



Factores predictores de enfermedad residual poscono en la Isla de la Juventud

Dr. Heenry Luis Dávila Gómez¹

Dr. C. Lidia Esther Loríe Sierra²

Dr. C. Georgia Díaz-Perera Fernández³

Dr. Cs. Jorge Bacallao Gallestey⁴

Dra. Eliany Regalado Rodríguez⁵

1. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital General Docente "Héroes del Baire". Isla de la Juventud. Email: heenry@nauta.cu. ORCID: 0000-0003-1531-9850.
2. Doctora en Ciencias Pedagógicas. Especialista de I y II grado en Ginecología y Obstetricia. Profesora Titular. Investigadora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Email: lelories@infomed.sld.cu. ORCID: 0000-0002-5428-2416.
3. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I y II grado en Epidemiología. Profesora Investigadora Titular. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Email: georgia.diazperera@infomed.sld.cu. ORCID: 0000-0001-7843-4755.
4. Doctor en Ciencias. Profesor Titular. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. ORCID: 0000-0001-7961-9970. Email: jbacallao@infomed.sld.cu.
5. Especialista de I grado en Ginecología y Obstetricia. Hospital General Docente "Héroes del Baire". Isla de la Juventud. Email: eliany.regalado@nauta.cu. ORCID: 0000-0002-4324-3825.

RESUMEN

Introducción. La conización, como método de escisión, se recomienda en el tratamiento de las lesiones epiteliales de alto grado y en el carcinoma microinvasor del cuello uterino cuando no se considere satisfecha la paridad. La ventaja primaria de este tratamiento sobre la ablación radica en la capacidad para identificar anormalidades en el espécimen quirúrgico que se extrae y con ello el diagnóstico de neoplasias malignas sin manifestaciones clínicas, así como obtener información sobre la resección total o no de la lesión. **Objetivo.** Describir la asociación de diversos factores predictores con la enfermedad residual en pacientes conizada por lesiones microinvasora o de alto grado. **Método.** Se realizó una investigación de desarrollo para describir las variables que mostraron mayor asociación con la enfermedad residual en pacientes conizada por lesiones microinvasora y de alto grado en la Isla de la Juventud, du-

rante los años 2014-2019. **Resultados.** El diagnóstico citológico de LEAG fue el más común en el 36,5%. La infección inicial por el virus de papiloma humano como la condición más relevante con OR (11,3), seguida de los antecedentes de una LEAG o una conización. La profundidad del cono menor de 10 mm, la infección persistente por el VPH o la fragmentación del cono, en ese orden, incrementan el riesgo de enfermedad residual. **Conclusiones.** Se aportan evidencias para considerar que la infección por el virus de papiloma humano, la positividad de los bordes quirúrgicos y la profundidad del cono <10 mm son predictores de un pronóstico desfavorable en el riesgo de enfermedad residual.

Palabras clave: conización, enfermedad residual, factores predictores.

I. INTRODUCCIÓN

La conización cervical como procedimiento terapéutico de relativa sencillez se describe por primera vez en 1810 en la "Médical Gazette" de París. Lisfranc lo utiliza para tratar afecciones cervicales de todo tipo. En 1861 Sims sutura el cuello con hilos de plata después de un cono y logra su cicatrización primaria, mientras que en 1916 Stumdorf describe un método para cubrir las superficies cruentas del cuello uterino con epitelio cérvicovaginal.⁽¹⁾ En 1989, Prendiville, adapta un instrumento electroquirúrgico para remover la zona de transformación.⁽²⁾

En 1992, Moradel y colaboradores definen elementos que se relacionan con el éxito de la conización debido a la posibilidad de la persistencia de la lesión, se le confiere importancia a la amplitud del proceder, que depende de la anatomía cervical, de la extensión de la lesión, de la penetración en el canal cervical, de la sospecha de invasión y del grado de la lesión.⁽³⁾

