

Patología cervical preinvasiva: enfoque colposcópico histológico

Dr. Dubán David Zuluaga Maldonado

Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Introducción

El cáncer de cuello uterino continúa ocupando el segundo lugar en mortalidad por cáncer en Colombia, con una incidencia de 18,7 casos por cada 100.000 mujeres y con una letalidad de ocho muertes por cada 100.000 mujeres. En el mundo, es responsable por 270.000 muertes cada año y aproximadamente el 85% de las mujeres que mueren por esta enfermedad reside en países en vía de desarrollo (Ferlay, 2013).

Los países desarrollados que cuentan con programas efectivos de tamización, sumado al estudio y tratamiento oportuno y adecuado de lesiones preinvasivas, han logrado una reducción en la incidencia y mortalidad por esta enfermedad de hasta un 70%, lo que dejó al cáncer de cérvix por fuera de las cinco primeras causas de muerte por cáncer.

En Colombia, se han diseñado estrategias aisladas para la prevención del cáncer de cuello uterino desde 1960, que buscaban instaurar la práctica universal de la citología, herramienta de tamización que fue reglamentada en la resolución 412 del año 2000 (Murillo, 2008). En 2014, la Guía de práctica clínica del Ministerio de Salud cambió la

herramienta de tamización para cáncer de cuello uterino en Colombia y reemplazó la citología por el test de detección de Virus de Papiloma Humano (VPH) justificado en su mayor sensibilidad y rendimiento diagnóstico (Minsalud, 2014); sin embargo, las guías no han sido acogidas de forma universal y el test de VPH no está disponible en todos los niveles de atención, por lo que es frecuente encontrar pacientes con citología, con test de VPH o con ambos estudios y esto crea la necesidad, para los médicos en Colombia, de estar familiarizados con todas las herramientas de tamización.

La identificación de pacientes de alto riesgo para desarrollar cáncer de cérvix, el estudio y la toma dirigida de biopsias por medio de la colposcopia y el adecuado tratamiento de lesiones premalignas son las herramientas que permiten evitar la progresión a cáncer invasor y la disminución en las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino.

El desarrollo de políticas de salud pública que promuevan y garanticen la vacunación universal contra el Virus del Papiloma Humano y los programas de tamización organizados, serán la única herramienta que permita impactar en la incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

Tamización para cáncer de cuello uterino en Colombia

Desde los años 60 se iniciaron actividades aisladas para la detección de cáncer de cérvix, pero fue solo hasta 1990 que se creó el Programa nacional para el control y detección precoz de cáncer de cuello uterino que buscaba prevenir la progresión de la enfermedad mediante la práctica universal de la citología cérvico uterina, que fue el método recomendado para la tamización hasta el año 2014 (Murrillo, 2008).

Debido a la baja sensibilidad de la citología y al desarrollo de nuevas herramientas para la tamización, la citología fue remplazada por el test de detección de Virus de Papiloma Humano.

En 2014 fue publicada la Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino, elaborada por el Instituto Nacional de Cancerología y el Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud, 2014), que contiene las recomendaciones actuales para la tamización en Colombia que se describen a continuación:

- Realizar tamización de cáncer de cuello uterino a todas las mujeres entre los 25 y 65 años de edad.
- Realizar, como prueba de tamización, el test de detección de VPH a todas las mujeres mayores de 30 años con intervalo de cinco años si la prueba es negativa.
- Las pruebas positivas serán clasificadas con una citología cérvico uterina y las pacientes serán remitidas a colposcopia si la citología presenta alguna alteración.
- En mujeres entre 25 y 30 años no se recomienda la utilización del test de detección de VPH por su alta prevalencia en este grupo de edad, por lo que se utilizará como herramienta de tamización la citología con intervalo de tres años.
- No se recomienda la tamización en mujeres menores de 25 años. A pesar de que la tasa de infección por VPH es alta en mujeres menores de 25 años, la tasa

de regresión de lesiones relacionadas con la infección es mayor del 70% y la progresión a lesiones de alto grado es menor del 0,5% al año. Esto se traduce en una incidencia de cáncer de cuello uterino menor si se compara con las mujeres mayores de 25 años, puesto que es, entre 4 y 10 veces menor en mujeres entre los 21 y 24 años y 40 veces menor en mujeres menores de 21 años (Goodman, 2017).

¿Qué es la colposcopia?

