

## Trabajos Originales

### Tipificación viral en el seguimiento de conización: Rol pronóstico de la persistencia del HPV post cono con asa.

Ricardo Orellana H.<sup>1</sup>, Juan Carlos Montero de Celis.<sup>1,2</sup>, Francisco Olgún C.<sup>1,2</sup>, Francisco Sánchez Z.<sup>1,2</sup>, Juan Muñoz A.<sup>1</sup>, Alejandro Ramírez A.<sup>3</sup>, Rayén Orellana L.<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Oncología Ginecológica Hospital San Juan de Dios, Santiago.

<sup>2</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Occidente Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Bioquímico. Laboratorio de Análisis Molecular Hospital San Juan de Dios, Santiago.

<sup>4</sup> Estudiante de Medicina.

#### RESUMEN

**Fundamento:** La persistencia del virus papiloma posterior a la conización del cuello uterino, se ha considerado un factor de riesgo para la persistencia de lesiones intra epiteliales (LIE) causadas por virus papiloma. Para determinar la asociación entre persistencia de lesión cervical y la presencia del virus papiloma posterior a la conización del cuello uterino, se realizó un estudio observacional prospectivo en un grupo de 123 pacientes portadoras de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) tratadas con conización.

**Material y métodos:** Se siguieron a 123 pacientes portadoras de LIEAG, ingresadas a la Unidad de Patología Cervical entre Abril de 2013 y Abril de 2014, las que fueron seguidas por 2 años hasta Abril de 2016. Se realizó genotipificación antes, y entre 4 a 6 meses posterior a la conización. Los datos se tabularon considerando la edad, paridad, tipo de virus, persistencia de LIE, reconización o requerimiento de histerectomía posterior.

**Resultados:** La mediana de la edad fue de 37 años, el 91% fueron multíparas, y solo el 9% fueron nulíparas. El 56% ingresó por NIE III y el 44% por NIE II. Los virus más frecuentes fueron el 16, 31, 58, 52 y 56. La persistencia de virus papiloma se constató en el 37% de las pacientes conizadas. La persistencia de LIE se observó en el 27% de las pacientes que fueron positivas para virus papiloma posterior a la conización, en comparación a sólo el 5% en las que fueron negativas. Del total de pacientes positivas para virus papiloma posterior a la conización, 12 de ellas presentaron persistencia de lesión confirmadas histológicamente por biopsia cervical, 8 pacientes requirieron recono por LIE de alto grado, 2 pacientes fueron a histerectomía y en 2 casos se realizó seguimiento estricto por NIE I. Cuando la tipificación post cono fue negativa solamente 3 pacientes requirieron conización y en sólo una se realizó seguimiento estricto por NIE I.

**Conclusión:** La persistencia del virus papiloma posterior a la conización se asocia a mayor persistencia de LIEAG, mayor frecuencia de reconización o histerectomía posterior.

**PALABRAS CLAVE:** Persistencia virus papiloma, tipificación post LEEP, seguimiento post LEEP.

#### ABSTRACT

**Background:** The persistence of papilloma virus after conization of the cervix has been considered a risk factor for the persistence of cervical intra epithelial lesion (CIN) caused by papilloma virus.

**Aim:** In order to determine the association between cervical lesion persistence and the presence of papilloma virus after conization, a prospective observational study was performed in a group of 123 patients with intraepithelial lesions treated with conization.

**Material and methods:** We followed 123 patients with high grade CIN who were admitted to the Cervical Pathology Unit, between April 2013 and April 2014; they were followed for 2 years until April 2016. Viral genotyping was done before, and among the 4 to 6 months after the LEEP. Data were tabulated considering age, parity, type of virus, persistence of CIN, reconization or requirement of posterior hysterectomy.