La escisión incompleta y la presencia de enfermedad en los márgenes endocervicales del espécimen quirúrgico constituyen dos de los factores de mayor capacidad predictiva demostrada. En la actualidad varios investigadores consideran la afectación glandular como un factor predictor primario de lesión residual,^(3,4) sin embargo, existen suficientes evidencias que demuestran que los márgenes exocervicales positivos por si solos no indican la presencia de lesión residual.^(5,6) El diagnóstico molecular de VPH-AR se usa como «criterio de curación» para distinguir entre pacientes con o sin enfermedad residual después del cono cervical. La sensibilidad del test para diagnosticar el virus de papiloma humano (VPH) para detectar lesio-

nes NIC2 o más es superior a la de la citología. ⁽⁷⁾

A pesar de existir evidencia sobre la asociación de diversos factores con la mayor probabilidad de aparición de enfermedad residual, no existe uniformidad para establecer un orden de relevancia; de manera que su relación es variable en la literatura científica, en función del tipo de investigación, las características poblacionales y las variables de estudio. De esta forma, estos autores se trazaron como objetivo describir la asociación de diversos factores predictores con la enfermedad residual en pacientes conizada por lesiones microinvasora o de alto grado.

II. MÉTODO

Se realizó una investigación de desarrollo durante los años 2014-2019, a partir de un universo de todas las pacientes conizada por lesiones microinvasora o de alto grado, en la Isla de la Juventud. Se definieron dos grupos: pacientes con enfermedad residual (131) y pacientes sin enfermedad residual (959). Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que no contaban con al menos dos estudios citológicos y colposcópicos poscono (incluye estudio del canal cervical); cuyo proceso diagnóstico o terapéutico quedó incompleto por diversas razones y aquellas cuyo grado de fragmentación de la muestra no permitió la evaluación de los bordes quirúrgicos.

Se clasificaron en el grupo de pacientes con enfermedad residual aquellas con diagnóstico histológico de NIC 2, NIC 3, carcinoma in situ y carcinoma microinvasor en estadio Ia1, con resultado positivo del estudio poscono del canal cervical, o con citología o colposcopia sugestiva de LEAG, o ambas, y resultado histológico de LEAG o carcinoma microinvasor.

Para la identificación de estos factores se construyeron tablas de doble entrada tomando como variable dependiente la presencia o no de enfermedad residual, y como variable independiente, cada uno de los factores de riesgo por su turno. Para determinar la asociación de riesgo y medir la magnitud de dicha relación se utilizaron el odds ratio (OR) con su intervalo de confianza 95% (IC). En el caso de variables que se presumen como dependientes de la edad, se usó a esta como factor de estratificación.

III. RESULTADOS

A. Análisis de los resultados:

En el estudio se observa que el riesgo de enfermedad residual se incrementó con la edad, con una tendencia casi lineal, a pesar de que después de los 60 años hay una ligera reducción del riesgo. Al tomar como punto de corte los 50 años, las pacientes con 50 años o más tienen un riesgo de enfermedad residual 2,3 veces mayor. En la tabla 1 se observa además que en las pacientes con lesión de 175 mm² o más el riesgo fue casi el doble (OR=1,8).

Tabla 1. Riesgo de enfermedad residual con relación a la edad y área de lesión

Variable	Categorías	CER		SER		total	%	OR (IC 95%)
		No.	%	No.	%			
Edad	< 50 años	91	10,1	806	89,9	897	82,3	2,3 (1,5-3,5)
	≥ 50 años	40	20,7	153	79,3	193	17,7	
Área de lesión	<175 mm ²	58	9,4	559	90,6	617	56,6	1,8 (1,2-2,5)
	≥ 175 mm ²	73	15,4	400	84,6	473	43,4	

CER: con enfermedad residual; SER: sin enfermedad residual; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Se encontró que en las categorías extremas de la paridad (paridad 0 y paridad 3 o más) los porcentajes de casos con enfermedad residual son ligeramente mayores que en las categorías intermedias. Si el estudio de la asociación entre la paridad y la enfermedad residual se estratifica según la edad aparece un patrón de riesgo «en U» con máximos relativos en los extremos.

