiones de alto grado y permite una mejor selección de los sitios para la biopsia (Soutter 2009). El DySIS es un colposcopio digital, que se puede utilizar para llevar a cabo CC, pero que también mide los cambios dinámicos de color asociados con lesiones cervicales después de la aplicación de ácido acético (DYSIS 2022).

El colposcopio DYSIS es un dispositivo que se integra fácilmente en la práctica clínica diaria. Recientemente se ha comercializado una nueva versión del mismo, denominada DySIS Ultra (Figura 13).



**Figura 13.** DySIS ® Ultra. DySIS Medical Ltd.

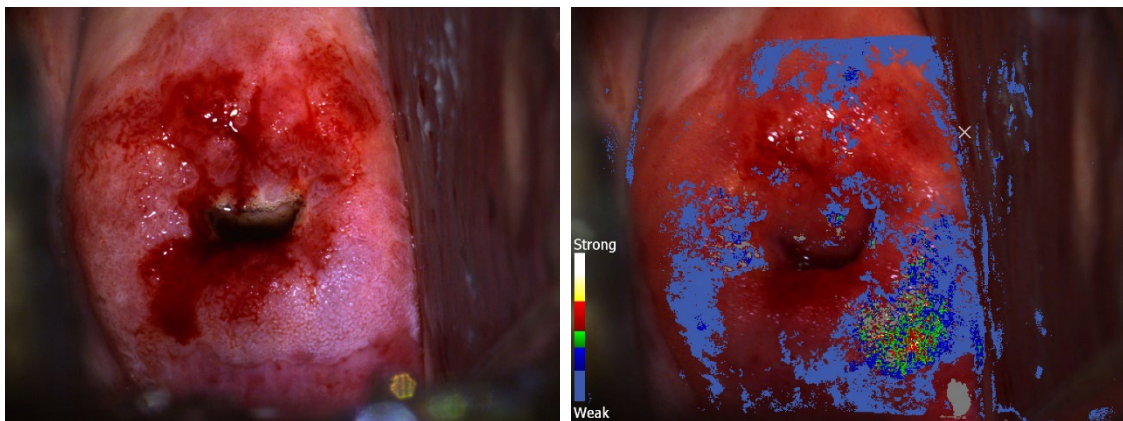
El dispositivo DySIS tiene características como la aplicación automatizada de ácido acético, y la obtención de imágenes y video de alta resolución, así como reproducción de exámenes y la aplicación de una nueva tecnología patentada de mapeo cervical, proporciona una gran ayuda que permite a los profesionales de la salud a detectar lesiones cervicales con mayor claridad (DYSIS 2022). Es un dispositivo que incluye:

- Monitor de pantalla táctil de 15 ”.
- Aplicación automatizada de ácido acético.

- Diseño ergonómico todo en uno.
- Cámara para videos e imágenes de exámenes de alta resolución.
- Filtros de imagen verdes y de alto contraste.
- Ampliación de vista en vivo.
- Marcadores de biopsia digitales.
- Captura de imagen.
- Grabar en video los procedimientos (biopsia o tratamiento).
- Reproducción instantánea de exámenes de colposcopia.
- SMARTtrack™ para comparar los exámenes de colposcopia de las pacientes.
- Base de datos de pacientes para almacenamiento de registros.

Para el procedimiento inicialmente se aplica la solución de ácido acético. En los siguientes 2-3 minutos se lleva a cabo el análisis por el sistema DySIS para completar la adquisición y el análisis de imágenes. Durante el examen, el software incluido en el dispositivo calcula y realiza un análisis dinámico espectral de cada píxel, determinando la medida de la respuesta celular y generando curvas de reflexión, configurando un mapa mediante un código de color que representa, no sólo la localización, sino que también refleja la gravedad de la lesión cervical (Figura 14). Se interpreta el color azul del mapa DySIS como indicativo de tejido normal, verde como lesiones de bajo grado y rojo-amarillo y colores blancos como sugerentes de una lesión de alto grado (HSIL/CIN2+) (Figura 15). Esto permite detectar la mejor opción para biopsias (Louwers 2011; Zaal 2012). Se ha demostrado que si se suman la imagen de la CC y el mapeo DySIS, la sensibilidad para detectar una lesión cervical de alto grado aumenta significativamente (Zaal 2012). Estudios previos con DySIS han mostrado

resultados prometedores (Balas, 2001; Soutter 2009; Louwers 2011). La cuantificación en lugar de la calificación de las características ópticas después de la aplicación de ácido acético puede aumentar la objetividad de la colposcopia y, por lo tanto, mejorar la detección de lesiones de alto grado (Louwers 2011). Otro de los beneficios de este sistema consiste en la informatización de las imágenes y vídeos del procedimiento, lo que permite una mayor documentación para el seguimiento en el manejo conservador, así como una reducción de posibilidad de tratamientos innecesarios. Con estas posibilidades, la colposcopia con DySIS aparece como un procedimiento fácil de realizar, incluso para los profesionales con baja experiencia.



**Figura 14.** Mapa color DySIS.



**Figura 15.** Correlación de colores del mapa DySIS con hallazgos anatomopatológicos.

### 10. Opciones terapéuticas de las lesiones premalignas

Las mujeres con lesiones premalignas deben recibir un tratamiento eficaz. La elección de la mejor opción terapéutica para las pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino persigue erradicar las lesiones y prevenir el desarrollo un carcinoma invasor pero a la vez minimizar los efectos adversos y evitar el sobretratamiento (AEPCC 2014a).

Con su tratamiento se pretende destruir o extraer las áreas del cuello uterino identificadas como premalignas. Los métodos de tratamiento pueden ser por ablación o destrucción (se destruyen tejidos anormales mediante cauterización o criocirugía) y por extirpación o escisión (se extirpan quirúrgicamente tejidos anormales). En el caso de los primeros, no se permite obtener muestras tisulares para un examen histopatológico confirmatorio.

La elección del tipo tratamiento dependerá de lo siguiente:

- Las ventajas y los inconvenientes de cada método.
- La ubicación, el grado y la gravedad de la lesión.
- El costo y los recursos requeridos para proporcionar el tratamiento.

- La capacitación y la experiencia del médico.

### 10.1. Tratamientos escisionales

El objetivo es extirpar la totalidad de la lesión con el objetivo de que pueda ser evaluada histológicamente. Implica la escisión de toda la zona de transformación.

La escisión debe adaptarse al tamaño y características lesionales. Se distinguen 3 tipos de escisión según la presencia de componente endocervical de la lesión. (Bornstein 2012)

- **Escisión tipo 1** (aplicable en casos con zona de transformación tipo 1, en los que el asa diatérmica no debe incluir canal endocervical ni superar los 8 mm de profundidad).
- **Escisión tipo 2** (indicada en zonas de transformación tipo 2, implica reseca una pequeña parte de canal endocervical visible mediante colposcopia).
- **Escisión tipo 3** (indicada en zonas de transformación tipo 3, incluye parte de epitelio endocervical).

Se puede realizar en todos los casos que requieran tratamiento, aunque se debe de realizar de manera obligatoria en casos de colposcopia no satisfactoria, lesión endocervical, glandular, antecedentes de lesiones cervicales o imposibilidad de seguimiento (AEPCC 2014a).

Se han descrito unas tasas de curación semejantes para los diferentes procedimientos escisionales (90-97%) (Martin-Hirsch et al, 2010).

Las tasas de SIL/CIN residual post-tratamiento son semejantes para los diferentes procedimientos escisionales (conización con láser, conización con bisturí y exéresis con asa diatérmica) (Martin-Hirsch 2010).

Las lesiones microinvasivas con frecuencia están infradiagnosticadas en la biopsia dirigida por colposcopia y se confirman en la pieza de escisión (Anderson, 2012). Ante la sospecha de lesión invasora, será necesario realizar biopsias dirigidas que nos permitan confirmar o excluir el diagnóstico de cáncer.

### 10.1.1. Escisión electroquirúrgica con asa diatérmica (LEEP)

La escisión electroquirúrgica con asa es la resección de las áreas anormales del cuello uterino utilizando un asa hecha de un alambre delgado accionado por una unidad electroquirúrgica. El asa corta y coagula al mismo tiempo, después de lo cual se puede utilizar un electrodo de bola para completar la coagulación. Mediante la escisión electroquirúrgica con asa se procura extraer la lesión y toda la zona de transformación. El tejido extirpado se puede enviar al laboratorio de histopatología para su examen, lo que permite evaluar el grado de la lesión. El inconveniente de esta técnica es la dificultad en la valoración histológica de los márgenes de resección por ser una técnica que produce daño térmico.

### 10.1.2. Conización con láser

En general, provoca más artefacto térmico que el asa diatérmica. Actualmente su uso es excepcional.

### 10.1.3. Conización con bisturí frío (CKC)

La CKC es la remoción de una porción cónica del cuello uterino formada por una parte externa (el exocérvix) y una parte interna (el endocérvix). Permite la escisión de lesiones extensas y una óptima valoración de los márgenes de resección. La cantidad de tejido extirpado dependerá del tamaño de la lesión y de la probabilidad de encontrar un cáncer invasor. Se debe reservar para los casos que no se pueden resolver con crioterapia ni con escisión electroquirúrgica

con asa. Se la debe considerar si hay lesiones cervicouterinas glandulares precancerosas o lesiones cancerosas microinvasoras (OMS, 2016).

### **10.2. Tratamientos destructivos**

Permiten la eliminación o destrucción completa de la lesión incluyendo la totalidad de la zona de transformación.

Se pueden realizar en casos seleccionados que requieren tratamiento. Para ello se exigen los siguientes requisitos (AEPCC 2014a; OMS, 2016):

- Colposcopia adecuada, visualizando toda la zona de transformación.
- La lesión no cubre más de las tres cuartas partes del exocérnix.
- Sin evidencia de afectación endocervical (legrado endocervical negativo).
- Sin sospecha de microinvasión o invasión.
- Sin sospecha de neoplasia glandular.
- Resultados concordantes (citología y biopsia).
- Especial indicación en la extensión vaginal de la SIL/CIN (combinado con escisión).

Su principal inconveniente es que después del procedimiento no se dispone de material para el estudio histopatológico. Tampoco permite controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido.

### 10.2.1. Crioterapia

Es una técnica simple, económica y accesible en entornos con bajos recursos. Aunque existen sondas con diferente tamaño y forma es un tratamiento poco selectivo.

Consiste en aplicar un disco metálico extremadamente frío (criosonda) sobre el cuello uterino y congelar las áreas anormales (junto con áreas normales) cubiertas. Se realiza el superenfriamiento de la criosonda utilizando un tanque con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) comprimido o con óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) comprimido (OMS, 2016). Es un procedimiento poco invasivo, aplicable incluso sin anestesia, que no ocasiona sangrado.

Tiene unas tasas de curación de HSIL/CIN3 del 77-93%, consideradas bajas en relación a otras técnicas (Hatch 1981; Ostergard, 1980). Actualmente es una alternativa válida para los casos LSIL/CIN1, o en entornos sanitarios con recursos limitados.

### 10.2.2. Vaporización con láser de CO2

Técnica compleja y cara que requiere mayor aprendizaje. Su uso bajo control colposcópico permite una destrucción selectiva del tejido y un adecuado control de la profundidad del tejido destruido.

Sus tasas de curación de HSIL/CIN3 son del 95-98% (Benedet 1992; Jordan 1985). Técnica de elección en lesiones extensas y con extensión a los fondos vaginales. Permite obtener una excelente restitución anatómica.

### **10.3. Tratamiento sin biopsia previa (See and treat)**

Se plantea como opción de tratamiento excepcional en aquellas pacientes con citología HSIL y cambios grado 2 objetivados en la colposcopia realizada en

unidades especializadas y siempre que exista riesgo de pérdida del seguimiento (AEPCC 2018).

#### **10.4. Histerectomía**

La histerectomía no está indicada como tratamiento primario de la HSIL/CIN2+. Sin embargo, puede justificarse en los casos que requieren un tratamiento escisional y no es posible una conización con cualquier técnica por estenosis vaginal, distorsión anatómica importante o conizaciones previas. También está justificado si coexiste una patología concomitante que indique la realización de la histerectomía (AEPCC 2022).



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## HIPÓTESIS

Debido a que el sistema DySIS integra en un mismo dispositivo la colposcopia convencional y el mapa color que refleja el comportamiento frente al ácido acético de las lesiones cervicales, se plantea la hipótesis de que la exploración realizada con el sistema DySIS, tiene un poder para detectar la lesión cervical superior al de la colposcopia tradicional, siendo más fácil interpretar los resultados colposcópicos.

## OBJETIVOS

### Primario

1. Analizar la tasa de detección de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (HSIL/CIN2+) comparando el sistema DySIS frente a la colposcopia convencional.

### Secundario

1. Analizar si el sistema DySIS mejora la capacidad de detectar los diferentes tipos de SIL/CIN frente a la colposcopia convencional.
  2. Analizar si el sistema DySIS es más útil que la colposcopia convencional en detectar lesiones de alto grado en las mujeres remitidas por alteraciones citológicas ASC-US/LSIL o VPH de alto riesgo
  3. Analizar la capacidad de predicción de evolución de la lesión (progresión, persistencia, recidiva, regresión o curación) del sistema DySIS frente a la colposcopia en mujeres no conizadas.
  4. Analizar riesgo de conización posterior en los primeros doce meses de seguimiento tras estudio colposcópico y colposcópico + Dysis en función del resultado de alto o bajo grado.
-

5. Detectar si existen diferencias en la evolución de las lesiones en pacientes con lesión de alto grado en la anatomía patológica no tratadas y sometidas a seguimiento colposcópico respecto a pacientes con lesión de alto grado tratadas mediante técnica escisional (conización) con márgenes exocervical o endocervical afectados.



# **MATERIALES Y MÉTODOS**

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio clínico observacional retrospectivo comparativo entre la colposcopia con sistema DySIS (C-DSI) y la colposcopia convencional (CC).

Se analizaron para el estudio de una forma consecutiva a todas las mujeres remitidas por resultado del cribado del cáncer de cuello uterino anómalo o patología del tracto genital inferior a las consultas de Patología del Tracto Genital Inferior (PTGI) del Instituto de Salud de la Mujer del Hospital Clínico San Carlos desde enero 2011 hasta Junio 2021 y a las que se les realizó un examen mediante colposcopia y/o sistema DySIS. Para el estudio del seguimiento, se incluyó a las pacientes evaluadas desde enero de 2011 hasta Junio 2020, realizándose un seguimiento de las mismas hasta Julio 2021.

Todas las pacientes fueron examinadas por un único colposcopista, miembro de la Unidad de Ginecología Oncológica y Patología del Tracto Genital Inferior y acreditado por la Asociación Española de patología Cervical y Colposcopia (AEPCC).

### **1. Criterios de inclusión**

Se seleccionaron para el estudio aquellas mujeres que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión:

- Mujeres con resultado de ASC-US o superior en citología cérvico-vaginal con indicación de colposcopia.
- Mujeres con cualquier indicación de colposcopia independientemente del resultado de la citología, como cérvix macroscópicamente patológicos,

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

coitrorragia de repetición, resultado del test de VPH positivo para los genotipos 16/18.

- Mujeres en revisión por haber padecido una neoplasia intraepitelial del tracto genital inferior a las que se les sometió a colposcopia.
- Mujeres con patología vulvar que precisen vulvoscopía.
- Mujeres que hayan firmado el consentimiento informado para el estudio DySIS.

### 2. Criterios de exclusión

- Pacientes sometidas a radioterapia pélvica por cualquier causa.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres que no deseen o no puedan dar su consentimiento informado y/o no cumplan con los requisitos del estudio.
- Antecedente de cáncer de cérvix, vagina o vulva.

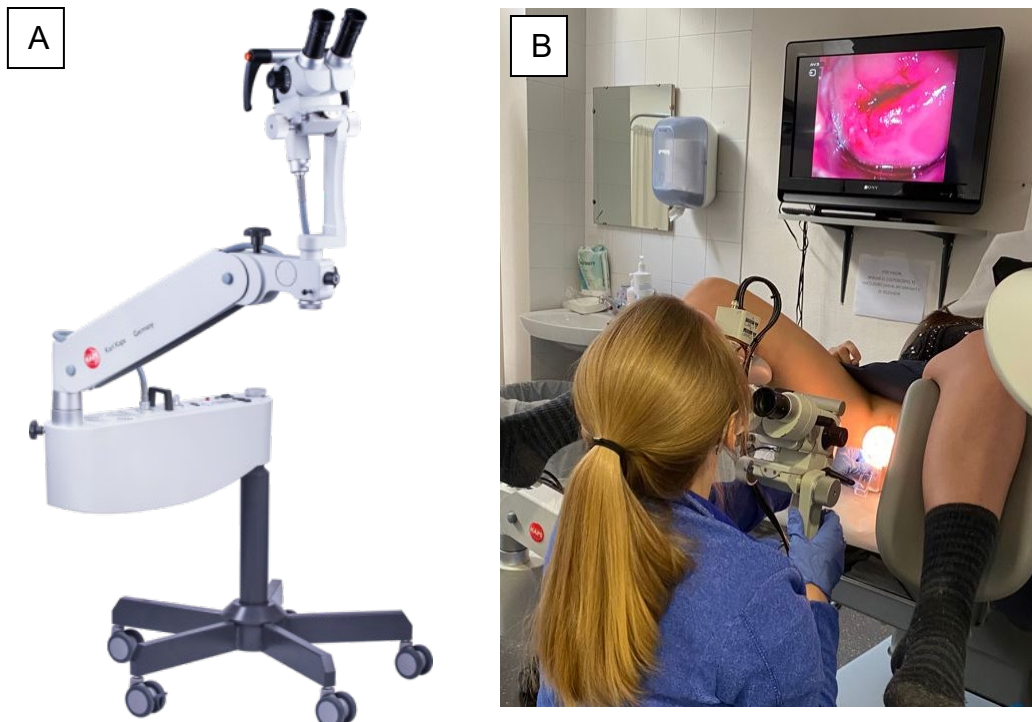
### 3. Determinación del genotipado del VPH

La valoración de las pacientes de este estudio se realizó en base a las guías de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología y la (AEPCC 2014a). La prueba del ADN del VPH se utilizó fue CLART® HPV2 que puede detectar y genotipar 35 tipos diferentes de VPH mediante PCR multiplex. Además de los genotipos 16 y 18, los 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 genotipos se consideraron como de alto riesgo.

#### 4. Técnica de la colposcopia

##### 4.1. Colposcopia convencional

Para la realización de la colposcopia convencional se utilizó el colposcopio Karl Kaps ® D-35614 Asslar, Alemania (Figura 16). Se realiza inicialmente una visualización con luz blanca y bajo aumento (x4) de la anatomía cervical y vaginal. Previamente a la aplicación del acético se examinó el patrón vascular con filtro verde. Posteriormente se aplicó el ácido acético al 3-5% y se identificaron los hallazgos colposcópicos a nivel cervical, endocervical y fondos de saco vaginales. Se aplicó solución de lugol si se consideró oportuno. Las lesiones identificadas por el colposcopista fueron clasificadas en función de la clasificación de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia en 2011 (Bornstein et al., 2012). Se consideraron cambios menores o hallazgos anormales grado 1 el epitelio acetoblanco delgado, borde irregular y el mosaico o punteado fino. Se consideraron como cambios mayores o hallazgos anormales grado 2 el epitelio acetoblanco denso, la aparición rápida de epitelio acetoblanco, la presencia de orificios glandulares abiertos con bordes engrosados, el mosaico o puntillado grueso, los bordes delimitados así como los signos del límite del borde interno y el de la cresta o sobreelevado. Para la recogida de resultados, se consideró como variable resultado de colposcopia G1 en caso de que el estudio colposcópico fuera normal o hubiera presencia de hallazgos anormales de grado 1, en contraposición a un resultado de G2 si los hallazgos anormales eran clasificados como grado 2.



**Figura 16.** A: Colposcopio Karl Kaps ® D-35614. Asslar. B: Realización de coloscopia en consulta.

#### 4.2. Sistema DySIS

Las características técnicas básicas del colposcopio DySIS (DySIS™ v2.1, Forth Photonics Ltd, Livingston, Reino Unido) utilizado en este estudio son: cámara de video digital resolución 1024x768 píxeles; iluminación LED blanca brillante; campo de visión (aproximadamente) 25x35 mm; 10x a 27x aumentos; imágenes polarizadas sin reflejos; filtro digital verde y azul. Además, el dispositivo permite el medir y mapear la dinámica (tiempo de aumento, intensidad y persistencia) del efecto de acetoblanqueamiento, para cada punto del cuello uterino (Figura 17). El modelado de las curvas dinámicas medidas por el colposcopio DySIS proporciona un análisis por punto del efecto acetoblanqueamiento (Louwers et al., 2011).

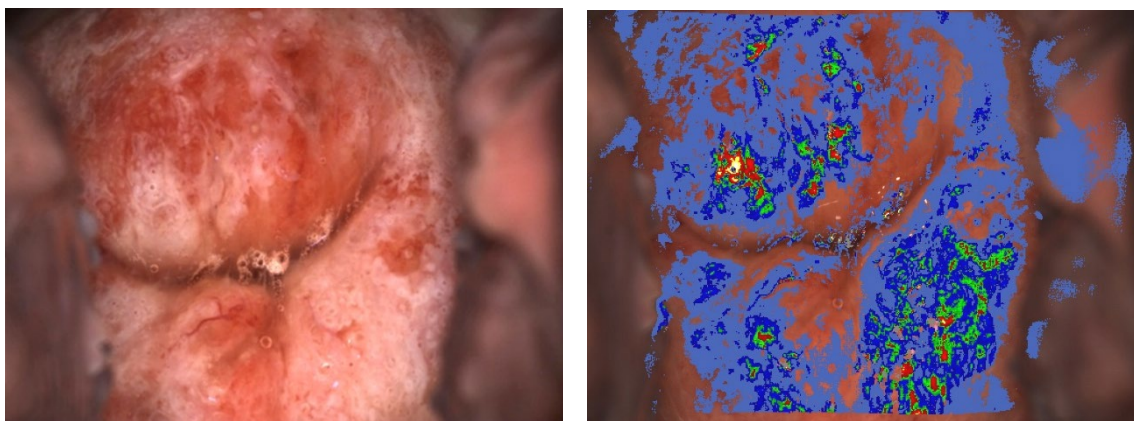


**Figura 17.** Colposcopio DySIS™ v2.1.

Se realizó el examen colposcópico utilizando ácido acético al 3%. Durante los 2-3 minutos que toma el análisis del DySIS para completar la adquisición y el análisis de imágenes, se realizó la CC. Durante este tiempo, las lesiones cervicales fueron identificadas y clasificadas por el colposcopista, que se comprometió con la impresión y la ubicación de las lesiones para decidir el sitio de biopsia. Se utilizó la clasificación terminológica establecida por la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia en 2011 (Bornstein et al., 2012) para clasificar los resultados de CC. Al final del examen, la información del DySIS se presenta de forma concisa en forma de un mapa codificado por colores, que puede superponerse a la imagen en color del tejido, para ayudar a identificar la ubicación y la gravedad de las lesiones cervicales.

Al final del proceso de DySIS y antes de finalizar la decisión de toma o no de biopsia y la selección del sitio de biopsia, el mapa DySIS codificado por colores correspondiente fue evaluado (Figura 18). Se interpretó el color azul del mapa

DySIS como indicativo de tejido normal, verde como lesiones de bajo grado y rojo, amarillo y colores blancos como sugerentes de una lesión de alto grado (HSIL/CIN2+). Para la recogida de resultados, se consideraron las variables G1 en caso de hallazgos sugerentes de normalidad o lesión de bajo grado LSIL/CIN1 (azul o verde en el mapa DySIS) y G2 como presencia de hallazgos anormales sugerentes de lesión de alto grado o HSIL/CIN2+ (rojo, amarillo y blanco).



**Figura 18.** Mapa codificado por colores del sistema DySIS.

Posteriormente, el test de Schiller se utilizó a criterio del colposcopista en los casos en los que se consideró clínicamente necesario. En el caso de que el resultado del estudio DySIS no se correlacionara con el resultado de la CC en la combinación de ambas técnicas (C-DSI), se consideró el resultado de la prueba con mayor grado.

