

PRIMERA CONVENCION CIENTIFICA INTERNACIONAL, ISLACIENCIA 2021

TITULO:

FACTORES PREDICTORES DE ENFERMEDAD RESIDUAL EN PACIENTES CONIZADAS POR LESIONES MICROINVASORAS Y DE ALTO GRADO.

AUTORES:

Dr. Heenry Luis Dávila Gómez (Especialista de Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral a la Mujer. Máster en Educación Médica. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital General Docente "Héroes del Baire") email: heenry@infomed.sld.cu

Dra. Zaskia Matos Rodríguez (Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Hospital General Docente "Héroes del Baire")

Dra. Eliany Regalado Rodríguez (Residente de Tercer Año en Ginecología y Obstetricia. Hospital General Docente "Héroes del Baire")

RESUMEN:

En Cuba, el cáncer de cérvix constituye un importante problema de salud por sus altos índices de morbi-mortalidad e impacto emocional en la población. En el manejo de las mujeres con sus lesiones precursoras, el objetivo consiste en prevenir la posible progresión a cáncer invasor sin sobretratar las lesiones con altas probabilidades de regresión. A lo largo del tiempo se han probado distintos tratamientos y protocolos con el objeto de obtener los mejores resultados en el control de esta patología con técnicas conservadoras, ante la creciente incidencia en pacientes sin paridad satisfecha y minimizando la posibilidad de enfermedad residual. Se realizó un estudio descriptivo prospectivo para determinar la relación entre el diagnóstico de enfermedad residual y factores clínico-epidemiológicos en 428 pacientes con lesiones epiteliales cervicales de alto grado que fueron conizadas en el Hospital General Docente "Héroes del Baire" durante el periodo 2014-2019. El 53% de las pacientes estudiadas eran mayores de 35 años de edad, el 74% tenían uno o dos hijos, el 20% fumaban, el 38% tenía una citología inicial de alto grado, el 46% tenían una lesión con un área de 100-199mm², el 90% fueron conizadas por asa diatérmica y el 29% fueron conizadas por no correlación diagnóstica. Los márgenes quirúrgicos afectados por lesión, la histología de carcinoma in situ o microinvasor, el área de lesión mayor 199mm² y las lesiones glandulares del canal cervical constituyeron factores predictores de enfermedad residual. La presencia de estos factores predictores significó un 79,6% de probabilidad de aparición de lesión residual.

Palabras claves: cáncer cérvix, conización, lesión residual

INTRODUCCION:

El cáncer es actualmente una de las enfermedades que despierta mayor interés entre los investigadores por ser una causa importante de morbilidad y de muerte en el mundo. EL cáncer de cérvix es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en el mundo, con una frecuencia de 9,8% y se estima que anualmente en el mundo se diagnostican alrededor de 500 000 nuevos casos de cáncer cervical invasor, de los cuales la mitad son mortales¹. En Cuba, esta enfermedad constituye un importante problema de salud por sus altos índices de morbi-mortalidad y e impacto emocional en la población. En algunos territorios del país, se observa una tendencia estable mientras que en otros tiende al ascenso de su incidencia,

como se evidencia en un artículo de *Padilla y colaboradores*² en Ciego de Ávila (2015), al igual que en la Isla de la Juventud donde se reportan valores crecientes en la última década³ Una serie publicada por *Cordero y García*⁴ en la localidad de San José de las Lajas entre 2011-2012 se evidenció además que está ocurriendo un cambio en la edad de aparición de este tipo de tumor posiblemente relacionado con la precocidad de las primeras relaciones sexuales, la promiscuidad y la concomitancia de otros factores de riesgo. Este fenómeno ya ha sido descrito por autores en diversas provincias del país como *León Cruz*⁵ *Rodríguez Salvá*⁶ y *Martínez Pinillo*⁷.

Las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado enfrentan posibilidades mínimas de desarrollar una lesión cervical invasora, en tanto que aquellas con lesiones de alto grado se encuentran en alto riesgo de progresión a cáncer. En el manejo de las mujeres con NIC, el objetivo consiste en prevenir la posible progresión a cáncer invasor sin sobretratar las lesiones con altas probabilidades de regresión⁸. A lo largo del tiempo se han probado distintos tratamientos y protocolos con el objetivo de obtener los mejores resultados en el control de esta patología; entre estos están los métodos ablativos que destruyen la lesión in situ y los escisionales, que la extirpan. En los últimos años, se ha producido un profundo cambio en el manejo de los procesos pre-malignos del cuello uterino.

