



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Cálculo de prevalencia y riesgo atribuible de los factores de riesgo relacionados con la persistencia o recidiva de neoplasia cervical intraepitelial (CIN)

A.M. Moya* y J.C. Martínez Escoriza

Unidad de Patología Cervical e Histeroscopia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 29 de julio de 2010; aceptado el 20 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 5 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Persistencia;
Recidiva;
Riesgo atribuible;
CIN

KEYWORDS

Persistence;
Recurrence;
Risk attributable;
CIN

Resumen Con la finalidad de conocer mejor a ese porcentaje de población en el que existe un fallo terapéutico, se ha realizado el siguiente estudio cuyos objetivos son: conocer la prevalencia de los factores de riesgo relacionados con el fallo terapéutico en el momento del diagnóstico de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), conocer el aumento de riesgo que éstos generan y definir un prototipo de paciente con alto riesgo de persistencia o recidiva.

Los factores de riesgo demográficos-ambientales más prevalentes en nuestra población fueron la presencia del DNA-VPH-AR. A continuación el hábito tabáquico, multiparidad, historia de anticoncepción hormonal y VIH-inmunosupresión.

Al realizar el estudio colposcópico se encontraron las siguientes características: el 53,30% presentan lesiones múltiples, el tamaño es superior a los 2 cm en el 30% de las pacientes y se hallaron cambios mayores en la zona de transformación en el 49,51% del total.

Tras completar el estudio se obtuvieron los siguientes resultados: curación: superior al 90%, persistencia: de 4,35% y recidiva: de 1,8%.

Con estos resultados se puede concluir que existen unos factores de riesgo comunes relacionados con el fallo terapéutico, como son: la persistencia del VPH-AR postratamiento y la respuesta inmunológica deficiente. El resto de los factores se distribuye de forma desigual para las pacientes con CIN I y CIN II-III, por lo que se puede decir o pensar que son 2 poblaciones distintas, con factores de riesgo específicos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Calculation of prevalence and attributable risk of risk factors associated with persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia

Abstract The present study aimed to determine the prevalence of risk factors associated with treatment failure at diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), identify the increased risk posed by treatment failure, and define the prototype of high-risk patients with persistent

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yes20@hotmail.com (A.M. Moya).

or recurrent CIN with a view to characterizing the percentage of the population with treatment failure.

The most prevalent demographic and environmental risk factors in our population were the presence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV)-DNA, followed by smoking, multiparity, a history of hormonal contraception, and HIV-immunosuppression.

When performing colposcopic study, the following characteristics were found: 53.30% of the patients had multiple lesions, size was greater than 2 cm in 30.00% of patients and major changes were found in the area of transformation in 49.51% of the total.

After completing the study, the results were as follows: cure was achieved in more than 90%, persistence was found in 4.35% and recurrence occurred in 1.8%. These results indicate that there are common risk factors associated with treatment failure, including the persistence of HR-HPV after treatment and poor immune response. The remaining factors were unevenly distributed among patients with CIN-I and CIN-II-III, suggesting that these patients constitute two distinct populations with specific risk factors.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La conducta terapéutica ante un diagnóstico de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), puede ser observación sin tratamiento, tratamiento destructivo o escisional. Actualmente, en nuestro medio, ante lesiones CIN I, si la mujer es menor de 35 años, la colposcopia es decisoria y la paciente puede seguirse, se opta por la vía observacional; y si la mujer no reúne estos criterios, por un tratamiento escisional. En lesiones de alto grado (CIN II y III), el tratamiento es siempre escisional¹.

En la actualidad se ha conseguido una tasa de éxito, cercano al 95%, pero es importante la realización de un correcto seguimiento tras el tratamiento, ya que estas pacientes presentan un riesgo de cáncer de cérvix cinco veces superior al resto de la población, pudiendo diagnosticarse hasta 20 años tras el tratamiento².

El principal objetivo del seguimiento es el diagnóstico precoz de un fallo terapéutico, entendiendo este como la persistencia o recidiva de la lesión cervical.

Los factores que se han relacionado con el fallo terapéutico son muy variados, independientemente del grado histológico de la lesión y el tratamiento empleado, pudiendo dividirlos en: demográficos-ambientales (edad, paridad, persistencia de la infección por VPH, consumo de tabaco, anticoncepción hormonal), sexuales (número de parejas sexuales), inmunológicos (VIH, inmunosupresión) y afectación de los márgenes quirúrgicos.