**Results:** The median age was 37 years, 91% were multiparous, and only 9% were nulliparous. 56% had NIE III and 44% NIE II. The most frequent viruses were 16, 31, 58, 52 and 56. The persistence of papillomavirus was present in 37% of patients. The persistence of CIN was observed in 27% of patients who were positive for papilloma virus after conization, compared to only 5% in those who were negative. Of the total number of patients positive for papilloma virus, in 12 of them had intra epithelial lesions were confirmed by cervical biopsy, 8 patients required recone for high grade CIN, 2 patients underwent hysterectomy, and 2 patients underwent follows up strictly by CIN I. When post cone typing was negative only 3 patients required conization and only one was followed strictly by CIN I.

**KEYWORDS:** Papilloma virus persistence, viral typing post LEEP, follows up post LEEP.

## INTRODUCCIÓN

La conización del cuello uterino en pacientes portadoras de lesiones intra epiteliales de alto grado (LIEAG), es un procedimiento quirúrgico de baja complejidad cuyo objetivo persigue erradicar la lesión, siendo además útil como procedimiento diagnóstico, permitiendo precisar la extensión de la neoplasia y objetivar la presencia de invasión. Se ha demostrado que hasta un 67% de las pacientes se han negativizado para virus papiloma posterior a la conización (1,2). Clásicamente en el seguimiento de las pacientes conizadas se ha establecido la realización de citología cervical y colposcopia durante un periodo de a lo menos un año. En dicho seguimiento se ha establecido, según distintos programas, la realización de una primera citología entre 4 a 6 meses y una segunda citología al año. Si esta última citología, junto con la colposcopia son negativas, la paciente es derivada para un seguimiento anual en la atención primaria de salud (3,4). Sin embargo, no existe un criterio único para el seguimiento seguro de estas pacientes, pudiendo ser adaptado de acuerdo a la realidad local o según los hallazgos histológicos de la conización. Con el advenimiento de la genotipificación para virus papiloma y considerando la alta sensibilidad de este examen se han publicado diferentes experiencias para utilizar esta prueba en el seguimiento de pacientes conizadas por lesiones de alto grado (5,6). Se sabe que la persistencia viral es uno de los factores más importantes en el origen, persistencia y recurrencia de las lesiones precursoras del cáncer cérvico uterino. La presencia de virus papiloma de alto riesgo después de la conización se ha asociado a persistencia y recurrencia de las lesiones de alto

grado (7), que obliga muchas veces, a la realización de una reconización o histerectomía posterior, lo que es importante, especialmente para aquellas pacientes que desean mantener su fertilidad. Existen otros factores asociados a la persistencia de LIE, como la existencia de márgenes positivos, canal cervical comprometido, tamaño de la lesión y la reinfección viral, sin embargo, parece ser que el factor más importante de todos es la persistencia de virus de alto riesgo, posterior a la conización (8,9).

El objetivo de este estudio es evaluar la persistencia del virus papiloma durante el seguimiento de pacientes conizadas y su relación con la persistencia de lesiones cervicales, necesidad de reconización o histerectomía posterior.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en pacientes sometidas a conización por lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II y NIE III) entre abril de 2013 y abril de 2014, quienes se sometieron a un seguimiento colposcópico y citológico hasta por 24 meses (hasta Abril de 2016). Se les realizó genotipificación para virus papiloma de alto y bajo riesgo antes de realizar el procedimiento y entre 4 a 6 meses posterior a la conización. Sólo se realizó una sola determinación viral post cono y luego se distribuyeron como positivas o negativas para virus papiloma según su resultado, independientemente de la existencia de márgenes positivos o negativos en la pieza de cono. Las muestras fueron tomadas con citología líquida con protocolo de cadena de frío, extrayendo los ácidos nucleicos virales y sometidos a PCR convencional en un termociclador marca "Applied Biosistem", modelo 2720. Para determinar los genotipos se utilizó un kit

HPV 3.5 Array, marca: "Chipron". La técnica fue verificada desde el punto de vista clínico, realizando una marcha blanca a principios del 2010 con aproximadamente 50 muestras de pacientes atendidas en la Unidad de Patología Cervical del Hospital San Juan de Dios, además de una comparación con la técnica usada por el ISP (Instituto de Salud Pública) el año 2013, la cual arrojó un 90% de concordancia entre ambas técnicas en un total de 161 muestras. Cabe destacar que el ISP utiliza PCR-RLB, la cual es una técnica que se usa principalmente en laboratorios de referencia para tipificación de VPH, recomendada por la OMS (10).