El cono con asa electro quirúrgica (LEEP) es una alternativa en la mayoría de los casos al cono frío con bisturí, con lo que se ha obtenido una reducción del sangrado intraoperatorio y de la hemorragia post-quirúrgica; con la consiguiente reducción del tiempo de hospitalización o con carácter ambulatorio, como en el contexto objeto de esta investigación. La mayor dificultad atribuida a la conización con asa de LEEP se refiere a la evaluación histológica de los bordes quirúrgicos por el daño térmico que produce⁹. El rango de recurrencia o persistencia de la NIC se ubica entre el 5-17%, independientemente del tipo de terapia elegida. Los índices elevados de enfermedad persistente se asocian a lesiones de grandes dimensiones, compromiso de glándulas endocervicales, márgenes positivos y positividad continua a ADN del virus del papiloma humano.

En la Isla de la Juventud el comportamiento de la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix y la incidencia de sus lesiones precursoras constituye un serio problema de salud. Con una tendencia global al incremento en los últimos 15 años, en el trienio 2014-2016 se han diagnosticado el 40% de todos los casos del periodo 2003-2016 y el 57% en pacientes menores de 30 años (datos del autor^{3,10}) sobredimensionando el problema a situaciones médicas no habituales dos o tres décadas atrás, como la atención a gestantes y pacientes sin paridad satisfecha.

Para el contexto donde se desarrolla este estudio el aporte de esta investigación podría constituir una herramienta vital en la toma de decisiones ante uno de los dilemas más comunes que enfrenta a diario a un facultativo afín al tema: cuando decidir por conducta expectante, re-cono o histerectomía. El estudio de estas variables permite profundizar en los conocimientos que cada día surgen al respecto, ya que se encontraron pocos estudios en el país y ninguno profundiza en la predicción diagnóstica, el cual no sólo brindará un aporte terapéutico sino también diagnóstico de esta patología. Desde el punto de vista metodológico, la presente investigación servirá como punto de partida a otros investigadores para elaborar futuros estudios relacionados con este tema, y también permitiría a esta institución ofrecerles más y mejores alternativas de tratamiento a las pacientes que consulten por esta patología, disminuyendo así su recidiva y la elevada tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino y por ende, menos impacto económico sobre los costos hospitalarios y mejor calidad de vida de la población.

OBJETIVOS:

General: Elaborar un modelo de predicción de lesiones residuales de alto grado y microinvasoras del cérvix en pacientes con conización radioquirúrgica en las consultas de Patología de Cuello.

Objetivos Específicos:

- Determinar la distribución de variables como grupos etáreos, tipo de conización, diagnóstico citológico y tiempo de estudio post-cono.
- Caracterizar los factores predictores de lesión residual en la muestra de estudio.
- Valorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del modelo diseñado.

DISEÑO METODOLÓGICO:

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo para determinar la relación estadística entre el diagnóstico de enfermedad residual y factores clínico-epidemiológicos de interés en pacientes con lesiones epiteliales cervicales de alto grado que fueron conizadas en el Hospital General Docente “Héroes del Baire” durante el periodo 2014-2019.

Universo y Muestra: El universo comprendió a las 779 pacientes a quienes se les practicó una conización por asa diatérmica y se obtuvo como resultado una lesión epitelial de alto grado de cérvix o un carcinoma microinvasor en el periodo 2014-2019. Para la conformación de la muestra se calculó el rango comprendido entre el 25 y 75 percentil de la media de la edad para las pacientes con lesión residual, considerando que estas 63 pacientes sólo representaban el 8% del universo y la desproporción entre pacientes con/sin lesión residual podía afectar la significación estadística. La muestra quedó integrada por 428 pacientes: 63 con lesión residual y 365 sin lesión residual.

Criterios de inclusión:

- Pacientes conizadas en la Isla de la Juventud durante el periodo 2014-2019.
- Diagnóstico histológico definitivo de NIC2, NIC3, Carcinoma in situ o Carcinoma microinvasor <7mm superficie y <5mm profundidad, al menos dos estudios citológicos y colposcópicos post-cono, resultado histológico de lesión residual.

Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico mayor al estadio “Ia” que fueron conizadas para confirmación histológica y/o estadiamiento.