El diagnóstico citológico de LEAG fue el más común con 398 pacientes (36,5% de la casuística), y una de las categorías de mayor asociación con la enfermedad residual (15,3%), inferior sólo a las pacientes con citología con células neoplásicas (24,1%) o con afecciones benignas (23,3%).

Tabla 2. Distribución de pacientes con y sin enfermedad residual según factores de riesgo

Factores de riesgo	CER		SER		total	%	OR (IC 95%)
	No.	%	No.	%			
VPH inicial	103	30,5	235	69,5	338	31,0	11,3 (7,3-17,7)
LEAG previa	29	51,8	27	48,2	56	5,1	9,8 (5,6-17,2)
Cono previo	21	46,7	24	53,3	45	4,1	7,4 (4,0-13,8)
Seropositiva VIH	3	33,3	6	66,6	9	0,8	3,7 (0,9-15,1)
Tabaquismo	41	10,0	371	90,0	412	37,8	0,7 (0,5-1,1)

VPH: virus de papiloma humano; LEAG: lesión epitelial de alto grado; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; CER: con enfermedad residual; SER: sin enfermedad residual

El riesgo asociado a los factores estudiados en esta casuística coloca en la tabla 2 a la infección inicial por el virus de papiloma humano como la condición más relevante, seguida de los antecedentes de una LEAG o una conización. La única variable que no mostró un efecto de riesgo fue el tabaquismo. La presencia del VIH, aun cuando se identificó en un número pequeño de casos, representó un riesgo casi tres veces mayor de enfermedad residual.

El análisis de las indicaciones del proceder quirúrgico evidencia que, a pesar de que la no correlación entre citología-colposcopia-biopsia y el carcinoma in situ o microinvasor fueron las categorías menos frecuentes, reflejaron el mayor riesgo de enfermedad residual, cuando se les comparó con el NIC 2 o NIC 3. Al calcular el OR para la combinación de carcinoma in situ/ microinvasor se obtuvo un riesgo de enfermedad residual de 4,1 veces mayor. La presencia de lesión glandular constituyó un factor de riesgo al representar un riesgo 3,3 veces mayor de la enfermedad residual.

La profundidad del cono menor de 10 mm, la infección persistente por el VPH o la fragmentación del cono, en ese orden, incrementan el riesgo de enfermedad residual. El riesgo para dichas relaciones fue de 3,8 (profundidad del cono); 3,6 (persistencia del VPH) y 1,6 (fragmentación).

Tabla 3. Distribución de pacientes con y sin enfermedad residual según variables colposcópica e histológica

Variable	Categorías	CER		SER		total	%	OR (IC 95%)
		No	%	No,	%			
Bordes endo-cervicales	positivo	29	48,3	31	51,7	60	5,5	8,5 (4,9-14,7)
	negativo	102	9,9	928	90,1	1030	94,5	
Bordes exo-cervicales	positivo	49	38,6	78	61,4	127	11,7	6,8(4,4-10,3)
	negativo	82	8,5	881	91,5	963	88,3	
ZT tipo 3	Si	32	29,4	77	70,6	109	10,0	3,7(2,3-5,9)
	No	99	10,1	882	89,9	981	90,0	
EBTA penetra el canal	Si	22	24,4	68	75,6	90	8,3	2,7(1,6-4,5)
	No	109	10,9	891	89,1	1000	91,7	

Leyenda: ZT: zona de transformación; EBTA: epitelio blanquecino a la tinción con ácido acético; CER: con enfermedad residual; SER: sin enfermedad residual; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

Dentro de las variables colposcópica e histológicas que se evaluaron en este estudio, la positividad de los bordes quirúrgico endocervical y exocervical, la zona de transformación tipo 3 y la penetración del canal cervical por el área blanquecina a la tinción con ácido acético se relacionaron con un mayor riesgo de enfermedad residual, por ese orden.

B. Discusión de los resultados:

La edad se identifica como un predictor del riesgo de persistencia de la LEAG en varios estudios.⁽⁸⁾ Para otros autores la edad mayor de 50 años y los márgenes quirúrgicos positivos son factores de riesgo para la persistencia de las NIC y se propone repetir el cono o hacer histerectomía;⁽⁹⁾ y en tal sentido, otros autores consideran que el éxito terapéutico se relaciona de forma notable con la negatividad de los bordes quirúrgico endocervical.