Se consideró como persistencia la existencia de una biopsia positiva para LIE de alto o bajo grado durante el seguimiento o progresión a cáncer invasor. Las pacientes con seguimiento negativo fueron dadas de alta de la Unidad. Aquellas pacientes con persistencia de LIE de alto grado fueron sometidas a reconización o histerectomía. Pacientes que presentaron persistencia en forma de LIE de bajo grado (Infección por virus papiloma o NIE I) fueron seguidas con colposcopia y citología cada 3 meses hasta el alta. Se evaluaron edad, paridad, variedad del virus papiloma, positividad para virus papiloma antes y después de la conización, necesidad de reconización o histerectomía posterior. Fueron excluidas todas las pacientes ingresadas con cáncer invasor, antecedente de conización y pacientes tratadas por lesiones de bajo grado en seguimiento o sometidas a tratamientos no excisionales (diatermo coagulación o crioterapia). Los resultados fueron registrados en una tabla Excel para su análisis.

## RESULTADOS

Ingresaron 162 pacientes entre Abril de 2013 y Abril de 2014, de las cuales se eliminaron 39 por pérdida de seguimiento, no contar con la genotipificación viral post cono (26 pacientes) o no cumplir con criterios de inclusión (5 pacientes con cáncer invasor y 8 con lesiones de bajo grado). La mediana de la edad fue de 37 años. Las características del grupo estudiado se aprecian en la tabla I.

De las pacientes ingresadas, el 56% presentó NIE III y el 44% NIE II según histología, como se aprecia en la Tabla II.

La tipificación viral precono evidenció un total de 28 genotipos diferentes de alto y bajo riesgo. En el 89% de las pacientes se constató la presencia de virus de alto riesgo. El 37% de ellas presentó más de un

genotipo de virus papiloma. Los genotipos más frecuentes fueron el 16, 31, 58, 52, 56, 33,18 y 39 (Tabla III).

Analizada la frecuencia viral y los genotipos, se evidencia la presencia de virus de alto riesgo oncogénico en el 100% de las pacientes con persistencia de LIE, predominando la variedad 16 en el 75% de los casos, con presencia de otros virus de alto riesgo en el 25% restante (31, 38, 58, 62, 66), tal como se evidencia en el gráfico 1.

Posterior al cono con asa, 78 pacientes presentaron genotipificación negativa entre 4 a 6 meses desde el procedimiento, lo que equivale al 63% de las pacientes. En el 37% restante (45 pacientes) la genotipificación fue positiva (Tabla IV). Cuando la tipificación viral fue negativa, posterior a la conización, el 95% de las pacientes fue dada de alta de la unidad, con sólo un 5% de persistencia de lesión, en comparación al 73% de alta y 27% de persistencia, cuando la tipificación evidenció presencia del Virus Papiloma posterior a la conización (Tabla V).

Hubo en total 16 pacientes con persistencia de lesión confirmadas histológicamente por biopsia cervical, 11 pacientes requirieron reconización por persistencia de LIEAG y 2 pacientes fueron a histerectomía. No se diagnosticaron cánceres invasores durante el seguimiento ni en las muestras de histerectomía. La persistencia de lesiones de bajo grado fue manejada sólo con seguimiento estricto. Sólo 3 pacientes negativas para virus papiloma requirieron reconización, en comparación con las 10 pacientes sometidas a tratamiento en el grupo positivo para virus papiloma: 8 reconizaciones y 2 histerectomías (Tabla VI).