Para conocer la población en la que pueda haber un fallo terapéutico se ha realizado este estudio cuyos objetivos han sido: 1) identificar los factores de riesgo relacionados con el fallo terapéutico, en el momento del diagnóstico de CIN previo al tratamiento; 2) calcular el aumento de riesgo que éstos generan, y 3) intentar definir un prototipo de paciente con alto riesgo de persistencia o recidiva.

Material y métodos

Se ha realizado una revisión retrospectiva de los datos recogidos en la unidad del tracto genital inferior (UTGI) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). El

periodo de seguimiento ha sido desde enero de 1999 a enero de 2009.

El trabajo se ha estructurado en 2 partes; la primera es un estudio de corte transversal en el que se calcula la prevalencia de los factores de riesgo relacionados con el fallo terapéutico en relación con el diagnóstico de CIN, y la segunda es analítica, donde tras 2 años de seguimientos se identifica a la población con persistencia o recidiva y se calcula el aumento de riesgo que estos factores generan.

La población estudiada había sido remitida para diagnóstico por presentar una citología anormal en el cribado oportunista y tras completar el estudio se estableció un diagnóstico histológico de CIN.

Tras 2 años de seguimiento, e independientemente del tratamiento realizado, la población previamente seleccionada se ha dividido en 2 grupos: 1) con fallo terapéutico, y 2) sin fallo terapéutico.

El fallo terapéutico incluye la persistencia y/o la recidiva de enfermedad. Se definen como:

- Enfermedad persistente: aquella lesión que se pone de manifiesto en cualquiera de los controles realizados en el curso de los 12 primeros meses después del tratamiento.
- Enfermedad recidivante: Se presenta después del primer año de seguimiento, durante el cual tanto la citología como la colposcopia han sido negativas.

Se han excluido aquellas pacientes que han abandonado el seguimiento.

Los factores de riesgo analizados han sido: 1) edad mayor o igual a 40 años, 2) persistencia de la infección por VPH tras 2 años de seguimiento, 3) consumo de tabaco, 4) historia de anticoncepción hormonal, 5) más de 2 parejas sexuales, 6) inmunosupresión o infección por VIH, 7) afectación de márgenes quirúrgicos en pacientes con tratamiento escisional, 8) tamaño de la lesión al diagnóstico superior a 2 cm, y 9) 2 o más partos.

Para el análisis de las variables se ha utilizado el cálculo del riesgo relativo (RR) y la fracción del riesgo atribuible a la exposición (FAe). Se ha utilizado el test exacto de Fisher para el cálculo de la significación estadística.

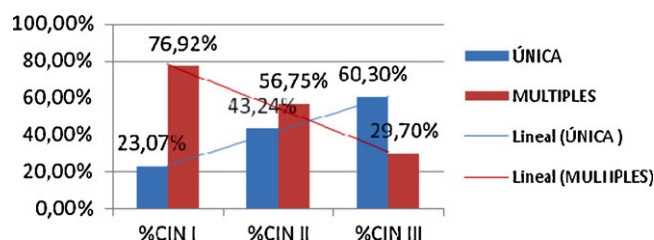


Figura 1 Número de lesiones.

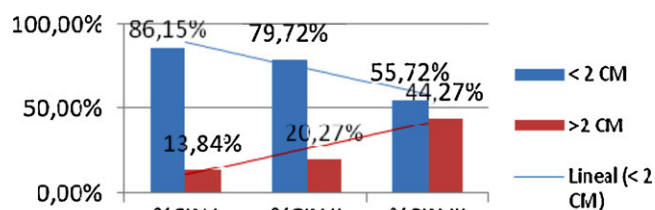


Figura 2 Tamaño de las lesiones.

Los datos fueron recogidos en la base ACCES y el análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS 17.

Resultados

Se identificaron 270 pacientes con diagnóstico de CIN, de las que 65 (24,1%) fueron CIN I, 74 (27,4%) CIN II y 131 (48,5%) CIN III.

La edad media fue de 35,4 años, con una desviación estándar de 9,8 y los límites 15 y 72 años.