El cérvix es una estructura tubular fibromuscular que se caracteriza histológicamente por dos tejidos diferentes: el ectocérvix, cubierto por epitelio escamo celular; y el endocérvix, formado por epitelio cilíndrico (glandular).

La unión de células escamosas y glandulares que se encuentra originalmente en el orificio cervical externo se conoce como unión escamo columnar (UEC). El efecto estrogénico adquirido con la pubertad genera un efecto trófico, el conducto cervical se alarga y el epitelio glandular se evierte exponiéndose al medio ácido de la vagina, lo que estimula un proceso de metaplasia de epitelio cilíndrico a epitelio escamoso que forma la zona de transformación (ZT). En la Imagen 1 se puede visualizar la representación gráfica y colposcópica del cérvix.

La ZT y la UEC contienen células embrionarias en proceso de metaplasia escamosa que son vulnerables a la infección por VPH y a la onco transformación (Feltmate, 2017).

Las células que sufrieron la infección y se encuentran en proceso de transformación maligna se caracterizan por núcleos grandes y densos y menor contenido de glucógeno, lo que permite su detección mediante la aplicación de ácido acético y solución de Schiller.

La colposcopia es el procedimiento diagnóstico que permite obtener, mediante el uso de un microscopio binocular, una vista magnificada e iluminada del cérvix con el objetivo de

🌸 **Imagen 1.** Representación gráfica (A) y colposcópica (B) del cérvix: Epitelio escamoso y cilíndrico, la unión escamo columnar y la zona de transformación



Fuente: Atlas of colposcopy – principles and practice. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Tomado en enero de 2018 de <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>.

identificar, mediante cambios en los vasos sanguíneos y en el color y la forma del epitelio, la presencia lesiones pre-malignas y orientar la toma de biopsias en zonas sugestivas.

Los hallazgos colposcópicos permiten sospechar la presencia de lesiones de bajo grado, alto grado o lesiones altamente sospechosas de micro invasión.

Es importante resaltar que, a pesar de la adecuada sensibilidad que tiene la colposcopia para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), el estándar de oro para el diagnóstico de NIC es el hallazgo histopatológico en una biopsia de lesiones sospechosas tomadas por colposcopia.

Procedimiento

El colposcopio es usado para visualizar toda la superficie del cuello uterino; sin embargo, el área de mayor riesgo de neoplasia corresponde a la zona de transformación (ZT) y la unión escamo columnar (UEC) y es el área de mayor interés.

El procedimiento consiste en la visualización del cérvix con el microscopio binocular (colposcopio) antes, durante y después de la aplicación de diferentes soluciones; y se describe a continuación:

- Visualización de toda la superficie del cérvix y retiro del moco cervical.
- Identificación de la ZT y la UEC.
- Aplicación de ácido acético al 3-5% sobre la superficie del cérvix. El ácido acético por medio de un proceso de deshidratación celular permite identificar las células con núcleos grandes y densos, cambios relacionados con la infección del VPH. El epitelio con cambios sospechosos adquiere un color blanco y luce más brillante, lo que se conoce como reacción aceto blanca. La intensidad de la reacción se asocia directamente con el grado de la lesión.
- Aplicación de solución de yodo o Test de Schiller: El test de Schiller consiste en la aplicación de una solución de yodo. Las células ricas en glucógeno, una característica de las células sanas del cuello uterino, captan con avidez el yodo y adquieren un tinte café oscuro. Las célu-

las glandulares y las células con cambios por infección del VPH son pobres en glucógeno y no captan el yodo por lo que una vez aplicada la solución permanecen de color claro o ligeramente amarillo.

- Visualización con filtro verde: permite identificar con mayor facilidad los vasos anormales, los cuales se tornan más oscuros, irregulares y de mayor calibre.
- Toma de biopsias de lesiones sospechosas con visión colposcópica.
- Realización de legrado y/o cepillado endocervical, si está indicado.
- Hemostasia con solución de Monsel: El sulfato férrico (solución de Monsel) es un producto químico utilizado como hemostático desde 1857. Su acción hemostática se obtiene por la reacción de la sangre con los iones de hierro y sulfato que desencadenan la aglutinación de proteínas y la formación del coágulo sobre los capilares sanguíneos.

