

ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES .....	5
RESUMEN .....	7
SUMMARY .....	9
AGRADECIMIENTOS .....	13
ÍNDICE GENERAL .....	17
SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	23
ÍNDICE DE FIGURAS .....	27
ÍNDICE DE TABLAS .....	35
ÍNDICE DE ANEXOS .....	39
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>41</b>
1.1. CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y LESIONES PRENEOPLÁSICAS ...	42
1.1.1. Concepto y Generalidades .....	42
1.1.2. Epidemiología: Incidencia y Mortalidad .....	45
1.1.3. Etiología del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras	48
1.1.4. Prevalencia de la infección VPH .....	50
1.1.5. Duración de la infección por VPH.....	52
1.1.6. Vías de infección del VPH.....	53
1.1.7. Función de los cofactores en la carcinogénesis cervical.....	53
1.2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO .....	55
1.2.1. Definición .....	55
1.2.2. Clasificación de los VPH: tipos, subtipos y variantes .....	56
1.2.3. Estructura Genómica del VPH .....	58
1.2.4. Ciclo de vida del VPH e interacción virus-huésped.....	59
1.2.5. Infecciones Productiva, Transformante y Latente .....	62

1.2.6. Oncogénesis por VPH.....	63
1.2.7. Relación con la patología oncológica .....	66
1.2.8. Mecanismos de inmunotolerancia viral.....	67
1.2.9. Resolución de la infección.....	68
1.3. PREVENCIÓN PRIMARIA. VACUNAS.....	69
1.3.1. Concepto de Vacuna.....	69
1.3.2. Partículas semejantes a virus ( <i>Virus Like Particle, VLP</i> ).....	70
1.3.3. Inmunogenicidad.....	74
1.3.4. Eficacia.....	75
1.3.5. Recomendaciones de la WHO (Organización Mundial de la Salud).....	80
1.3.6. Recomendaciones de Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática .....	82
1.4. PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	83
1.4.1. Citología cervical .....	83
1.4.2. Biopsia cervical.....	93
1.4.3. Técnicas de detección de VPH .....	95
1.4.4. Técnicas moleculares para detección de proteínas del ciclo celular .....	99
1.5. COLPOSCOPIA.....	101
1.5.1. Concepto e historia.....	101
1.5.2. Indicaciones .....	103
1.5.3. Metodica de la exploración.....	105
1.5.4. Indicaciones de estudio histológico durante la realización de la colposcopia.....	106
1.5.5. Hallazgos colposcópicos.....	107
1.6. PREVENCIÓN SECUNDARIA. CRIBADO DEL CÁNCER DE CÉRVIX .....	111
1.6.1. Estrategias de cribado .....	112
1.6.2. Protocolo de cribado del carcinoma de cuello uterino.....	113
1.6.3. Conducta ante resultados anormales en las pruebas de cribado ..	116
1.6.4. Conducta ante resultados histológicos anormales.....	122
1.6.5. Cribado y vacunación .....	125
1.7. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PREMALIGNAS.....	126
1.7.1. Tratamientos destructivos .....	126
1.7.2. Tratamientos escisionales .....	127
1.7.3. Complicaciones de los tratamientos escisionales .....	130

1.7.4. Seguimiento postconización.....	131
1.8. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN: VACUNAS TERAPÉUTICAS.	133
1.8.1. Introducción.....	133
1.8.2. Concepto.....	134
1.8.3. Vacunas Terapéuticas contra el VPH: Principales Estrategias .....	136
<b>CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>141</b>
<b>CAPÍTULO III: OBJETIVOS .....</b>	<b>143</b>
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	143
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	143
<b>CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>145</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	145
4.2. COMITÉ ÉTICO .....	145
4.3. ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	145
4.4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	147
4.5. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	147
4.6. DEFINICIONES.....	148
4.7. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	149
4.7.1. Variables demográficas .....	149
4.7.2. Variables relacionadas con los cofactores implicados en el desarrollo de lesión preneoplásica y cáncer cervical.....	149
4.7.3. Variables relacionadas con la vacunación frente a VPH.....	150
4.7.4. Variables clínicas .....	150
4.7.5. Variables diagnósticas .....	150
4.8. SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	151
4.8.1. Márgenes negativos de la pieza de conización.....	151
4.8.2. Márgenes positivos de la pieza de conización o legrado endocervical en el momento de la conización positivo.....	152
4.8.3. Margen endocervical positivo en mujeres mayores de 50 años ....	153
4.9. METODOLOGÍA LABORATORIO .....	153
4.9.1. Estudio histopatológico (citología y biopsia).....	153
4.9.2. Estudio molecular. Test de VPH.....	154
4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	155

