



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

“FACTORES CLÍNICOS CONOCIDOS ASOCIADOS AL RIESGO DE RECURRENCIA DE LESIONES PREMALIGNAS CERVICOUTERINAS EN PACIENTES EVALUADAS EN EL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL DOCTOR MANUEL GEA GONZÁLEZ Y EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE CIUDAD DE MÉXICO EN EL PERIODO DE ENERO DE 2017 A DICIEMBRE DEL 2019”

**TÉSIS:
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**PRESENTA:
LUZ ALEJANDRA UGARTE JULIO**

**ASESORES:
DR. ROBERTO CARMONA LIBRADO
DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ**

CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

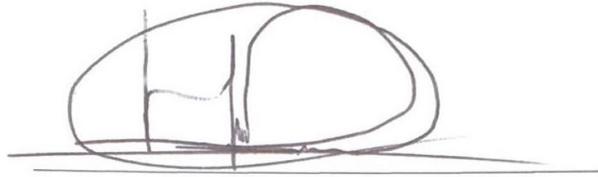
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

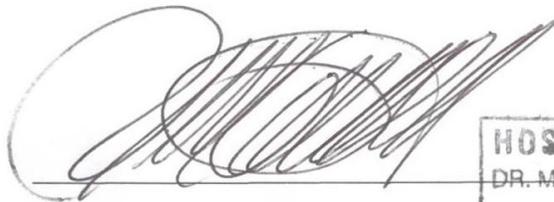
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



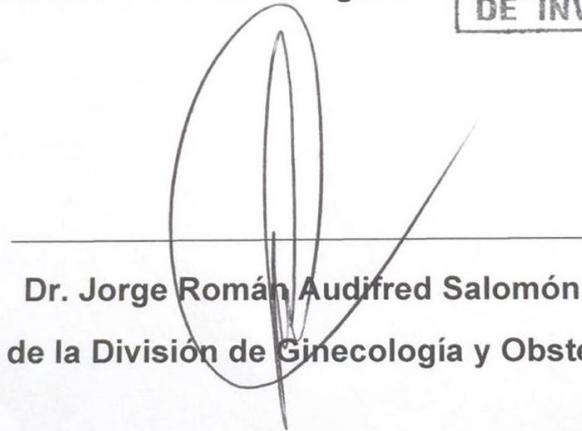
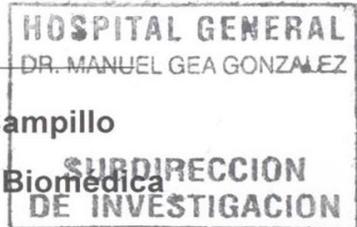
Dr. Hector Manuel Prado Calleros

Director de Enseñanza e Investigación



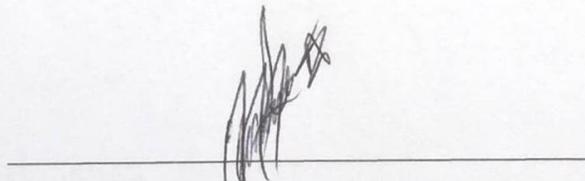
Dr. José Pablo Maravilla Campillo

Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Jorge Román Audifred Salomón

Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia



Dr. Roberto Carmona Librado

Asesor de tesis

Médico adscrito a la división de Ginecología y Obstetricia

Este trabajo de tesis con número de registro: 11-47-2021 presentado por la Dra. Luz Alejandra Ugarte Julio, se presenta en forma y con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Roberto Carmona Librado con fecha 20 de septiembre del 2021 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Roberto Carmona Librado
Investigador Principal

“FACTORES CLÍNICOS CONOCIDOS ASOCIADOS AL RIESGO DE RECURRENCIA DE LESIONES PREMALIGNAS CERVICOUTERINAS EN PACIENTES EVALUADAS EN EL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL DOCTOR MANUEL GEA GONZÁLEZ Y EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE CIUDAD DE MÉXICO EN EL PERIODO DE ENERO DE 2017 A DICIEMBRE DEL 2019”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Ginecología y Obstetricia con la dirección del Dr. Jorge Román Audifred Salomón, con el apoyo del Dr. Roberto Carmona Librado adscrito de la división y el Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz jefe del servicio de colposcopia del Instituto Nacional de Cancerología quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

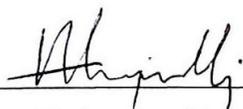
COLABORADORES:



Dr. Roberto Carmona Librado
Investigador Principal



Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz
Investigador Principal Externo



Luz Alejandra Ugarte Julio
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, mi madre, mi padre y mi hermana que siempre me han apoyado en este camino. Gracias al servicio de ginecología y obstetricia, a los médicos adscritos por sus enseñanzas. Y, muchas gracias al Dr. Salim Abraham Barquet Muñoz ya que este trabajo fue posible por su valiosa colaboración.

ÍNDICE

•	Resumen	7
•	Introducción	9
•	Material y métodos	11
•	Resultados	12
•	Discusión	15
•	Conclusión	19
•	Referencias.....	20
•	Anexos	23

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

En México, el cáncer cervicouterino ocupa la segunda causa y de muerte por cáncer en mujeres (1-4). La neoplasia intraepitelial cervical, es la lesión que precede la aparición de cáncer de cuello uterino y va a determinar el riesgo de progresión a carcinoma invasivo (5,6). Se estima que del 12-72 % de las mujeres con diagnóstico de NIC 3 van a progresar a cáncer invasor (7).