¿Cuándo debo enviar una paciente a colposcopia? Indicaciones

Un estudio colposcópico debe realizarse en toda paciente en quien se sospeche la presencia de una lesión premaligna o maligna del cuello del útero, ya sea por alteración en las pruebas de tamización o por hallazgos clínicos (síntomas o signos) que lo sugieran.

Los resultados de la citología o del test de VPH permiten establecer el riesgo de NIC 3 y cáncer invasor en los próximos cinco años. La colposcopia está indicada en toda paciente cuyo riesgo de desarrollar NIC 3 o cáncer invasor, por las herramientas de tamización, es mayor del 5%; y es la indicación más frecuente del procedimiento (Goodman, 2017).

En las tabla 1 y 2 se presenta el riesgo de NIC 3 y cáncer invasor de las alteraciones citológicas y del test de VPH y la conducta para seguir. En la Tabla 3 se presenta un resumen de las indicaciones de colposcopia de acuerdo con el

resultado de los exámenes de tamización para cáncer de cuello uterino.

Indicaciones de colposcopia y enfoque de la paciente con hallazgo anormal en la citología cérvico uterina

1. Lesiones de alto grado (ASC-H y LIEAG).

Todas las pacientes con lesiones de alto grado (ASC-H y LIEAG) deben ser referidas a colposcopia, sin importar su edad o si se encuentra en estado de gestación (Massad, 2013).

2. Atipia de células glandulares (AGC).

Todas las pacientes de atipia de células glandulares (AGC y AGC-Neo) deben ser referidas a colposcopia (Massad, 2013), sin importar la edad de la paciente o si se encuentra en estado de gestación. Siempre debe realizarse legrado y/o cepillado endocervical, con excepción de la mujer gestante, en quien puede tomarse de forma gentil una muestra con el citocepillo (Goodman, 2017).

3. Lesiones de bajo grado.

La conducta con lesiones de bajo grado (ASC-US y LIEBG) varía de acuerdo con la edad de la mujer y con el resultado del test de VPH, en el caso de haber sido realizado.

- Una citología ASC-US en una mujer mayor de 25 años debe, idealmente, ser clasificada con el test de VPH de la siguiente manera (Goodman, 2017 y Massad, 2013):
 - Citología ASC-US y Test de VPH positivo implica un riesgo mayor al 5% de desarrollar NIC 3 en cinco años y, por lo tanto, se beneficia de evaluación con colposcopia.
 - Citología ASC-US y Test de VPH negativo implica un riesgo de NIC 3 menor del 1% en cinco años, por lo que no es necesario realizar colposcopia. La paciente puede ser tranquilizada y se realizará tamización nuevamente en tres años.
 - Si no se dispone del test de VPH, la alternativa es repetir la citología en 12 meses y, si el

🌸 **Tabla 1.** Riesgo de NIC 3 y cáncer invasor de acuerdo con el resultado de citología y test de VPH en mujeres mayores de 25 años

Frecuencia	Citología	Test de VPH	Riesgo a cinco años		Conducta
			NIC 3 (%)	Cáncer invasor (%)	
96%	Negativa		0.26	0.03	Tamización de rutina.
2.8%	ASC-US		2.6 - 3.9	0.12 - 0.18	Realizar test de VPH y reclasificar con resultado. La alternativa es repetir la citología en 12 meses.
	ASC-US	Positivo	6.8 - 7.1	0.16 - 0.41	Colposcopia.
	ASC-US	Negativo	0.43 - 0.59	0.018	Repetir test de VPH y/o citología en tres años.
0.97%	LIEBG		5.2	0.16	Colposcopia. La positividad del VPH es del 88% por lo que no hay un beneficio de clasificar la lesión con test de VPH.
0.17%	ASC-H		18	2.6	Colposcopia.
0.21%	LIEAG		47	7.3	Colposcopia.
0.21% - 2.1%	AGC		8 - 10.8		Colposcopia y legrado endocervical. Biopsia de endometrio, si es mayor a 35 años o tiene factores de riesgo.
	AGC-Neo		56		Colposcopia y legrado endocervical. Biopsia de endometrio, si es mayor a 35 años o tiene factores de riesgo.

resultado es ASC-US o más, la paciente tiene indicación para colposcopia.