Los factores de riesgo demográficos-ambientales más prevalentes en nuestra población fueron en orden decreciente: la presencia del DNA-VPH-AR, siendo positivo en el 78,5% de las pacientes. El hábito tabáquico en el 28,8% de las pacientes, multiparidad en el 20%, historia de anticoncepción hormonal en el 15,5% y VIH-inmunosupresión en el 4% de las pacientes. Cuando se realiza el análisis de estos factores, pero estratificando por el subgrupo histológico, se observa que el resultado más prevalente es la infección por VPH-AR en 46 (70%) pacientes, seguido del hábito tabáquico en las pacientes con CIN I, frente a las pacientes con CIN II-III que es la presencia de HPV-AR, en 166 (51%) y las lesiones mayores de 2 cm en 73 pacientes (35%).

Al realizar el estudio colposcópico los hallazgos fueron: en 144 (53,3%) pacientes se encontraron lesiones múltiples, el tamaño fue superior a los 2 cm en 82 de ellas (30,0%) y se hallaron cambios mayores en la zona de transformación en el 49,5% del total. Cuando se realiza un análisis de los resultados por subgrupos histológicos, se observa cómo las lesiones múltiples son más prevalentes en las pacientes con CIN I con un 76,9%, frente al 29,7% en las pacientes con CIN III (fig. 1). Al evaluar el tamaño de la lesión por subgrupos histológicos, se encontró que el porcentaje de lesiones mayores de 2 cm aumenta a medida que lo hace el grado histológico. El 13,8%

de las pacientes con CIN I tienen una lesión superior a 2 cm, frente al 44,2% de las pacientes diagnosticadas de CIN III. El total de los resultados queda recogido en la tabla 1 y figura 2.

El estudio anatómo-patológico tras la aplicación del tratamiento escisional mostró en 34 pacientes (12,5%) la afectación de como mínimo un margen de resección. El porcentaje más alto se halló en las pacientes con CIN III, donde el 16,0% presentó todos los márgenes afectados.

El seguimiento de las pacientes con diagnóstico histológico de CIN se realizó mediante el estudio colposcópico, tipificación DNA-VPH, citología e histología. Este último apartado, sólo en los casos que se consideró preciso, para un correcto diagnóstico. El tiempo de seguimiento para cada paciente fue de 24 meses.

Tras completar el estudio, independientemente del tratamiento empleado, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Curación: resultó un porcentaje superior al 90% de forma global, siendo las pacientes con CIN I las que mostraron un porcentaje mayor de éxito, cercano al 94%. Seguido de un 93% de curación para las pacientes con CIN II y un 89% para las pacientes con CIN III.
- Persistencia: el mayor porcentaje de persistencia se encontró en las pacientes con diagnóstico de CIN I, siendo este de un 5%, seguido del grupo con CIN II, donde apareció una persistencia del 4,0% y por último en las pacientes con CIN III, donde fue cercano al 4%.
- Recidiva: esta fue mayor en las pacientes con diagnóstico de CIN III, siendo cercana al 2,3%, le siguió el grupo con CIN II, donde se encontró un caso de recidiva, constituyendo el 1,3% del total. Hay que destacar que en las pacientes con CIN I no se encontró ningún caso de recidiva.

Tabla 1 Factores de riesgo: resultados globales.

Factor de riesgo	Sin fallo terapéutico N (%)	Con fallo terapéutico N (%)	Total	RR/FAe	Significación
Edad $\geq$ 40 años	56 (84,8%)	10 (13,2%)	66 (24,4%)	7,5/0,86	p=0,04
VPH+ > 2 años	201 (94,8%)	11 (5,2%)	212 (78,51%)	45/0,97	p=0,05
Hábito tabáquico	72 (92,3%)	6 (7,7%)	78 (28,8%)	1,7/0,42	p=0,03
Anticoncepción hormonal	42 (100%)	0 (0%)	42 (15,5%)	0/0	p=0,11
Inmunosupresión o VIH +	6 (54,5%)	5(45,5%)	11 (4,0%)	15/0,93	p=0,02
Márgenes afectados	34 (91,9%)	3 (8,1%)	37 (13,7%)	1,6/0,37	p=0,06
Lesión > 2 cm	74 (90,0%)	8 (10%)	82 (30,3%)	3/0,66	p=0,02
2 o más partos	48 (88,9%)	6 (11,1%)	54 (20,0%)	2,5/0,60	p=0,07

FAe: fracción de riesgo atribuible a los expuestos; N: número; RR: riesgo relativo.