Las tasas de persistencia o recurrencia de lesiones de alto grado después del tratamiento primario varían según el estudio, tiempo y tipo de seguimiento, en general, hay reportes que van del 4 al 18%, y el tiempo promedio para que se presente la recidiva o recurrencia puede ir de 10 - 48 meses (16-18).

Dentro de los factores asociados al riesgo de persistencia o recurrencia de lesiones premalignas se han descrito: La edad, paridad, tabaquismo, inmunosupresión, menopausia, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, múltiples parejas sexuales, uso de anticonceptivos orales, grado citológico e histopatológico de la lesión, márgenes del cono afectados e infección por VPH de alto riesgo (17-30).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo para identificar los factores clínicos asociados al riesgo de recurrencia de lesiones premalignas cervicouterinas en pacientes evaluadas por primera vez en el servicio de colposcopia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y el Instituto Nacional de Cancerología de Ciudad de México en el periodo de enero de 2017 a diciembre del 2019.

RESULTADOS

En total se incluyeron 432 expedientes, se presentó una recurrencia del 5.79%. Al determinar los factores asociados al riesgo de recurrencia estratificado por 25 años de edad, se presentó un riesgo de recurrencia estadísticamente significativo en las pacientes mayores de 25 años con: Citología \geq alto grado (OR 3.46, IC 95% 1.38-8.69; $p = 0.008$), hallazgos colposcópicos \geq a grado 2 (OR 4.14, IC 95% 1.71- 10.03; $p = 0.002$) y reporte histopatológico de biopsia \geq de alto grado (OR 4.09, IC 95% 1.70 - 9.82; $p = 0.002$).

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el periodo libre de enfermedad en los grupos estratificados por el tipo de lesión ($<$ a LEIAG y \geq a LEIAG) y edad ($<$ 25 AÑOS y 25 o más años), en donde se observó que las pacientes con lesiones de alto grado y más de 25 años tenían menor periodo libre de enfermedad a los 3 años (44.09%, IC: 95% 12.99-71.99). Con una mediana de seguimiento de 6.9 (RIC: 0.51 - 21.8) meses.

CONCLUSIÓN

Se concluye que las pacientes menores de 25 años independientemente de la lesión cervicouterina que presenten y las pacientes mayores de 25 años con lesiones de bajo grado tienen menos riesgo de recurrencia; así mismo las pacientes mayores de 25 años con antecedente de lesión de alto grado van a tener más riesgo de recurrencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es el cuarto cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y es la cuarta causa de muerte por cáncer en las mujeres, se estima que para el año 2020 se reportaron 604.127 nuevos casos en todo el mundo y de estas murieron 341.831 mujeres, la mayoría en países de ingresos bajos y medios (1-3), en México ocupa la segunda causa y de muerte por cáncer en mujeres, con una prevalencia a 5 años de 25.026 casos, incidencia anual de 9439 casos y una letalidad de 4335 muertes (1), el estudio “La carga del cáncer en México” mostró que el cáncer cervicouterino ocupó el primer lugar en mortalidad en estados con puntajes de marginalidad más altos (4).

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC), es la lesión escamosa que precede la aparición de cáncer de cuello uterino, se diagnostica histológicamente como NIC 1, NIC 2 o NIC 3 de acuerdo a la gravedad y profundidad de la displasia (5,6), que a su vez va a determinar el riesgo de progresión a carcinoma invasivo. Se estima que del 12-72 % de las mujeres con diagnóstico de NIC 3 van a progresar a cáncer invasor, 35-50% van a persistir con NIC 3 y 8-41 % van a presentar regresión de la lesión, de las diagnosticadas con NIC 2 van a progresar a cáncer invasor aproximadamente 5%, 30-35% de estas lesiones van a persistir y 33-83% van a presentar regresión, en tanto que, de las diagnosticadas con NIC 1 menos del 1% van a progresar a cáncer invasor, el 22-33% van a persistir y la gran mayoría 44-88% van a presentar regresión (7). Debido a la mayor probabilidad de persistencia y progresión de NIC 2 y NIC 3, se van a denominar lesiones de alto grado (8).

El objetivo del tratamiento va a ser evitar la progresión a cáncer invasivo y el sobretratamiento de lesiones que tienen alta probabilidad de retroceder. Generalmente el manejo de NIC 1 es con observación por medio de pruebas basadas en la detección del virus del papiloma humano (VPH) y/o citología, en tanto que NIC 2, NIC 3 y el adenocarcinoma in situ siempre se tratan, excepto en algunos casos de NIC 2 que también se acepta la observación (8,9). El tratamiento de las lesiones de alto grado se puede hacer por ablación o con escisión por

medio de conización, usualmente se prefieren los métodos de escisión ya que permiten adicionalmente la toma de una muestra para estudio histopatológico (10,11), aunque se han relacionado con mayor riesgo de parto pretérmino en embarazos posteriores (12-14). La histerectomía no se considera un tratamiento de primera línea, es una opción en pacientes que tienen paridad satisfecha en quienes no se puede realizar un procedimiento de escisión adicional (8,15).

Las tasas de persistencia o recurrencia de lesiones de alto grado después del tratamiento primario varían según el estudio, tiempo y tipo de seguimiento, en general, hay reportes que van del 4 al 18%, y el tiempo promedio para que se presente la recidiva o recurrencia puede ir de 10 - 48 meses, lo que indica que es necesario un seguimiento regular y cercano en estas pacientes ya que aunque no todas las pacientes con enfermedad residual o recurrente desarrollan CaCu, si tienen un riesgo cinco veces mayor de cáncer invasor en comparación con la población general durante al menos los siguientes 10 años (16-18).