La correlación de los hallazgos en ambas técnicas y las variables consideradas se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Hallazgos en la CC y en el sistema Dysis y aplicación de nomenclatura.

Colposcopia Convencional	Sistema Dysis	Variable	Información clínica
Normalidad	Azul	G1	Probable normalidad o LSIL/CIN1
Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular. Mosaico fino. Puntillado fino.	Azul/Verde	G1	
Epitelio acetoblanco denso. Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados. Mosaico o puntillado grueso. Bordes delimitados. Signo del límite del borde interno. Signo de la cresta o sobreelevado.	Rojo, amarillo y blanco	G2	HSIL/CIN2+

### 5. Técnica de la biopsia cervical

Se realizó una biopsia cervical mediante pinzas de sacabocados cuando cualquier lesión cervical fue detectada por CC o mediante el mapa de colores DySIS (cuando se identificaron los colores verde, rojo, amarillo o blanco). Cuando CC y DySIS indicaron diferentes zonas de biopsia, se tomó una biopsia de ambos lugares. Se realizó un cepillado o legrado endocervical cuando la zona de transformación era de tipo 3 (unión escamoso-cilíndrica no completamente visible o límite superior de la lesión no visible).

Las muestras anatomopatológicas se evaluaron por patólogos expertos en patología ginecológica en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro y dentro de la práctica clínica habitual.

### 6. Conización - LEEP

Se realizó LEEP en los casos de HSIL/CIN2+ diagnosticados mediante biopsia y en los casos de LSIL/CIN1 confirmada por biopsia que fue persistente durante más de 2 años. En caso de lesiones pequeñas, localizadas en menos de un cuadrante, completamente visibles, sin afectación endocervical y en pacientes menos de 25-30 años, se individualizó la posibilidad de seguimiento sin tratamiento escisional.

En caso de conización, cuando una biopsia cervical tenía un grado más alto que la muestra de conización, el grado más alto fue considerado como el resultado patológico final para nuestro análisis.

En caso de no identificarse lesión colposcópica bien por CC o bien por el mapa DySIS, y la alteración citológica fue menor que LSIL, no se realizó biopsia cervical y la paciente fue manejada con seguimiento.

### 7. Variables del estudio

- De resultado
  - Primaria: La variable de resultado primaria será el resultado de la anatomía patológica definitiva entendida como la anatomía patológica de mayor grado entre la pieza de biopsia y de conización si la hubiera.
  - Secundaria: Las variables de resultado secundarias serán los resultados de la colposcopia convencional y de la colposcopia convencional en su combinación con la técnica DySIS definidos

anteriormente en la tabla 2. Se consideran dos posibles resultados de ambas técnicas:

- G1 es considerado como normalidad o cambios grado 1 en la CC o lesión sugerente de bajo grado en el DySIS.
  - G2 es considerado como cambios grado 2 en CC o lesión sugerente de alto grado en el DySIS.
- De interés o independientes:
    - Características demográficas y personales de la paciente.
    - Lesiones vulvares y vaginales.
    - Presencia de ADN-VPH.
    - Conización durante el seguimiento.
    - Evolución de las lesiones (progresión, recidiva, persistencia, regresión o curación).

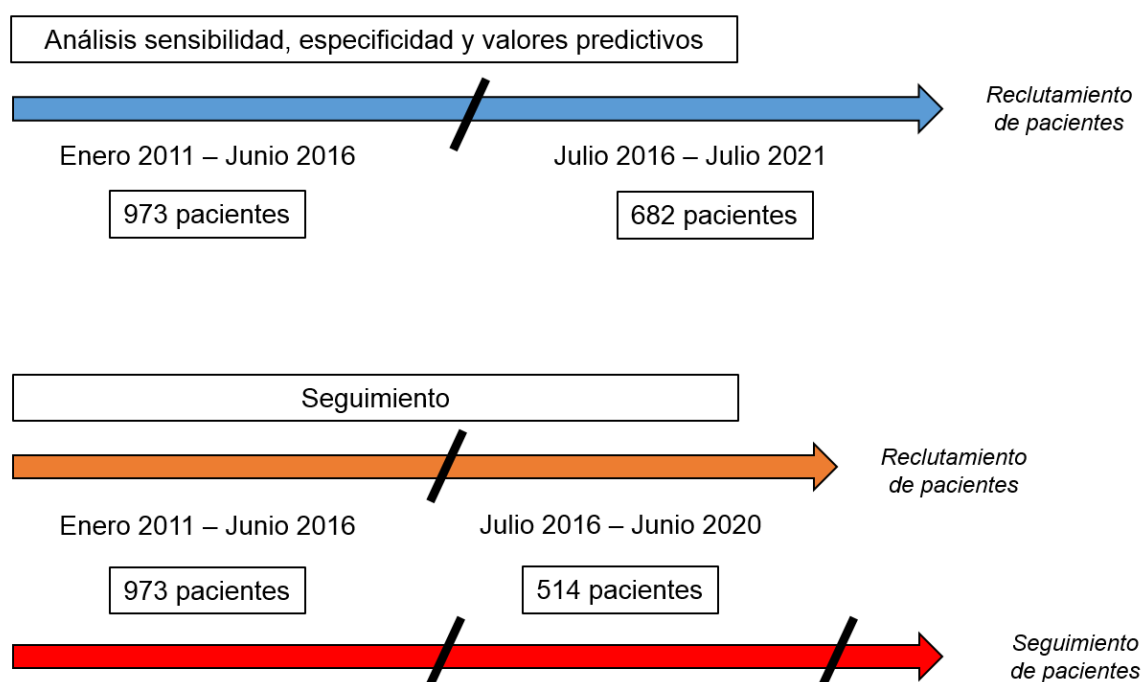
## **8. Estimación del tamaño muestral**

Teniendo en cuenta que los datos publicados en un estudio preliminar del mismo centro (Coronado 2016) reflejan que la sensibilidad para detectar una lesión cervical es un 15% más alta con DySIS (88%) que con CC (73%), con una razón de controles por caso de 1 a 1, y un intervalo de confianza al 95%, una potencia del 99% para detectar un cambio significativo en la sensibilidad y un error alfa del 5%, y utilizando la corrección de Yates, se necesitan 266 en cada grupo. Considerando un porcentaje de pérdidas del 10%, el tamaño muestral final de

cada grupo debería ser 293 mujeres, con una N total del estudio de 586 pacientes.

### 9. Reclutamiento de pacientes

Se incluyeron en el análisis un total de 1655 pacientes (Figura 19). En la cohorte analizada mediante colposcopia en combinación con técnica DySIS se incluyeron 973 pacientes (Grupo C-DSI). El resto (682 pacientes) fueron estudiadas mediante colposcopia convencional (Grupo CC). Para el estudio de seguimiento se incluyó un total de 1487 pacientes, de las cuales 973 fueron estudiadas mediante colposcopia + DySIS, mientras que el resto (514) fueron estudiadas mediante colposcopia convencional. Las pacientes del Grupo C-DSI fueron remitidas a consulta de Patología del Tracto Genital Inferior desde Enero de 2011 hasta Junio de 2016. La cohorte del Grupo CC fue analizada desde entonces hasta el fin del estudio.



**Figura 19.** Diagrama de las cohortes seleccionadas y analizadas.

## 10. Análisis de seguimiento

Se realizó un seguimiento de las pacientes desde el contacto inicial hasta Julio 2021, recogiendo las sucesivas evaluaciones (a los 6, 12, 24, 36 meses y el último contacto). En las visitas de seguimiento se recogieron los resultados de la citología, del genotipado del VPH, los hallazgos colposcópicos, así como los hallazgos anatomopatológicos en el caso de biopsia dirigida. En función de los hallazgos se clasificó a las pacientes de la siguiente manera:

- Curación: Citología negativa ± VPH negativo tras dos citologías realizadas durante 1 año. Se considerará el estatus de curación desde la fecha de la primera citología negativa.
- Regresión: Aparición de una lesión de menor grado en el seguimiento de una paciente sin cumplirse criterios de curación. Se considerará fecha de regresión como la fecha en la que se presenta la citología de menor grado.
- Persistencia: Aparición de citología/biopsia con el mismo grado de alteración que la previa. Se considerará como fecha de persistencia la última fecha con citología alterada.
- Progresión: Aparición de una lesión de alto grado en el seguimiento de una lesión de bajo grado o de aparición de un carcinoma en el seguimiento de una lesión de alto grado.
- Recidiva: Reaparición de una lesión de SIL/CIN tras considerar curación o regresión.

**11. Análisis estadístico**

Los análisis fueron realizados utilizando IBM SPSS Statistic version 20 (Chicago, IL, USA) y Epidat 3.1 (Galicia, Spain).

En el análisis descriptivo de los datos, las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, las variables discretas fueron expresadas con su distribución de frecuencias. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Se recogieron diferentes características poblacionales de las pacientes en relación con sus antecedentes genésicos, antecedentes de conización, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, relaciones sexuales anales, hábito tabáquico, vacunación de VPH, estatus menopáusico, método anticonceptivo utilizado o presencia de inmunosupresión (VIH u otros).

Para el análisis de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las técnicas del estudio se utilizó la correlación del resultado de las mismas con la detección de lesiones de alto grado, bien de forma global (HSIL/CIN2+) así como detección de HSIL/CIN3-cancer (HSIL/CIN3+).

Se consideró como VPH-AR los siguientes genotipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. El resto fueron considerados como genotipos de bajo riesgo (VPH-BR).

En los casos de las pacientes que se sometieron a una conización se incluyeron los resultados de la anatomía patológica así como la presencia de afectación de márgenes (exocervical o endocervical). Se estimaron los ratios de supervivencia libre de los eventos de progresión, recidiva, persistencia, regresión y curación a través del método de Kaplan-Meier. Se calcularon los Hazard ratios con sus

IC95% mediante el modelo de regresión de Cox para estudiar la asociación entre esta supervivencia y las variables de interés.

Se recogieron los datos relativos a los tratamientos escisionales realizados durante el seguimiento de las pacientes. Se consideró la fecha de realización del tratamiento, la anatomía patológica de la pieza histológica así como la afectación de márgenes (endocervical y exocervical).



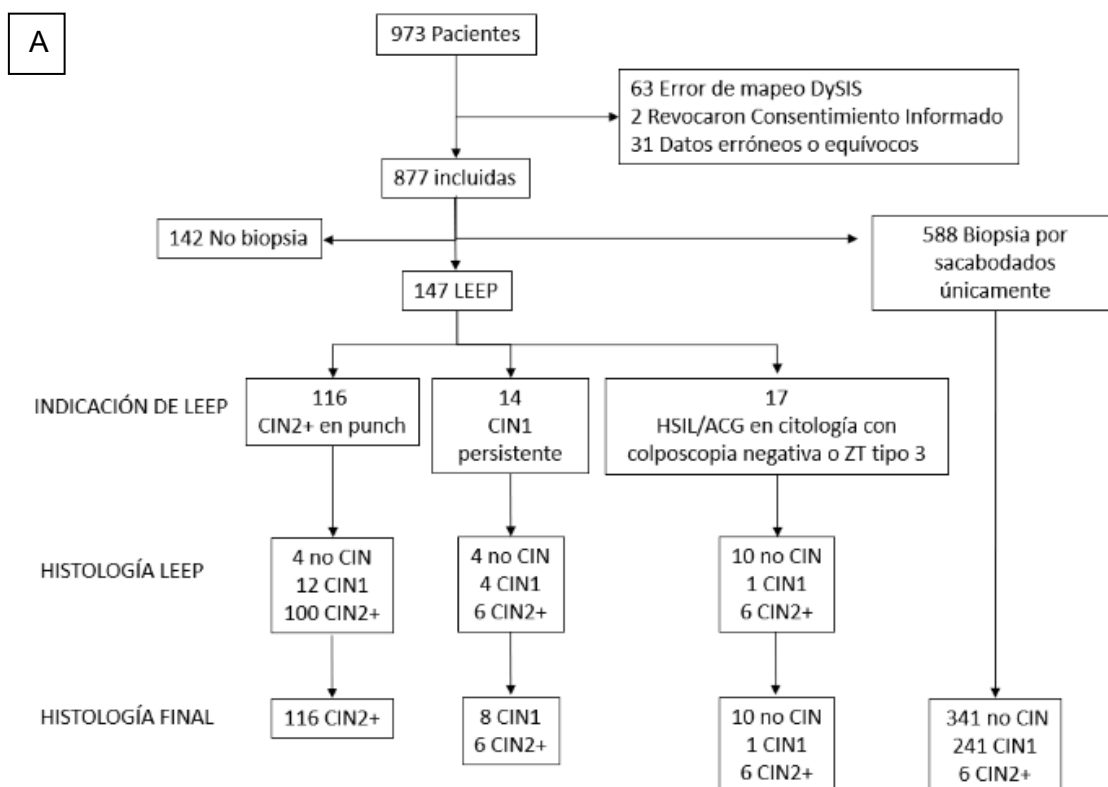
# RESULTADOS

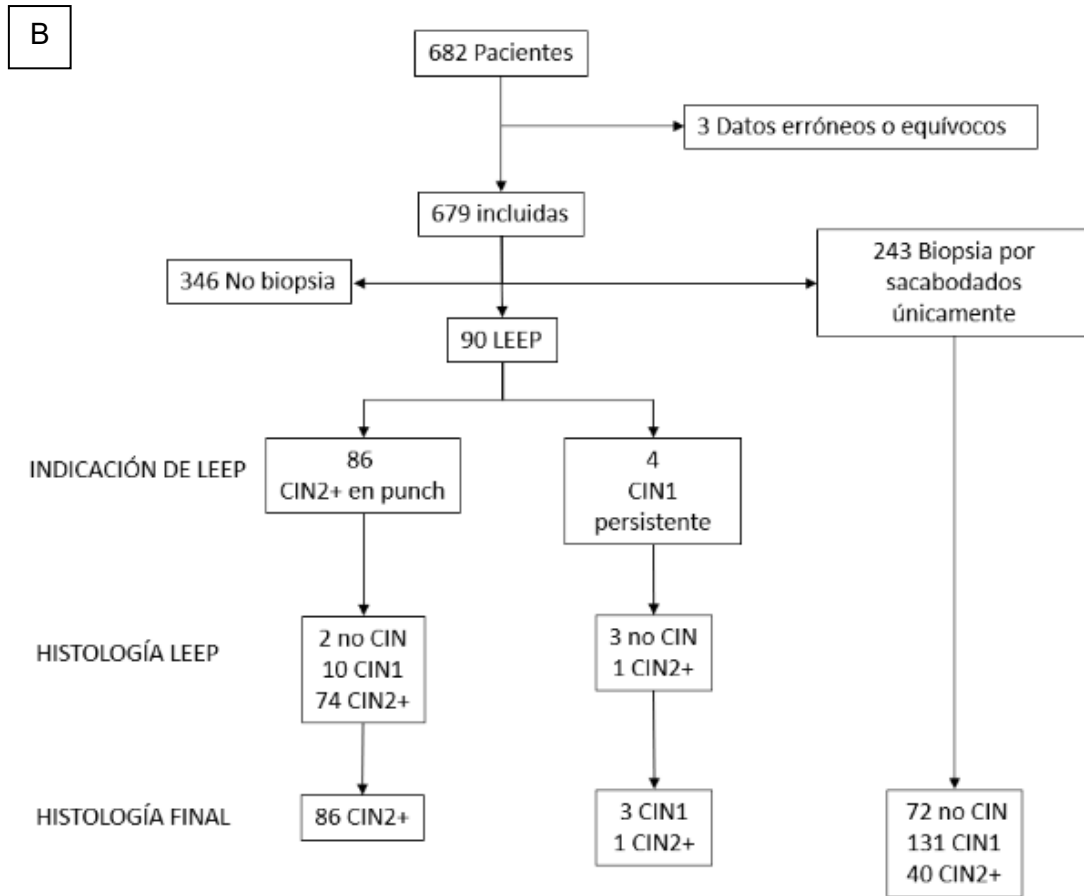
## RESULTADOS

### 1. Descripción de las cohortes

Se incluyeron en el análisis un total de 1655 pacientes (Figura 19); 973 pacientes en el grupo C-DSI y 682 pacientes en el grupo CC. Para el estudio de seguimiento se incluyó un total de 1487 pacientes, (973 en el grupo C-DSI y 514 en CC). La mediana de seguimiento del Grupo C-DSI es de 43 meses, con una mediana de seguimiento de 12 meses en el Grupo CC.

En la Figura 20 se muestra el diagrama de flujo de las pacientes de las diferentes cohortes. Sus principales características se recogen en la Tabla 3.





**Figura 20.** Diagrama de flujo de las cohortes. A: Grupo C-DSI. B: Grupo CC.

**Tabla 3.** Características principales de las cohortes.

<b>Variables</b>	<b>GRUPO C-DSI</b> Frecuencia (%) / Media (DE)	<b>GRUPO CC</b> Frecuencia (%) / Media (DE)
<b>Edad</b>	35.2 (10.8)	35.7 (11.1)
<b>Edad a la primera relación sexual</b>	18.0 (3.0)	18.7 (9.6)
<b>Sexo anal</b>	223 (25.5%)	150 (22.1%)
<b>Nº de parejas sexuales</b>	7.7 (9.1)	6.6 (6.6)
<b>Fumadoras</b>	197 (20.2%)	154 (22.7%)
<b>Menopausia</b>		
<b>Citología</b>		
Normal / ASC-US / LSIL	762 (83.4%)	566 (88.0%)
ASC-H / ACG / HSIL / Cáncer	149 (16.4%)	77 (12.0%)
<b>Resultado de la CC</b>		
Normal/Metaplasia	359 (36.9%)	284 (41.8%)
Cambios anormales de grado 1	477 (49%)	306 (45.1%)
Cambios anormales de grado 2	130 (13.4%)	84 (12.4%)
Cáncer	7 (0.7%)	5 (0.7%)
<b>VPH</b>		
Genotipo 16/18	137 (14.1%)	113 (16.6%)
VPH de alto riesgo no 16/18	199 (20.5%)	141 (20.8%)
VPH de bajo riesgo	88 (9%)	73 (10.8%)
Negativo	178 (18.3%)	70 (10.3%)
No determinado	371 (38.1%)	282 (41.5%)
<b>Vacunación</b>	165 (17.9%)	148 (21.8%)
<b>Inmunosupresión</b>		
VIH+	17 (1.8%)	1 (0.2%)
Otros	25 (2.6%)	19 (2.9%)
<b>Pacientes que requirieron conización</b>	162 (16.6%)	75 (10.9%)
Normal / Bajo grado	52 (5.3%)	35 (5.1%)
Alto grado	110 (11.3%)	40 (5.8%)

Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes (%) o medias y desviación estándar (DE). CC: Colposcopia convencional. C-DSI: CC asistida por sistema DSI. ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance. LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesions. ASC-H: Atypical squamous cells, sin poder excluir HSIL. ACG: Atypical glandular cells. HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesions. VPH: Virus del papiloma humano. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

En el estudio de homogeneidad de ambos grupos no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas de la tabla 3.

## RESULTADOS

---

En histología final del Grupo C-DSI, se encontró cérvix normal o metaplásico en 351 mujeres (40.0%), L-SIL/CIN1 en 250 (28.5%) y H-SIL/CIN2+ en 134 (15.2%). En 142 casos, no se realizó biopsia ni procedimiento LEEP. En el Grupo CC se encontró cérvix normal o metaplásico en 72 mujeres (10.3%) en la histología final, L-SIL/CIN1 en 134 (19.7%) y H-SIL/CIN2+ en 127 (18.7%). En 346 casos, no se realizó biopsia ni tratamiento escisional.

Se encontró VPH genotipo 16/18 en 137 pacientes (14.1%) y VPH-AR (no 16 o 18) en 199 (20.5%) del Grupo C-DSI, y en 113 (16.6%) y 141 (20.8%) respectivamente en el Grupo CC. En 6 casos del Grupo C-DSI (0.6%), la histología final fue HSIL/CIN2+ y la biopsia por punch anterior fue metaplasia inmadura o LSIL/CIN1, mientras que dicho acontecimiento ocurrió en 1 caso del Grupo CC.

### **2. Sensibilidades, especificidades y valores predictivos de las técnicas**

En la tabla 4 se recogen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y Likelihood ratio positivo (LHR+) y negativo (LHR-) para la detección de lesiones HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ con ambos tipos de técnicas.

**Tabla 4.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional.

HSIL/CIN2+						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=877)	76.8 (69.4-84.2)	82.59 (79.8-85.4)	46.0 (39.3- 52.5)	94.9 (93.1-96.7)	4.4 (3.7-5.3)	0.28 (0.2- 0.4)
CC (N=679)	54.2 (43.7- 64.7)	94.0 (91.7-96.3)	65.8 (54.7-76.9)	90.6 (87.9-93.4)	9.1 (6.0-13.7)	0.5 (0.4-0.6)
HSIL/CIN3+						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=877)	86.8 (78.9-94.6)	79.4 (76.5-82.3)	31.2 (25.0-37.4)	98.2 (97.1-99.4)	4.2 (3.6-5.0)	0.2 (0.1-0.3)
CC (N=679)	72.2 (59.4-85.1)	91.9 (89.4-94.4)	49.3 (37.7-61.0)	96.8 (95.1-98.5)	8.9 (6.3-12.5)	0.3 (0.2-0.5)

Se objetiva una mayor sensibilidad con un consecuente incremento del VPN en el grupo C-DSI (Sensibilidad en el grupo de C-DSI del 76.8 y 86.7 en HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ respectivamente, en comparación con una sensibilidad del 54.2 y 72.2 en el grupo CC para HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ respectivamente). En ambos grupos se observa además, un incremento de sensibilidad para la detección de HSIL/CIN3+ respecto a la detección de HSIL/CIN2+, siendo este incremento mayor en el grupo de CC. La potencia estadística de estos resultados es de un 100% con un IC95% y un error alfa del 5% en ambos casos.

En el grupo de C-DSI el % de conización es de 47.6% en el grupo de cambios G2 (N=110) y de 8.3% en el grupo de cambios G1 (N=52). En el grupo de CC estos porcentajes son 60.6% (N=40) y 10.5% (N=35), respectivamente.

Se realiza un análisis secundario de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ de ambos tipos de técnicas en función del resultado citológico previo por el que es remitida la

## RESULTADOS

---

paciente (Tabla 5). En el grupo de C-DSI, la tasa de HSIL/CIN2+ en si la citología era normal era del 4.1% (N=3), en ASC-US/LSIL del 6.1% (N=39) y del 69.1% (N=96) en ASC-H/HSIL/ACG/Cáncer. En el grupo de CC, la tasa de HSIL/CIN2+ fue del 7% (N=15), 13.9% (N=39) y 64.7% (N=44) en función de si la citología era normal, ASC-US/LSIL o ASC-H/HSIL/ACG/Cáncer respectivamente. La potencia estadística de estos resultados es de un 100% con un IC95% y un error alfa del 5% en los grupos de citología negativa o ASC-US/LSIL, mientras que es del 3,7% en el caso de citología de ASC-H, HSIL, ACG o cáncer.

**Tabla 5.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional en función del resultado citológico previo.

Citología negativa						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=74)	66.7 (0.0-100.0)	85.9 (77.1-94.7)	16.7 (0.0-41.9)	98.4 (94.5-100.0)	10.3 (1.0-105.1)	0.9 (0.7-1.1)
CC (N=214)	21.4 (0.0-46.5)	97.9 (95.6-100.0)	42.9 (0.0-86.7)	94.4 (91.0- 97.9)	10.2 (2.5-41.3)	0.8 (0.6-11.1)
ASC-US / LSIL						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=640)	61.5 (45.0-78.1)	82.8 (79.8-86.0)	18.9 (11.7-26.1)	97.1 (95.5-98.6)	3.6 (2.7-4.9)	0.4 (0.3-0.7)
CC (N=274)	33.3 (17.3-49.4)	93.6 (90.3-97.0)	46.4 (26.2-67.0)	89.4 (85.4-93.5)	5.22 (2.7-10.1)	0.7 (0.6-0.9)
ASC-H / HSIL / ACG / Cáncer						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=139)	83.3 (75.4-91.3)	72.1 (57.5-86.7)	87.0 (79.5-94.4)	66.0 (51.4-80.6)	3.0 (1.8-4.9)	0.2 (0.1-0.4)
CC (N=68)	83.7 (71.5-95.9)	66.7 (45.7-87.6)	81.8 (69.3-94.4)	69.6 (48.6-90.6)	2.5 (1.4-4.5)	0.2 (0.1-0.5)

Se analiza la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ en función de la presencia o no de VPH y en función del genotipo de VPH presente. Los resultados se resumen en la tabla 6.