## DISCUSIÓN

La genotipificación viral en el seguimiento de las pacientes conizadas ha demostrado ser una herramienta útil como un factor predictor de riesgo de persistencia de las lesiones provocadas por el virus papiloma, tal como lo han demostrado múltiples estudios. En varios de ellos se ha recomendado su uso en el seguimiento de las pacientes sometidas a conización por lesiones de alto grado (11,12). Este concepto va en concordancia con las normas de la Sociedad Americana Para el Estudio de las Enfermedades del Tracto Genital Inferior (Asccp), que incluye en sus guías para el seguimiento de NIE II y III tratadas, la realización de la genotipificación viral como cotest a los 12 y 24 meses posterior al tratamiento (13). En nuestro país el seguimiento con

tipificación viral está incorporado en el Programa Nacional de Cáncer Cervico Uterino como una estrategia para aquellas pacientes sometidas a conización por LIEAG. Sin embargo, su uso en el nivel terciario no se ha extendido como una alternativa frecuente para el seguimiento, debido a su alto costo. En la actualidad, la tipificación viral se ha introducido con fuerza como parte del tamizaje, especialmente de pacientes mayores de 30 años y como cotest en pacientes con citología atípica (14,15).

La técnica usada para la genotipificación viral debe validarse para su uso clínico, para lo cual se deben considerar ensayos clínicos bien protocolizados con resultados validados por organismos internacionales respetados, así como también, la operatividad y logística asociada al uso de esta técnica. Existen múltiples pruebas disponibles en el mercado, muchas de ellas utilizadas en distintos países en sus programas de tamizaje como por ejemplo: Hybrid Capture II (Qiagen), Cobas (Roche), Cervista (Hologic), Aptima (Hologic), y Xpert HPV (Cepheid), entre otras. Si bien es cierto, la técnica que usamos entre 2010 y 2013 no tiene una validación por una entidad internacional para uso diagnóstico y sólo es recomendada para uso en investigación, ésta fue verificada desde el punto de vista clínico en conjunto con el Laboratorio de Virología del Instituto de Salud Pública, tal como se describe en material y método. Además, la mayoría de las muestras informadas el año 2013 y 2014 tuvieron resultados informados por nuestro laboratorio y por el ISP (muestras en duplicado), lo cual asegura un resultado fidedigno. La razón de esto se debió principalmente, a que este trabajo no contó con ningún tipo de financiamiento que nos hubiera permitido contar con una técnica ya validada.

Según los resultados, la edad promedio de la población sometida a conización es similar a otros estudios, siendo cercana a los 37 años (16), sin embargo, puede inferirse un adelanto en la edad de aparición de lesiones preinvasoras en este grupo, si comparamos que la edad promedio de aparición del cáncer invasor es cercana a los 52 años y sabiendo que las lesiones precursoras comienzan en promedio 10 años antes, lo que nos da un adelanto en aproximadamente en 5 años en el inicio de las lesiones intra epiteliales (17).

Al igual que en la mayoría de los estudios, gran parte de las pacientes fueron multíparas, mientras que sólo el 9% de ellas fueron nulíparas. Esto tiene una clara relación con el ciclo de vida reproductivo de las mujeres y con la fisiopatología de la infección viral, no

obstante, y dada la tendencia hacia el retraso en la edad del primer hijo y la clara disminución de la tasa de fertilidad en nuestra población, es posible deducir que la proporción de nulíparas pudiera aumentar en el futuro.