Dentro de los factores asociados a la patogenia y progresión del cáncer y lesiones precancerosas del cuello uterino, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico, principalmente los genotipos 16 y 18, parece ser el factor más importante, sin embargo no son un factor suficiente (19-21), ya que se han identificado otros cofactores importantes como la inmunosupresión, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tabaquismo, paridad, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, múltiples parejas sexuales o una pareja sexual de alto riesgo, uso de anticonceptivos orales, antecedente de infecciones de transmisión sexual y la no asistencia para el tamizaje (2,20,22,23).

De igual manera, aunque no en todas las publicaciones se ha encontrado consistencia en los hallazgos, se han descrito diversos factores asociados al riesgo de persistencia o recurrencia de lesiones premalignas tales como: La edad mayor a 50 años en el estudio realizado por Lu Chien y col. (24), aunque Serati y col. encontraron que las pacientes con recidiva eran más jóvenes (33 (rango 18-73) vs. 37 (rango 20-65); $p=0,02$) (25), al igual que Merlos y col. (18).

La menopausia (26, 27), la gravidez mayor o igual a 5 (24), la de edad de la primera relación sexual <20 años, múltiples parejas sexuales ≥ 2 (28) y el parto vaginal ≥ 1 (25). No obstante, en otros estudios los factores antes mencionados: gravidez, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales y paridad no fueron significativos para recurrencia (17,18,27,29). Otros factores que también se han asociado a recurrencia son la inmunosupresión (30) y las lesiones de alto grado (24,27,31), sin embargo, estos dos últimos tampoco fueron consistentes en todos los estudios (17,18, 25). Aunque los márgenes del cono libres de lesión o comprometidos no excluyen o garantizan recurrencia, diversos son los estudios que asocian los márgenes del cono afectados con tejido precanceroso con un mayor riesgo de recurrencia de NIC 2 o NIC 3, como el realizado por Serati y col. (32.8% vs. 18.3%, OR 2,2 IC 95%: 1.2–4.1, p: 0.016) (25) y el metaanálisis realizado por Arbyn y col (16). Así mismo la infección por VPH de alto riesgo oncogénico de manera uniforme en diferentes publicaciones se ha identificado como factor de riesgo de recurrencia y fracaso en el tratamiento (16, 17, 27).

Por lo anterior, teniendo en cuenta que con el tratamiento oportuno de las lesiones de alto grado se puede evitar el desarrollo de CaCu y que existen pocos estudios que evalúen el riesgo de recurrencia en la población mexicana, es importante identificar los factores que se asocian a la recurrencia de lesiones precancerosas del cérvix uterino, con el fin de determinar que pacientes se benefician de un seguimiento más estricto, y así evitar el sobre o subtratamiento y procedimientos innecesarios, ya que no todas las pacientes tienen fácil acceso a instituciones de salud para un seguimiento y tratamiento adecuados (32,33), sumado a que la mayoría de estas lesiones se presentan en mujeres en edad reproductiva y aunque los tratamientos que se prefieren son poco invasivos, no son inocuos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo para identificar los factores clínicos asociados al riesgo de recurrencia de lesiones premalignas cervicouterinas

en pacientes evaluadas en el servicio de colposcopia del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y el Instituto Nacional de Cancerología de Ciudad de México en el periodo de enero de 2017 a diciembre del 2019.

Se utilizó la base de datos de pacientes del servicio de colposcopia de ambas instituciones. Se incluyeron expedientes de pacientes mayores de 17 años y menores de 81 años, evaluadas de primera vez con diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial cervical, o lesión escamosa intraepitelial de alto grado o bajo grado. Se excluyeron expedientes repetidos, con diagnóstico, tratamiento o información clínica incompleta, de pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino invasor o de cáncer en cualquier otro órgano, que tuvieran antecedente de histerectomía y pacientes embarazadas.

Se identificaron y se analizaron los expedientes de las pacientes con lesiones premalignas cervicouterinas, se utilizaron medidas de tendencia central: la mediana y el rango intercuartilar (RIC) para variables continuas, frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas. Para el análisis comparativo se utilizaron suma de rangos de Wilcoxon, Chi cuadrado o de Fisher. Cada variable dependiente se analizó con regresión logística para obtener razón de momios (OR) para establecer el riesgo asociado a recurrencia de las lesiones premalignas cervicouterinas. Se hizo un análisis univariado y bivariado de Cox asociado a la recurrencia, gráficos de Kaplan Meier y se compararon con análisis log-rank. Se definieron como variables estadísticamente significativas con valor de $p < 0.05$. Se utilizó el software STATA, versión 13.0 (college Estation, TX).

RESULTADOS

En el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2019 consultaron por primera vez al servicio de colposcopia del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y del Instituto Nacional de Cancerología un total de 748 pacientes, de las cuales se analizaron 432 expedientes que

cumplieron con los criterios de inclusión y se excluyeron 316 acorde a los criterios establecidos.