La conducta terapéutica en pacientes jóvenes con LEAG es controvertida y dada la alta prevalencia de la infección transitoria por el VPH en los primeros años de la vida sexual, parece razonable una conducta lo más conservadora posible.

Algunos autores al evaluar el impacto de las dimensiones del cono para predecir la escisión completa encuentran una relación directa entre estas variables, con puntos de corte para el diámetro del cono desde los 10 mm, 15 mm si afecta un solo cuadrante, y hasta los 20 mm si afecta más de un cuadrante.⁽¹⁰⁾

La influencia de la paridad en el riesgo de enfermedad residual es controvertida en la literatura científica. ⁽¹¹⁾ Existen evidencias de que el riesgo de progresión y severidad de la NIC es mayor en las pacientes multíparas, debido a un mayor tiempo de exposición a la inmunosupresión local.

Las propiedades métricas del cribado con citología convencional en comparación con el diagnóstico histológico, obtienen estimaciones muy imprecisas con rangos muy amplios de sensibilidad (11,0-99,0%) y especificidad (14,0-97,0%). ^(12,13)

La presencia del VPH es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la NIC y su persistencia viral crónica es definitiva para la progresión hacia una LEAG o un cáncer invasor. ^(9,11) La gravedad de la lesión también se relaciona con la presencia de serotipos del VPH-AR y con la coexistencia de varios de estos serotipos. El incremento de la gravedad de la lesión según su histología se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad residual y existen evidencias que la relacionan con un aumento del tamaño de las lesiones y la posibilidad de lesión glandular en el canal cervical. ⁽¹⁴⁾

Jones reconoce que la lesión glandular se relaciona con altas tasas de enfermedad residual, de forma independiente a la afectación de los bordes quirúrgicos. ⁽¹⁵⁾ La fragmentación de la muestra influye de forma negativa en la evaluación del estado de compromiso de los bordes quirúrgicos del cono. ⁽¹⁶⁾

Se recomiendan repetir la cirugía si existen márgenes positivos con diagnóstico de carcinoma microinvasor, no existe consenso en el manejo en lesiones displásicas del tipo NIC 2-3. ^(7, 9,17) Las recomendaciones actuales con margen endocervical positivo después de la conización es seguimiento a los tres meses con citología, colposcopia y el test de VPH, se propone en las pacientes con más de 50 años una actitud menos conservadora. ^(7, 17,18)

IV. CONCLUSIONES

Existen variables asociadas a la aparición de la enfermedad residual poscono como la edad mayor de 50 años, la infección por el VPH, la mayor gradación de lesión, la afectación del canal endocervical y la positividad de los bordes quirúrgicos; la estratificación de algunas de

ellas según la edad de la paciente mostró ciertos cambios en el sentido y la magnitud de las asociaciones.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. del Carmen Romero J. La conización del cérvix. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. [Internet]. 31 de agosto de 1979 [citado julio 24, 2022];30(4):151-9. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/2270>
2. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Giesecking F, Issa R. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). Arch Gynecol Obstet. [Internet] 2012 [cited Ago 03, 2012]; 286(6):1549-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22865036>
3. Moradel MA, Crespín MA, Aguilar O. Conización del cuello uterino en patología cervical. Rev Med Hond [Internet] 1992 [citado Dic 01, 1992]; 60: 163-6. Disponible en: <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol60-4-1992-4.pdf>
4. Bottari F, Iacobone A, Passerini R, Preti E, Sandri MT, Cocuzza CE, et al. Human papillomavirus genotyping compared with a qualitative high-risk human papillomavirus test after treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. A systematic review. Obstetrics & Gynecology [Internet] Sep 2019 [cited Nov 13, 2021]; 134(3): 452-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727902>
5. Santa María J, Álvarez E, Bermúdez M, García S, Pato M, Couso B. Importancia de los márgenes quirúrgicos afectados en la conización uterina cervical. Ginecol Obstet Mex [Internet] 2020 [citado Abr 11, 2022]; 88 (9): 586-97. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDarticulo=95559>
6. Garvía J, Lara R, Plitt J, Sánchez D, Vázquez V, Martínez J. Riesgo de persistencia postratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical con infección por VPH 16. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2022 [citado Sep 18, 2022]; 47 (4) Disponible en: <http://www.revGINECOBstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/744>
7. Basu P, Taghavi K, Shang Ying H, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. Current Problems in Cancer [Internet] 2018 [cited May 22, 2022]; 42: 129–36.

Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147027217301952>

8. Zhu M, Yu M, Chen Z and Zhao W. Construction and evaluation of a clinical prediction scoring system for positive cervical margins under colposcopy. *Front. Med.* [Internet] 2022 [cited Feb 28, 2022]; 9: 807-49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295609>
9. Ayhan A, Aykut Tuncer H, Haberal Reyhan N, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet] 2016 [cited Mar 24, 2016]; 201: 1-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038228>
10. Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Yonemoto K, Tasaki K, Tasaki R, Ushijima K. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* [Internet] 2016 [cited Jun 22, 2016]; 27(5): e54. Available from: <https://www.ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2016.27.e54>
11. Peace SM, Jennings AJ. Prevalence of high-grade dysplasia in cytology-negative, HPV-positive cervical cancer screening. *Arch Gynecol Obstet* [Internet] 2022 [cited Jun 25, 2022]; 305, 87-93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-021-06208-2>
12. Wentzensen N, Clarke MA. Cervical cancer screening—past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet] 2021 [cited Nov 30, 2021]; 30: 432-4. Available from: <https://aacrjournals.org/cebpa/article-pdf/30/3/432/2288456/432.pdf>
13. Hou X, Shen G, Zhou L, Li Y, Wang T, Ma X. Artificial intelligence in cervical cancer screening and diagnosis. *Front. Oncol.* [Internet] 2022 [cited Mar 11, 2022]; 12: 851367. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.851367/full>
14. Cheung L, Egemen D, Chen X, Katki H, Demarco M, Wiser A, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *J Low Genit Tract Dis* [Internet] 2020 [cited Apr 01, 2020]; 24: 90-101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203583>
15. Jones R, Dale F, Fite J, Cowan M, Williamson B, DeLuca J, et al. Endocervical glandular involvement is associated with an increased detection rate of high-grade squamous intraepithelial lesions on the Papanicolaou test. *Journal of the American Society of Cytopathology* [In-

- ternet] 2020 [cited May 04, 2020]; 9: 137-45. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85080980037&partnerid=8yflogxk>
16. Arbyn M, Redman CH, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, GhaemMaghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet] 2017 [cited Nov 01, 2017]; 18:1665–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126708>
17. Isaza Jaramillo S, Jaimes Barragán F. Ronda clínica y epidemiológica: aproximación a los modelos de predicción clínica. *Iatreia* [Internet] 2017 [citado Dic 23, 2017]; 30(1):92-99. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/download/324240/20784001/121182>
18. Orellana R, Montero de Celis JC, Olguín F, Sánchez F, Muñoz J, Ramírez A, et al. Tipificación viral en el seguimiento de conización: Rol pronóstico de la persistencia del VPH poscono con asa. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet] 2018 [citado Jun 02, 2022]; 83(2): 130-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000200130&lng=es&nrm=iso

Conflictos de intereses: los autores declararán que no existen conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.

Contribución de los autores:

Heenry Luis Dávila Gómez: participó de forma activa en todas las tareas de la investigación

Lidia Esther Lorié Sierra: Participó en la construcción del marco teórico el diseño y revisión de la investigación

Georgia Díaz-Perera Fernández: Participó en el diseño de la investigación y contribuyó al análisis y discusión de los resultados

Jorge Bacallao Gallestey: Contribuyó al análisis y discusión de los resultados

Eliany Regalado Rodríguez: Participó en la construcción del marco teórico