Tabla 2 Factores de riesgo: CIN I.

CIN I	Sin fallo terapéutico N (%)	Con fallo terapéutico N (%)	Total	RR/FAe	Significación
Factor de riesgo					
Edad $\geq$ 40 años	12 (80,0%)	3 (20,0%)	15 (23,0%)	0/1	p=0,10
VPH+ > 2 años	43 (93,5%)	3 (6,5%)	46 (70,7%)	01-ene	p=0,15
Hábito tabáquico	19 (90,5%)	2 (9,5%)	21 (32,3%)	4,5/0,77	p=0,05
Anticoncepción hormonal	8 (100%)	0 (0,0%)	8 (12,3%)	0/0	p=0,08
Inmunosupresión o VIH+	0 (0,0%)	2 (100%)	2 (3,0%)	200/0,99	p=0,02
Márgenes afectados	2 (100%)	0 (0,0%)	2 (3,0%)	0/0	p=0,06
Lesión > 2 cm	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (13,8%)	20/0,95	P=0,02
2 o más partos	8 (80%)	2 (20%)	10 (15,3%)	20/0,95	P=0,02

FAe: fracción de riesgo atribuible a los expuestos; N: número; RR: riesgo relativo.

Una vez identificadas las pacientes, con persistencia o recidiva, es posible clasificar y evaluar los factores de riesgo que se relacionan con el fallo terapéutico.

En la [tabla 1](#) se recogen los factores de riesgo analizados en las pacientes sin y con fallo terapéutico.

Se encontró fallo terapéutico a los 2 años de seguimiento en el 13,2% de pacientes mayores de 40 años, en el 5,2% de pacientes con VPH-AR, en el 7,7% de fumadoras activas, el 45,5% de las pacientes con VIH o inmunosupresión, el 11,1% de pacientes con historia de 2 o más partos y la lesión colposcópica al diagnóstico era de 2 o más centímetros en el 10% de las pacientes que con persistencia. Cuando el análisis de los factores de riesgo se realizó en la población con fallo terapéutico se encontró que el 83,3% (p=0,04) de las pacientes tenían una edad igual o mayor a 40 años, el 91,6% (p=0,05) presentaban persistencia del VPH-AR, el 50% (p=0,03) de ellas era fumadoras, el 66,6% (p=0,02) de las pacientes tenían al diagnóstico una lesión mayor de 2 cm, el 41,6% (p=0,02) eran VIH o inmunodeprimidas, el 25% (p=0,06) de las pacientes tenían los márgenes de resección afectados y el 50% (p=0,07) eran multiparas.

Cuando se analizó el fallo terapéutico, estratificando a la población por subgrupos histológicos se encontró en la población con CIN I que el 100% de las pacientes tenían una edad igual o superior a los 40 años (p=0,1) y el VPH-AR (p=0,03) era persistente tras 2 años seguimiento, el 66% tenían historia de 2 o más partos (p=0,02), presentaban hábito tabáquico (p=0,05), lesiones mayores de 2 cm al diagnóstico (p=0,02) e inmunosupresión (p=0,02). Los resultados quedan recogidos en la [tabla 2](#). En la población

con CIN II-III se halló una prevalencia del 66% en la persistencia de VPH-AR (p=0,03), el 50% de las pacientes tenían al diagnóstico una lesión mayor de 2 cm (p=0,002), el 33% eran fumadoras (p=0,06) y tenían una historia de 2 o más partos (p=0,04), el 25% de las pacientes tenían una edad igual o superior a 40 años (p=0,08), eran inmunodeprimidas (p=0,04) y los márgenes de resección estaban afectados (p=0,06). Los resultados quedan recogidos en la [tabla 3](#).

El cálculo del RR de cada uno de los factores estudiados mostró una mayor asociación para la persistencia de VPH-AR durante 2 años, la inmunosupresión y la edad al diagnóstico mayor o igual a 40 años, siendo sus valores de 45, 15 y 7,5, respectivamente. Los resultados quedan resumidos en la [tabla 1](#). Cuando se estratificó por subgrupos histológicos, se encontró que para CIN I la mayor asociación se halló para la inmunosupresión, con RR de 200, el total de resultados se recoge en la [tabla 2](#). En el grupo CIN II-III el factor de riesgo que mostró una mayor asociación con el fallo terapéutico fue la persistencia del VPH-AR a los 2 años de seguimiento, los resultados quedan recogidos en la [tabla 3](#).