Recolección de datos: Se revisaron las historias clínicas de todas las pacientes estudiadas, la tarjeta de citología, sus imágenes colposcópicas y las boletas de biopsia. Se analizaron variables como edad, diagnóstico citológico inicial, diagnósticos histológicos previo al cono y definitivo, tipo de conización, tiempo de evolución post-cono libre de lesión, lesión glandular en canal cervical, extensión de la lesión al canal según colposcopia y diagnóstico citológico de IVPH confirmado por histología. Específicamente en el espécimen quirúrgico estudiado se evaluó el estado de los bordes de sección quirúrgica, estado del canal cervical, área afectada por lesión y persistencia de la IVPH post-cono.

Procesamiento de datos: Para el análisis estadístico se utilizaron las aplicaciones Epidat 3.1 y SPSS-22. La amplitud y número de intervalos para el análisis de la edad se determinaron utilizando la regla de *Sturges*. La descripción de variables categóricas se realiza con frecuencias absolutas y relativas en porcentajes. Las relaciones entre variables categóricas se analizan mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de *Pearson* y se utilizó la prueba exacta de *Fisher* bilateral en el caso de no poder aplicarse la prueba Chi-cuadrado de *Pearson*. Para determinar la significación estadística se utilizó un 95% ($p < 0,05$) según *Cornfield*, realizándose un análisis univariado inicial que evaluó además razones de disparidad (*odds ratio*). Las variables que demostraron significación fueron sometidas a un análisis multivariante de Regresión Logística Binaria, partiendo de un modelo máximo con las variables y retirando variables por criterio de significación estadística. El modelo de predicción obtenido fue sometido a Prueba de bondad de ajuste de *Hosmer* y *Lemeshow*, además de determinarse su Coeficiente de determinación y el área bajo la Curva de ROC.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

La distribución por grupos etáreos muestra como existió una distribución similar entre los cuatros estratos, con ligero predominio de los grupos entre 36-41 años (27%) y mayores de 41 años (26%). Sin embargo, la comparación entre pacientes con y sin lesión residual solo mostró relación estadística significativa en las pacientes mayores de 41 años ($OR > 8$, $p < 0,05$). Los resultados de esta investigación coinciden con la mayor parte de estudios publicados respecto a la edad de las pacientes, con medias que oscilan entre 27 y 47 años¹¹. El hecho de encontrar una cantidad notable de casos por debajo de 30 años (22%) denota la precocidad con que tienden a aparecer estas lesiones precursoras. Ejemplos de esto son trabajos como los de *Leguevaque*¹² (media: 38 años); *Lubrano*¹³ (media: 37,8) y *Söderlund-Strand*¹⁴ (media: 34 años). La explicación básica está relacionada con la propia evolución natural de la infección por el VPH considerada causa necesaria para el desarrollo de una lesión intraepitelial de cérvix uterino. Después de los 30-35 años, la capacidad de aclaramiento disminuye y la infección por el VPH persiste en el epitelio cervical desarrollando su capacidad oncogénica y aumentando la prevalencia de NIC2 + que requiere tratamiento quirúrgico.

El 38% de las pacientes tenían una citología previa a la conización con una lesión epitelial cervical de alto grado y el 29%, una lesión epitelial cervical de bajo grado. El 19% de las pacientes tenían su última citología negativa y sólo el 5% presentaba una citología con cáncer cérvicouterino. Varias revisiones bibliográficas han valorado la exactitud del cribado con citología convencional comparándola con el diagnóstico histológico. Entre 12 estudios seleccionados por su mejor metodología¹⁵, el rango de sensibilidad fue del 30-87% y el de especificidad del 86-100%. Las notables diferencias en la sensibilidad de la citología entre las distintas publicaciones pueden explicarse por la escasa reproducibilidad de la citología o diferentes sesgos. Algunos artículos como el presentado por *Carvajal* y *Torres*¹⁶ citan sólo una discordancia citológica del 24%, mientras que otros como *Perrotta* y *Velázquez*¹⁷ citan un 52% de discordancia. En Cuba, un estudio de *Alina Moré* y *Carlos Moya*¹⁸ en el Hospital Universitario "Mártires del 9 de abril" (Villa Clara) mostró que existe una relación directa entre la infección por VPH y la aparición de las lesiones intraepiteliales cervicales, ya que en 72,6% de las pacientes existió el hallazgo citológico del VPH, contra solo un 27,4% de pacientes con citologías negativas. Similar resultado muestra *Cordero Martínez*⁴ en su estudio en la provincia de Mayabeque.