La Genotipificación viral evidenció una gran cantidad de genotipos de alto y bajo riesgo. El 37% de las pacientes presentaron más de un genotipo de virus papiloma. Los genotipos más frecuentes fueron el 16, 31, 58, 52, 56, 33, 18 y 39. Estos virus son similares a los encontrados en otros estudios con población joven, destacando la escasa preponderancia del virus 18 como agente causal de LIEAG en nuestro país (18). En el estudio de Hoffman y Lockart los porcentajes de aclareamiento del virus papiloma después de la conización son mayores a medida que pasa el tiempo desde el procedimiento, de tal forma, que es un 27% persistente a los 3 meses, 21% a los 6 meses, 15% a los 12 meses y sólo un 10% a los 24 meses. En nuestro caso, la positividad para virus papiloma posterior a la conización fue del 37% a los 6 meses, cifra superior a los valores encontrados en el estudio mencionado. Entre las razones que pudieran explicar este menor aclareamiento viral pudiera ser la coexistencia de múltiples genotipos virales, ya que cerca de un tercio de las pacientes presentaron múltiples genotipos virales en la muestra de cuello uterino. Por otra parte, no se evaluó el aclareamiento viral a más largo plazo debido a que sólo se tomó una sola muestra a los 6 meses y no a los 24 meses como lo recomienda la Asccp. Suponemos que, al igual que en ese estudio, la positividad para virus papiloma podría ser menor que lo observado a medida que transcurre mayor tiempo desde la Conización. Otro hecho interesante es que la eliminación del virus papiloma posterior a la conización también depende de la edad de la paciente. Se ha demostrado que pacientes sobre los 55 años eliminan el virus con mayor dificultad, aumentando las tasas de persistencia o recurrencia de las lesiones (19). El 13% de las pacientes totales presentó persistencia de lesión, y en el 100% de los casos el virus involucrado fue de alto riesgo con preponderancia del genotipo 16 en aproximadamente un 75%. Estas pacientes requirieron una reconización, histerectomía o en menor medida, un seguimiento colposcópico estricto, cuando se trató de lesiones de bajo grado. Esto es concordante con el rango de persistencia habitual, la que ocurre entre el 5% y 15% de las pacientes sometidas a conización (20, 21, 22). Sin embargo, cuando se analiza la persistencia según el estatus viral post cono, se

evidencia claramente que la proporción de pacientes con recurrencia es significativamente mayor cuando la genotipificación viral fue positiva, en comparación con aquellas pacientes que fueron HPV negativo (27%, versus 5%, respectivamente). En nuestro caso, no se tomó en cuenta el estatus de los márgenes de disección, considerando que la técnica quirúrgica utilizada por nuestro equipo incluye el tratamiento con diatermo coagulación de todos los márgenes y del lecho quirúrgico en todas las pacientes conizadas. Para nosotros, los márgenes positivos en la pieza quirúrgica no es condición necesaria para que los márgenes en la paciente sean positivos al final del procedimiento. Esto refuerza la evidencia que, al parecer, el factor más importante en la persistencia de LIE en pacientes conizadas es la persistencia viral, más allá de la positividad de los márgenes. Otro elemento coincidente en nuestro estudio, es que la persistencia siempre es mayor cuando existe positividad para virus papiloma de alto riesgo en la tipificación post cono (23, 24). Según nuestro análisis, la persistencia viral post cono, presenta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 69% para la persistencia de LIE post conización. Esto concuerda con la información disponible, en relación a que la depuración del virus papiloma del cuello uterino conizado, se considera como uno de los factores más importantes en la predicción de persistencia de LIEAG causadas por el virus papiloma, además de la presencia de márgenes positivos y el compromiso de canal cervical por LIE (25).

En conclusión, consideramos altamente recomendable incluir en el seguimiento de las pacientes conizadas la genotipificación para virus papiloma antes de su egreso de la unidad de patología cervical, tal como lo recomiendan las guías de la Asccp. Esta medida puede ayudar en la predicción de la persistencia o recurrencia de lesiones intra epiteliales y también en acortar el periodo de seguimiento citocolposcópico en el nivel secundario. Un posible protocolo de seguimiento sería realizar sólo un control a los 6 meses o al año y dar de alta a la paciente con citología, colposcopia y tipificación viral negativas en pacientes sometidas a LEEP, cuyo resultado histológico evidencie márgenes negativos y ausencia de compromiso del canal cervical. En pacientes sin lesión, pero con genotipificación viral positiva para virus de alto riesgo, se recomendaría seguimiento hasta los 24 meses. Consideramos que es de interés estudiar la manera de implementar la utilización de esta técnica a nivel secundario y terciario para el manejo de las pacientes conizadas,