<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS</b> .....	157
5.1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO .....	157
5.1.1. Datos descriptivos de las pacientes en estudio .....	157
5.1.2. Datos descriptivos de las pacientes estudiadas en función de su estado de vacunación y tipo de vacuna.....	159
5.1.3. Relación del estado de vacunación y el tipo de infección inicial de las pacientes con presencia de eventos tras la conización .....	163
5.1.4. Relación entre la presencia de infección posterior a la conización y el desarrollo de lesión residual/recurrencia.....	169
5.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL.....	171
5.2.1. Estudio de la asociación del estado de vacunación con la presencia de eventos tras la conización .....	171
5.2.2. Estudio de la asociación del estado de vacunación con la presencia de infección tras la conización.....	172
5.2.3. Estudio de la asociación del estado de vacunación con el desarrollo de lesión residual/recurrente .....	173
5.2.4. Estudio de la asociación del estado de vacunación con el desarrollo de lesión residual/recurrencia en pacientes infectadas tras la conización.....	174
5.2.5. Estudio de la influencia del estado de los márgenes en la relación entre el estado de vacunación y la presencia de eventos tras la conización.....	175
5.2.6. Estudio de la influencia del tipo de virus basal en la relación entre el estado de vacunación y la presencia de eventos tras la conización.....	177
<b>CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN</b> .....	179
6.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.....	184
6.1.1. Edad .....	184
6.1.2. Origen geográfico .....	185
6.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS COFACTORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LESIÓN PRENEOPLÁSICA Y CÁNCER CERVICAL.....	186
6.2.1. Tabaco .....	186
6.2.2. Paridad.....	186

---

6.2.3. Menopausia.....	187
6.2.4. Uso de Anticonceptivos Hormonales.....	187
6.2.5. Uso de DIU.....	188
6.2.6. Uso de Preservativo.....	188
6.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LA VACUNACIÓN.....	189
6.3.1. Estado de vacunación.....	189
6.3.2. Tipo de vacuna recibida.....	189
6.3.3. Momento de la vacunación.....	190
6.4. VARIABLES CLÍNICAS.....	191
6.4.1. Motivo de la conización.....	191
6.4.2. Tipo de conización.....	191
6.4.3. Estado de los márgenes de la pieza de conización.....	192
6.4.4. Test de VPH basal (preconización).....	192
6.4.5. Aclaramiento VPH postratamiento.....	192
6.4.6. Seguimiento postconización.....	193
6.5. EVALUAR SI LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH DISMINUYE LA INCIDENCIA DE LESIÓN PREMALIGNA RESIDUAL/RECURRENTE Y/O LA TASA DE INFECCIÓN VPH EN PACIENTES CONIZADAS POR CIN 2-3.....	194
6.5.1. Estudio de la asociación de la vacunación con la presencia de infección tras la conización.....	194
6.5.2. Estudio de la asociación del estado de vacunación con el desarrollo de lesión residual/recurrente.....	195
6.5.3. Estudio del momento de la vacunación con el desarrollo de eventos tras la conización.....	196
6.6. CONOCER SI SOBRE EL EFECTO DE LA VACUNACIÓN EN MUJERES TRATADAS POR CIN 2-3 PUEDEN INFLUIR CIERTAS VARIABLES CLÍNICAS (ESTADO DE LOS MÁRGENES DEL CONO Y/O TIPO DE VPH ASOCIADO A LA PRIMERA LESIÓN).....	197
6.6.1. Influencia del estado de los márgenes en relación entre el estado de la vacunación y la presencia de infección tras conización.....	197
6.6.2. Influencia del estado de los márgenes en la relación entre el estado de vacunación y la presencia de lesión residual/recurrente.....	197
6.6.3. Influencia del tipo de VPH basal, asociado a la lesión, en la relación entre el estado de vacunación y la presencia de infección tras conización.....	198

---

6.6.4. Influencia del tipo de VPH basal, asociado a la lesión, en la relación entre el estado de vacunación y el desarrollo de lesión residual/recurrente.....	199
<b>CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES .....</b>	<b>201</b>
<b>CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>203</b>
<b>CAPÍTULO IX: FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>205</b>
<b>CAPÍTULO X: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>207</b>
<b>CAPÍTULO XI: ANEXOS .....</b>	<b>237</b>