En cuanto a la paridad, el 39% de las pacientes tenían dos hijos y similar por ciento (36%) tenían un hijo, mientras que las pacientes nulíparas representaron sólo el 9%. Sin embargo, sólo se observó una diferencia estadística en pacientes con más de dos hijos (OR=1,9 p=0,049).

El hábito de fumar no mostró diferencia significativa entre pacientes con y sin lesión residual, a pesar de estar presente en 87 pacientes estudiadas, con OR=1,7 y p=0,1115.

El 37% de las pacientes fueron conizadas por una biopsia previa con NIC2, mientras que en el 22% la biopsia reflejaba una NIC3. En el 29% no se encontró correlación citológica-colposcópica-histológica. Sin embargo, sólo en las pacientes con carcinoma in situ (OR: 2,8 p: 0,014) o carcinoma microinvasor (OR: 3,4 p: 0,036) se encontró diferencia estadística. Diversos estudios han demostrado que incluso con el uso de criterios estrictos de selección, alrededor del 10-20% de pacientes con histología confirmada de CIN2-3 en la biopsia dirigida por colposcopia antes de la cirugía, no presentan CIN residual en la histología definitiva de la pieza de conización. En el estudio de Livasy¹⁹ el porcentaje de conos negativos fue del 13,8%, en las series de Ryu²⁰ 17,7% y en el de Rodríguez-Manfredi²¹ un 16%.

El 46% de las pacientes tenían una lesión con un área de 100-199mm² y el 28% de las pacientes tenían una lesión de 200-299mm². Las pacientes con lesiones de 300mm² o más sólo representaron menos 5%. No obstante, se encontró diferencia estadística entre pacientes con y sin lesión residual en las pacientes con un área de lesión mayor a 199mm² (OR=2,6-4,5 p<0,05). El 90% de las pacientes fueron conizadas por el método de asa diatérmica (radiocirugía). En ninguno de los casos con el método de bisturí frío se encontró lesión residual.

Con relación al diagnóstico histológico definitivo, se aprecia que casi el 50% de las pacientes presentó una NIC3 y el 30%, un NIC2. A pesar de ello, sólo aquellas que presentaron un carcinoma in situ (OR: 2,53 p=0,01) o un carcinoma microinfiltrante (OR: 6,42 p=0,00) mostraron un comportamiento diferente estadísticamente en cuanto a la presencia o no de lesión residual. Se observó además como tres de cada cuatro pacientes sin lesión residual presentan más de 24 meses libres de la enfermedad y en 15% de las pacientes, este periodo fue de 13-24 meses.

En la literatura consultada, la frecuencia de márgenes afectos oscila en 10,8-46%^{22,23}. La mayoría de los estudios demuestran que los márgenes afectos incrementan significativamente el riesgo de enfermedad residual^{24,25}. En el estudio de Houfflin-Debargue²⁶ las pacientes con márgenes positivos fueron el 36%, en el estudio de Serati²⁷, el 32% de las pacientes presentaron márgenes afectos y se encontró que éste fue el factor predictor más importante de enfermedad recurrente, al igual que en los trabajos de Prato²⁸ y Baloglu²⁹.

En un análisis univariado de factores relacionados con el espécimen quirúrgico, el 16% de las pacientes estudiadas tenían una infección por VPH diagnosticada al momento de la conización y el 13% mantuvo dicha infección durante su evolución post-cono. Es llamativo además que en el 10% de las pacientes se evidenciaban bordes de sección quirúrgica afectados por lesión y en el 9% de las pacientes la colposcopia mostraba que la lesión penetraba el canal endocervical. Sin embargo, las variables que mostraron significación estadística fueron la presencia de lesión glandular (OR: 3,5 p=0,0001), los bordes de sección quirúrgica afectados por lesión (OR: 4,3 p=0,0000) y la presencia de zona de transformación tipo 3 (OR: 5,0 p=0,0000), en orden creciente.