## RESULTADOS

**Tabla 6.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional en función del VPH.

VPH negativo o BR						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=247)	70.0 (36.6-100.0)	86.1 (81.5-90.7)	17.5 (4.5-30.5)	98.6 (96.7-100.0)	5.0. (3.0-8.4)	0.4 (0.1-0.9)
CC (N=113)	N/A	95.2	N/A	95.2	N/A	N/A
VPH 16 / 18						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=117)	73.5 (57.2-89.8)	78.3 (68.8-87.8)	58.14 (42.2-74.1)	87.84 (79.7-96.0)	3.39 (2.2-5.4)	0.34 (0.2-0.6)
CC (N=31)	56.67 (37.3-76.1)	94.12 (87.8-100.0)	81.0 (61.8-100.0)	83.1 (74.1-92.1)	9.6 (3.5-26.2)	0.5 (0.3-0.7)
VPH AR						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=176)	68.8 (42.9-94.6)	81.3 (74.9-87.6)	26.8 (12.1-41.6)	96.3 (92.7-99.9)	3.7 (2.3-5.8)	0.4 (0.2-0.8)
CC (N=122)	6.3 (0.0-21.2)	93.4 (88.2-98.6)	12.5 (0.0-41.7)	86.8 (80.2-93.5)	1.0 (0.1-7.2)	1.0 (0.88-1.2)

VPH AR: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 / VPH BR: Resto

En el caso de la CC en VPH negativo o BR no se puede realizar el análisis descriptivo por falta de N en el grupo de pacientes con colposcopia G2 con biopsia de HSIL/CIN2+.

La potencia estadística de estos resultados es de un 19.7% con un IC95% y un error alfa del 5% en pacientes con VPH 16/18 y del 100% en casos de VPH AR.

Se realiza un subanálisis en pacientes con antecedentes personales de conización, cuyos resultados se muestran en la tabla 7. No obstante, dichos resultados se deben de interpretar con cautela debido a la reducida N de los grupos.

**Tabla 7.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional en pacientes con antecedentes personales de conización.

HSIL/CIN2+						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=25)	N/A	84.0	N/A	100.0	N/A	N/A
CC (N=47)	66.7 (0.0-100.0)	97.7 (92.2-100.0)	66.7 (0.0-100.0)	97.7 (92.2-100.0)	29.3 (3.6-238.7)	0.3 (0.1-1.7)
HSIL/CIN3+						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
C-DSI (N=25)	N/A	84.0	N/A	100.0	N/A	N/A
CC (N=47)	100.0 (75.0-100.0)	97.8 (92.4-100.0)	66.7 (0.0-100.0)	100.0 (98.9-100.0)	45.0 (6.5-312.5)	N/A

N/A: No aplica

De forma paralela, se plantea el análisis de la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos y Likelihood ratios para la detección de alteraciones histopatológicas de alto grado en el caso de estudio en vagina y vulva. Por ello se intentó comparar los resultados de la vulvosocopia/vaginosocopia convencional (VC) frente a la combinación con el sistema DySIS (VC-D). No obstante, debido a la escasa N de ambos grupos (vagina=35 y vulva=12) los resultados referentes a vagina se deberán interpretar con cautela (tabla 8), mientras que se desestima el cálculo respecto a vulva.

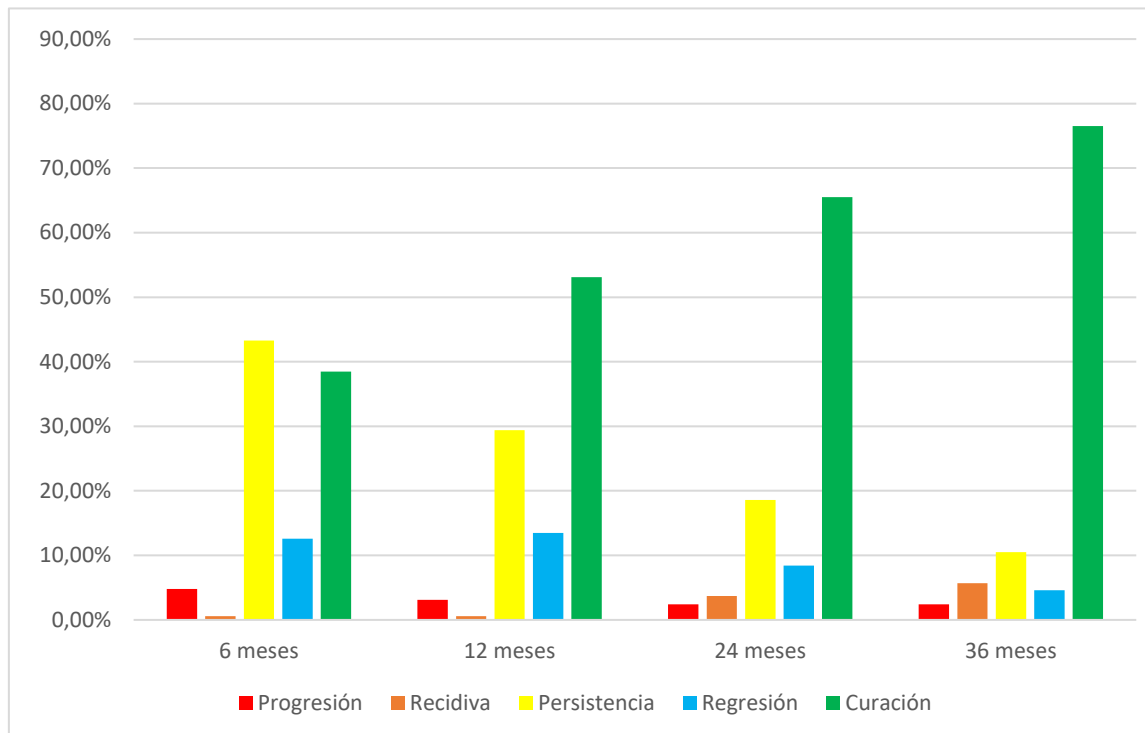
## RESULTADOS

**Tabla 8.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de VaIN2+ en vaginoscopia en combinación con DySIS frente a vaginoscopia convencional.

VaIN2+						
	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LHR+	LHR-
VC-D (N=23)	80.00(34.94- 100.00)	61.11(35.81- 86.41)	36.36(3.39- 69.34)	91.67(71.86- 100.00)	2.06(1.00- 4.25)	0.33(0.05- 1.96)
VC (N=12)	N/A	100	N/A	N/A	N/A	N/A

### 3. Estudio de seguimiento

Se analiza el estatus de progresión, recidiva, persistencia, regresión y curación en función del tiempo. En la figura 21 se muestran las frecuencias de los diferentes estatus que acontecen en función del tiempo desde la colposcopia. El número total de pacientes evaluadas en cada uno de los periodos de tiempo es; 462 pacientes a los 6 meses, 646 a los 12 meses, 510 a los 24 meses y 371 a los 36 meses.



**Figura 21.** Diagrama de barras de número de casos de cada estatus en función del tiempo.

La distribución de las cohortes en función del resultado inicial de la prueba diagnóstica se resume en la tabla 9.

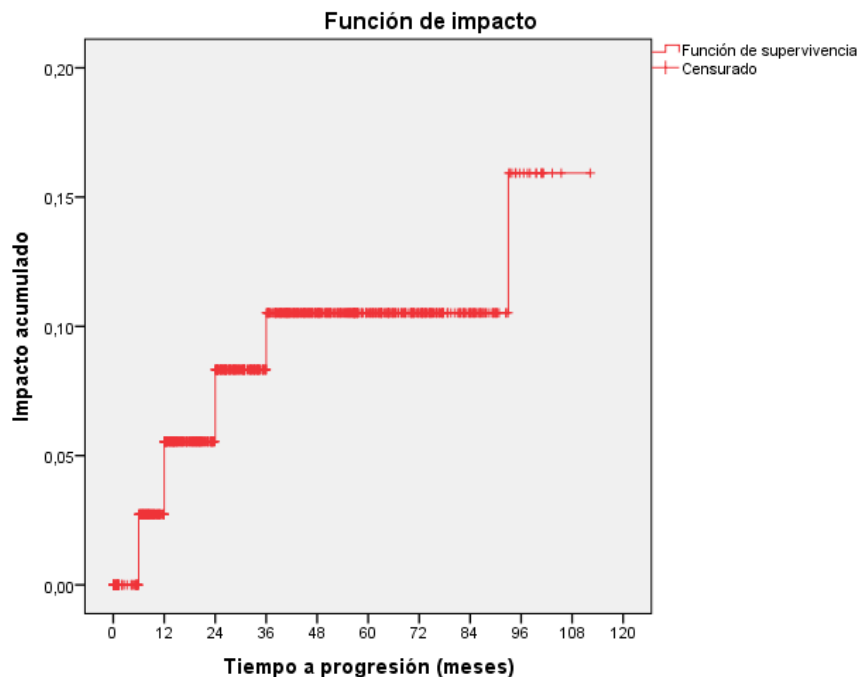
**Tabla 9.** Distribución de las cohortes en función del resultado inicial de la prueba diagnóstica.

	Total	C-DSI G1	C-DSI G2	CC G1	CC G2
6 meses	462	281	70	98	11
12 meses	646	379	84	163	17
24 meses	510	326	80	95	8
36 meses	371	276	60	33	2

### 3.1. Progresión

Se analiza la presencia o no de progresión en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 63 casos de progresión.

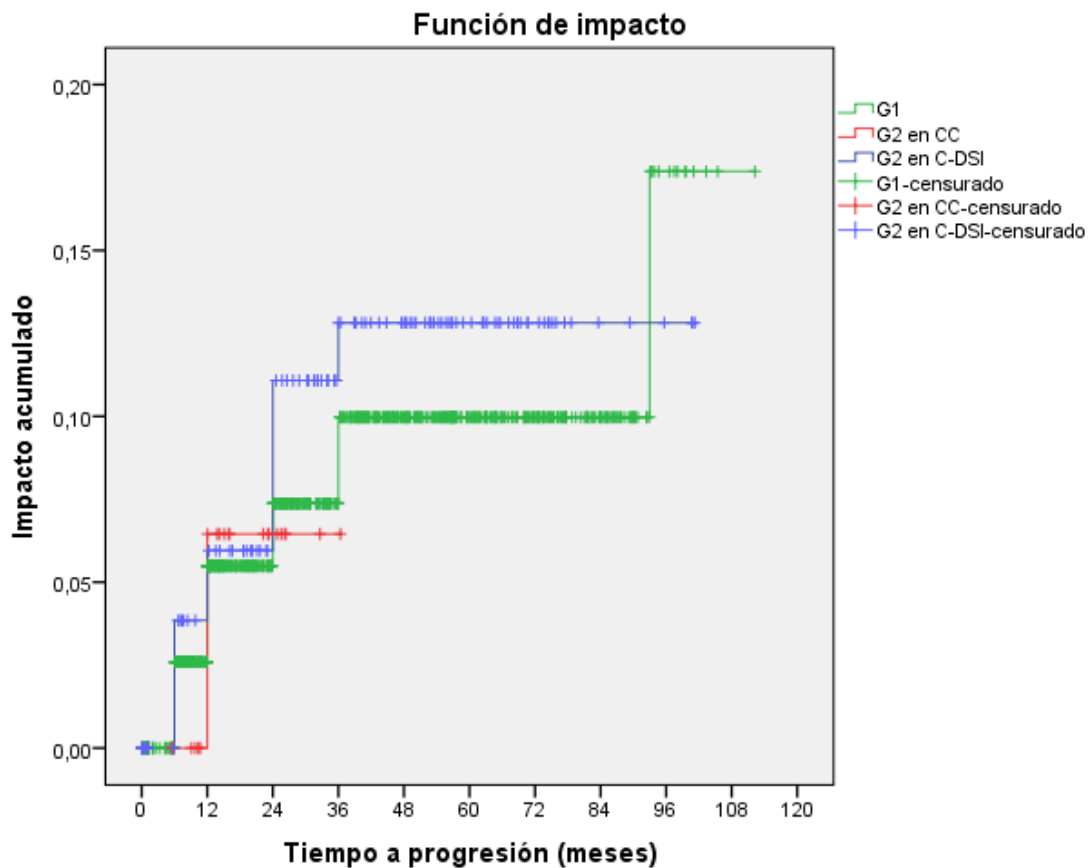
En la figura 22 se muestra la función de impacto del tiempo a progresión de la muestra total.



**Figura 22.** Función de impacto del tiempo a progresión.

## RESULTADOS

A su vez, se analiza el tiempo a progresión en función de los resultados de las pruebas C-DSI y CC, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. La función de impacto del tiempo a progresión se muestra en la figura 23. Por otro lado, en la tabla 10 se recogen los resultados referentes a la supervivencia libre de progresión global y de las cohortes de C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 23.** Función de impacto del tiempo a progresión en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 10.** Supervivencia libre de progresión a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	97.3	97.4	100.0	96.2
12 meses	94.6	94.7	93.8	94.2
24 meses	92.0	92.9	93.8	89.5
36 meses	90.0	90.5	93.8	88.0

Para determinar la asociación de la supervivencia libre de progresión en función de las diferentes técnicas diagnósticas se realiza un análisis de regresión de Cox. Los resultados se muestran en la tabla 11, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

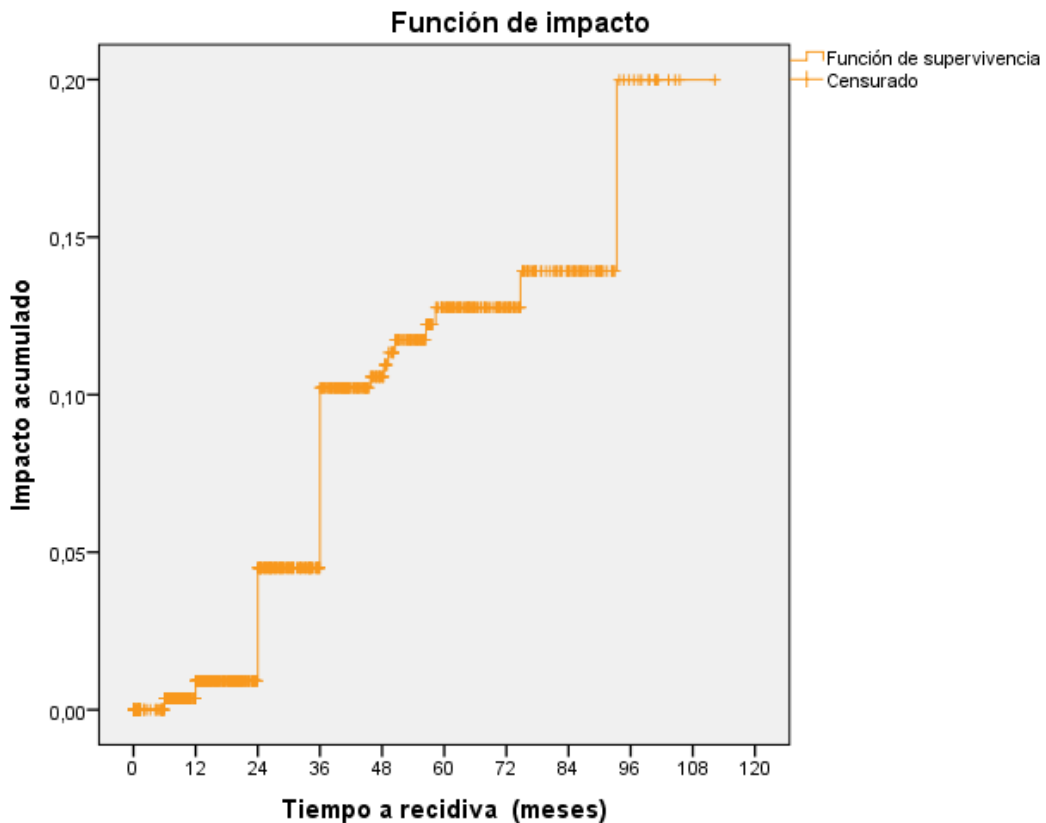
**Tabla 11.** Regresión de Cox para progresión. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	0.9 (0.1 - 6.5)	0.9
C-DSI G2	1.3 (0.7 – 2.4)	0.5

## RESULTADOS

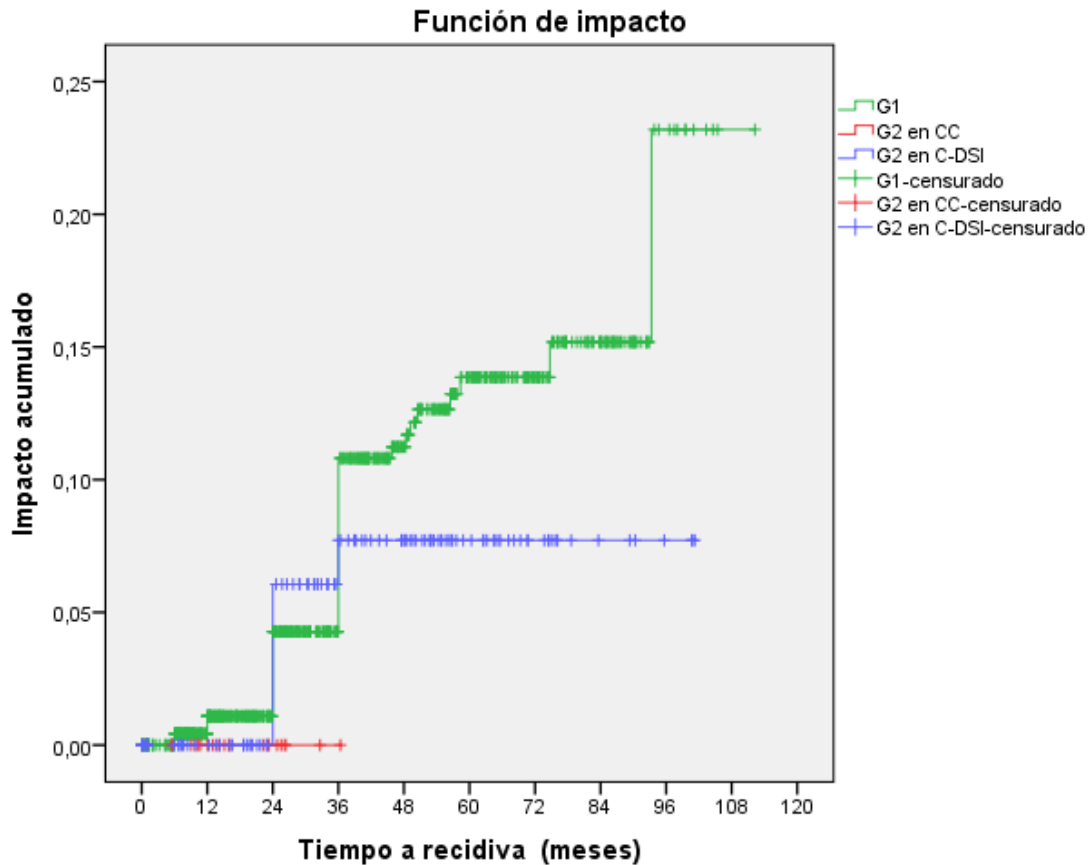
### 3.2. Recidiva

Se analiza la presencia o no de recidiva en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 47 casos de recidiva. En la figura 24 se muestra la función de impacto del tiempo a recidiva.



**Figura 24.** Función de impacto del tiempo a recidiva.

Por otro lado, se analiza el tiempo a recidiva en función de los resultados de las pruebas diagnósticas empleadas, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos previamente descritos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. La función de impacto del tiempo a recidiva se muestra en la figura 25. Por otro lado, en la tabla 12 se recogen los resultados referentes a la supervivencia libre de recidiva de la muestra global y de las diferentes cohortes: C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 25.** Función de impacto del tiempo a recidiva en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 12.** Supervivencia libre de recidiva a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	99.6	99.6	100.0	100.0
12 meses	99.1	98.9	100.0	100.0
24 meses	95.6	95.8	100.0	94.1
36 meses	90.3	89.8	100.0	92.6

En la tabla 13 se muestra el análisis de regresión de Cox de las diferentes técnicas diagnósticas, con resultados no estadísticamente significativos.

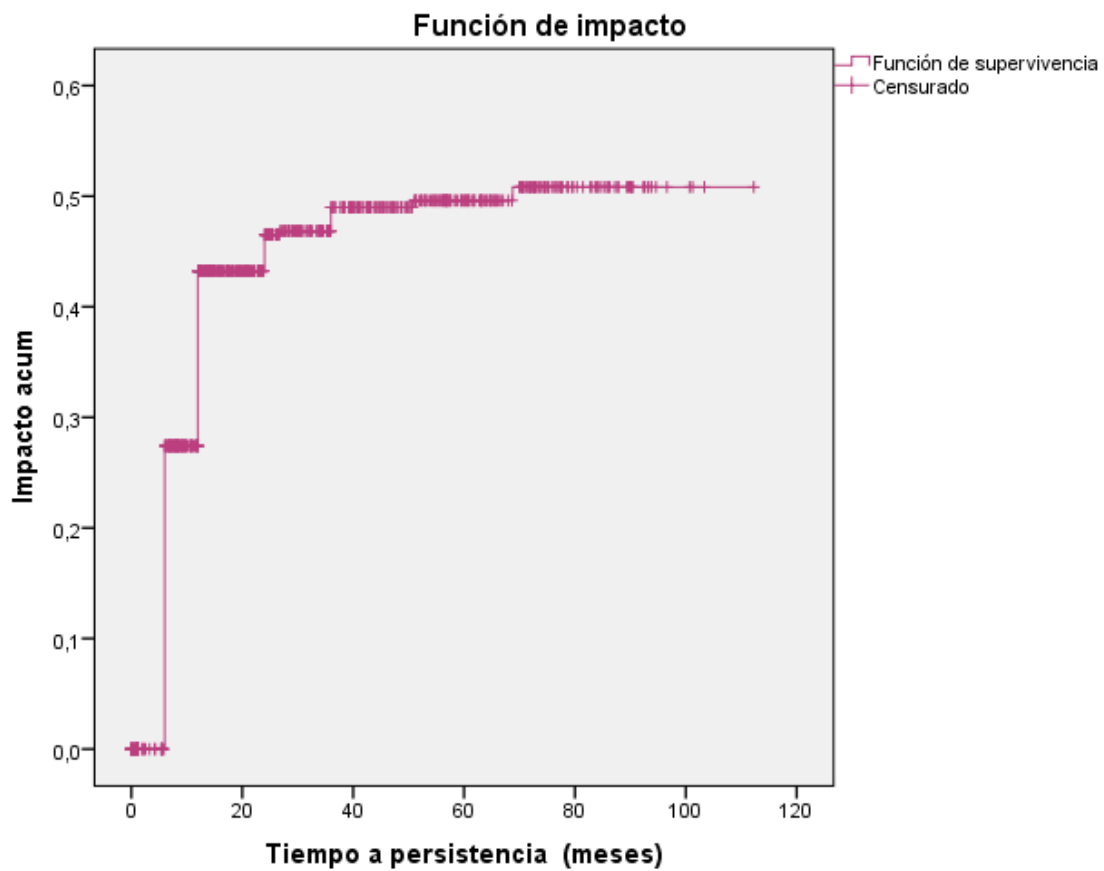
## RESULTADOS

**Tabla 13.** Regresión de Cox para recidiva. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	0.0 (0.0 - $>10^5$ )	0.98
C-DSI G2	0.6 (0.3 – 1.5)	0.3

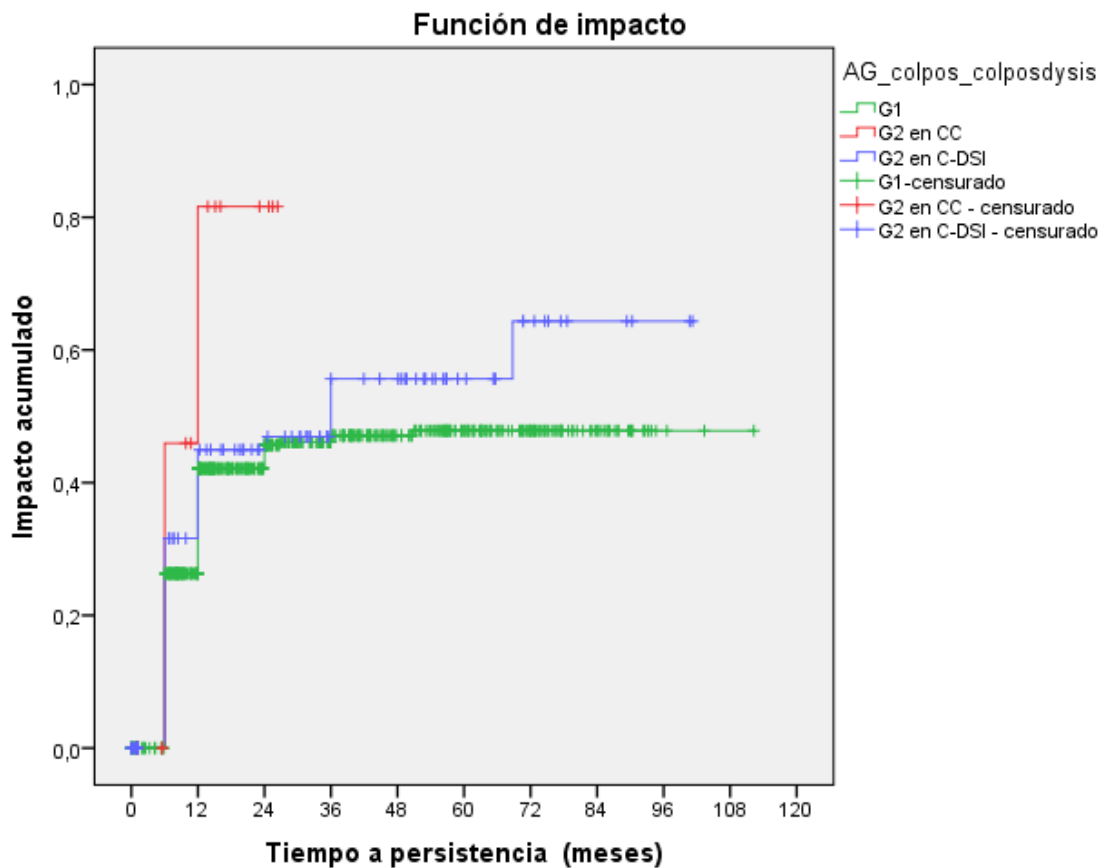
### 3.3. Persistencia

Se analiza la presencia o no de persistencia en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 522 acontecimientos de persistencia. En la figura 26 se muestra la función de impacto del tiempo de persistencia global.