La mediana de edad de la población analizada fue de 38 (RIC 29-47) años; para la menarca fue de 12 (RIC 11-14) años, para el inicio de vida sexual 18 (16-20) años y de número de parejas sexuales fue 2 (RIC 1- 4). En el método anticonceptivo, no utilizaban o tenía un método definitivo 245 (56.71 %) pacientes, 74 (17.13 %) usaban preservativo, 57 (13.19 %) métodos hormonales, 51 (11.81 %) dispositivo intrauterino T de cobre y 5 (1.16%) otros métodos. Ochenta y dos (18.98 %) pacientes presentaban la menopausia, 114 (26.39%) fumaban y 16 (3.7%) estaban inmunosuprimidas. La mediana de paridad fue de 2 (RIC 1-3.5), 183 (42.36%) por cesárea, 41 (9.49%) por vía vaginal y 16 (3.7%) por ambos, 141 (32.64 %) eran nulíparas. En cuanto al diagnóstico de ingreso al servicio de colposcopia, 203 (46.9%) tenían diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG), 118 (27.31%) de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG) y 111 (25.69%) otro diagnóstico. El diagnóstico citológico fue negativo para malignidad en 272 (62.96%) pacientes, positivo para malignidad en 135 (31.25 %) pacientes y la citología no fue adecuada en 25 (5.79%) pacientes, 63 (14.58%) pacientes tuvieron diagnóstico citológico de lesiones de alto grado. En lo relacionado a los hallazgos colposcópicos, 173 (40.05%) fueron normales, 176 (40.74%) grado 1, 76 (17.59%) grado 2 y 7 (1.62 %) con sospecha de invasión; en total se le realizó biopsia a 315 (72.92%) pacientes, 90 (20.83%) con lesiones de alto grado en reporte histopatológico, se le hizo conización a 89 (20.60%) pacientes, con reporte histopatológico del cono negativo en 1 (1.12 %), LEIBG en 31 (34.83%) y LEIAG en 50 (56.18%), los bordes del cono fueron positivos en 34 (38.20%) pacientes y se realizó reconización a 15 (16.66%), el reporte histopatológico de la reconización fue negativo en 5 (33.33 %), LEIBG en otras 5 (33.33%), LEIAG en 3 (20.0%) y cáncer invasor en 2 (13.33 %) pacientes. En total se presentó recurrencia en 25 (5.79%) casos, 20 (80.0%) como LEIBG y 5 (20.0%) como LEIAG, 23 (92.0%) recurrencias se manejaron con vigilancia y 2 (8.0%) recibieron tratamiento quirúrgico. (tabla 1).

En el análisis bivariado 25 (5.79%) pacientes recurrieron y 407 (94.21%) no recurrieron. Las variables en donde hubo una diferencia estadísticamente significativa fueron: Diagnóstico citológico negativo para malignidad (36.0% vs. 64.62%; $p = 0.007$), diagnóstico citológico de lesiones de alto grado (36.0% vs. 13.27%; $p = 0.002$), hallazgos colposcópicos normales (20.0% vs. 41.28%; $p = 0.002$), toma de biopsia (100% vs. 71.25%; $p = 0.002$), reporte histopatológico de biopsia con lesiones de alto grado (48.0% vs. 19.16%; $p = 0.001$) y realización de cono (48.0% vs 18.92%; $p = 0.002$). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa para las demás variables. (tabla 2).

En el análisis univariado los factores asociados al riesgo de recurrencia estadísticamente significativos fueron: El diagnóstico citológico de lesiones de alto grado (OR 3.68, IC 95% 1.55-8.74; $p = 0.003$), los hallazgos colposcópicos mayores o iguales a grado 2 (OR 3.66, IC 95% 1.59- 8.38; $p = 0.002$), lesiones de alto grado en el reporte histopatológico de biopsia (OR 3.89, IC 95% 1.71 - 8.86; $p = 0.001$) y la realización de cono (OR 3.96, IC 95% 1.74-9.01; $p = 0.001$). No se presentó riesgo de recurrencia con las variables edad, menarca, inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, método anticonceptivo, menopausia, tabaquismo, paridad, inmunosupresión, reporte histopatológico del cono con LEIAG o bordes del cono positivos. (tabla 3).

Al determinar los factores asociados al riesgo de recurrencia estratificado por 25 años de edad, se presenta un riesgo de recurrencia estadísticamente significativo en las pacientes mayores de 25 años con diagnóstico citológico de lesiones de alto grado (OR 3.46, IC 95% 1.38-8.69; $p = 0.008$), hallazgos colposcópicos mayores o iguales a grado 2 (OR 4.14, IC 95% 1.71- 10.03; $p = 0.002$) y lesiones de alto grado en el reporte histopatológico de biopsia (OR 4.09, IC 95% 1.70 - 9.82; $p = 0.002$). En las pacientes menores de 25 años no se presentó riesgo de recurrencia con los factores previamente descritos en citología, colposcopia e histopatología. (tabla 4).

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el periodo libre de enfermedad en los grupos estratificados por el tipo de lesión (< a LEIAG y ≥ a LEIAG) y edad (< 25 AÑOS y 25 o más años), en donde se observó que las pacientes con lesiones de alto grado y más de 25 años tenían menor periodo libre de enfermedad a los 3 años (44.09%, IC: 95% 12.99-71.99). Con una mediana de seguimiento de 6.9 (RIC: 0.51 - 21.8) meses. (tabla 5 y figura 1).