Distribución de pacientes conizadas con LIEAG o microinvasora según factores relacionados con espécimen quirúrgico. Isla de la Juventud, 2014-2019

Factores del espécimen quirúrgico	CLR	%	SLR	%	Total	%	OR	Prob.
IVPH previa	21	33,3	103	14,4	124	15,9	1,3 (0,7-2,2)	0,4991
IHPV persistente	17	27,0	87	12,2	104	13,4	1,2 (0,7-2,2)	0,7047
Bordes sección quirúrgica positivos	26	41,3	51	7,1	77	9,9	4,3 (2,4-7,7)	0,0000
Epitelio acetoblanco que penetra canal	12	19,1	57	8,0	69	8,9	1,3 (0,7-2,5)	0,6182
Zona Transformación tipo 3	24	38,1	40	5,6	64	8,2	5,0 (2,7-9,1)	0,0000
Lesión glandular	21	33,3	31	4,3	52	6,7	3,5 (1,9-6,5)	0,0001
conización previa	2	3,2	35	4,9	37	4,8	0,3 (0,1-1,3)	0,1526

CLR: con lesión residual SLR: sin lesión residual

Fuente: historias clínicas individuales y SPIC 3.0

Al realizar un análisis multivariado de regresión logística con las variables que mostraron significación estadística se encontró que, de los factores estudiados, sólo los bordes quirúrgicos afectados por lesión (OR: 7,1), el diagnóstico de carcinoma in situ o microinfiltrante (OR:6,0), un área de lesión mayor 199 mm² (OR: 5,8) y la presencia de lesión glandular (OR: 4,0) se comportaron como factores predictores de lesión residual, al reflejar un OR>1 y una significación (p<0,05).

Regresión logística multivariada de variables con significación estadística

Factores predictivos	E.E	Prob.	OR	Coef.
Bordes sección quirúrgica positivos	0,3910	0,0000	7,1 (3,3-15,3)	1,9594
Carcinoma in situ/Carcinoma microinfiltrante	0,3876	0,0000	6,0 (2,8-12,9)	1,7942
Área de lesión >199 mm ²	0,3916	0,0000	5,8 (2,7-12,4)	1,7483
Lesión glandular	0,5908	0,0000	4,0 (1,3-12,8)	3,6928
Edad >41 años	0,3903	0,0650	1,4 (0,9-2,4)	1,0956
Zona Transformación tipo 3	0,6445	0,1182	0,4 (0,1-1,3)	-1,0068

Cociente de Determinación: 0,4269 Cociente de Verosimilitud// Estadístico: 155,6 gl:6
p=0,0000

Constante (β_0): - 4,2295

Fuente: Base de datos del estudio

El modelo propuesto mostró una variabilidad óptima entre el valor esperado y observado para pacientes con y sin lesión residual al ser sometido a la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, lo que demuestra su validez predictora. Así, al calcular la probabilidad de aparición de lesión residual en presencia de los cuatro factores predictores, se obtiene una p=0,796. O sea, según el modelo propuesto una paciente con carcinoma in situ o microinvasor, con lesión glandular, un área mayor 199mm² y bordes quirúrgicos positivos tiene un 79,6% de probabilidad de tener una lesión residual.

CONCLUSIONES:

La edad entre 36-41 años, la citología con lesión epitelial de alto grado, historia obstétrica de uno o dos hijos y las lesiones con área de 100-199 mm² fueron condiciones frecuentes encontradas en la muestra de estudio.

El mayor número de procedimientos fueron realizados con asa diatérmica y fue significativo el número de pacientes conizadas por no correlación diagnóstica cito-colpo-histológica.

Los márgenes quirúrgicos afectados por lesión, la histología de carcinoma in situ o microinvasor, el área de lesión mayor 199 mm² y las lesiones glandulares del canal cervical constituyeron factores predictores de enfermedad residual.

RECOMENDACIONES:

Depurar la calidad del diagnóstico citológico e histológico del estudio del canal cervical, por lo sensible que resulta en el manejo de pacientes con lesión epitelial.

Demostrar con la continuidad del estudio que el modelo posee una elevada sensibilidad, especificidad y valor predictivo permitirá establecer pautas terapéuticas más idóneas y pertinentes.