**Figura 26.** Función de impacto del tiempo de persistencia.

A su vez, se analiza el tiempo de persistencia en función de los resultados de la C-DSI y CC, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos previamente descritos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. La función de supervivencia del tiempo de persistencia se muestra en la figura 27. Por otro lado, en la tabla 14 se recogen los resultados referentes a la supervivencia libre de persistencia de la muestra global y de los 3 subgrupos: C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 27.** Función de impacto del tiempo de persistencia en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 14.** Supervivencia libre de persistencia a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	76.0	76.9	63.2	72.9
12 meses	64.9	65.6	44.2	63.8
24 meses	62.8	63.3	44.2	62.5
36 meses	61.3	62.4	44.2	57.3

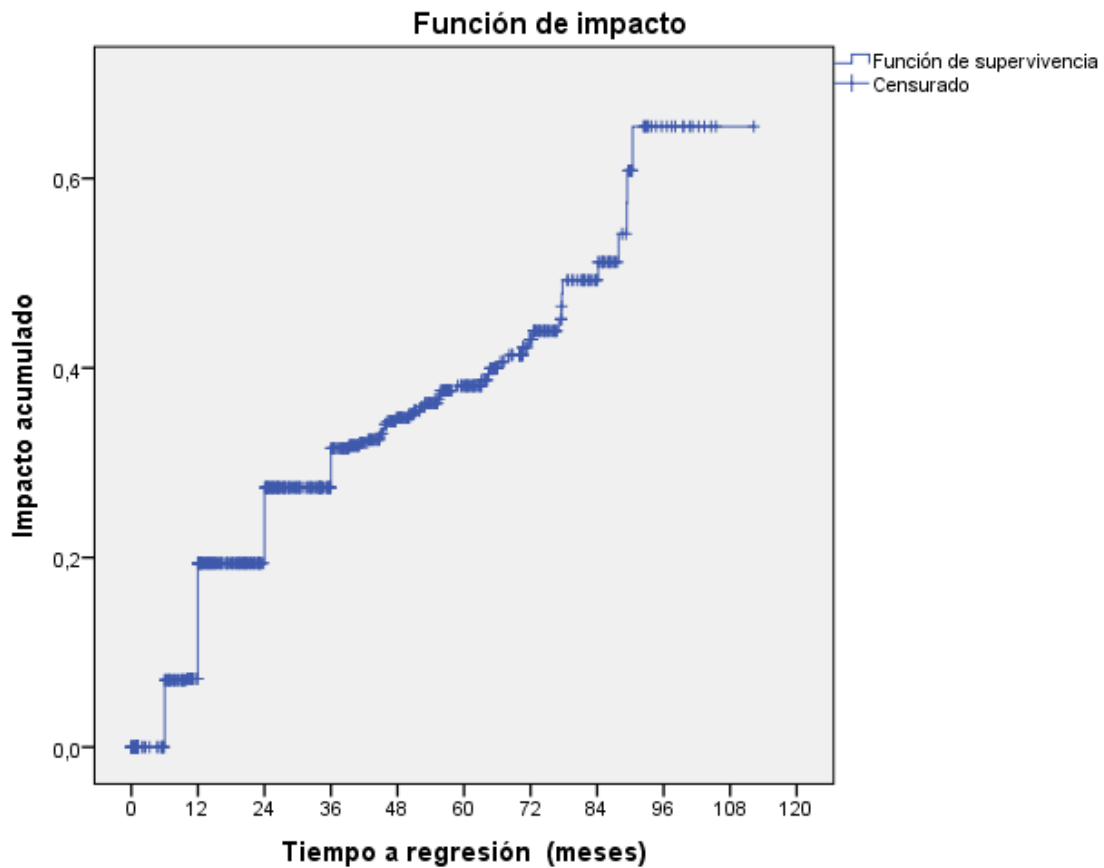
En la tabla 15 se muestra el análisis de regresión de Cox de las diferentes técnicas diagnósticas, con resultados no estadísticamente significativos.

**Tabla 15.** Regresión de Cox para persistencia. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	1.7 (0.9 – 3.2)	0.1
C-DSI G2	1.1 (0.8 – 1.6)	0.4

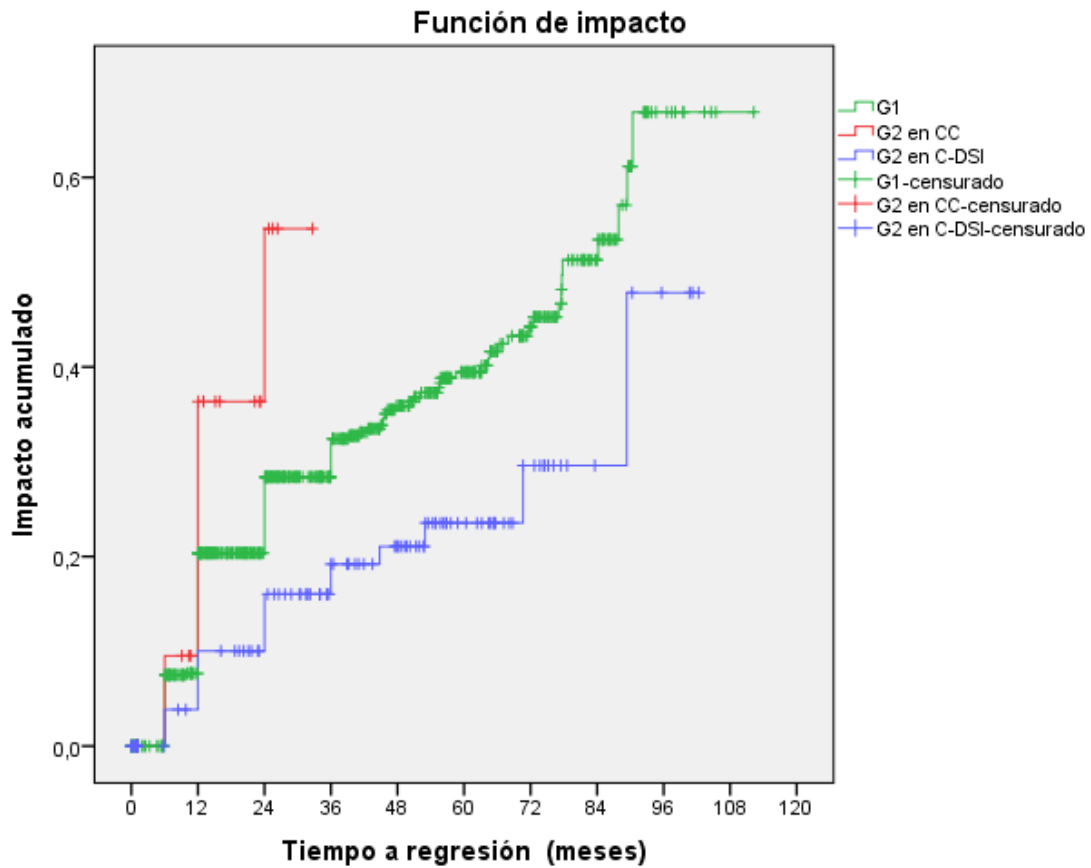
### 3.4. Regresión

Se analiza la regresión de lesiones preexistentes en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 203 casos de regresión. En la figura 28 se muestra la función de impacto del tiempo a regresión.



**Figura 28.** Función de impacto del tiempo a regresión.

Se analiza el tiempo a regresión en función de los resultados de la C-DSI y CC, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos previamente descritos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. La función de impacto del tiempo a regresión se muestra en la figura 29. A su vez, en la tabla 16 se muestran los resultados referentes a la supervivencia libre de regresión de la muestra global y de los 3 subgrupos: C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 29.** Función de impacto del tiempo a regresión en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 16.** Supervivencia libre de regresión a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	93.2	92.8	90.9	96.2
12 meses	82.4	81.6	69.5	90.5
24 meses	76.0	75.3	57.9	85.2
36 meses	73.0	72.3	57.9	82.5

En la tabla 17 se muestra el análisis de regresión de Cox de las diferentes técnicas diagnósticas, con resultados estadísticamente significativos al comparar el resultado de G1 con C-DSI G2, con HR: 0.65 (IC95%=0.39–0.95). Sin

embargo, se obtienen resultados no estadísticamente significativos aunque próximos a la significación estadística en al comparar el resultado de G1 con CC G2 ( $p=0.64$ ). La comparación mediante regresión de Cox tomando como referencia un resultado de C-DSI G2 se muestra en la Tabla 18, en la que se puede observar cómo se obtienen diferencias significativas respecto al riesgo de regresión con un resultado de CC G2 [HR: 3.56 (IC95%=1.62–7.81)].

**Tabla 17.** Regresión de Cox para regresión. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	2.0 (1.0 – 4.0)	0.1
C-DSI G2	0.7 (0.4 – 1.0)	0.028

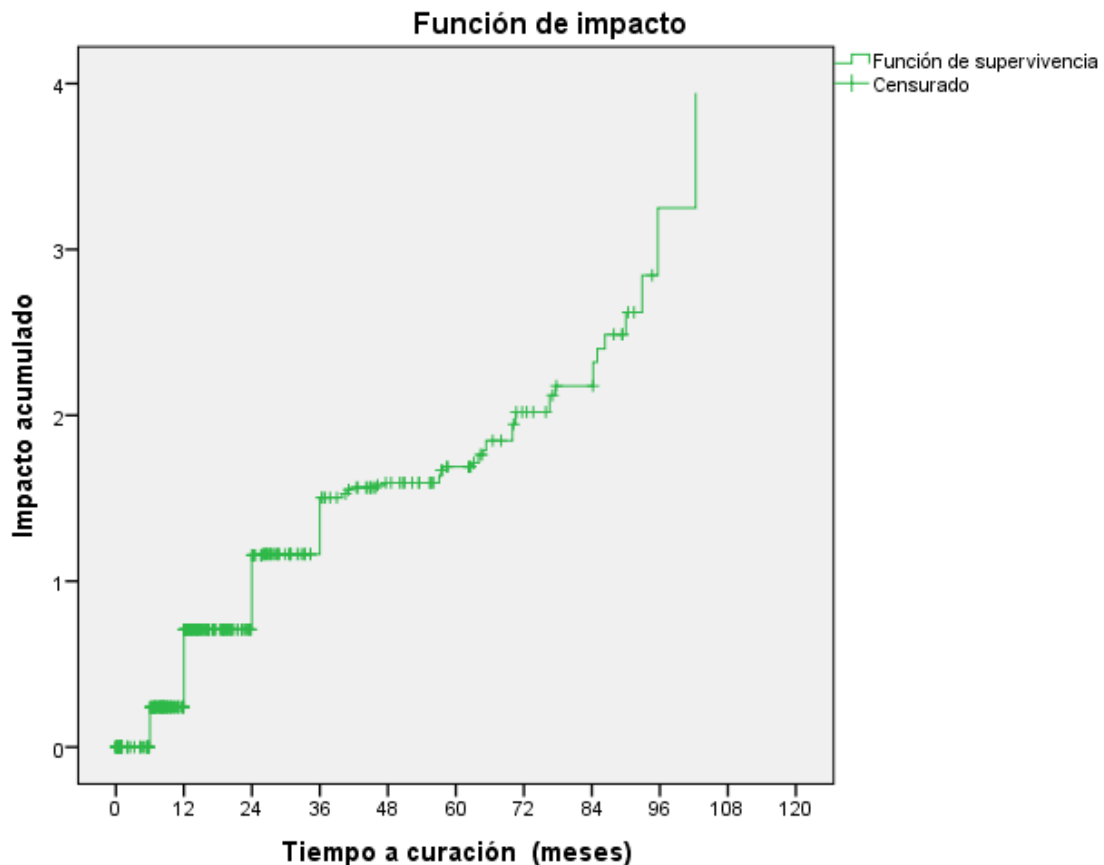
**Tabla 18.** Regresión de Cox para regresión. Categoría de referencia: C-DSI G2.

	HR (IC 95%)	P valor
C-DSI G2	1	1
CC G2	3.6 (1.6 – 7.8)	0.002
Bajo grado	1.7 (1.1 – 2.6)	0.028

## RESULTADOS

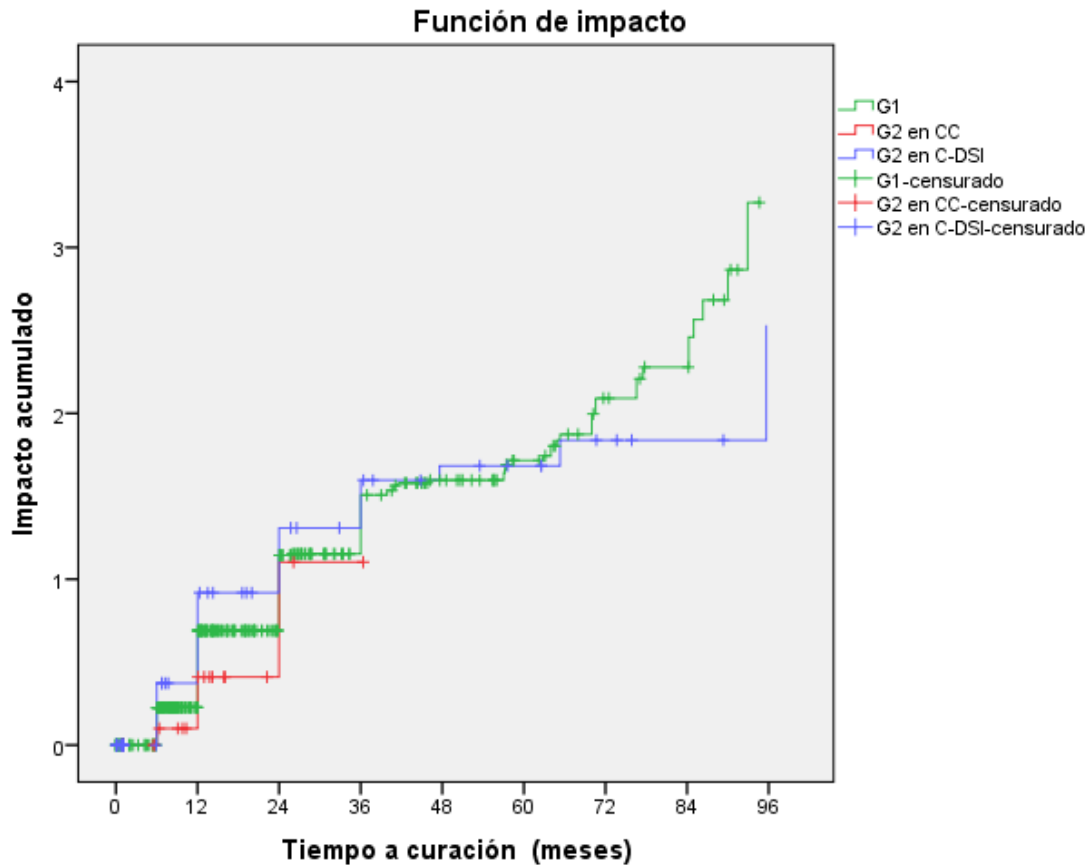
### 3.5. Curación

Se analiza la presencia de curación en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 1142 casos de curación. En la figura 30 se muestra la función de impacto del tiempo a curación de la muestra total de las pacientes.



**Figura 30.** Función de impacto del tiempo a curación.

En la figura 31 se muestra la función de impacto del tiempo a curación en función de los resultados de la C-DSI y CC, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos previamente descritos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. Por otro lado, en la tabla 19 se muestran los resultados referentes a la supervivencia libre de regresión de la muestra global y de los 3 subgrupos: C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 31.** Función de impacto del tiempo a curación en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 19.** Supervivencia libre de curación a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	78.7	79.9	90.5	68.9
12 meses	49.2	50.2	66.3	39.9
24 meses	31.5	31.8	33.2	27.0
36 meses	22.2	22.1	33.2	20.3

En la tabla 20 se muestra el análisis de regresión de Cox de las diferentes técnicas diagnósticas, con resultados que no alcanzan diferencias estadísticamente significativas.

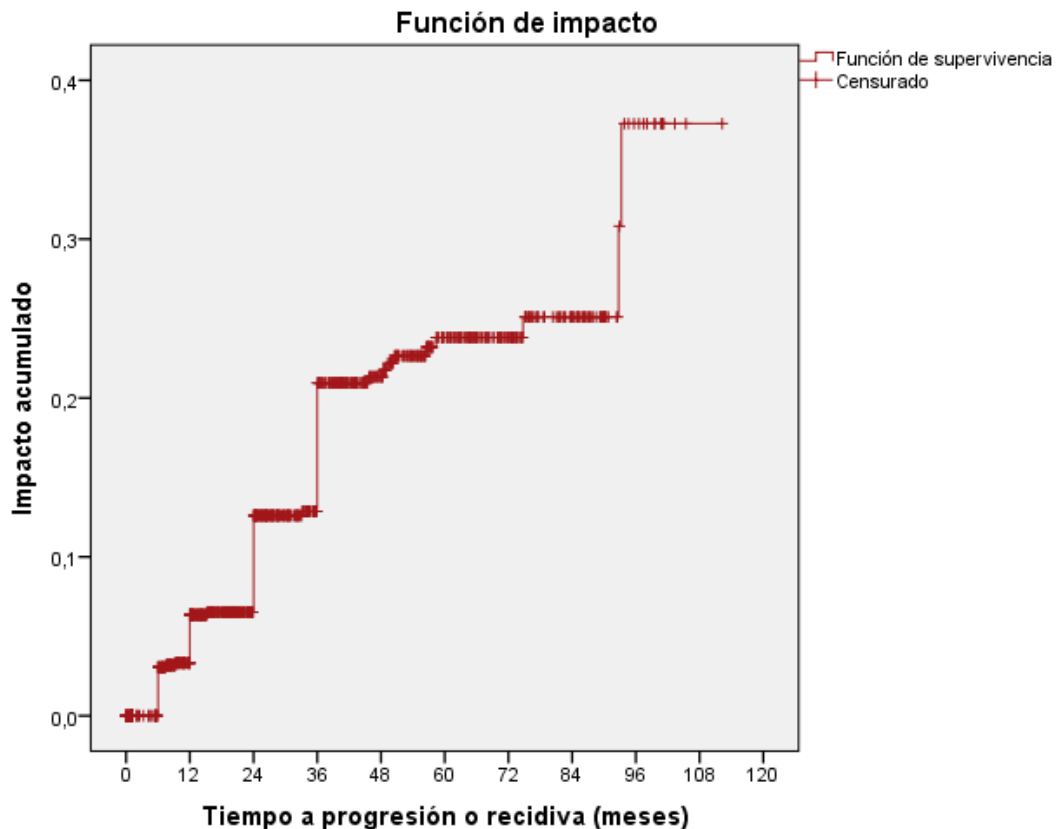
## RESULTADOS

**Tabla 20.** Regresión de Cox para curación. Categoría de referencia: Bajo grado

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	0.7 (0.3 – 1.4)	0.28
C-DSI G2	1.1 (1.0 – 1.4)	0.35

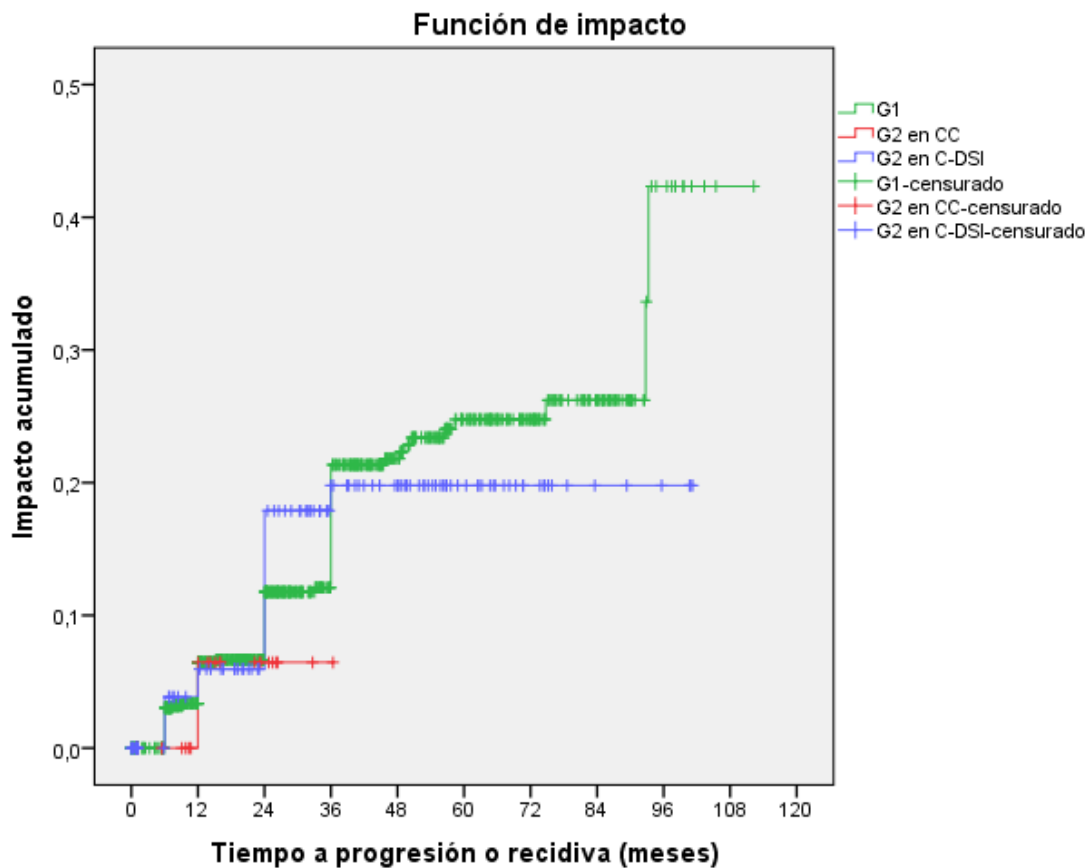
### 3.6. Progresión y Recidiva

Con el fin de aumentar la N de las cohortes se realiza un análisis considerándose el evento progresión o recidiva indistintamente, entendiéndose ambos como un evento adverso en el transcurso del seguimiento. Para ello, se analiza la presencia o no de progresión y/o recidiva (Py/oR) en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 110 casos de Py/oR. En la figura 32 se muestra la función de impacto del tiempo a Py/oR de la muestra total.