DISCUSIÓN

La neoplasia intraepitelial cervical es la lesión que precede al CaCu, la mayoría de las lesiones de alto grado que no se tratan progresan a CaCu invasor (7), las tasas de recurrencia de las lesiones premalignas cervicouterinas después del tratamiento inicial varían según el estudio, tiempo y tipo de seguimiento, en este estudio se encontró una recurrencia del 5.79 %, similar a lo reportado en la bibliografía en donde las tasas van del 4 al 18% (16-18), así mismo se describe que el tiempo promedio para que se presente la recidiva o recurrencia puede ir de 10 - 48 meses, sin embargo en el presente estudio no fue posible determinar de forma confiable el periodo libre de enfermedad ya que al tratarse de un estudio retrospectivo el tiempo de seguimiento fue muy corto, con una mediana de seguimiento menor de un año.

En cuanto a los factores clínicos asociados al riesgo de recurrencia que se identificaron, en el análisis bivariado se encontró que las pacientes que recurrieron presentaban lesiones de alto grado tanto en la citología (36.0 % vs. 13.27%), como en la colposcopia (44.0% vs. 17.69 %) e histopatología de la biopsia (48.0% vs. 19.16%), a diferencia de las pacientes que no recurrieron quienes en su mayoría tenían citología negativa para malignidad (64.62% vs. 36.0%), hallazgos colposcópicos normales (41.28% vs. 20.0%) y por tanto la totalidad no requirió toma de biopsia (71.25% vs. 100%). De igual manera, en el análisis univariado se identificó un aumento del riesgo de recurrencia con la presencia de lesiones de alto grado en la citología (OR 3.68, IC 95% 1.55-8.74; p = 0.003), colposcopia (OR 4.14, IC 95% 1.71-10.03; p = 0.002) y en el reporte histopatológico de la biopsia (OR 4.09, IC 95% 1.70 - 9.82; p = 0.002), datos que coinciden con Lu Chien y col. quienes identificaron que el diagnóstico

inicial de carcinoma in situ se correlaciona más con recurrencia que la displasia severa (20.5% vs. 2%; $p < 0.001$) (24), así como Chen y col. que encontraron mayor frecuencia de lesiones recurrentes cuando se reportó LEIAG en la citología ($p = 0.031$) (27).

La mediana de edad de las pacientes de este estudio fue 38 (RIC 29-47) años, sin diferencia entre las pacientes que recurrieron y las que no recurrieron ($p > 0.05$), lo que difiere con lo reportado por Lu Chien y col. quienes encontraron que la edad mayor a 50 años fue el único factor preoperatorio de persistencia o recurrencia (OR 3.070, IC 95% 1.421 -6.630; $p = 0.004$) (24), Serati y col. donde las pacientes que tuvieron recidiva eran más jóvenes (33 vs. 37 años; $p = 0.02$) al igual que Merlos y col. (36.1 ± 7.49 vs. 39.1 ± 7.58 años; $p = 0.025$) (18,25). Aunque no se encontró que la edad sea un factor asociado al riesgo de recurrencia por si solo, al determinar el riesgo estratificado por 25 años de edad, en nuestro estudio se observó que únicamente recurrirán las pacientes mayores de 25 años que tengan lesiones de alto grado en la citología (OR 3.46, IC 95% 1.38-8.69; $p = 0.008$), colposcopia (OR 4.14, IC 95% 1.71-10.03; $p = 0.002$) o reporte histopatológico de la biopsia (OR 4.09, IC 95% 1.70 - 9.82; $p = 0.002$).

La conización es el método más aceptado para tratar las lesiones de alto grado, ya que además de ser terapéutico permite la toma de muestras para estudio histopatológico, y en la mayoría de los casos es curativa (10,11), en el presente estudio, debido a que las pacientes que recurrieron presentaron mayor porcentaje de lesiones de alto grado en comparación con las que no recurrieron, es explicable que las mujeres del primer grupo hayan requerido mayor porcentaje de conización (48.0% vs. 18.92 % $p = 0.002$), sin embargo llama la atención que en el análisis univariado se observe un aumento del riesgo de recurrencia con la realización de cono cervicouterino (OR 3.96, IC 95%: 1.74 - 9.01, $p = 0.001$) lo que puede ser un confusor ya que no se realizó un análisis multivariado. De las 89 pacientes (20.60%) que requirieron conización, la mayoría (56.18%) tuvieron reporte histopatológico del cono con LEIAG, similar a lo reportado en el grupo de las que recurrieron (58.33%) y sin diferencias significativas entre ambos grupos, no se observó que el reporte histopatológico del cono se asocie al riesgo de recurrencia (OR 1.14, IC 95% 0.32 - 4.14; $p = 0.839$), lo que coincide con las publicaciones tanto de Park y col. como de Serati y col. (25,26).

Diversos estudios asocian los márgenes del cono afectados con tejido precanceroso con un mayor riesgo de recurrencia de NIC 2 o NIC 3, como el realizado por Serati y col. que registraron una mayor tasa de recurrencia con márgenes quirúrgicos positivos (32.8% vs 18.3%, OR 2.2, IC 95% 1.2–4.1; $p= 0.016$) (25) y el metaanálisis realizado por Arbyn y col. en el que el riesgo de NIC de alto grado residual o recurrente aumenta cinco veces en mujeres con márgenes de escisión positivos (16), no obstante nuestros hallazgos no son consistentes con estos datos, coincidiendo con Park y col. así como Merlos y col. (18,26). Debido a que en total se reconocieron 15 pacientes, sin ninguna reconización en el grupo de recurrencia, no fue posible cuantificar el riesgo asociado a este factor en el análisis univariado y bivariado.