- Una citología LIEBG en una mujer mayor de 25 años implica por sí solo un riesgo de NIC 3 en cinco años mayor al 5% y, por ende, es indicación de colposcopia (Massad, 2013). La asociación del test positivo de VPH con una citología LIEBG es muy alta, con valor aproximado del 88%, por lo que no tiene utilidad en este tipo de alteración citológica (Goodman, 2017).
- La incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 25 años es muy baja con tasa de 1,4 casos por cada 100.000 mujeres entre los 21 y 24 años y tasa de 0,15 casos por cada 100.000 mujeres por debajo de los 21 años. Por esta razón, la presencia de ASC-US o LIEBG en estos rangos de edad no son indicación de colposcopia. La paciente debe evaluarse con una nueva citología en 12 y

24 meses y la colposcopia solo está indicada en el caso de persistencia de la lesión de bajo grado por 24 meses o de obtener un resultado con lesiones de alto grado o atipia de células glandulares en el seguimiento (Benard, 2012).

Indicaciones de colposcopia en la paciente con hallazgo anormal en el test del Virus de Papiloma Humano.

1. Test de VPH positivo asociado con una citología con cualquier alteración (\geq ASC-US).
2. Dos resultados positivos en el test de VPH separados por un intervalo de 12 a 18 meses.
3. Test de VPH positivo con genotipo 16 - 18.

Un test de VPH positivo debe ser clasificado con una citología o con genotipificación. Cualquier alteración en la cito-

Tabla 2. Riesgo de NIC 3 y cáncer invasor de acuerdo con el resultado del test de VPH

Test de VPH	Citología	Riesgo a cinco años		Conducta
		NIC 3 (%)	Cáncer invasor (%)	
Negativo	Negativa	0.08	0.011	Tamización de rutina.
Positivo	Negativa	4.5	0.34	Repetir test de VPH en 18 meses.
Positivo	≥ASC-US	> 7		Colposcopia.
2 test de VPH positivos con intervalo de 12 - 18 meses.	Negativa	7.4		Colposcopia.
VPH 16 - 18	Negativa	9.9		Colposcopia.

logía, sumado a un test de VPH positivo implica un riesgo mayor al 5% para NIC 3 en cinco años y debe realizarse colposcopia. Por otro lado, si se identifica un genotipo 16 o 18 el riesgo de NIC 3 en cinco años es del 9.9% sin importar el resultado de la citología y la paciente debe ser enviada a colposcopia (Massad, 2013 y Goodman, 2017). Si el resultado de la citología es negativo y se desconoce el genotipo de VPH o es diferente de 16 - 18, la paciente debe ser evaluada nuevamente en 18 meses con un nuevo test de VPH y, si se demuestra persistencia del virus, debe realizarse colposcopia (Minsalud, 2014).

Indicaciones de colposcopia por hallazgos clínicos anormales

Una colposcopia debería ser realizada en una paciente en quien, a pesar de no visualizarse una masa, se palpe o se visualice un cérvix anormal, irregular, friable y con fácil sangrado. Si se identifica una masa altamente sugestiva de malignidad dependiente del cuello uterino la biopsia de cérvix debe ser tomada de forma directa. No debe retrasarse la toma de biopsia y no se requiere de colposcopia en estos casos.

Tabla 3. Indicaciones de colposcopia

Según el resultado de la citología.	Citología ASC-US con test de VPH positivo en mujer mayor de 25 años.
	Citología LIEBG en mujer mayor de 25 años.
	Cualquier alteración de alto grado (ASC-H o LIEAG) sin importar la edad o estado de gestación.
	Atipia de células glandulares (AGC) sin importar la edad o estado de gestación.
	Mujer menor de 25 años con ASC-US o LIEBG que persiste por 24 meses.
Según el resultado del test de VPH.	Test de VPH positivo asociado con una citología con cualquier alteración (≥ASC-US).
	2 test de VPH positivos separados por un intervalo de 12 a 18 meses.
	Test de VPH positivo para genotipo 16 - 18.

¿Cómo interpretar una colposcopia? Hallazgos e informe colposcópico

La zona de transformación y la UEC son el área de mayor riesgo de transformación maligna e infección por el VPH y su visualización de forma completa es el indicador de mayor calidad y confiabilidad del estudio colposcópico. Si la UEC y la ZT se introducen en el canal endocervical y no pueden visualizarse por completo la calidad del estudio disminuye y no se puede garantizar la ausencia de lesiones en su interior.