**Figura 32.** Función de impacto del tiempo a progresión.

A su vez, se analiza el tiempo a Py/oR en función de los resultados de las pruebas C-DSI y CC, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. La función de impacto del tiempo a Py/oR se muestra en la figura 33. Por otro lado, en la tabla 21 se recogen los resultados referentes a la supervivencia libre de Py/oR global y de las cohortes de C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 33.** Función de impacto del tiempo a Py/oR en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 21.** Supervivencia libre de Py/oR a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	97.0	97.0	100.0	96.2
12 meses	93.8	93.7	93.8	94.2
24 meses	88.2	88.9	93.8	83.6
36 meses	81.1	80.8	93.8	82.0

Para determinar la asociación de la supervivencia libre de Py/oR en función de las diferentes técnicas diagnósticas se realiza un análisis de regresión de Cox. Los resultados se muestran en la tabla 22. Se puede ver que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

**Tabla 22.** Regresión de Cox para Py/oR. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	0.6 (0.1 – 4.5)	0.63
C-DSI G2	0.9 (0.5 – 1.6)	0.76

### 3.7. Curación y Regresión

De la misma forma que en el apartado previo, se unifican los estatus de Curación y Regresión al entenderse ambos como un evento favorable en la evolución de las lesiones durante el seguimiento. Para ello, se analiza la presencia o no de curación y/o regresión (Cy/oR) en los diferentes periodos de tiempo estudiados. A lo largo del seguimiento se presentan 1345 casos de Cy/oR. En la figura 34 se muestra la función de impacto del tiempo a Cy/oR de la muestra total.

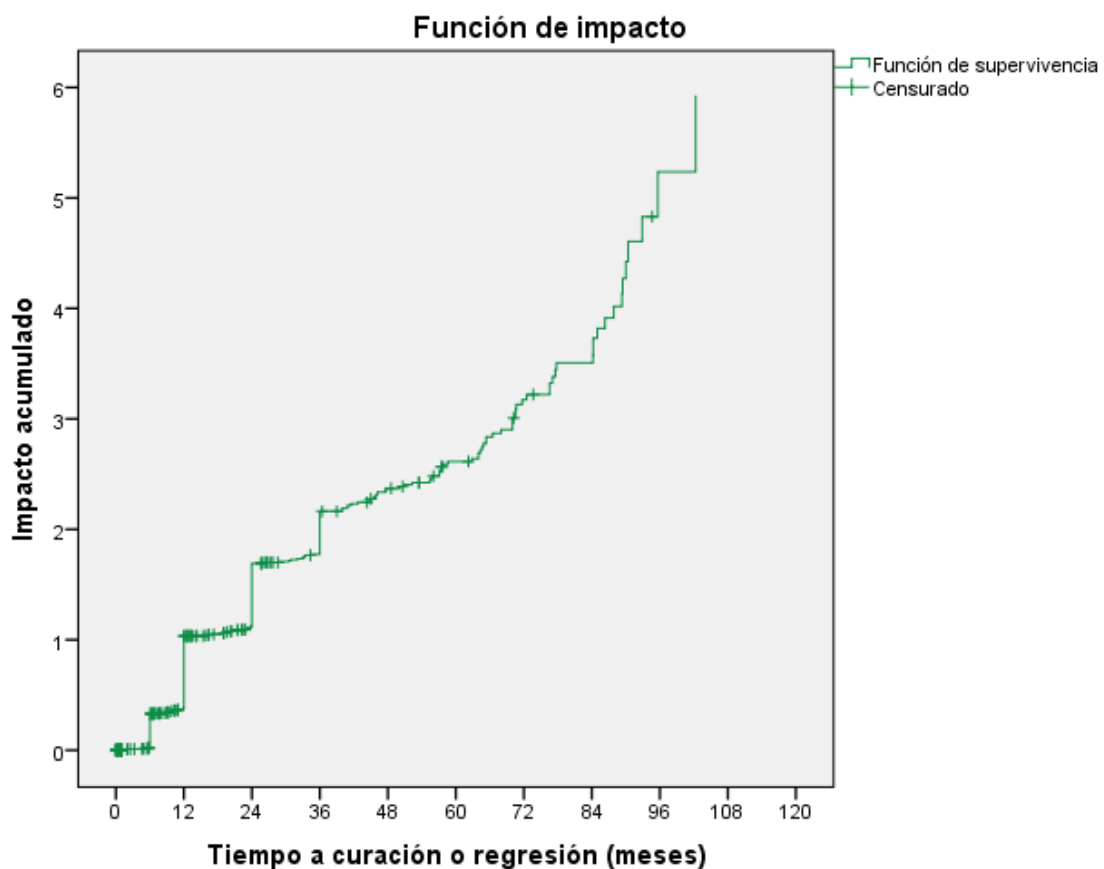
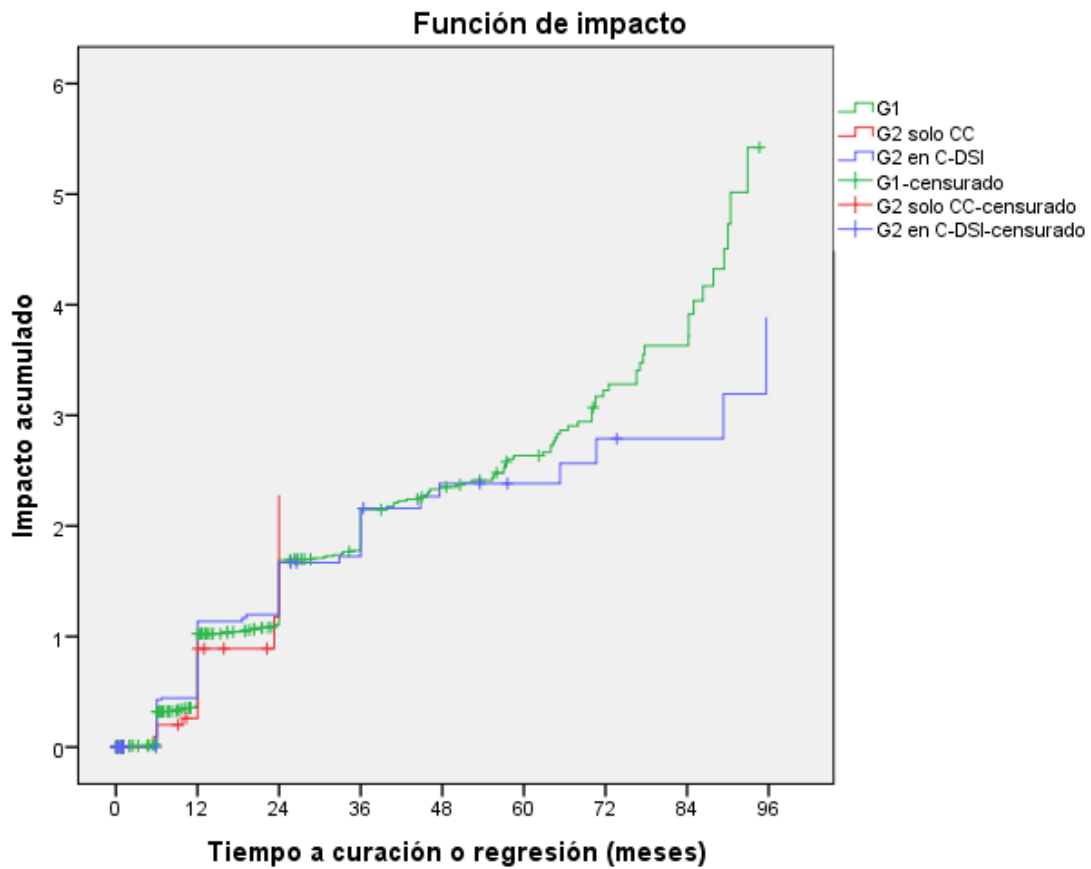


Figura 34. Función de impacto del tiempo a Cy/oR.

Se analiza el tiempo a Cy/oR en función de los resultados de las pruebas C-DSI y CC, subdividiéndose las cohortes en 3 grupos: C-DSI G2, CC G2 y C-DSI y/o CC G1. La función de impacto del tiempo a Cy/oR se muestra en la figura 35. En

## RESULTADOS

la tabla 23 se recogen los resultados referentes a la supervivencia libre de Cy/oR global y de las cohortes de C-DSI G2, CC-G2 y G1.



**Figura 35.** Función de impacto del tiempo a Cy/oR en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1.

**Tabla 23.** Supervivencia libre de Cy/oR a los 6, 12, 24 y 36 meses.

	Total (%)	G1 (%)	CC G2 (%)	C-DSI G2 (%)
6 meses	71.9	72.6	90.9	65.1
12 meses	35.5	35.9	41.4	32.1
24 meses	18.4	18.5	10.3	18.9
36 meses	11.5	11.7	0.0	11.5

Para determinar la asociación de la supervivencia libre de Cy/oR en función de las diferentes técnicas diagnósticas se realiza un análisis de regresión de Cox.

Los resultados se muestran en la tabla 24, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

**Tabla 24.** Regresión de Cox para Cy/oR. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	1.0 (0.6-1.7)	0.99
C-DSI G2	1.0 (0.8-1.2)	0.84

#### 4. Análisis univariante y multivariante

A su vez se realiza un análisis univariante (Tabla 25) de los diferentes factores independientes asociados a los estatus de progresión, recidiva, persistencia, regresión y curación. Encontramos como variables independientes que actúan como factor asociado para progresión: las relaciones sexuales anorreceptivas (HR: 1.94 (IC95%=1.11-3.41) p=0.019) y la presencia de VPH16/18 (HR: 4.81 (IC95%=1.83-12.86) p=0.001). No se encuentran variables independientes que actúen como factor asociado para el estatus de recidiva. Por el contrario, para el estatus de persistencia actúan como factores asociados la edad (HR: 0.98 (IC95%=0.97-0.99) p=0.011), presencia de VPH de BR (HR: 2.48 (IC95%=1.45-4.25) p=0.001), o de VPH 16/18 (HR: 2.62 (IC95%=1.59-4.30) p<0.001) o de VPH de AR (HR: 3.69 (IC95% = 2.33-5.85) p<0.001). Para el estatus de regresión sólo actúa como factor asociado la edad (HR: 0.97 (IC95%=0.96-0.98) p<0.001). También actúa la edad como factor asociado para el estatus de curación (HR: 1.01 (IC95%=1.01-1.02) p<0.001) así como la edad a la primera relación sexual (HR: 1.03 (IC95%=1.01-1.06) p=0.021), la presencia de ASC-US/LSIL en la

## RESULTADOS

---

citología previa (HR: 0.79 (IC95% 0.65-0.97)  $p=0.24$ ) y el resultado de C-DSI G2 (HR: 1.22 (IC95%=1.01-1.48)  $p=0.034$ ).

En el análisis multivariante las variables independientes de progresión fueron VPH16/18 (HR: 3.1 (IC95%=1.1-9.1)  $p=0.039$ ) y las relaciones sexuales anorreceptivas (HR: 2.16 (IC95%=1.3-3.6)  $p=0.003$ ). Las variables independientes de persistencia fueron la presencia de VPH 16/18 (HR:2.7 (IC95% 1.7-4.3)  $p<0.001$ ), VPH AR (HR:3.5 (IC95%=2.3-5.4)  $p<0.001$ ), VPH BR (HR:2.5 (IC95%=1.6-4.2)  $p<0.001$ ) y la edad (HR:0.99 (IC95%=0.98-0.99)  $p<0.001$ ). La variable independiente para curación fue el resultado del DySIS de sospecha de lesión de alto grado (HR:0.8 (IC95%=0.62-0.99)  $p=0.046$ ).

**Tabla 25.** Análisis univariante de los diferentes factores independientes asociados a los estatus de progresión, recidiva, persistencia, regresión y curación.

	Progresión <sup>a</sup>	Recidiva <sup>a</sup>	Persistencia <sup>a</sup>	Regresión <sup>a</sup>	Curación <sup>a</sup>
<b>Edad (años)</b>	1.0 (0.98-1.03)	1.00 (0.97-1.02)	0.98 (0.97-0.99)**	0.97 (0.96-0.98)***	1.01 (1.01-1.02)***
<b>DySIS</b>					
• G1	1	1	1	1	1
• G2	0.8 (0.4-1.5)	0.9 (0.5-1.7)	0.7 (0.5-1.0)	0.9 (0.6-1.3)	1.2 (1.01-1.5)*
<b>Colposcopia convencional</b>					
• G1	1	1	1	1	1
• G2	0.6 (0.3-1.3)	0.4 (0.2-1.1)	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.9-1.3)
<b>Citología</b>					
• Negativa	1	1	1	1	1
• ASC-US / LSIL	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	1.6 (1.1-2.3)	1.2 (0.8-1.7)	0.8 (0.7-0.97)*
• HSIL / ASC-H / ACG	0.5 (0.2-1.2)	0.5 (0.2-1.2)	0.9 (5.8-1.5)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.8-1.3)
<b>Genotipo VPH</b>					
• Negativo	1	1	1	1	1
• Bajo riesgo	1.2 (0.3-4.5)	1.5 (0.5-4.3)	2.5 (1.5-4.3)***	0.8 (0.5-1.4)	0.9 (0.7-1.2)
• 16/18	4.8 (1.8-12.9)***	1.6 (0.6-4.2)	2.6 (1.6-4.3)***	1.2 (0.8-1.9)	0.9 (0.7-1.2)
• Alto riesgo no 16/18	2.0 (0.7-5.5)	2.1 (0.9-5.1)	3.7 (2.3-5.9)***	1.1 (0.7-1.6)	0.8 (0.7-1.1)
<b>Edad a la primera relación sexual</b>	1.0 (0.9-1.1)	1.0 (0.9-1.1)	1.0 (0.9-1.0)	1.0 (0.9-1.0)	1.0 (1.01-1.1)*
<b>Nº de parejas sexuales</b>	1.0 (1.0-1.1)	1.0 (0.9-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.00 (1.0-1.0)	1.00 (1.0-1.0)
<b>Fumadora</b>					
• No	1	1	1	1	1
• Sí	0.6 (0.3-1.2)	1.2 (0.6-2.0)	1.1 (0.8-1.4)	0.9 (0.7-1.2)	1.0 (0.8-1.2)
<b>Relaciones sexuales anorreceptivas</b>					
• No	1	1	1	1	1
• Sí	1.9 (1.1-3.4)*	1.3 (0.7-2.5)	0.7 (0.5-1.0)	1.3 (1.0-1.3)	1.0 (0.8-1.2)
<b>Inmunosupresión</b>					
• No	1	1	1	1	1
• VIH +	0.5 (0.0-4736.5)	0.0 (0.0->10 <sup>5</sup> )	1.3 (0.4-4.1)	0.7 (0.5-2.6)	1.3 (0.6-2.7)
• Otras	0.5 (0.0-79.6)	1.4 (0.3-5.9)	1.5 (0.8-2.9)	1.1 (0.5-2.4)	1.0 (0.6-1.6)
<b>Vacunación VPH</b>					
• No	1	1	1	1	1
• Sí	0.5 (0.2-1.4)	1.6 (0.8-3.5)	1.1 (0.8-1.6)	1.1 (0.8-1.6)	1.0 (0.8-1.3)
<b>Menopausia</b>					
• No	1	1	1	1	1
• Sí	1.3 (0.5-3.6)	1.2 (0.4-3.2)	1.0 (0.6-1.5)	0.8 (0.5-1.4)	1.1 (0.7-1.5)
<b>Método anticonceptivo</b>					
• Ninguno	1	1	1	1	1
• Barrera	0.4 (0.1-2.9)	28798 (0.0->10 <sup>5</sup> )	1.3 (0.6-2.5)	0.6 (0.3-1.1)	1.3 (0.7-2.5)
• Hormonal	0.8 (0.2-4.2)	26766 (0.0->10 <sup>5</sup> )	0.5 (0.2-1.1)	0.6 (0.3-1.1)	2.4 (0.7-2.7)

<sup>a</sup> HR (IC95%). \* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001.

## RESULTADOS

---

Se realiza un subanálisis en función del resultado de las pruebas de CC o C-DSI, subdividiéndose la población con CC o C-DSI con resultado de G1, pacientes a las que se ha realizado estudio mediante CC con resultado de G2 y mediante C-DSI con resultado de G2.

Dentro de las pacientes que obtuvieron un resultado de G1 en la prueba diagnóstica se realiza un análisis univariante de las variables previamente estudiadas en la tabla 24 para la cohorte general. Se objetivan como variables independientes que actúen como factor asociado a progresión las relaciones sexuales anorreceptivas (HR: 2.337 (IC95% 1.24-4.40)  $p=0.09$ ) y la presencia de VPH 16/18 (HR: 2.19 (IC95%=1.91-16.95)  $p=0.02$ ). No se encontraron variables independientes que actuaran como factor asociado a recidiva. Sí respecto a persistencia, encontrándose como variables independientes la edad (HR: 0.99 (IC95%=0.98-1.00)  $p=0.048$ ), la presencia de citología ASC-US/LSIL (HR: 1.71 (IC95%=1.16-2.53)  $p=0.006$  o de ASC-H/HSIL/ACG/Cáncer (HR: 1.84 (IC95%=1.06-3.21)  $p=0.03$ ) así como la presencia de VPH 16/18 (HR: 2.44 (IC95%=1.41-4.19)  $p=0.001$ ), de VPH de AR (HR: 3.47 (IC95%=2.13-5.64)  $p<0.001$ ) o de BR (HR: 2.33 (IC95%=1.32-4.13)  $p=0.003$ ). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en usuarias de métodos anticonceptivos hormonales (HR: 0.36 (IC95%=0.14-0.90)  $p=0.03$ ). Respecto a factores asociados a regresión, se encontraron como variables independientes la edad (HR: 0.97 (IC95%=0.96-0.98)  $p<0.001$ ) y también la anticoncepción hormonal (HR: 0.46 (IC95%=0.22-0.94)  $p=0.032$ ). Como variables independientes que actuaran como factores asociados a curación se encontraron la edad (HR: 1.01 (IC95%=1.01-1.02)  $p<0.001$ ), la edad a la primera

relación sexual (HR: 1.04 (IC95%=1.006-1.07)  $p=0.019$ ) y la presencia de citología ASC-US/LSIL (HR: 0.79 (IC95%=0.64-0.98)  $p=0.034$ ).

Se realizó el mismo subanálisis para la cohorte de CC con resultado G2, no encontrándose variables independientes que actuaran como factores asociados para ninguno de los estatus. Por el contrario, para la cohorte de C-DSI G2 se encontraron como variables independientes que se comportaran como factores asociados para persistencia las siguientes: citología ASC-H/HSIL/ACG/Cáncer (HR: 0.22 (IC95%=0.68-0.72)  $p=0.012$ ), presencia de VPH 16/18 (HR: 4.61 (IC95%=1.041-20.31)  $p=0.04$ ) o de VPH de AR: (HR: 5.65 (IC95%=1.30-24.60)  $p=0.021$ ) así como presencia de inmunosupresión distinta al VIH (HR: 3.68 (IC95%=1.12-12.06)  $p=0.031$ ). Como factor asociado para el estatus de regresión se encontró como variable independiente el hábito tabáquico (HR: 2.33 (IC95%=1.08-5.03)  $p=0.03$ ). No se encontraron otras variables independientes que actuaran como factores asociados para el resto de estatus.

### **5. Riesgo de conización durante el seguimiento**

Con objetivo de establecer si existe mayor o menor riesgo de conización durante el seguimiento en función del resultado de la CC o de la C-DSI, se analizan los casos de conizaciones realizadas durante el seguimiento de las pacientes, no tratadas previamente mediante técnica escisional o ablativa en el momento del diagnóstico.

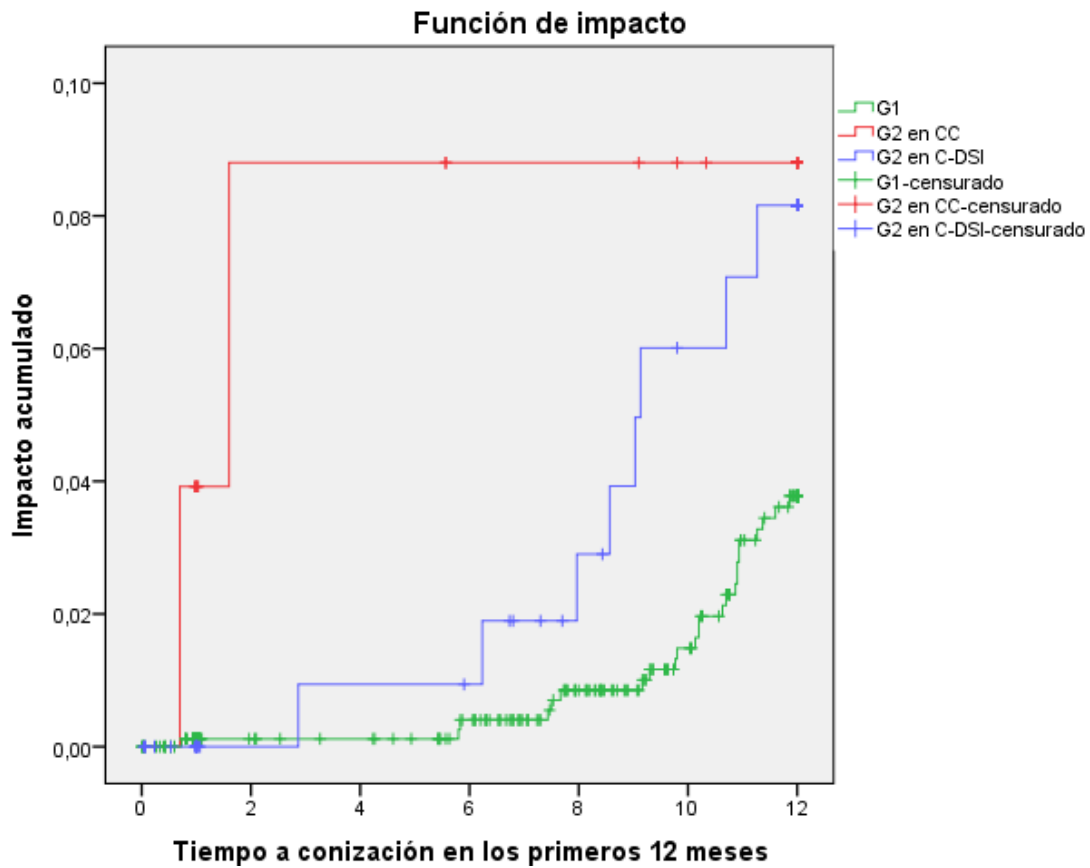
Debido a la diferencia que se presenta entre las medianas de seguimiento de las cohortes (Grupo C-DSI de 43 meses frente a 12 meses en el Grupo CC), se realiza el estudio estadístico sobre el tiempo a conización en los primeros 12

meses de seguimiento. En la tabla 26 se muestran el número total de pacientes de cada cohorte y de los eventos de conización presentes en las mismas.

**Tabla 26.** Conizaciones realizadas durante el seguimiento en los primeros 12 meses.

<b>Conización</b>	<b>G1</b>	<b>CC G2</b>	<b>C-DSI G2</b>	<b>Total</b>
<b>Sí</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>34</b>
<b>No</b>	<b>840</b>	<b>24</b>	<b>113</b>	<b>977</b>
<b>Total</b>	<b>864</b>	<b>26</b>	<b>121</b>	<b>1011</b>

En la figura 36 se muestra la función de impacto del tiempo a conización en función de los resultados del estudio inicial durante los primeros 12 meses de seguimiento.