También existen reportes de la menopausia como factor asociado a la recurrencia de lesiones precancerosas, probablemente por el aumento en la dificultad quirúrgica por la atrofia del tracto genital, así como la inversión profunda de la zona de transformación (27), tal y como lo describen Park y col. (OR 11.034, IC 95% 1.687-72.161; $p = 0.012$) (26), al igual que Chen y col. ($p = 0,006$) (27). Sin embargo, esta asociación no se identificó en nuestra población (OR 0.36, IC 95% 0.08- 1.54; $p = 0.167$) y no se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de recurrencia y no recurrencia (8.0% vs. 19.66% $p= 0.149$). De igual manera la menarca tampoco fue un factor asociado al riesgo de recurrencia tanto en el análisis univariado (OR 0.98, IC 95% 0.79- 1.22; $p = 0.855$) como en el bivariado ($p = 0.755$) y no se encontraron reportes en la literatura.

Aunque se ha descrito que el tabaquismo aumenta el riesgo de lesiones de alto grado y cáncer cervicouterino debido a que los productos de descomposición del humo del tabaco se concentran en el moco cervical alterando la inmunidad local del cuello uterino, en este estudio no se encontró que se asocie o aumente el riesgo de recurrencia (OR 0.36, IC 95% 0.11-1.23; $p = 0.106$), ni hubo diferencias entre los grupos (12.0% vs. 27.27% $p = 0.093$), hallazgos que coinciden con los reportados en la literatura por Merlos y col. quienes no encontraron un riesgo relativo significativo de recurrencia (RM: 1.577, IC 95%: 0.746 - 3.33, $p = 0.321$)(18) y Serati y col. ($p = 0.30$) (25). Otro factor que se ha asociado al riesgo de recurrencia es la inmunosupresión, en la publicación de Lima y col. se identificó que en las mujeres VIH

positivas la tasa de recurrencia es alta (15% - 42%) y es muy probable que esté relacionada con un estado inmunológico bajo, el análisis multivariado reveló que las mujeres inmunodeprimidas tenían un mayor riesgo de recurrencia en comparación con mujeres con un recuento de CD4 superior a 200 cels / mm³ (RR 2.9, IC 95% 1.30–6.43); en nuestro estudio no observó correlación entre inmunosupresión y riesgo de recurrencia (OR 1.09, IC 95% 0.14-8.59; p = 0.936), ni se presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (4.0% vs 3.69%; p= 0.936), similar a lo reportado por Serati y col. (p = 0.34) (25).

Es bien sabido que la infección por el VPH de alto riesgo oncogénico es el factor más importante asociado a la patogenia y progresión de las lesiones precancerosas del cuello uterino (19), así como es la infección de transmisión sexual más común (20), es por esto que el comportamiento sexual puede aumentar el riesgo de NIC (18), y estudios como el llevado a cabo por Wu J y col. en el análisis univariado encontraron que el riesgo de lesiones de alto grado residuales o recurrentes fue mayor en el grupo de edad de la primera relación sexual <20 años que en el grupo ≥ 20 años (5.1% vs 1.7%; p= 0.0236) y también estaba relacionado con múltiples parejas sexuales ≥ 2 (4.7% vs 1.6%; p= 0.0356) (28), Lu Chien y col. reportaron mayor riesgo con gravidez ≥ a 5 (18.3 % vs 11.4 %; p < 0.04)(24), y Serati y col. identificaron el parto vaginal ≥ 1 (HR 0.6, IC 95%: 0.4–0.98, p= 0.042). Por el contrario, en el presente estudio no se evidenció que factores como la edad de inicio de vida sexual, el número de parejas sexuales, la paridad y el uso de métodos anticonceptivos, aumentarían el riesgo de recurrencia de lesiones precancerosas y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que recurrieron y las que no recurrieron (p > 0.05), datos que coinciden con otras investigaciones (17,18, 27, 29).

Por último, dentro de las fortalezas de este estudio se resaltan que fue realizado en dos instituciones con amplia experiencia en el manejo de lesiones preinvasoras, así como que el seguimiento de las pacientes, la toma de muestras y la revisión de las mismas fue realizada por personal experto. Entre las desventajas se encuentran que se trató de un estudio retrospectivo, el tiempo de seguimiento fue muy corto, el tamaño de la muestra pequeño y debido a que son dos instituciones públicas en donde la mayoría de la población que se

atiende es de escasos recursos, no fue posible la determinación de VPH, porque no se cuenta con esta prueba en ninguna de las dos instituciones y es de alto costo, pese a que son múltiples las revisiones que informan las pruebas de VPH de alto riesgo oncogénico como uno de los factores más confiables para predecir persistencia o recurrencia de las lesiones postratamiento (16-18,27).

CONCLUSIÓN

Se concluye que las pacientes menores de 25 años independientemente de la lesión cervicouterina que presenten y las pacientes mayores de 25 años con lesiones de bajo grado tienen menos riesgo de recurrencia; así mismo las pacientes mayores de 25 años con antecedente de lesión de alto grado van a tener más riesgo de recurrencia.