Discusión

Este estudio tiene la limitación de su carácter retrospectivo y del tamaño muestral, además de un sesgo para medir adecuadamente la exposición al factor de riesgo. Sin embargo, expresa la realidad asistencial de los últimos 10 años.

Los tratamientos actuales para la CIN presentan unos porcentajes de éxito cercanos al 95%². En nuestra serie,

Tabla 3 Factores de riesgo CIN II-III.

CIN II-III	Sin fallo terapéutico N (%)	Con fallo terapéutico N (%)	Total N	RR/FAe	Significación
Factor de riesgo					
Edad $\geq$ 40 años	48 (94,1%)	3 (5,9%)	51 (24,8%)	1,09/0,1	p=0,08
VPH+ > 2 años	158 (95,2%)	8 (4,8%)	166 (51,7%)	12/0,91	p=0,03
Hábito tabáquico	53 (93,0%)	4 (7,0%)	57 (27,8%)	0,02/0,28	p=0,06
Anticoncepción hormonal	34 (100%)	0 (0,0%)	34 (16,5%)	0/0	p=0,12
Inmunosupresión o VIH+	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (4,3%)	5/0,8	p=0,04
Márgenes afectados	32 (91,4%)	3 (8,6%)	35 (17,0%)	4/0,75	p=0,06
Lesión > 2 cm	67 (91,8%)	6 (8,2%)	73 (35,6%)	2/0,5	p=0,002
2 o más partos	40 (90,9%)	4 (9,1%)	44 (21,4%)	2,25/0,55	p=0,04

FAe: fracción de riesgo atribuible a los expuestos; N: número; RR: riesgo relativo.

el porcentaje de curación es del 91,48%, de forma global. Cuando se evalúan los subgrupos histológicos, se puede ver cómo en los CIN I se alcanza un porcentaje de éxito del 93,84%, en los CIN II del 93,24% y en los CIN III del 89,31%.

Se ha descrito una tasa de fallo terapéutico que oscila entre el 5 y 17% independientemente de la actitud y tratamiento empleado. En pacientes con CIN II-III tras un tratamiento escisional se ha descrito una tasa de recurrencia o persistencia que oscila entre un 5 y 30%². En la población presentada, tras un promedio de 2 años de seguimiento, se encuentra un porcentaje de persistencia del 4,35% y de recidivas del 1,8%.

La persistencia de infección por VPH-AR, es considerado por Coloma et al³ como un factor estadísticamente significativo de persistencia y un marcador temprano de fallo terapéutico. Se ha descrito una prevalencia de hasta el 52% según series⁴. En nuestro estudio la infección posttratamiento está presente en el 91% de las pacientes que presentan fallo terapéutico, siendo la fracción atribuible a la persistencia del 97%. En el subgrupo de CIN I la prevalencia es del 100% y del 66% para las pacientes con CIN II-III. Cuando se realiza el análisis estadístico se ha conseguido significación al compararlo con la población sin fallo terapéutico. Al ser evaluado por subgrupos se observa como en la población CIN II-III también se consiguió significación estadística.

Estudios tipo caso-control relacionan la alta paridad con CIN III y carcinoma de cérvix. Asimismo las pacientes VPH positivo asociado a multiparidad tienen un riesgo incrementado de HSIL (RR 1,10; IC 95%: 1,08-1,12 por embarazo adicional) (RR 1,07; IC 95%: 1,06-1,08 por cada año menos de edad). Las modificaciones hormonales del embarazo modulan localmente la respuesta inmune y por otra parte las modificaciones cervicales del parto facilitan la ectopia cervical, favorecen la infección por VPH y su persistencia^{5,6}. Las pacientes con fallo terapéutico e historia de más de 2 partos en este estudio son el 50%, siendo el RR de 2,5 y la FAe del 60%. Cuando se analiza por subgrupos, observamos que en ambos las diferencias observadas presentan significación estadística, generando un RR de 20 CIN I y 2,25 para CIN II-III.