Estudiar otras variables que pueden resultar predictoras como tipo de borde quirúrgico afectado y serotipo de papiloma viral presente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Olarte, G., Aristizábal, W., Gallego, P., Rojas, J., Botero, B. y Osorio, G. (2007). Detección precoz de lesiones intraepiteliales del cuello uterino en mujeres, mediante la Técnica de Espectroscopia de Impedancia Eléctrica. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 58 (1): 13-20.
2. Padilla Fernández, A.D., García Martín, D., Rodríguez Valdés, A., Banguela Marrero, B. y Sánchez García, X. (2015). Conocimientos, percepción de riesgos y beneficios de la prueba citológica en mujeres del municipio Ciego de Ávila. *MEDICIEGO*, 21(5) [Internet] :<http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2015/mdc151f.pdf> citado: 16/04/2017.
3. Dávila Gómez, H.L., García Valdés, A. y Álvarez Castillo, F. (2010). Cáncer de cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 36(4) [Internet] http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2010000400014&lng=es&nrm=iso&tlng=es. citado: 25/07/2015.
4. Cordero Martínez, J. y García Pimentel, M. (2015). Citologías alteradas y diferentes factores de riesgo para el cáncer cérvicouterino. *Revista Ciencias Médicas La Habana*, 21(2) [Internet] http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/780/pdf_53. citado: 16/04/2017.
5. León Cruz, G., Bosques Diego, O., Silveira, P.M., de la Torre A.I. y Rodríguez B. (2009). Incidencia de los factores de riesgo en mujeres cubanas con diagnóstico de lesiones oncológicas de cérvix. *Rev Cubana Med*, 48(1) [Internet] http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000100006&lng=es. citado: 25/07/2015.
6. Rodríguez Salvá, A., Echavarría Aguilera, Á.A., Murlá Alonso, P. y Vázquez González, C (1999). Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio Cerro. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 37(1) [Disponible on-line: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hie/vol37_1_99/hie07199.htm. citado 25/07/2015
7. Martínez Pinillo, Á., Díaz Ortega, I., Carr Pérez, A., Varona Sánchez, J.A., Borrego López, J.A., de la Torre, A.I. (2010). Análisis de los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer cérvicouterino en mujeres menores de 30 años. *Rev Cubana*

Obstet Ginecol, 36(1) [Internet] http://scielo.sld.cu/.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2010000100008&lng=es. citado: 25/07/2015

8. Massad, M.H. y Einstein, W.K. (2013). Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.*, 17, pp. S1-S27 [Internet] <http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e318287d329>.
9. González, P., Puga, M., Mondaca, L. y Maluje, R. (2004). Reporte comparativo de procedimientos escicionales en patología cérvico-uterina. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, 15(1): 5-8.
10. Dávila Gómez, H.L (2016). Cáncer de cérvix en gestantes. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 42(1)
11. Ghaem-Maghani, S. (2007). Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 8(11): p. 985-93.
12. Laguevaque, P. (2010). Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol*, 36(11): p. 1073-9.
13. Lubrano, A. (2012). Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 161(1): p. 71-4.
14. Soderlund-Strand, A., Kjellberg, L. y Dillner, D. (2014). Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia. *J Med Virol*, 86(4): p. 634-41.
15. Nanda, K. (2000). Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*, 132(10): p. 810-9.
16. Carvajal Pliego, J.M., Torres Mendoza, R.S., González Enciso, A., Pérez-Montiel, D., Lasa, F. y Cantú de León, D. (2015). Factores asociados a enfermedad residual en el cono central. *GAMO*, 14:21-7.
17. Perrotta, M., Velazco, A., Lugones, L. Domenech, M., Paván, L. y Augusto Rivoire, W. (2013). Procedimiento de Escisión Electroquirúrgica con Asa (LEEP) en el tratamiento del SIL de Alto Grado. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior*, 9: 1-9
18. Moré Vega, A., Moya Toneut, C., Pino Pérez, F.V., Gálvez Castellón, A.M., Espinosa Fuentes, M.L. y Ávalos Arbolaes, J.L. (2017). Comportamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado en la consulta de patología de cuello. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 38(3)
19. Livasy, C.A., Moore, D.T. y Van Le, L. (2004). The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol*, 104(2): 250-4.
20. Ryu, A. (2010). Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*, 21(2): p. 87-92.
21. Rodríguez-Manfredi, A. (2013). Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol*, 128(2): 271-6.
22. Narducci, F. (2000). Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol*, 76(3): p. 311-4.
23. Bistoletti, P. (1988). Genital papillomavirus infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. *Cancer*, 62(9): 2056-9.
24. Zielinski, G.D. (2003). HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol*, 91(1): 6773.

25. Jain, S. (2001). Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol*, 82(1): 177-80.
26. Houfflin Debarge, V. (2003). Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol*, 90(3): 587-92.
27. Serati, M. (2012). Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 165(1): 86-90.
28. Prato, B. (2008). Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*, 18(1): 90-4.
29. Baloglu, A. (2010). Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet*, 282(1): 69-73.