**Figura 36.** Función de impacto del tiempo a conización en los primeros 12 meses de seguimiento.

En la tabla 27 se muestra el análisis de regresión de Cox para conización durante el seguimiento en función del resultado del estudio inicial.

**Tabla 27.** Regresión de Cox para conización en seguimiento. Categoría de referencia: Bajo grado.

	HR (IC 95%)	P valor
Bajo grado	1	1
CC G2	3.2 (0.8 – 13.5)	0.12
C-DSI G2	2.2 (0.99 – 4.9)	0.052

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas al comparar el riesgo de conización en el seguimiento en pacientes con resultado de G1 en contraposición a pacientes con resultado G2 en ninguna de las pruebas.

## RESULTADOS

---

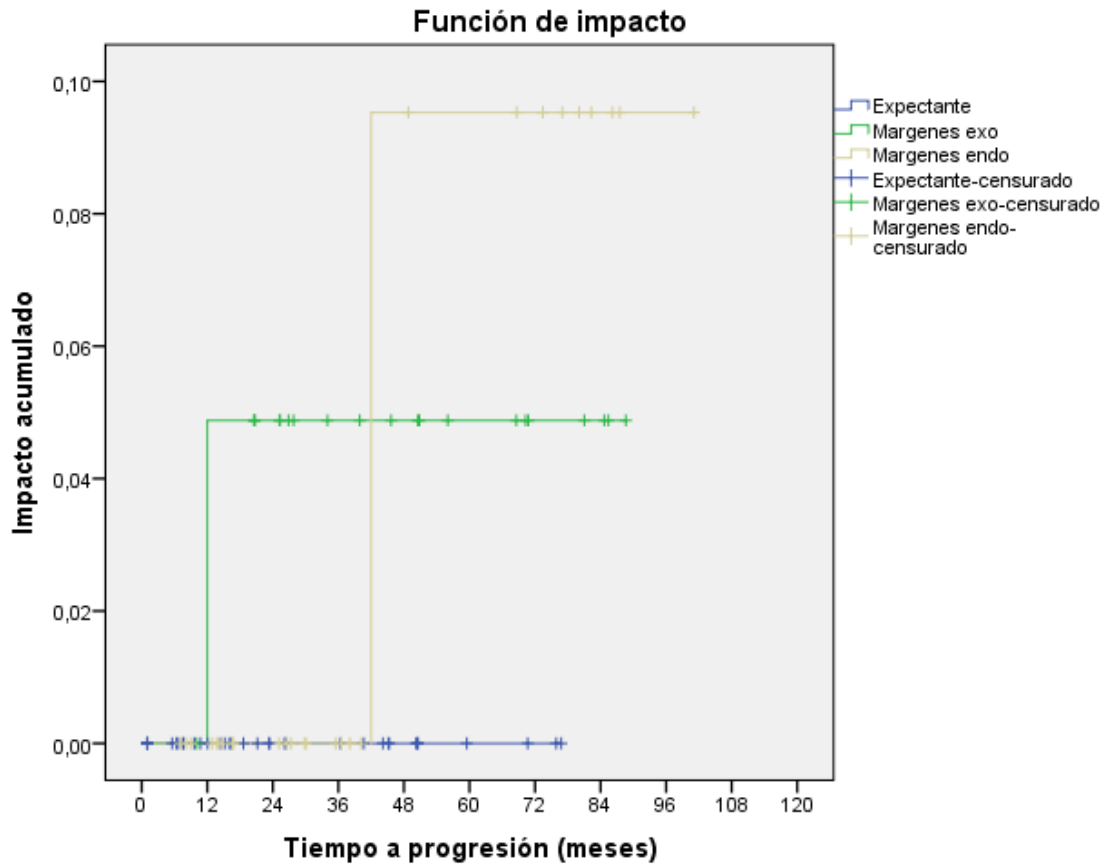
### **6. Comparativa tratamiento escisional con márgenes afectos vs observación**

Se realiza un análisis del seguimiento de pacientes con biopsia de HSIL/CIN2+ en función de si han recibido un tratamiento escisional con márgenes afectos en la pieza definitiva de conización (exocervical o endocervical) o de si se propusieron para manejo expectante, con observación inicial en caso de que cumplieran los criterios para el mismo.

Se obtienen un total de 35 casos con manejo expectante y 51 casos de conización con márgenes afectos (22 con margen exocervical afecto y 29 con afectación del margen endocervical).

Se analiza el riesgo de progresión, recidiva, persistencia, regresión y curación en ambos grupos.

En la figura 37 se muestra la función de impacto respecto a tiempo a progresión, mientras que en la tabla 28 se muestra la supervivencia libre de progresión a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses en ambos grupos. No se obtienen resultados significativos al análisis de regresión de Cox (Tabla 29).



**Figura 37.** Función de impacto de tiempo a progresión de las mujeres conizadas con márgenes afectados (exo o endocervical) y de pacientes con biopsia de HSIL/CIN2+ con manejo expectante.

**Tabla 28.** Supervivencia libre de progresión a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses.

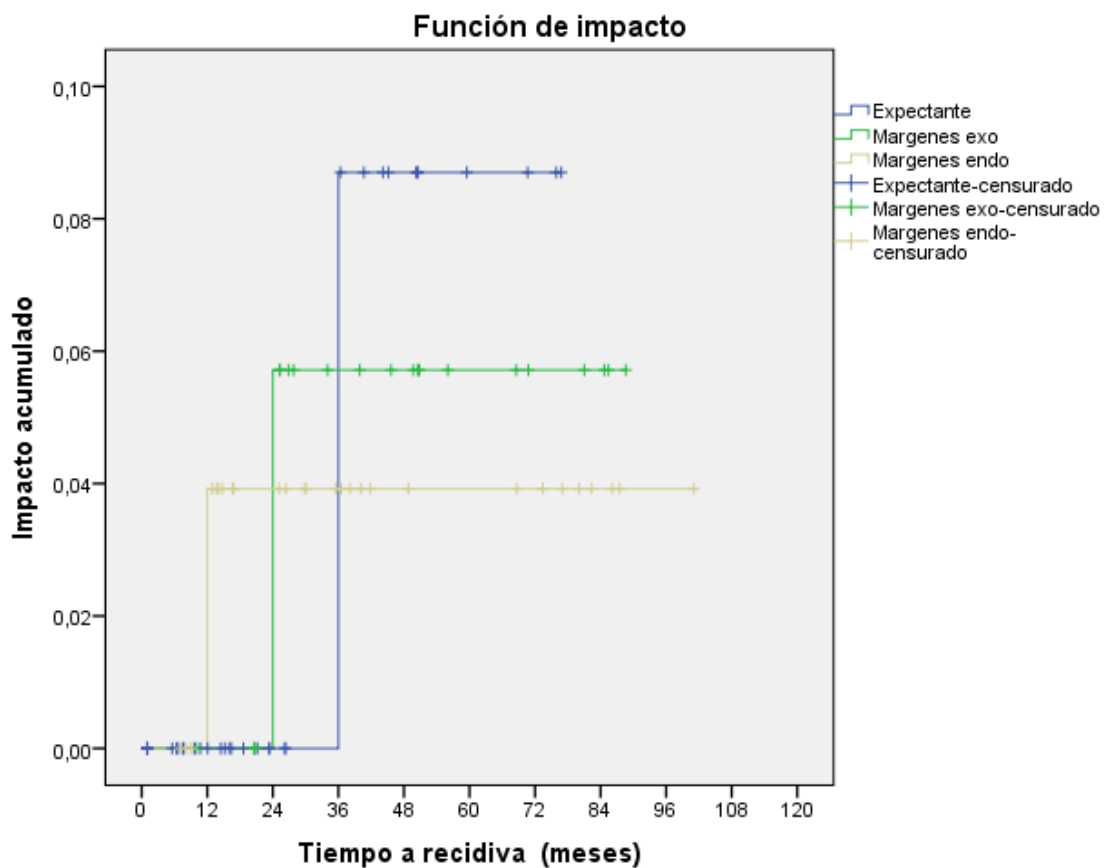
	Manejo expectante	Margen endocervical afecto	Margen exocervical afecto
6 meses	100%	100%	100%
12 meses	100%	95,2%	100%
24 meses	100%	95,2%	100%
36 meses	100%	95,2%	100%
48 meses	100%	95,2%	90,9%

## RESULTADOS

**Tabla 29.** Regresión de Cox para progresión en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante.

	HR (IC 95%)	P valor
Expectante	1	1
Márgenes exocervicales	119.870,88 (0.0->105)	0.97
Márgenes endocervicales	107.730,00 (0.0->105)	0.97

La función de impacto respecto al tiempo a recidiva se muestra en la figura 38. En la tabla 30 se muestra la supervivencia libre de recidiva a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses en las dos cohortes estudiadas. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la regresión de Cox (Tabla 31).



**Figura 38.** Función de impacto de tiempo a recidiva.

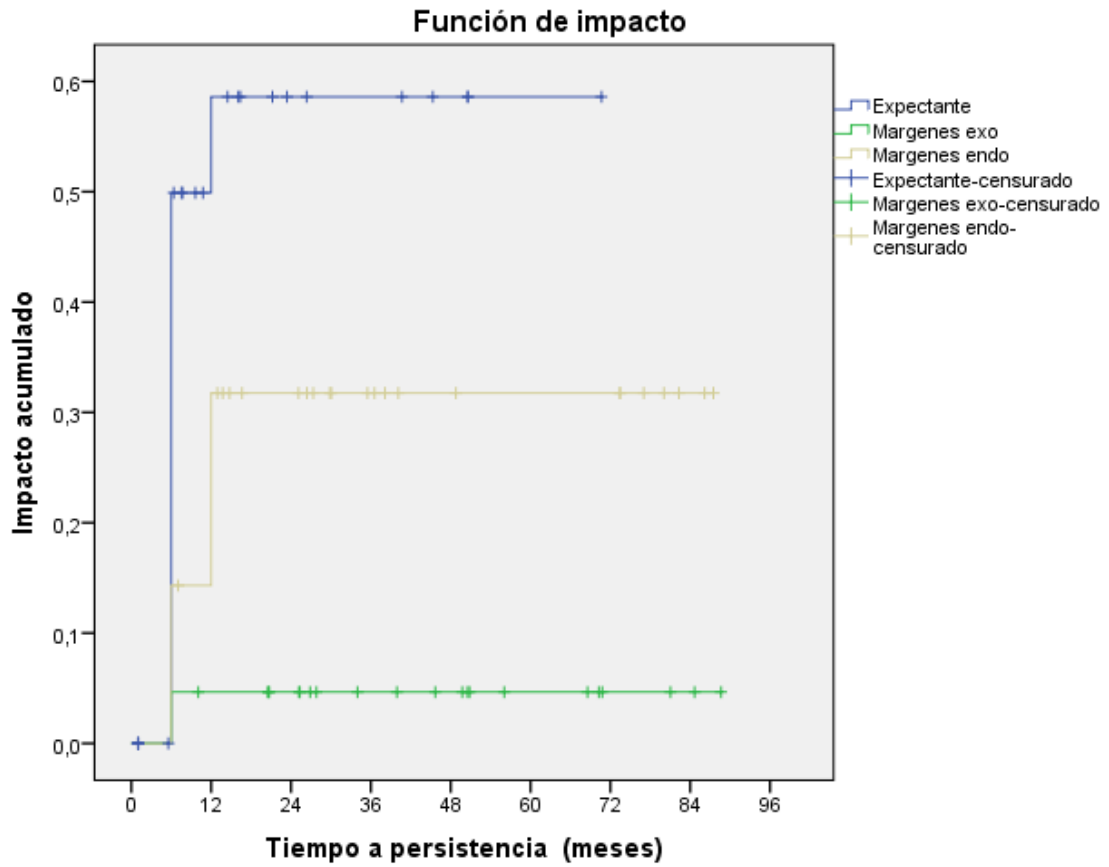
**Tabla 30.** Supervivencia libre de recidiva a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses.

	Manejo expectante	Margen endocervical afecto	Margen exocervical afecto
6 meses	100%	100%	100%
12 meses	100%	96,2%	100%
24 meses	100%	96,2%	94,4%
36 meses	91,7%	96,2%	94,4%
48 meses	91,7%	96,2%	94,4%

**Tabla 31.** Regresión de Cox para recidiva en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante.

	HR (IC 95%)	P valor
Expectante	1	1
Márgenes exocervicales	0,94 (0,06-15,23)	0.97
Márgenes endocervicales	0,82 (0,05-13,2)	0.89

Por otro lado, en la figura 39 se muestra la función de supervivencia del estatus persistencia mientras que en la tabla 32 se muestra la supervivencia libre de persistencia a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses en los dos grupos. En este caso, en el análisis de regresión de Cox (tabla 33) se objetivan diferencias estadísticamente significativas, en la comparativa del tratamiento expectante respecto a la afectación de márgenes exocervicales en la pieza de conización con HR:0,08 (IC95%=0,01-0,68).



**Figura 39.** Función de supervivencia de tiempo de persistencia.

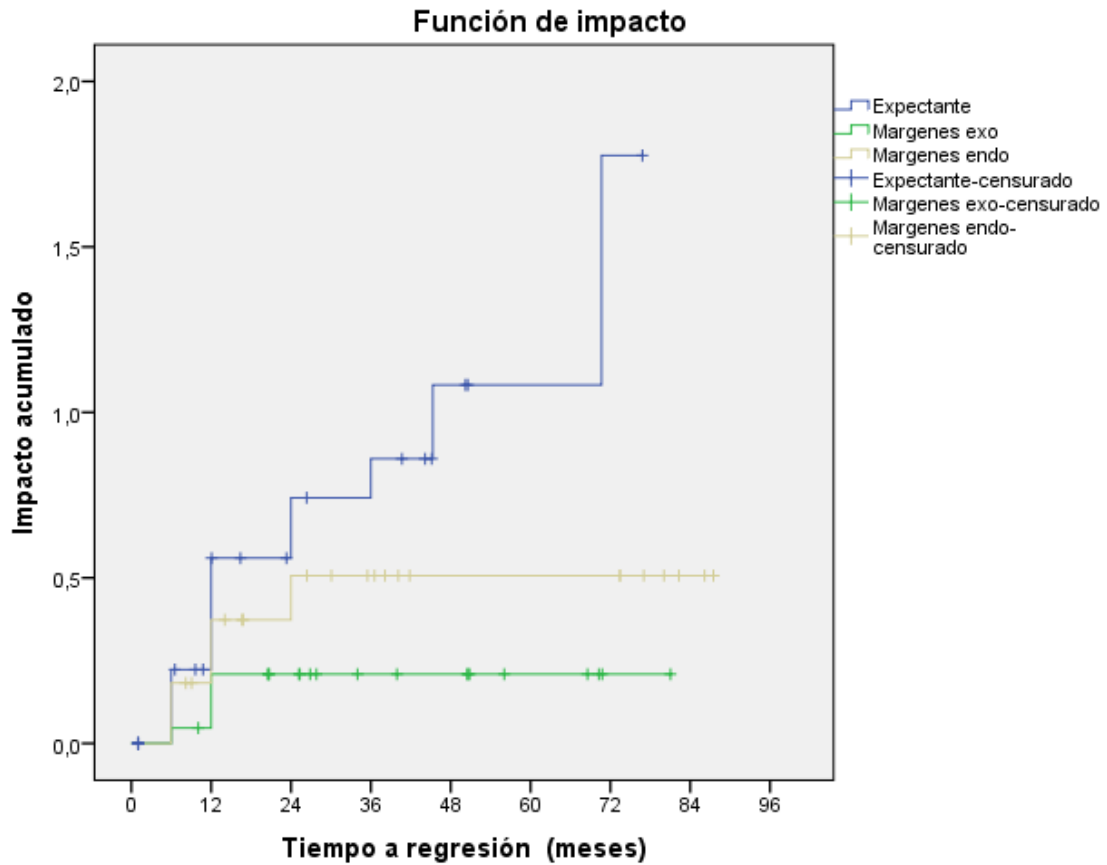
**Tabla 32.** Supervivencia libre de persistencia a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses.

	Manejo expectante	Margen endocervical afecto	Margen exocervical afecto
6 meses	60,0%	72,8%	95,5%
12 meses	55.7%	72,8%	95,5%
24 meses	55.7%	72,8%	95,5%
36 meses	55.7%	72,8%	95,5%
48 meses	55.7%	72,8%	95,5%

**Tabla 33.** Regresión de Cox para persistencia en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante.

	HR (IC 95%)	P valor
Expectante	1	1
Márgenes exocervicales	0,08 (0,01-0,68)	0.02
Márgenes endocervicales	0,53 (0,21-1,31)	0.17

La función de impacto respecto al estatus de regresión se evalúa en la figura 40. La supervivencia libre de regresión a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses en función de si el manejo ha sido expectante o se ha realizado tratamiento escisional con márgenes afectados se muestra en la tabla 34. Se objetiva, con diferencias estadísticamente significativas HR:0,26 (IC95%=0,09-0,77) una mayor presencia del estatus de regresión en función del tiempo en pacientes sometidas a manejo expectante respecto a aquellas que han sido tratadas mediante tratamiento escisional con márgenes exocervicales afectados (tabla 35).



**Figura 40.** Función de impacto de tiempo a regresión.

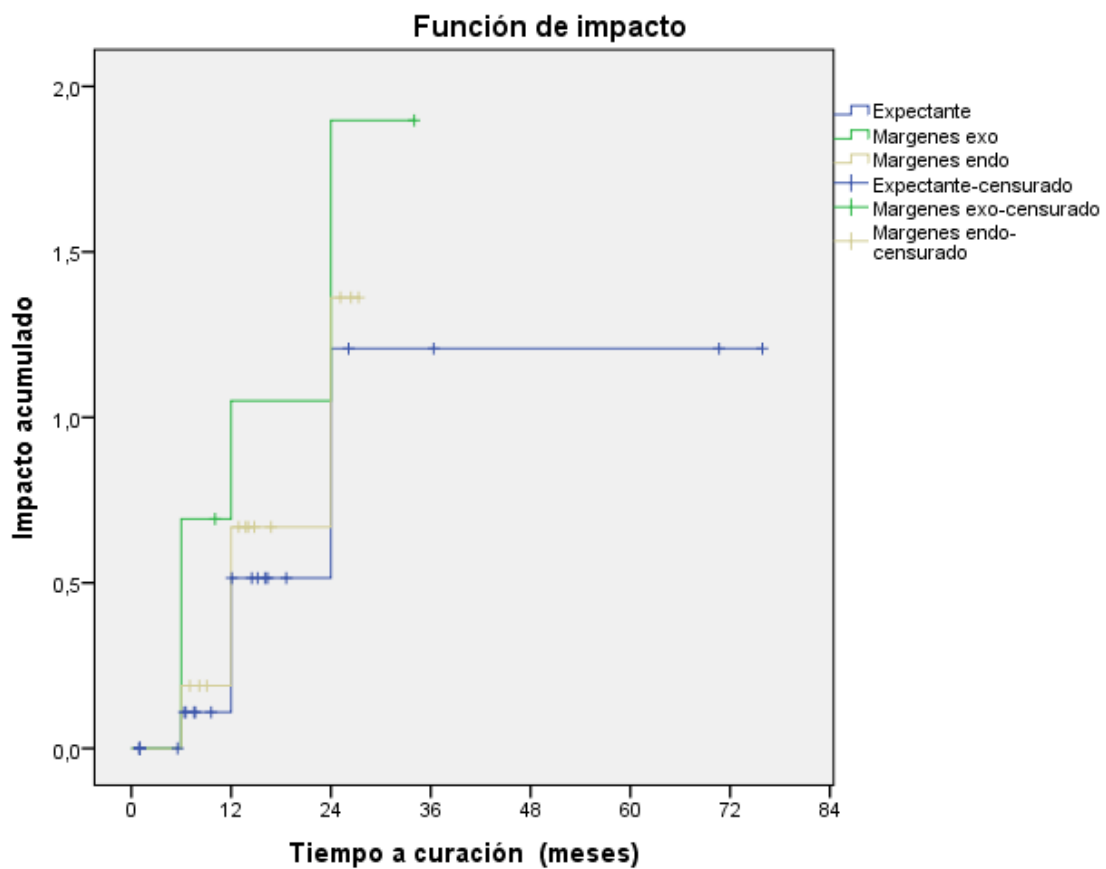
**Tabla 34.** Supervivencia libre de regresión a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses.

	Manejo expectante	Margen endocervical afecto	Margen exocervical afecto
6 meses	80%	83,3%	95,5%
12 meses	57.1%	68,8%	81,1%
24 meses	47.6%	60,2%	81,1%
36 meses	42.3%	60,2%	81,1%
48 meses	33.9%	60,2%	81,1%

**Tabla 35.** Regresión de Cox para regresión en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante.

	HR (IC 95%)	P valor
Expectante	1	1
Márgenes exocervicales	0,26 (0,09-0,77)	0.02
Márgenes endocervicales	0,57 (0,27-1,22)	0.15

Finalmente, en la figura 41 se muestra la función de impacto respecto al estatus de curación en ambos grupos de pacientes. La supervivencia libre de curación a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses en las dos cohortes estudiadas se muestra en la tabla 36. En el análisis de regresión de Cox (tabla 37) se objetivan diferencias estadísticamente significativas con HR: 2,1 (IC95%=1,06-4,17) en el caso de pacientes con márgenes exocervicales afectados respecto al manejo expectante.



**Figura 41.** Función de impacto respecto a curación.

**Tabla 36.** Supervivencia libre de curación a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses.

	Manejo expectante	Margen endocervical afecto	Margen exocervical afecto
6 meses	89.7%	82,8%	50,0%
12 meses	59.8%	51,2%	35,0%
24 meses	29.9%	25,6%	15,0%
36 meses	29.9%	0%	0%
48 meses	29.9%	0%	0%

**Tabla 37.** Regresión de Cox para curación en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante.

	HR (IC 95%)	P valor
Expectante	1	1
Márgenes exocervicales	2,1 (1,06-4,17)	0.03
Márgenes endocervicales	1,24 (0,61-2,51)	0.55



# DISCUSIÓN

---

## DISCUSIÓN

El uso del mapa DySIS junto con la colposcopia convencional ayuda a lograr una tasa de detección de HSIL/CIN2 + significativamente más alta que la CC sola y puede ayudar en la predicción de la regresión a una lesión de menor grado. Respecto a la CC, un estudio comparativo sobre 525 colposcopias revisadas por 13 colposcopistas entrenados, muestra, usando la clasificación de la IFPCP (Bornstein 2012), una buena correlación con las lesiones de alto grado; con una sensibilidad y especificidad del 63.64% y 96.01% respectivamente. También evidenció un incremento de la razón de verosimilitud positiva y negativa (likelihood ratio - LR) en el caso de 2 signos; “blanco sobre blanco” (inner border sign) y el “signo de la cordillera” (ridge sign) y un menor acuerdo a la hora de definir la ZT (Vercellino 2013). Dorji y colaboradores (Dorji 2022) en concordancia con lo publicado previamente, establecen una precisión colposcópica comparable de colposcopistas junior frente a colposcopistas expertos, aunque con una menor sensibilidad y mayor especificidad.

Estudios previos han identificado una mayor sensibilidad de C-DSI en la detección de lesiones cervicales, especialmente en el diagnóstico de HSIL/CIN2+. C-DSI incluso ha sido superior a CC en términos de definir de forma adecuada la impresión colposcópica y de identificar las áreas a biopsiar (Soutter 2009).

Se realiza un estudio analítico retrospectivo de cohortes en el que se comparan dos cohortes, con un total de 1655 pacientes. Este es el primer estudio en el que se analiza el papel potencial que la C-DSI tiene en predecir la evolución de las lesiones cervicales.