Las nitrosaminas y el alquitrán, carcinógenos del tabaco, están presentes en la secreción del moco cervical de las mujeres fumadoras. El tabaco tiene efecto carcinogénico directo y además produce alteración de la inmunidad local en el cuello uterino, lo que contribuye a cronificar la infección por VPH. Se relaciona el tabaco en cuanto al número de cigarrillos consumidos y el tiempo que se fuma como factor importante en el desarrollo del cáncer cervical, 15 cigarrillos/día (RR=1,98; IC 95%: 1,78-2,21). Fumadoras/no fumadoras (RR=1,60; IC 95%: 1,48-1,73)⁷. Este factor ha mostrado una prevalencia del 50% en nuestra población con fallo terapéutico, el RR observado ha sido de 1,7 siendo esta asociación estadísticamente significativa, en el subgrupo con CIN I se incrementa la fuerza de la asociación siendo atribuible en el 77% el riesgo en 4,5 veces, alcanzando con este resultado significación estadística.

La incidencia global de CIN en las mujeres VIH positivas varía entre el 10 y el 25%⁷. Las enfermas con VIH positivo tienen un mayor riesgo de infección por VPH (RR 17) y nueve veces más riesgo de desarrollar cáncer cervical. Ello se debe a las modificaciones que se producen en la

inmunidad general y local de estas pacientes⁷. La población estudiada presenta una prevalencia para dicho factor del 41% para las pacientes con fallo terapéutico. El RR es de 15, siendo estadísticamente significativa esta asociación. Al analizar por subgrupos este factor de riesgo se encontró en ambos grupos diferencias significativas, siendo la FAe del 99% para CIN I y 80% para CIN II-III.

La afectación de los márgenes quirúrgicos ha sido descrita como la causa principal de enfermedad residual⁸. Ha demostrado ser un factor predictor independiente de recurrencia (OR 14,2) con presencia de lesión residual tras reconización/histerectomía en el 51,8% de los casos. Se ha descrito una incidencia de márgenes afectados hasta en el 48% de los casos en los que se realiza un tratamiento escisional. En nuestra población con fallo terapéutico los márgenes se encontraron afectados en el 25% de los casos, con un RR de 1,6. Este aumento es menor que el de la bibliografía consultada, y si no se ha conseguido significación estadística, probablemente sea debido al bajo número de casos. Cuando se realizó la estratificación por subgrupos histológicos en las pacientes con fallo terapéutico, no se encontró ninguna paciente en el grupo de CIN I, y dentro del subgrupo de CIN II-III el 25% de ellas tenían los márgenes de resección afectados, siendo RR de 4.

El tamaño de la lesión se ha descrito como un marcador pronóstico independiente, al igual que la afectación de los márgenes⁸. En este trabajo se ha mostrado como un factor de riesgo más importante que la afectación de los márgenes quirúrgicos con un RR de 3. Cuando se evalúa a las pacientes con CIN I se aprecia un RR de 20, siendo la FAe del 95%, y la asociación estadísticamente significativa. En las pacientes con CIN II-III y fallo terapéutico se halló una prevalencia del 66,6%, siendo la FAe de 50%.

Con los resultados obtenidos se puede concluir que existen unos factores de riesgo comunes relacionados con el fallo terapéutico como son la persistencia del VPH-AR postratamiento y la respuesta inmunológica deficiente. El resto de los factores se distribuye de forma desigual para los 2 subgrupos analizados CIN I y CIN II-III, por lo que se puede decir o pensar que son 2 poblaciones distintas, con factores de riesgo específicos. La población con riesgo de fallo terapéutico dentro de las pacientes con CIN I sería aquella que además de los factores comunes, tenga una historia obstétrica con más de 2 partos, lesiones mayores de 2 cm y sean fumadoras. El grupo con riesgo para la aparición de fallo terapéutico en el subgrupo de CIN II-III será el que presente persistencia del VPH-AR, inmunosupresión y los márgenes de resección afectados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001318.
2. Gasca Collado I, Garrido Teruel R. Tratamiento de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2008.

3. Coloma F, Niguez I, Diago JV, Terrádez JV, Lloret A, Payá V, et al. Valor del HPV-DNA como factor pronóstico de recidiva tras conización cervical en pacientes con HSIL. *Rev Esp Obstet Ginecol*. 2004;1:39-41.
4. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. 2006;113:1303-7.
5. GY Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.
6. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:485-90.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;3-13.
8. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:985-93.