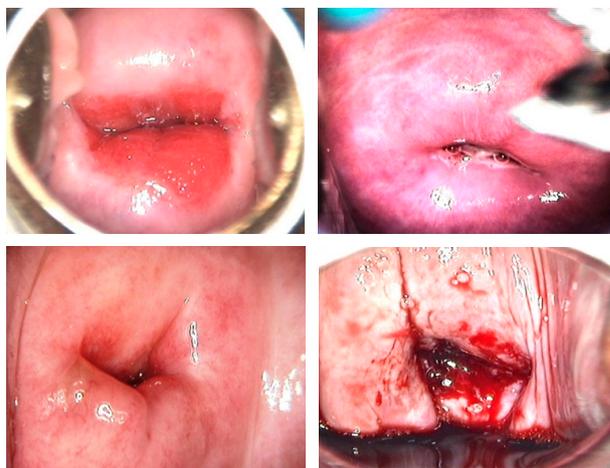
Las lesiones se identifican por la presencia de epitelio aceto blanco y la característica de sus bordes, la presencia de mosaico, punteado o vasos atípicos (Basu, 2017) y se describirán más adelante.

El primer paso al realizar una colposcopia o revisar un informe colposcópico es identificar si el examen es adecuado o inadecuado, el tipo de la zona de transformación y la unión escamo columnar.

El examen ideal: un examen ideal requiere de varios criterios: el cérvix debe verse completamente, la UEC y la ZT deben ser visualizados en toda su circunferencia alrededor del orificio cervical externo, lo que se conoce como ZT tipo 1, y si se encuentra una lesión visible, sus bordes deben ser identificados completamente y la lesión no debe introducirse en el canal endocervical (Feltmate, 2017).

Examen adecuado: la realización exitosa de la colposcopia no es posible si el cérvix no puede exponerse apropiadamente por estenosis vaginal o el área de interés no puede ser visualizada por sangrado excesivo o inflamación; en estas situaciones la colposcopia debe ser considerada inadecuada. El término “inadecuado” no debe confundirse con el término “insatisfactorio” que hacía referencia en clasificaciones anteriores a las colposcopias con zona de transformación tipo 2 y tipo 3 (Basu, 2017).

Imagen 2. La zona de transformación



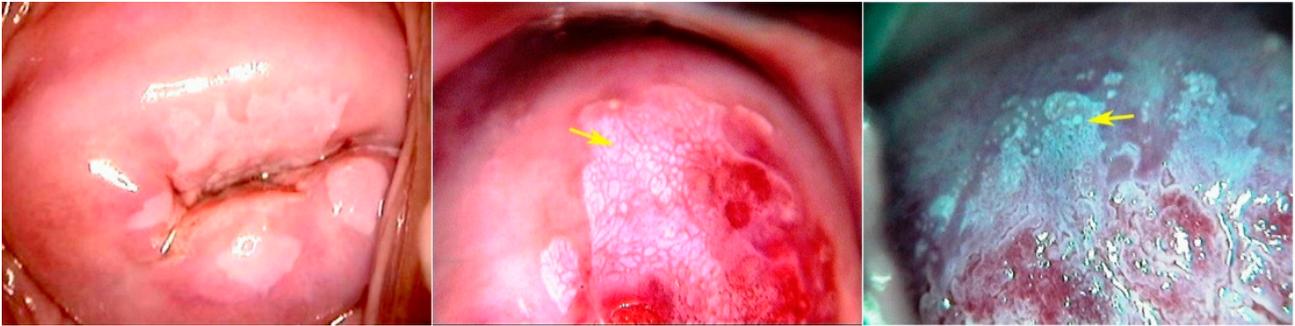
- A.** Zona de transformación tipo 1: la UEC es visualizada en toda su circunferencia y está ubicada completamente en el ectocérvix. **B.** Zona de transformación tipo 2: la UEC es visualizada parcialmente y se introduce al canal endocervical. **C.** Zona de transformación tipo 3: la UEC no es visualizada y está completamente introducida en el canal endocervical. **D.** Colposcopia inadecuada por sangrado excesivo.

Fuente: Atlas of colposcopy – principles and practice. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Tomado en enero de 2018 de <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>.