contando con instrumentos validados, un equipo calificado y guías terapéuticas consensuadas, que aseguren la menor probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, Mancebo G, Mariñoso L, Alameda F, et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: prospective study and predictive model. *Int J Gynecol Pathol*. Marzo de 2009; 28(2): 120–6.
2. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. Noviembre de 2000; 79(2): 294–9.
3. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. Octubre de 2007; 197(4): 346–55.
4. Minsal. Guías clínicas AUGE 2015. Cáncer Cervico Uterino.
5. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. Jul 1, 2017; 141(1): 8–23.
6. Sarian LOZ, Derchain SFM, Pitta D da R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for highgrade cervical intraepithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol*. Diciembre de 2004; 3 (4): 270–4.
7. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for highgrade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. Noviembre de 2006; 113 (11): 1303–7.
8. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Human Papilloma Virus Persistence after Cone Excision in Women with

- Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016; 2016: 3076380.
9. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* May 2006; 15 (5): 908–14.
  10. Human Papilloma virus, laboratory Manual. First Edition, 2009. World Health Organization (OMS). Available on the Internet at: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/).
  11. Kudoh A, Sato S, Itamochi H, Komatsu H, Nonaka M, Sato S, et al. Human papillomavirus typespecific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol.* Jun 2016; 21(3): 580–7.
  12. Léniz Martelli J, Van De Wyngard V, Lagos M, Barriga MI, Puschel Illanes K, Ferreccio R, et al. Early detection of cervical cancer in Chile: Time for change. *Revista médica de Chile.* Agosto de 2014; 142 (8): 1047–55.
  13. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr; 17 (5 Suppl 1): S1-S27.
  14. Ozturk M, Umudum H, Aydin A, Ulubay M, et al. Immediate risk of HSIL presence in women who have both ASC-US cytology and negative highrisk HPV test. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016; 37(2): 232-7
  15. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* Nov. 2012; 120 (5): 1222–38.
  16. B R, Eutimio, F O, Eduardo, C L, Sergio, et al. Conización LEEP en NIE de alto grado en una institución privada de salud. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2009; 74 (4): 259–62.
  17. Sepúlveda Pablo, González Fernando, Napolitano C. Roncone E. Cáncer de Cuello Uterino: Sobrevida a 3 y a 5 años en el Hospital San José. *Rev. Chil Obstet Ginecol* 2008; 73 (3): 151-154
  18. Melo A, Vásquez AM, Andana A, Matamala M, Pino T, Guzmán P, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Revista chilena de infectología.* Octubre de 2014; 31(5): 542–8.
  19. Zhang G, Lang J, Shen K, Zhu L, Xiang Y. Highrisk human papillomavirus infection clearance following conization among patients with cervical intraepithelial neoplasm grade 3 aged at least 45 years. *Int J Gynaecol Obstet.* Jan 2017; 136 (1): 47–52.
  20. Aerssens A, Claeys P, Beerens E, Garcia A, Weyers S, Van Renterghem L, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology.* Feb 2009; 20 (1): 27–35.
  21. Pliego JMC, Mendoza RST, Enciso AG, Pérez-Montiel D, Lasa F, León DC de. Factores asociados a enfermedad residual en el cono central. *Gaceta mexicana de oncología.* 2015; 14 (1): 21–27.
  22. Goya-Canino MM, Falcón-Santana JM, Arencibia-Sánchez O, Lubrano-Rosales A, Falcón-Vizcaino O, Morín-Gamarra JC. Seguimiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) tras conización con asa diatérmica. *Prog Obstet Ginecol.* :72–6.
  23. Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, Quint W, Molijn A, de Souza S, et al. Recurrent highgrade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecol Oncol.* May 2014; 133(2): 159–66.
  24. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of

cervical cancer. Vaccine. Nov 20; 2012; 30 Suppl 5:F88-99.

intraepithelial neoplasia recurrence after conization: A 10 year study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Nov. 2012; 165 (1): 86–90.