## DISCUSIÓN

---

Dentro de las cohortes analizadas se describen las indicaciones de conización en cada uno de los grupos. Se observa como en la cohorte del C-DSI (Grupo C-DSI) 14 casos fueron tratados mediante conización por CIN1 persistente con sólo 6 casos de HSIL/CIN2+, mientras que en el Grupo CC, éste valor es de 1/4. Según las recomendaciones clínicas actuales, en caso de LSIL/CIN1 persistente durante al menos dos años existirían dos actitudes clínicas posibles: seguimiento anual mediante co-test y tratamiento escisional o destructivo de la lesión tras su confirmación histológica (AEPCC 2014b). Se ha establecido que en un 80% de los casos, la historia natural del CIN1 es la regresión espontánea [Bruno], mientras que según datos recientes, se ha observado que la progresión a CIN3 en un seguimiento de 4 años ocurre en únicamente 1,5% de los casos (7/475) (Bruno 2021). No obstante, la aparición de HSIL/CIN3 en el seguimiento de un et al no es indicativo de progresión de la lesión en la totalidad de los casos, si no que otros factores, como coinfección por otros genotipos de VPH, aparición de una lesión de HSIL/CIN3 de novo o un sobrediagnóstico de HSIL/CIN3 en la biopsia podrían estar implicados [Bruno]. Queda por determinar la posible evolución de estas lesiones y por lo tanto, mientras no se establezca suficiente evidencia sobre el tratamiento de estas lesiones, el manejo de este tipo de pacientes debería de ser individualizado.

La mayor sensibilidad observada de C-DSI concuerda con los hallazgos de estudios previos (Coronado 2016; Coronado 2022; Lowers 2011; Lowers 2015, DeNardis 2017; Cholkeri-Singh 2018; Zaal 2018) que reportaron un aumento en torno al 20-30%, incluso hasta el 59% (Budithi 2018) en la tasa de detección de HSIL/CIN2+, pero manteniendo un muy alto valor predictivo negativo [94.88 (IC95% 93.07-96.69)] y, por lo tanto, ayudando a reducir los tratamientos

innecesarios. No obstante, la disminución del VPP de la C-DSI en comparación con la CC supone un aumento de falsos positivos, lo que podría incrementar el número de biopsias a realizar, sin por ello tener que correlacionarse con un aumento de la morbilidad pero sí aumentando la tasa de detección de HSIL/CIN2+.

En nuestro estudio, la sensibilidad en la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ fue mayor para C-DSI. Se objetiva que, para el diagnóstico de HSIL/CIN3+ ambos tipos de técnicas tienen una mayor sensibilidad respecto al diagnóstico de HSIL/CIN2+. En el caso de la CC se objetiva una sensibilidad del 54.17 (IC95% 43.68-64.65) para el HSIL/CIN2+ que se incrementa hasta el 72.22 (IC95% 59.35-85.09) en el caso del HSIL/CIN3+. Para la C-DSI estas cifras varían de un 76.81 (IC95% 69.41-84.22) hasta un 86.75 (IC95% 78.85-94.64) respectivamente, manteniéndose en todos los casos un elevado VPN. La sensibilidad obtenida en nuestro estudio es considerablemente mayor a la observada por Booth y colaboradores (Booth 2020) cuyos datos ponen de manifiesto una sensibilidad del 48.1% (IC95% 41.1 - 55.1) y una especificidad del 77.0% (IC95%: 72.0 - 81.4) en el mapa colores del DySIS para identificar correctamente HSIL/CIN2+ (Booth 2021).

En un estudio realizado por Harris et al [Harris et al] se describe una tasa de detección del HSIL/CIN3+ mediante CC del 2.45%, aumentando la tasa al 3.83% en las biopsias asistidas por C-DSI, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa del 1.38% y un aumento relativo del 56.3% en la detección del HSIL/CIN3+. Observaron una tendencia similar para la detección del HSIL/CIN2+, con una tasa de detección del 6.12% en la CC y del 9.38% con la C-DSI, lo que supone un aumento relativo del 53.3%.

La mayoría de los estudios relacionados con el sistema DySIS han analizado la histología en la biopsia por punch como gold standard, sin tener en cuenta los casos que se sometieron a conización cervical. La concordancia en el diagnóstico de CIN entre las biopsias por punch dirigidas y la muestra de conización varía entre el 45% y el 86% (Barker 2001; Duesing 2012). Para reducir el sesgo, analizamos tanto la histología de las biopsias en sacabocados como de las conizaciones.

Un estudio reciente (Booth 2020), en 170 mujeres que se sometieron a LEEP, comparó la histología de las biopsias en punch, tomadas con el CC o C-DSI, con las muestras de conización y encontró una concordancia del 80.6% y 86.3% respectivamente, aunque estas diferencias no fueron significativas. El hecho de aumentar el número de biopsias es una estrategia sugerida para identificar más casos de HSIL/CIN2+ (Huh 2014). En el estudio de Booth y colaboradores (Booth 2020), cuando se tomaron cuatro biopsias, la tasa de detección aumentó significativamente al 95.2%. Sin embargo, en dicho estudio solo el 12.9% de los colposcopistas eran especialistas en colposcopia, lo que podría ser una fuente de sesgo. No obstante, encontraron una mayor concordancia entre la biopsia por punch y la muestra de conización cuando se realizan biopsias en 4 cuadrantes en comparación con el estudio mediante C-DSI. Sin embargo, el realizar 4 o más biopsias durante un examen colposcópico no es una práctica estándar en la práctica clínica habitual, por lo que el no realizar biopsias múltiples con punch podría ser una limitación para estimar la verdadera sensibilidad de C-DSI. Pese a ello, los estudios previos que realizaron biopsias dirigidas han demostrado un valor consistente de la sensibilidad de C-DSI alrededor del 80%, y consistentemente más alto que CC.

En nuestro caso, no se estudió la correlación con los resultados histológicos en la C-DSI en comparación con las biopsias múltiples, debido al contexto retrospectivo del estudio y a que, al realizarse en el contexto de la práctica clínica general, la realización de múltiples biopsias no dirigidas excedería los límites de la práctica médica y llevaría a un exceso de invasividad diagnóstica.

También se tuvo en cuenta para el análisis los resultados de la citología previa al estudio colposcópico para determinar si los valores diagnósticos varían en función de dicho resultado. Se objetiva en todos los grupos (citología normal, ASC-US/LSIL y ASC-H/HSIL/ACG/Cáncer) que la C-DSI aporta un beneficio en la sensibilidad diagnóstica para lesiones de HSIL/CIN2+.

Analizamos los 274 casos del grupo CC con citología de ASC-US/LSIL y los 640 casos del grupo C-DSI. Encontramos entre ellos un 13.9% y 6.1% de histología final de HSIL/CIN2+ respectivamente. Observamos como en los casos de citología normal o de bajo grado la sensibilidad de la C-DSI es considerablemente mayor que la de la CC (incremento del 45.24% en el caso de citología normal y del 28.21% en citologías ASC-US/LSIL). Sin embargo, no se observan tales diferencias en citologías de alto grado. Dichos resultados se encuentran en la línea de los publicados previamente por nuestro grupo de trabajo (Coronado 2022), en los que se objetiva una diferencia de sensibilidad de la CC y la C-DSI del 18,4% (sensibilidad del 39,5% y 57,9% respectivamente) sobre el estudio anatomopatológico final. Esto podría ser explicado en cierto modo por una sugestión personal del colposcopista cuando se enfrenta a un estudio en una paciente remitida por un resultado anómalo en la prueba citológica, que pudiera hacer que mejore su capacidad diagnóstica al compararse con pacientes remitidas con citologías previas normales o de bajo

## DISCUSIÓN

---

grado. Debido a la combinación de la CC con el sistema DySIS, dicho incremento en la sensibilidad en la prueba de CC hace que también aumente la sensibilidad de la técnica C-DSI y por ello se objetiven mayores sensibilidades en citologías de ASC-H/HSIL/ACG/Cáncer (83.33%) al compararlo con citologías normales o de bajo grado (66.67 y 61.54% respectivamente).

Un estudio en China en 146 mujeres evaluadas en función de la citología previa informó de resultados similares a los observados en nuestro estudio, con una sensibilidad incluso mayor a la observada en nuestra muestra, siendo ésta del 77% en C-DSI y 43% en CC en pacientes con ASC-US/LSIL, y del 85% y 61% respectivamente en mujeres con HSIL [Liu and Hu, 2019]. Por otro lado, el estudio IMPROVE-COLPO incluyó a 1.875 mujeres estadounidenses derivadas a C-DSI con citología de bajo grado (ASC-US, LSIL) que se compararon con una cohorte de control retrospectiva que utilizó solo CC. En él se objetiva que el uso de C-DSI resultó en la identificación de más mujeres con HSIL/CIN2+ (aumento relativo del 31%;  $p = 0.014$ ) y HSIL/CIN3 + (aumento relativo del 56%;  $p = 0.031$ ), con un ligero aumento en el número de biopsias (Cholkeri-Singh 2018). Recientemente, Booth y colaboradores (Booth 2021) describieron una sensibilidad del DySIS para las referencias con citología de bajo grado, del 44.1% (IC95%: 32.1 - 56.7) y para las derivaciones de alto grado, del 50.0% (IC 95%: 41.4–58.6).

También encontramos un aumento de la sensibilidad de C-DSI en comparación con CC al analizar los casos con una infección por HPV 16/18 (sensibilidad de 56.67 (IC95% 37.27-76.07) en el caso de la CC y de 73.53 (IC95% 57.23-89.83) en el caso de C-DSI). También se observa un aumento de la sensibilidad en el caso de VPH-AR (sensibilidad del 6.25 (IC95% 0.00-21.24) frente al 68.75

(IC95% 42.91-94.59 respectivamente), no pudiéndose obtener conclusiones sólidas en el caso de VPH-BR o VPH negativo, por falta de pacientes con biopsia de HSIL/CIN2+ en la cohorte de CC en este subanálisis. Estudios previos han encontrado resultados similares con una tasa de detección más alta en el caso del VPH 16/18 (cercana al 100%) (Coronado 2016; Zaal 2012). Los autores sugirieron que HPV16/18 podría estar relacionado con el desarrollo de lesiones más acetoblancas y duraderas que otros genotipos de HPV-AR; sin embargo, no encontramos una razón clara por la cual C-DSI podría clasificar mejor tales lesiones.

Un estudio realizado en 105 mujeres con citología negativa y VPH-AR positivo 6 meses después de una conización encontró una sensibilidad para la detección de HSIL/CIN2+ de 0% en el CC y 80% en C-DSI. Cuando se consideraron todos los grados de CIN, la sensibilidad fue del 83% y del 100%, respectivamente (Founta 2018). En nuestro estudio, realizamos un subanálisis en pacientes con antecedentes personales de conización. Aunque los resultados no son comparables con el estudio de Founta y colaboradores (Founta 2018) debido a que el intervalo de tiempo desde la conización no fue determinado, la sensibilidad de la CC es sustancialmente mayor que la observada en su análisis, con resultados similares a los de la CC en el resto de pacientes (66.67 (IC95% 0.00-100.00) para el HSIL/CIN2+ y 100.00 (IC95% 75.00-100.00) para el HSIL/CIN3+). No obstante, debido a la escasa N de pacientes disponibles no se pueden establecer conclusiones claras del efecto de la conización previa en el estudio colposcópico de este tipo de pacientes. Tampoco se pudieron subanalizar las pacientes evaluadas mediante C-DSI debido a la falta de disponibilidad de pacientes con estudio y biopsia de G2.

## DISCUSIÓN

---

No existen publicaciones previas que hayan comparado o analizado el aporte del DySIS en otras áreas anatómicas del TGI susceptibles de ser infectados por el VPH, como la vagina y la vulva. Por ello, se pretendió recoger una cohorte de pacientes examinadas mediante vulvoscopia/vaginoscopia convencional en comparación con dicha técnica combinada con el sistema DySIS. No obstante, la escasa N de la muestra no permitió realizar estudios comparativos entre ambas técnicas, pudiéndose plantear una línea de investigación futura sobre el aporte del DySIS en el estudio de estas áreas.

Lo mismo ocurre en el subgrupo de las pacientes gestantes. Uno de los objetivos secundarios del estudio es el discernir la aportación que podría suponer el estudio con DySIS a la colposcopia convencional en caso de pacientes embarazadas. Debido a la complejidad de la colposcopia en este tipo de pacientes, sería de gran utilidad una técnica que pudiera mejorar la sensibilidad diagnóstica en estos casos. No obstante, la escasa N disponible (35 pacientes) no permitió realizar un análisis con conclusiones sólidas. El hecho de que en este subgrupo de pacientes la realización de biopsia se encuentre limitada pese a que pudieran objetivarse áreas sugerentes de lesiones de G2 en ambos tipos de técnicas (CC y C-DSI) y que sólo esté indicada la biopsia en caso de sospecha de invasión, hace que pueda alterar la correlación colposcópico-histológica. Pese a todo, hay que tener en cuenta que la posibilidad de almacenar imágenes y poder observar los cambios en el Mapa DySIS, hacen que ésta sea una herramienta de gran utilidad en el seguimiento colposcópico de estas pacientes durante el transcurso de su embarazo. Futuras líneas de investigación de la C-DSI específicamente en este tipo de pacientes y la evolución de las lesiones en el tiempo podrían dilucidar en mayor medida el beneficio de esta técnica.

Según la bibliografía disponible, este estudio es el segundo más grande realizado para estimar el impacto del uso de la C-DSI en comparación con la CC, siendo el primero el estudio IMPROVE-COLPO (Cholkeri-Singh 2018), aunque este es el único estudio publicado que haya sido realizado por un solo colposcopista experimentado. Éste, también es el primero en el que se evalúa el valor de C-DSI en el diagnóstico de la evolución de las lesiones cervicales.

La infección persistente por uno o más tipos de VPH de alto riesgo es un factor necesario para el desarrollo de cáncer cervical y sus lesiones precursoras, si bien son necesarios una serie de cofactores que interactuando con el virus modulen el riesgo de progresión.

En los últimos años, se han definido diferentes cofactores: algunos dependientes del huésped (inmunodepresión, multiparidad, hábito tabáquico, edad joven, coinfecciones por otras enfermedades de transmisión sexual) y otras dependientes de la propia infección (carga viral, tipo de VPH, variante del VPH dentro del mismo tipo o infección por un genotipo o múltiples genotipos) (Bosch 2002; Mikamo 1999; Sayedel-Ahl 2002). En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que pudieran sugerir que el resultado con la C-DSI o CC de G2 se correlacionaran con una mayor progresión de las lesiones a lo largo del tiempo.

Diferentes estudios muestran que hasta el 40-74% de las pacientes con diagnóstico histológico de HSIL/CIN2 (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado/Neoplasia Intraepitelial Cervical) pueden regresar espontáneamente en los 2 años siguientes al diagnóstico. Los factores más frecuentemente asociados a la regresión son: 1) edad inferior a 25 años, 2) lesiones poco extensas, 3) negativización del VPH, y 4) ausencia de infección por VPH 16 (Discacciati 2011;

Ho GY 2011; McAllum 2011). En el trabajo de McAllum y colaboradores (McAllum 2011), se realizó un estudio retrospectivo de 452 mujeres menores de 25 años con lesión de HSIL/CIN2. De ellas, 157 fueron tratadas con manejo expectante, presentando una tasa de regresión espontánea de la lesión del 62%, con una mediana de seguimiento de 8 meses. Por otro lado, Ho GY y colaboradores (Ho GY 2011) centraron su estudio en el seguimiento conservador de pacientes diagnosticadas de LSIL/CIN1 y HSIL/CIN2, objetivando diferencias estadísticamente significativas de una mayor regresión en el caso de LSIL/CIN1 en comparación con el HSIL/CIN2 (70% respecto a 54%). Describieron un mayor riesgo de persistencia de lesiones en el caso de pacientes con infección por VPH de AR y coinfección por varios genotipos de VPH. Tasas mayores de regresión de HSIL/CIN2 fueron observadas por Discacciati y colaboradores (Discacciati 2011), quienes describen una tasa de regresión del HSIL/CIN2 del 74% a los 12 meses.

En nuestro caso, encontramos que C-DSI es una variable independiente que se comporta como factor asociado para regresión del HSIL/CIN2+ a una lesión de menor grado. Una indicación de G2 en C-DSI, establece un incremento del riesgo de regresión 1,65 veces mayor respecto a una lesión de LSIL/CIN1 y de 3.56 veces mayor respecto a un resultado de CC G2. Esto podría explicarse porque el hecho de que mediante la técnica C-DSI se obtenga una mayor sensibilidad, de detectan en mayor medida las lesiones de alto grado, lo que permite su correcto seguimiento y consecuente regresión. El hecho de que la CC tenga una sensibilidad inferior a la C-DSI podría influir en que, muchas de estas lesiones de alto grado pasarían desapercibidas y por lo tanto, no se objetivaría la regresión de las mismas por falta de un seguimiento oportuno.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio se objetiva que el 17.6% de las pacientes presentaban el estatus de regresión a los 12 meses y el 50.8% el estatus de curación. En la cohorte de pacientes con resultado anatomopatológico de HSIL/CIN2+ en las que se adoptó una conducta expectante se objetiva un porcentaje de pacientes que presentaban regresión a los 12 meses del 42.9% y del 40.2% que presentaran curación a los 12 meses, resultados que se asemejan más a los encontrados por Ho GY y colaboradores (Ho GY 2011) que a los descritos por Discacciati y colaboradores (Discacciati 2011). No obstante, el hecho de que en nuestro estudio se considere diferente evento la curación de la regresión hace que los resultados no sean claramente comparables con estos autores.

Otros factores que están descritos que pudieran influir en la regresión de las lesiones y la eliminación del VPH son: el uso del preservativo, la circuncisión masculina, el dispositivo intrauterino, el abandono del hábito tabáquico, la no existencia de otras enfermedades de transmisión sexual y la ausencia de inmunodeficiencia (AEPCC 2014b).

El hecho de que exista una tasa de regresión tan elevada en algunos casos de HSIL/CIN2-3 podría verse explicado porque, si el tamaño lesional es muy reducido, la propia biopsia resulta en la escisión de la mayor parte o la totalidad de la lesión, lo que justificaría la desaparición de la lesión en hasta el 20% de los casos (AEPCC 2014b). Este fenómeno explica, en parte, que entre el 15-20% de las conizaciones realizadas tras una biopsia HSIL/CIN2-3 no hallen lesión en la pieza histológica, lo que se conoce como conización en blanco. Por ello, debido a garantizar una exactitud diagnóstica sobre la posible evolución de las lesiones en función de su grado, en nuestro estudio consideramos la biopsia de mayor

grado como la determinante para el diagnóstico anatomopatológico definitivo, ya sea de la biopsia diagnóstica o la conización final.

En el análisis univariante realizado en nuestro estudio encontramos como variables independientes que actúan como factor asociado a regresión únicamente la edad (HR: 0.97 (IC95%=0.96-0.98)  $p < 0.001$ ), mientras que para el estatus de curación encontramos aparte de la edad, la edad a la primera relación sexual (HR: 1.03 (IC95%=1.01-1.06)  $p = 0.021$ ), la presencia de ASC-US/LSIL en la citología previa (HR: 0.79 (IC95% 0.65-0.97)  $p = 0.24$ ) y el resultado de C-DSI G2 (HR: 1.22 (IC95%=1.01-1.48)  $p = 0.034$ ). El hecho de que un resultado de C-DSI G2 estuviera asociado a un mayor riesgo de curación podría verse justificado a que, al realizar biopsias en las zonas marcadas como de mayor riesgo, se podría retirar parcialmente el tejido con un posible potencial de malignización, que en el momento actual no presente una lesión de alto grado y por lo tanto podría favorecer la curación de lesiones subyacentes no diagnosticables en el momento del examen médico.

Por otro lado, aproximadamente el 15% (rango: 5-25%) de las mujeres tratadas se diagnostican nuevamente de una lesión intraepitelial post-tratamiento en los siguientes 2 años (AEPCC 2014b). En nuestro estudio, la supervivencia libre de recidiva a los 24 meses es del 95.6%. No obstante, este resultado se centra en la cohorte completa de pacientes, siendo un porcentaje similar (94.1%) en el caso de pacientes con CC G2. Sin embargo en el análisis de la evolución de las lesiones, las pacientes que fueron tratadas mediante conización fueron excluidas para que no actuara como factor confusor y no se consideró la tasa de recidiva específicamente en la cohorte de pacientes diagnosticadas de lesión de HSIL/CIN2+ y tratadas mediante técnica escisional. En nuestro estudio no se

observaron diferencias significativas en la comparativa de C-DSI G2 y CC G2 en la evolución de las lesiones respecto a recidiva. Tampoco se obtuvieron diferencias significativas como valor predictivo de curación.

La presencia de VPH16/18 fue un factor asociado a la progresión y persistencia de la enfermedad cervical, La presencia de cualquier tipo de VPH (AR o BR) fue un factor asociado a persistencia. Estos hallazgos concuerdan con observaciones previas que mostraron un papel importante de VPH AR en el desarrollo de HSIL/CIN2+. La edad más joven se asoció positivamente con la persistencia y la regresión de las lesiones y de manera negativa con el estatus de curación, pero no se encontraron asociaciones con la progresión ni con la recidiva. Este hallazgo podría explicarse porque las mujeres más jóvenes tienen más contactos sexuales y tienen más posibilidades de desarrollar una nueva lesión cervical y experimentar persistencia de la misma. Sin embargo, en la progresión a una lesión de alto grado, encontramos que el VPH 16/18 y las relaciones sexuales anorreceptivas son variables independientes que actúan como factor asociado, en correlación a lo observado previamente en estudios previos, en los que se describe el coito anal como predictor independiente de progresión (HR: 2.45) (Coronado 2022).

En contraposición a lo descrito previamente en estudios preliminares (Coronado 2022), el resultado de C-DSI G2 no se correlaciona con un incremento del riesgo de progresión. No obstante, la comparativa de estos resultados no puede ser concluyente debido a la diferente recogida de los datos. Aunque la evidencia científica indique que la vacunación frente al VPH influye favorablemente en la evolución de las lesiones cervicales, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en el análisis univariante en ninguno de los estatus. No

## DISCUSIÓN

---

obstante, dichos resultados deben interpretarse con cautela debido principalmente al escaso tamaño muestral de población vacunada.

Se analiza también la necesidad de realización de un tratamiento escisional en el seguimiento de la paciente en función del resultado de las técnicas. Debido a que el tiempo de seguimiento de las diferentes cohortes varía, se comparan las conizaciones realizadas durante los primeros 12 meses de seguimiento. No se objetivan diferencias estadísticamente significativas con las diferentes técnicas diagnósticas, no obstante, en la comparativa de G1 frente a C-DSI G2 se objetivan diferencias próximas a la significación estadística ( $p=0.052$ ) con HR: 2.21 (IC95%=0.99-4.92). Esto podría ser explicado porque la C-DSI podría llegar a predecir el riesgo de evolución de lesiones a HSIL/CIN2+ e identificarlas como tal pese a que no se confirmen mediante la biopsia.

Se ha estimado que el riesgo de cáncer de cérvix entre las mujeres tratadas de SIL/CIN es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años (AEPCC 2014b). La afectación de los márgenes de resección es un factor asociado a la persistencia lesional, suponiendo la afectación del margen endocervical un mayor riesgo de lesión residual que la afectación del margen exocervical. Sin embargo, la existencia de márgenes afectados no es sinónimo de CIN residual. Aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentan CIN en el seguimiento posterior (AEPCC 2022).

En nuestro estudio se pretende determinar si la presencia de márgenes afectos puede afectar a la evolución de las lesiones en diferente medida a la de la existencia de una lesión de HSIL/CIN2+ con manejo conservador. Para ello, se realiza una comparativa entre las pacientes sometidas a un tratamiento

escisional (conización con asa de diatermia) y márgenes positivos en la pieza anatomopatológica (exocervical o endocervical) y las pacientes con lesión de HSIL/CIN2+ biopsiada pero a las que se les ha realizado un manejo expectante y no han sido tratadas mediante conización. Aunque se observa una tendencia a una mayor progresión en pacientes con márgenes afectos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se observan en el caso del estatus de recidiva.