REFERENCIAS

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp.209-249.
2. Cohen P, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019;393(10167):169-182.
3. Cervical cancer [Internet]. Who.int. 2021 [citado 1 Mayo 2021]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1.
4. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, González-Robledo M et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Pública de México*. 2016;;:118-131.
5. Solomon D. The 2001 Bethesda System:Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA*. 2002; 287(16): 2114.
6. Nayar R, Wilbur D. The Pap Test and Bethesda 2014. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2015;19(3):175-184.
7. Borrero F. M. Enfermedad cervical preinvasiva. In: Botero J, Júbiz A, Henao G, ed. by. *Obstetricia y ginecología*. 9th ed. Medellín - Colombia: CIB; 2015. p. 775 - 782.
8. Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmow D, Einstein M, Garcia F et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020;24(2):102-131.
9. Wentzensen N, Massad L, Mayeaux E, Khan M, Waxman A, Einstein M et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2017;21(4):216-222.
10. Organization W. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization [Internet]. Apps.who.int. 2021 [citado 4 Abril 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/104174>.
11. Organization W. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia [Internet]. Apps.who.int. 2021 [citado 4 Abril 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44776>.
12. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;;i3633.
13. Sasieni P, Castanon A, Landy R, et al. Risk of preterm birth following surgical treatment for cervical disease: executive summary of a recent symposium. *BJOG*. 2016; 129: 1426–1429.
14. Martin-Hirsch P, Paraskevas E, Bryant A, Dickinson H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.

15. ACOG Practice Bulletin No. 99: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(6):1419-1444.
16. Arbyn M, Redman C, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12):1665-1679.
17. Arbyn M, Redman C, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12):1665-1679.
18. Merlos-Gutiérrez A, Vargas-Espinosa J, González-González G, Martínez-García M, Sereno-Coló J. Recidiva de lesión intraepitelial cervical en pacientes postresección de cono con asa diatérmica. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(2):95-104.
19. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. 1999;189(1):12-19.
20. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncology Research and Treatment*. 2016;39(9):501-506.
21. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(4):e111-e130.
22. Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, Chavez M, Richardson V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. *BMC Cancer*. 2019;19(1).
23. Medina E, Parra P, Ortiz E, Pérez J, Sánchez J, Contreras N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(1):12-25.
24. Lu C, Liu F, Kuo C, Chang C, Ho E. Prediction of Persistence or Recurrence After Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia III. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):830-835.
25. Serati M, Siesto G, Carollo S, Formenti G, Riva C, Cromi A et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;165(1):86-90.
26. Park J, Lee K, Dong S, Kang S, Park S, Seo S. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecologic Oncology*. 2008;108(3):549-554.
27. Chen J, Wang Z, Wang Z, Yang X. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine*. 2018;97(41):e12792.
28. Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2015;81(4):296-301.
29. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré L, Esteve R, Quinto L, Campo E et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2–3. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(2):631-636.
30. Lima M, Tafuri A, Araújo A, de Miranda Lima L, Melo V. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2008;104(2):100-104.

31. Paraskevoidis E, Lolis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener H. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Large Loop Excision With Clear Margins. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(6, Part 1):828-831.
32. Salud O. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2.ed. [Internet]. iris.paho.org. 2021 [citado 7 Abril 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28512>.
33. Torres-Poveda K, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Epidemiología del cáncer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2014;13(4):4-17.

ANEXOS

Tabla 1. Características generales de las pacientes.

Características de las pacientes	Mediana (RIC) n = 432
Edad (años)	38 (29-47)
Menarca (años)	12 (11-14)
Inicio de vida sexual (años)	18 (16-20)
Número de parejas sexuales	2 (1-4)
Método anticonceptivo	
Ninguno o Definitivo	245 (56.71 %)
Hormonal	57 (13.19 %)
T de cobre	51 (11.81 %)
Preservativo	74 (17.13 %)
Otro	5 (1.16 %)
Menopausia	82 (18.98 %)
Tabaquismo	114 (26.39 %)
Paridad	2 (1-3.5)
Tipo de paridad	
Ninguno	141 (32.64 %)
Vaginal	41 (9.49 %)
Cesárea	183 (42.36 %)
Ambos	67 (15.51 %)
Inmunosupresión	16 (3.70 %)
Diagnóstico de ingreso	
LEIBG	118 (27.31 %)
LEIAG	203 (46.99 %)
Otros	111 (25.69 %)
Diagnóstico citológico	
Negativo para malignidad	272 (62.96 %)
Positivo para malignidad	135 (31.25 %)
No adecuada	25 (5.79 %)
Diagnóstico citológico de alto grado	63 (14.58 %)
Hallazgos Colposcópicos	
Normal	173 (40.05 %)
Grado 1	176 (40.74 %)
Grado 2	76 (17.59 %)
Sospecha de invasión	7 (1.62 %)
Biopsia	315 (72.92 %)
Reporte Histopatológico de biopsia de alto grado	90 (20.83 %)
Cono/Histerectomía	89 (20.60 %)
Reporte Histopatológico del cono	89 (20.60 %)

Negativo	1 (1.12 %)
LEIBG	31 (34.83 %)
LEIAG	50 (56.18 %)
Cáncer Invasor	7 (7.87 %)
Bordes del cono positivos	34 (38.20 %)
Reconización	15 (16.66 %)
Reporte de reconización	
Negativo	5 (33.33 %)
LEIBG	5 (33.33 %)
LEIAG	3 (20.0 %)
Cáncer invasor	2 (13.33 %)
Recurrencia	25 (5.79 %)
Tipo de recurrencia	
LEIBG	20 (80.0 %)
LEIAG	5 (20.0 %)
Manejo de las recurrencias	
Vigilancia	23 (92.0 %)
Tratamiento quirúrgico	2 (8.0 %)

Tabla 2. Análisis bivariado entre pacientes que recurrieron y las que no presentaron recurrencia.