25. Serati M, Siesto G, Carollo S, Formenti G, Riva C, Cromi A, et al. Risk factors for cervical

**Tabla I. Características de las pacientes**

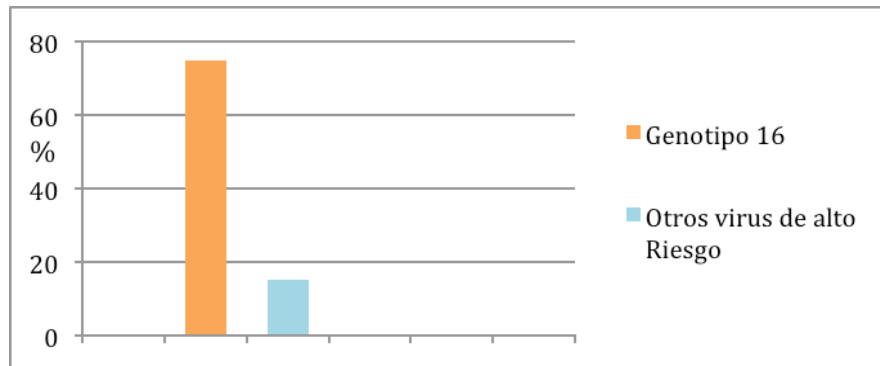
	Nº	%	
<b>Edad (Mediana)</b>			37 años (23 – 63)
<b>Total pacientes</b>	162	100	
<b>Excluidas del estudio</b>	39	24	
<b>Estudio completo</b>	123	76	
<b>Múltiparas</b>	112	91	
<b>Nulíparas</b>	11	9	

**Tabla II: Histología en 123 pacientes con indicación de cono con asa**

TIPO DE LESIÓN	Nº	%
<b>NIE II</b>	42	44
<b>NIE III</b>	81	56
<b>TOTAL</b>	123	100%

**Tabla III: Genotipificación viral. Los porcentajes son expresados en relación al total de pacientes. Los valores fueron aproximados.**

Tipo	Nº	%	Tipo	Nº	%	Tipo	Nº	%	Tipo	Nº	%
<b>16</b>	67	54	<b>39</b>	6	5	<b>67</b>	3	2	<b>70</b>	3	2
<b>31</b>	21	17	<b>51</b>	5	4	<b>6</b>	3	2	<b>73</b>	3	2
<b>58</b>	19	15	<b>53</b>	5	4	<b>45</b>	3	2	<b>84</b>	3	2
<b>52</b>	10	8	<b>83</b>	5	4	<b>59</b>	3	2	<b>54</b>	3	2
<b>56</b>	10	8	<b>66</b>	4	3	<b>61</b>	3	2	<b>72</b>	1	1
<b>33</b>	9	7	<b>62</b>	4	3	<b>68</b>	3	2	<b>13</b>	1	1
<b>18</b>	7	6	<b>35</b>	4	3	<b>42</b>	2	2			

**Grafico 1: Genotipos virales en pacientes con persistencia de LIE post cono.****Tabla IV: Persistencia de HPV 4 a 6 meses post cono.**

Genotipificación viral post cono	Nº	%	<i>P-Value</i> (95% confianza)
Positiva	45	37	0.0516
Negativa	78	63	0.0537
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Tabla V: Proporción de pacientes dadas de alta de la unidad por seguimiento negativo, versus pacientes con persistencia de lesión que requirieron tratamiento.**

Estatus viral post cono (Genotipificación)	Alta de la Unidad (UPC) (seguimiento negativo)	%	Persistencia de lesión	%	Total
Positiva	33	73	12	27	45
Negativa	74	95	4	5	78
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>87</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>123</b>



**Tabla VI : Distribución de pacientes con lesión histológica post cono, según persistencia de HPV.**

<b>Estatus viral post cono</b>	<b>SIN LESIÓN</b>	<b>NIE I</b>	<b>NIE II</b>	<b>NIE III</b>	<b>%Persistencia</b>	<b>P-Value (95%confianza)</b>
<b>HPV(+)post cono (45pac.)</b>	33	2	4	6	<b>27% (12pac.)</b>	0,0516
<b>HPV(-)Post cono(78pac.)</b>	74	1	–	3	<b>5 % (4pac.)</b>	0.0495
<b>TOTAL: 123 pacientes</b>	107	3	4	9	<b>13% (16pac.)</b>	0,0537