En el análisis de la persistencia, se objetiva como la afectación del margen exocervical actúa como factor protector de persistencia respecto al manejo expectante [HR:0,08 (IC95%=0,01-0,68)]. Se objetivan diferencias similares, estadísticamente significativas en el caso del estatus regresión, con HR:0,26 (IC95%=0,09-0,77) en la comparativa de márgenes exocervicales afectos respecto a manejo expectante. Considerando el estatus de curación, se objetivan, a su vez, diferencias estadísticamente significativas con HR: 2,1 (IC95%=1,06-4,17) en pacientes sometidas a conización con margen exocervical afecto respecto al manejo expectante. Estas diferencias podrían explicarse porque el hecho de no tratar y seguir una lesión de alto grado está directamente relacionado con su persistencia y regresión a lo largo del tiempo y que, debido al uso del asa de diatermia y la cauterización del tejido circundante en el proceso de conización podría destruir las lesiones de HSIL/CIN2+ subyacentes que no son retiradas completamente mediante la técnica escisional. No obstante, el hecho de que no se observen diferencias en el caso de afectación endocervical respecto al manejo expectante indica la importancia del seguimiento y correcto tratamiento de las pacientes con estas condiciones.

Pese a la falta de resultados significativos para el riesgo de progresión, consideramos que las mujeres con anomalías cervicales de bajo grado pero con un resultado de C-DSI de alto grado podrían beneficiarse de un seguimiento optimizado. Sin embargo, es importante tener en cuenta el posible incremento de la ansiedad que causa a las mujeres el aumento de la tasa de falsos positivos de la C-DSI.

Este estudio se realizó en base a la práctica clínica diaria y rutinaria siguiendo las directrices de las guías clínicas vigentes. En los casos en los que fue preciso realizar biopsia, en la mayor parte de las ocasiones se tomó una única muestra del área más representativa, no realizándose en todos los casos biopsias múltiples.

Por otro lado, en caso de alteraciones citológicas de HSIL con colposcopia normal no siempre se realizaron biopsias at random de la ZT, lo que podría condicionar un infradiagnóstico de lesiones HSIL/CIN2+.

Esto podría suponer una limitación del estudio. La fortaleza de este estudio es su gran tamaño muestral realizada por un colposcopista único lo que disminuye la variabilidad interobservador, lo que permite reducir los sesgos.



## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

### Primaria

1. La colposcopia asociada al sistema de imagen espectral dinámica tiene una mayor sensibilidad y un mayor valor predictivo negativo para la detección de HSIL/CIN2+ en comparación con la colposcopia convencional.

### Secundaria

1. Se objetiva una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de HSIL/CIN3+ con colposcopia asistida con DySIS.
2. En pacientes remitidas con citología previa negativa o de LSIL/ASC-US, la técnica colposcópica asistida mediante DySIS mejora la sensibilidad y el valor predictivo negativo en la detección de HSIL/CIN2+ respecto a la colposcopia convencional. Sin embargo, no parece aportar beneficio en el caso de citologías de alto grado.
3. En el caso de VPH 16/18 u otros genotipos de VPH de alto riesgo, la combinación de colposcopia y DySIS aporta una clara mejoría de la sensibilidad y el valor predictivo negativo respecto a la colposcopia convencional para el diagnóstico del HSIL/CIN2+.
4. Los factores independientes de progresión de las lesiones cervicales fueron la presencia de los genotipos VPH 16/18 y las relaciones sexuales anorreceptivas. Los factores asociados de persistencia de las lesiones cervicales fueron la presencia de cualquier genotipo del VPH y la edad. No se encontraron factores independientes asociados a la recidiva de las lesiones cervicales.

## CONCLUSIONES

---

5. El resultado sugerente de lesión de alto grado en la colposcopia convencional o en la colposcopia asistida por DySIS no se correlaciona con un mayor riesgo de conización en los primeros doce meses de seguimiento.
6. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de las lesiones HSIL/CIN2+ entre las mujeres que fueron manejadas de manera expectante respecto a aquellas que han sido tratadas mediante conización con resultado de márgenes exocervicales afectados en los estatus de regresión y curación.

El presente estudio demuestra que el uso de la colposcopia asociada al sistema de imagen espectral dinámica en mujeres remitidas a colposcopia aumenta la tasa de detección de HSIL/CIN2+ en comparación con la colposcopia convencional. Además, este sistema podría ayudar a identificar con mayor precisión la localización del sitio de la pequeña biopsia, mejorando la capacidad diagnóstica y facilitando un tratamiento y seguimiento más personalizado. Este estudio contribuye a reforzar la evidencia científica disponible sobre este método y a confirmar su viabilidad en la prevención del cáncer de cuello uterino.



## REFERENCIAS

## REFERENCIAS

AEPCG-Guía: Prevención secundaria del cancer de cuello del útero, 2022.

Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado.

Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D;

Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de

Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X;

Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.

AEPCG-Guía: Colposcopia. Estándares de calidad. Publicaciones AEPCG.

Torné A (cord). Andía D., Castro M., de la Fuente J., Hernández J.J.,

López J.A., Martínez J.C, Medina N., Quílez J.C, Ramírez Mena M.,

Ramón y Cajal J.M. 2018; pp: 1-80.

(AEPCG 2014a). AEPCG-Guía: Prevención del cáncer de cuello de útero.

Publicaciones AEPCG. Torné Bladé A, del Pino Saladrígues M, Cusidó

Gimferrer M, et al.

(AEPCG 2014b). AEPCG-Guía: Cribado del cáncer de cuello de útero en España,

2014. Publicaciones AEPCG. Torné Bladé A, del Pino Saladrígues M,

Cusidó Gimferrer M, et al. Noviembre 2015.

Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. A comparison of liquid-

based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening.

Acta Cytol. 2012;56:370-4.

Anderson MC. Should conization by hot loop or laser replace cervical biopsy?

Pro. J Gynecol Surg. 1991;7(3):191-4.

Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence

regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of

cervical cancer. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F88-99.

## REFERENCIAS

---

- Balas C. A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix. *IEEE. Trans Biomed Eng.* 2001;48:96–104.
- Barker B, Garcia F, Lozevski J, et al. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol.* 2001;82:22-26.
- Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1992;79 (1):105-10.
- Boochever SS. HIS/RIS/PACS integration: getting to the gold standard. *Radiol Manage.* 2004;26(3):16-24.
- Booth BB, Petersen LK, Blaakaer J, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy vs dynamic spectral imaging directed biopsy in correctly identifying the grade of cervical dysplasia in women undergoing conization: A methodological study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(8):1064-1070.
- Booth BB, Petersen LK, Blaakaer J, Johansen T, Mertz H, Dahl K, Bor P. Can the dynamic spectral imaging (DSI) color map improve colposcopy examination for precancerous cervical lesions? A prospective evaluation of the DSI color map in a multi-biopsy clinical setting. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):21.
- Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-72.

- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz NC, Meijer JLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-65.
- Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:677-86.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424.
- Bruno MT, Cassaro N, Bica F, Boemi S. Progression of CIN1/LSIL HPV Persistent of the Cervix: Actual Progression or CIN3 Coexistence. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2021;Art ID 6627531.
- Budithi S, Peevor R, Pugh D, et al. Evaluating colposcopy with dynamic spectral imaging during routine practice at five colposcopy clinics in Wales: clinical performance. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83:234-240.
- Campins, M. (coord.); Alemany, L.; Bayas, J. M.; Borrueal, N.; Campins, M.; Castellsagué, X.; Curran, A.; Díaz de Heredia, C.; Martínez, X.; Moraga-Llop, F. A.; Torné, A. (ed.); Del Pino, M. (ed.) (2016). «Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado». AEPCC-Guía (págs. 1-46). Publicaciones AEPCC.
- Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:472-80.

## REFERENCIAS

---

- Cholkeri-Singh A, Lavin PT, Olson CG, et al. Digital colposcopy with dynamic spectral imaging for detection of cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in low-grade referrals: the IMPROVE-COLPO study. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22:21-26.
- Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):169-182.
- Coronado PJ, Fasero M. Colposcopy combined with dynamic spectral imaging. A prospective clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;196:11-16.
- Coronado Martín PJ, González González V, Fasero Láiz M. Value of colposcopy with dynamic spectral imaging in the detection and evolution of high-grade cervical lesions. *Expert Rev Med Devices.* 2022 Jun;19(6):525-532. doi: 10.1080/17434440.2022.2104638. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35858486.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119:1095-101.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012 Oct;136(10):1266-97.
- De Bekker-Grob EW, de Kok IM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing

- the pros and cons in a costeffectiveness analysis. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1323-31.
- DeNardis SA, Lavin PT, Livingston J, et al. Increased detection of precancerous cervical lesions with adjunctive dynamic spectral imaging. *Int J Womens Health*. 2017;9:717-725.
- Discacciati MG, de Souza CA, d’Otavianno MG, ngeloAndrade LA, Westin MC, RabeloSantos SH, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Apr;155(2):204-8.
- Dorji, N., Tshering, S., Choden, S. et al. Evaluation of the diagnostic performance of colposcopy in the diagnosis of histologic cervical intraepithelial neoplasia 2+ (CIN2+). *BMC Cancer* 22, 930 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10030-7>
- Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:1549-1554.
- Duggan MA, Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:263-70.
- DYSIS 2022. (Disponible en: <https://dysismedical.com/products/dysis-ultra/>). Acceso el día 13 de octubre de 2022.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Access in January 2013.

## REFERENCIAS

---

- Ferris DG, Litaker MS. Cervical biopsy sampling variability in ALTS. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:163-8.
- Founta C, Papagiannakis E, Ratnavelu N, et al. Diagnostic accuracy of colposcopy with dynamic spectral imaging for cytology-negative/high-risk HPV positive (failed test of cure) after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) of the cervix: Results of the DySIS colposcopy 1 study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9560.
- GLOBOCAN 2020. Map production: IARC. (Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today>). World Health Organization. Consulta en Octubre 2022.
- Harris KE, Lavin PT, Akin MD, Papagiannakis E, Denardis S. Rate of detecting H-SIL/CIN3+ among patients with ASC-US using digital colposcopy and dynamic spectral imaging. *Oncol Lett*. 2020 Oct;20(4):17. doi: 10.3892/ol.2020.11878. Epub 2020 Jul 16.
- Hatch KD, Shingleton HM, Austin JM, Jr., Soong SJ, Bradley DH. Cryosurgery of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981 Jun;57(6):692-8.
- Hernández Aguado JJ, de la Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del HPV. Enfoque Editorial, S.C. 2015.
- Ho GY, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M, et al. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. *J Low Genit Tract Dis* 2011 Oct;15(4):268-75
- Huh WK, Sideri M, Stoler M, et al. Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstet Gynecol*. 2014;124:670–678.

- Jordan JA, Woodman CB, Mylotte MJ, Emens JM, Williams DR, MacAlary M, et al. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 Apr;92(4):394-8.
- Klam S, Arseneau J, Mansour N, et al. Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. *Obstet Gynecol* 2000. 96(1): 90-94.
- Koss LG. Cytology. Accuracy of diagnosis. *Cancer*. 1989;64: 249-52.
- Liu D, Hu W. Combined dynamic spectral imaging and routine colposcopy strategy for the diagnosis of pre-cancerous cervical lesions. *Exp Ther Med*. 2019;18:1521-1526.
- López de Argumedo M, Bayón J, Mateos M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual. *Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de evaluación de tecnologías sanitarias del país Vasco; 2016. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: Osteba.*
- Louwers J, Zaal A, Kocken M, terHarmsel W, Graziosi G, Spruijt J, et al. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions. *BJOG* 2011;118:309-3.
- Lowers 2015 - Louwers JA, Zaal A, Kocken M, et al. The performance of Dynamic Spectral Imaging colposcopy depends on indication for referrals. *Gynecol Oncol*. 2015;139:452-457.
- Maksem JA. Endocervical curetting vs. endocervical brushing as case finding methods. *Diagn Cytopathol* 2006. 34(5): 313-316.

## REFERENCIAS

---

- Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001318.
- Mayeaux EJ and Cox JT. *Colposcopia. Texto y atlas. 3ª edición.* ed. W. Kluwer and L.W. Wilkins. 2013.
- McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011 Nov;205(5):478-7
- Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Kawazoe K, Izumi Ito K, Yamada Y, et al. Intravaginal bacterial flora in patients with uterine cervical cancer. High incidence of detection of *Gardnerella vaginalis*. *J Infect Chemother.* 1999;5(2):82-5.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:88-99.
- OMS (2016). *Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales (2.ª ed.).* Washington, DC: OPS.
- Oncoguía SEGO: *Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.* Publicaciones SEGO, 2018
- Ostor, A. G. (1993). «Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review». *Int. J. Gynecol. Pathol.* (núm. 12, págs. 186-192).
- Ostergard DR. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1980 Aug;56 (2):231-3.
- Puig-Tintoré, L. M.; Cortés, X.; Castellsague, X.; Torné, A.; Ordi, J.; De Sanjosé, S.; Alonso, I.; Cararach, M.; Vidart, J. A.; Alba, A.; Martínez-Escoriza, J.

- C.; Coll, C.; Vilaplana, E.; Hardisson, D.; Bosch, X. (2006). «Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano». Prog. Obstet. Ginecol. (núm. 49, supl. 2, págs. 5-62).
- Rodríguez-Mias NL, Cortés J, Xercavins J, Laila JM. Current scenario: teaching of lower genital tract pathology and colposcopy in Spain. Progr Obstet Ginecol, 2013;56:15-19.
- Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014 Feb 8;383 (9916):524-32.
- Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. Br J Obstet Gynaecol. 1997 May;104(5):590-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11538.x. PMID: 9166203.
- Sayedel-Ahl SA, el Wakil HS, Kamel NM, Mahmot MS. A preliminary study on the relationship between Trichomonas vaginalis and cervical cancer in Egyptian women. J Egypt Soc Parasitol. 2002;32(1):167-78.
- Sellors JW and Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. 2003: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer.
- Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, Ghaem-Maghami S, Ajala T, Haidopoulos D, et al. Dynamic spectral imaging: improving colposcopy. Clin Cancer Res. 2009;15:1814-20.

## REFERENCIAS

---

- Spitzer M and Chernys AE. Monsel's solution-induced artifact in the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1996. 175(5): 1204–1207.
- Torné, A.; del Pino, M.; Cusidó, M. y otros (2014). «Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014». *Progresos Obstet. y Ginecol.* (vol. 1, núm. 57, págs. 1-53).
- US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Cervical Cancer, Recommendations and Rationale [citado 17 Abr 2006]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm#clinical>
- Vercellino G, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign and rag sign for detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2013. 121(3): 624-631.
- Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155: 687-97
- Zaal A, Louwers JA, Berkhof J, Kocken M, TerHarmsel WA, Graziosi GC, et al. Agreement between colposcopic impression and histological diagnosis among human papillomavirus type 16-positive women: a clinical trial using dynamic spectral imaging colposcopy. *BJOG* 2012;119:537-44.
- Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:321.e1-6.



# APÉNDICE

## GLOSARIO

AGC: Atypical glandular cells (atipia de células glandulares).

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance (atipia de células escamosas de significado indeterminado).

ASC-H: Atypical squamous cells (atipia de células escamosas), sin poder excluir HSIL.

CC: Colposcopia convencional.

CCU: Cáncer de cuello de útero.

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.

CKC: Conización con bisturí frío.

C-DSI: Colposcopia con sistema DySIS.

DySIS: Dynamic Spectral Imaging System (Sistema de imágenes espectrales dinámico).

G1 (variable): Hallazgos sugerentes de normalidad o lesión de bajo grado LSIL/CIN1.

G2 (variable): Hallazgos anormales sugerentes de lesión de alto grado o HSIL/CIN2+.

HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion (lesión escamosa intraepitelial de alto grado).

HSIL/CIN2: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 2.

HSIL/CIN2+: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 2 o lesión más severa.

## GLOSARIO

---

HSIL/CIN3: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 3.

HSIL/CIN3+: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de alto grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 3 o lesión más severa.

HR: Hazard ratio.

IFCPC: International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy.

ITS: Infecciones de transmisión sexual.

IVA: Inspección visual del cuello uterino.

IVAA: Inspección visual del cuello uterino bajo lente de aumento.

LAST: Lower Anogenital Squamous Terminology.

LEC: Legrado endocervical.

LEEP: Escisión electroquirúrgica con asa diatérmica.

LHR+: Likelihood ratio positivo.

LHR-: Likelihood ratio negativo.

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).

LSIL/CIN1: low-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial de bajo grado) / neoplasia cervical intraepitelial grado 1.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica.

SEC: Sociedad Española de Citología.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SIL: Lesión escamosa intraepitelial.

USPSTF: US Preventive Services Task Force.

VC: Vulvoscopía/vaginoscopía convencional.

VC-D: Vulvoscopía/vaginoscopía combinada con el sistema DySIS.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VPH: Virus del papiloma humano.

VPH-BR: Virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico.

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

ZT: Zona de transformación.

## RELACIÓN DE FIGURAS

**Figura 1.** Incidencia a nivel global del cáncer de cuello de útero en 2020 (GLOBOCAN 2020). Página 20.

**Figura 2.** Prevalencia del VPH-AR en población española según la cohorte de edad. (López de Argumedo 2016). Página 21.

**Figura 3.** Pruebas de cribado a realizar según el grupo de edad. (Modificado de AEPC 2014b). Página 26.

**Figura 4.** A y B: Células coilocíticas. Núcleos aumentados de tamaño con halo claro y condensación del citoplasma en la periferia de la célula. C: Célula superficial con marcado aumento del tamaño nuclear. D: Células de hábito coilocítico con binucleaciones. Página 31.

**Figura 5.** Epitelio de tipo exocervical con atipia nuclear en células parabasales y abundantes coilocitos en la superficie epitelial. Página 31.

**Figura 6.** A, B, C: Células basales y parabasales con atipias nucleares. D: Células intermedias con atipias y aumento del tamaño de los núcleos. Página 33.

**Figura 7.** A: Epitelio de tipo exocervical con células atípicas y pérdida de maduración en la mitad del espesor del epitelio y células coilocíticas en la superficie. B: Epitelio de tipo exocervical con células atípicas y pérdida de maduración en todo el espesor del epitelio. Página 33.

**Figura 8.** Adenocarcinoma infiltrante de cérvix uterino. Página 34.

**Figura 9.** A: Sobreexpresión de p16 en HSIL/CIN2. B: Sobreexpresión de p16 en HSIL/CIN3. C: Adenocarcinoma infiltrante de cérvix uterino, sobreexpresión de p16. Página 35.

**Figura 10.** Acetoblanqueo. Página 38.

**Figura 11.** Tinción de Lugol. Captación en función del glucógeno del epitelio subyacente. Página 40.

**Figura 12.** A: Cérvix normal. B: Punteado grado 1 y mosaico grado 1. C: Cambios grado 2. Marco acetoblanco denso. Signo del límite del borde interno. D: Carcinoma de cérvix. Página 48.

**Figura 13.** DySIS® Ultra. DySIS Medical Ltd. Página 51.

**Figura 14.** Mapa color DySIS. Página 53.

**Figura 15.** Correlación de colores del mapa DySIS con hallazgos anatomopatológicos. Página 54.

---

**Figura 16.** A: Colposcopio Karl Kaps ® D-35614. Asslar. B: Realización de colposcopia en consulta. Página 68.

**Figura 17.** Colposcopio DySIS™ v2.1. página 69.

**Figura 18.** Mapa codificado por colores del sistema DySIS. Página 70.

**Figura 19.** Diagrama de las cohortes seleccionadas y analizadas. Página 74.

**Figura 20.** Diagrama de flujo de las cohortes. A: Grupo C-DSI. B: Grupo CC. Páginas 81 y 82.

**Figura 21.** Diagrama de barras de número de casos de cada estatus en función del tiempo. Página 90.

**Figura 22.** Función de impacto del tiempo a progresión. Página 91.

**Figura 23.** Función de impacto del tiempo a progresión en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 92.

**Figura 24.** Función de impacto del tiempo a recidiva. Página 94.

**Figura 25.** Función de impacto del tiempo a recidiva en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 95.

**Figura 26.** Función de impacto del tiempo de persistencia. Página 96.

**Figura 27.** Función de impacto del tiempo de persistencia en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 97.

**Figura 28.** Función de impacto del tiempo a regresión. Página 99.

**Figura 29.** Función de impacto del tiempo a regresión en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 100.

**Figura 30.** Función de impacto del tiempo a curación. Página 102.

**Figura 31.** Función de impacto del tiempo a curación en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 103.

**Figura 32.** Función de impacto del tiempo a progresión. Página 104.

**Figura 33.** Función de impacto del tiempo a Py/oR en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 105.

**Figura 34.** Función de impacto del tiempo a Cy/oR. Página 107.

**Figura 35.** Función de impacto del tiempo a Cy/oR en los casos de C-DSI G2, CC G2 y G1. Página 108.

**Figura 36.** Función de impacto del tiempo a conización en los primeros 12 meses de seguimiento. Página 115.

**Figura 37.** Función de impacto de tiempo a progresión de las mujeres conizadas con márgenes afectos (exo o endocervical) y de pacientes con biopsia de HSIL/CIN2+ con manejo expectante. Página 117.

**Figura 38.** Función de impacto de tiempo a recidiva. Página 118.

**Figura 39.** Función de supervivencia de tiempo de persistencia. Página 120.

**Figura 40.** Función de impacto de tiempo a regresión. Página 122.

**Figura 41.** Función de impacto respecto a curación. Página 123.

## RELACIÓN DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación colposcópica de la International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). Río de Janeiro, 2011. (Bornstein 2012). Página 47.

**Tabla 2.** Hallazgos en la CC y en el sistema Dysis y aplicación de nomenclatura. Página 71.

**Tabla 3.** Características principales de las cohortes. Página 83.

**Tabla 4.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional. Página 85.

**Tabla 5.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional en función del resultado citológico previo. Página 87.

**Tabla 6.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional en función del VPH. Página 88.

**Tabla 7.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de HSIL/CIN2+ y HSIL/CIN3+ en Colposcopia en combinación con DySIS frente a Colposcopia convencional en pacientes con antecedentes personales de conización. Página 89.

**Tabla 8.** Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos expresados en porcentajes y Likelihood ratios para la detección de VaIN2+ en vaginoscopia en combinación con DySIS frente a vaginoscopia convencional. Página 90.

**Tabla 9.** Distribución de las cohortes en función del resultado inicial de la prueba diagnóstica. Página 91.

**Tabla 10.** Supervivencia libre de progresión a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 93.

**Tabla 11.** Regresión de Cox para progresión. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 93.

**Tabla 12.** Supervivencia libre de recidiva a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 95.

**Tabla 13.** Regresión de Cox para recidiva. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 96.

- Tabla 14.** Supervivencia libre de persistencia a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 98.
- Tabla 15.** Regresión de Cox para persistencia. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 98.
- Tabla 16.** Supervivencia libre de regresión a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 100.
- Tabla 17.** Regresión de Cox para regresión. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 101.
- Tabla 18.** Regresión de Cox para regresión. Categoría de referencia: C-DSI G2. Página 101.
- Tabla 19.** Supervivencia libre de curación a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 103.
- Tabla 20.** Regresión de Cox para curación. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 104.
- Tabla 21.** Supervivencia libre de Py/oR a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 106.
- Tabla 22.** Regresión de Cox para Py/oR. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 106.
- Tabla 23.** Supervivencia libre de Cy/oR a los 6, 12, 24 y 36 meses. Página 108.
- Tabla 24.** Regresión de Cox para Cy/oR. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 109.
- Tabla 25.** Análisis univariante de los diferentes factores independientes asociados a los estatus de progresión, recidiva, persistencia, regresión y curación. Página 111.
- Tabla 26.** Conizaciones realizadas durante el seguimiento en los primeros 12 meses. Página 114.
- Tabla 27.** Regresión de Cox para conización en seguimiento. Categoría de referencia: Bajo grado. Página 115.
- Tabla 28.** Supervivencia libre de progresión a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses. Página 117.
- Tabla 29.** Regresión de Cox para progresión en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante. Página 118.
- Tabla 30.** Supervivencia libre de recidiva a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses. Página 119.
- Tabla 31.** Regresión de Cox para recidiva en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante. Página 119.
-

**Tabla 32.** Supervivencia libre de persistencia a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses. Página 121.

**Tabla 33.** Regresión de Cox para persistencia en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante. Página 121.

**Tabla 34.** Supervivencia libre de regresión a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses. Página 122.

**Tabla 35.** Regresión de Cox para regresión en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante. Página 123.

**Tabla 36.** Supervivencia libre de curación a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses. Página 124.

**Tabla 37.** Regresión de Cox para curación en función del manejo. Categoría de referencia: Manejo expectante. Página 124