Variables	No recurrencia n = 407 (94.21 %)	Recurrencia n = 25 (5.79 %)	p
Edad (años)	38 (28-47)	38 (32-43)	0.691
Menarca (años)	12 (11-14)	12 (11-13)	0.755
Inicio de vida sexual (años)	18 (16-20)	18 (15-20)	0.909
Número de parejas sexuales	2 (1-4)	2 (1-4)	0.535
Método anticonceptivo	179 (43.98 %)	8 (32.00 %)	0.241
Menopausia	80 (19.66 %)	2 (8.00 %)	0.149
Tabaquismo	111 (27.27 %)	3 (12.00 %)	0.093
Paridad	277 (68.06 %)	14 (56.00 %)	0.212
Inmunosupresión	15 (3.69 %)	1 (4.0 %)	0.936
Diagnóstico de ingreso			0.299
LEIBG	109 (26.78 %)	9 (36.00 %)	

LEIAG	195 (47.91 %)	8 (32.0 %)	
Otros	103 (25.31 %)	8 (32.00 %)	
Diagnóstico citológico			0.007
Negativo para malignidad	263 (64.62 %)	9 (36.0 %)	
Positivo para malignidad	120 (29.48 %)	15 (60.0 %)	
No adecuada	24 (5.90 %)	1 (4.0 %)	
Diagnóstico citológico de alto grado	54 (13.27 %)	9 (36.00 %)	0.002
Hallazgos colposcópicos			0.002
Normal	168 (41.28 %)	5 (20.0 %)	
Grado 1	167 (41.03 %)	9 (36.0 %)	
Grado 2	67 (16.46 %)	9 (36.0 %)	
Sospecha de invasión	5 (1.23 %)	2 (8.0 %)	
Biopsia	290 (71.25 %)	25 (100 %)	0.002
Reporte Histopatológico de biopsia de alto grado	78 (19.16 %)	12 (48.00 %)	0.001
Cono/Histerectomía	77 (18.92 %)	12 (48.00 %)	0.002
Reporte Histopatológico del cono			0.981
Negativo	1 (1.30 %)	0 (0.0 %)	
LEIBG	27 (35.06 %)	4 (33.33 %)	
LEIAG	43 (55.84 %)	7 (58.33 %)	
Cáncer invasor	6 (7.79 %)	1 (8.33 %)	
Bordes del cono positivos	31 (40.26 %)	3 (25 %)	0.312
Reconización	15 (19.48 %)	0 (0.0 %)	0.219

Tabla 3. Riesgo de recurrencia.

Variables	OR	IC 95%	p
Edad	0.98	0.95-1.02	0.495
Menarca	0.98	0.79-1.22	0.855
Inicio de vida sexual	1.04	0.90-1.12	0.931

Número de parejas sexuales	0.96	0.81-1.13	0.614
Método anticonceptivo	0.59	0.25-1.42	0.245
Menopausia	0.36	0.08-1.54	0.167
Tabaquismo	0.36	0.11-1.23	0.106
Paridad	0.59	0.26-1.35	0.216
Inmunosupresión	1.09	0.14-8.59	0.936
Diagnóstico citológico \geq alto grado	3.68	1.55-8.74	0.003
Hallazgos Colposc6picos \geq grado 2	3.66	1.59-8.38	0.002
Reporte Histopatol6gico de biopsia \geq de alto grado	3.89	1.71-8.86	0.001
Cono/Histerectomía	3.96	1.74-9.01	0.001
Reporte Histopatol6gico del cono con LEIAG	1.14	0.32-4.14	0.839
Bordes del cono positivos	0.49	.12-1.97	0.319

Tabla 4. Riesgo de recurrencia estratificado por edad > 25 años

	OR	IC 95%	p
Citología \geq alto grado			
< 25 años	5.6	0.43-73.09	0.189
> 25 años	3.46	1.38-8.69	0.008
Colposcopia \geq grado 2			
< 25 años	1.68	0.14-19.91	0.682
> 25 años	4.14	1.71-10.03	0.002
Histopatología de biopsia \geq de alto grado			
< 25 años	2.55	0.21-30.88	0.462
> 25 años	4.09	1.70-9.82	0.002

Tabla 5. Periodo libre de recurrencia.

	1 año (IC 95%)	2 años (IC 95%)	3 años (IC 95%)	p
Global	95.47 (91.61-97.58)	89.60 (83.69-93.46)	71.88 (52.02-84.64)	
< LEIAG y < 25 años	100 (NA)	80.0% (40.87-94.59)	80.0% (40.87-94.59)	0.035
< LEIAG y ≥ 25 años	97.13 (92.33-98.94)	92.60% (85.60-96.37)	86.40 (71.19-93.91)	
≥ LEIAG y < 25 años	87.50 (38.70-98.14)	87.50 (38.70-98.14)	87.50 (38.70-98.14)	
≥ LEIAG y ≥ 25 años	88.61 (74.48-95.16)	82.18 (65.52-88.77)	44.09 (12.99-71.99)	
Mediana de seguimiento 6.9 meses (RIC= 0.51-21.8)				

Figura 1. Periodo libre de recurrencia.