Hallazgos colposcópicos anormales sugestivos de lesión intraepitelial e infección por VPH:

- 1. Cambios menores:** son cambios sugestivos de infección por VPH y de lesiones de bajo grado. En esta categoría se incluye el epitelio aceto blanco tenue de bordes irregulares o geográficos, así como el mosaico y punteado fino.
- 2. Cambios mayores:** sugieren la presencia de lesiones de alto grado relacionadas con infección por VPH. Aquí se incluye el epitelio aceto blanco denso y de rápida

🌸 **Imagen 3.** Cambios menores sugestivos de lesión intraepitelial de bajo grado



A. Epitelio aceto blanco tenue con bordes irregulares. **B.** Mosaico fino sobre epitelio aceto blanco. **C.** Punteado fino sobre epitelio aceto blanco.

Fuente: Atlas of colposcopy – principles and practice. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Tomado en enero de 2018 de <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>. de <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>.

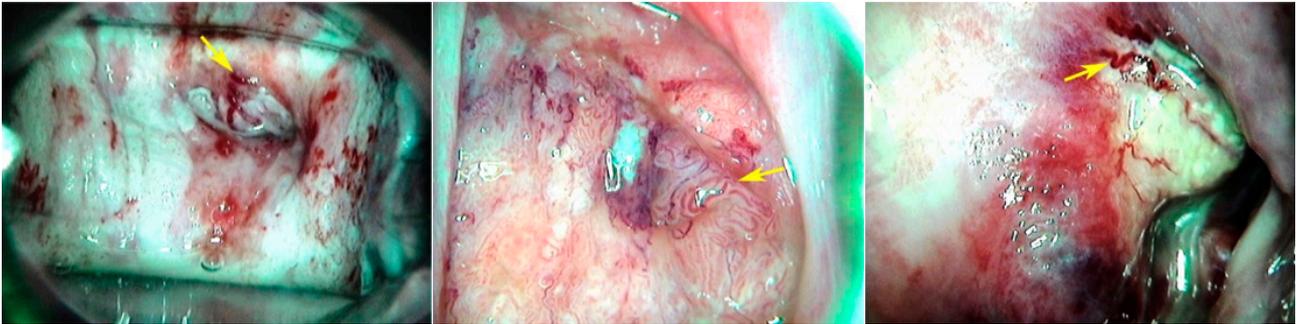
🌸 **Imagen 4.** Cambios mayores sugestivos de lesión intraepitelial de alto grado



A. Epitelio aceto blanco intenso con borde interno fino y bien delimitado. **B y C.** Epitelio aceto blanco intenso con borde fino y punteado grueso.

Fuente: Atlas of colposcopy – principles and practice. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Tomado en enero de 2018 de <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>.

🌸 **Imagen 5.** Cambios mayores sugestivos de micro invasión y cáncer invasor



A. Epitelio aceto blanco intenso con borde interno fino y con vasos atípicos de gran calibre y curso irregular. **B.** Vasos atípicos e irregulares en forma de red. **C.** Superficie irregular y exofítica con epitelio aceto blanco intenso de bordes finos y presencia de vasos atípicos.

Fuente: Atlas of colposcopy – principles and practice. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Tomado en enero de 2018 de <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>.

aparición con bordes claramente definidos y regulares, con mosaico y punteado grueso.

3. Cambios sugestivos de microinvasión: la presencia de alteraciones vasculares (vasos atípicos que se caracterizan por ser de mayor calibre, frágiles e irregulares) sugieren lesiones de muy alto grado con micro invasión. Además, se caracterizan por tener una superficie irregular o, incluso, pueden identificarse lesiones exofíticas con ulceración o necrosis.

¿Cuándo realizar un curetaje y/o cepillado endocervical?

Entre el 5 al 15% de todas las lesiones de alto grado son diagnosticadas con el resultado del espécimen del curetaje o del cepillado endocervical, que permite realizar una valoración histológica del canal endocervical (Feltmate, 2017). Algunas instituciones realizan curetaje y/o cepillado endocervical en todas las pacientes no gestantes; sin embargo, puede utilizarse también un enfoque selectivo que inclu-

ye las siguientes indicaciones: citología con resultado de lesiones de alto grado (ASC-H o LIEAG), atipia de células glandulares (AGC) o adenocarcinoma. También debe realizarse siempre que la colposcopia sea inadecuada, la zona de transformación no sea visible en su totalidad o se identifiquen lesiones que se introducen en el canal endocervical. La gestación es una contraindicación para la realización del legrado endocervical, pero si el procedimiento está indicado puede tomarse una muestra de forma gentil con el citocepillo por un evaluador con experiencia (Feltmate, 2017).

La histología y el enfoque integral de la patología cervical

El estándar de oro para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es el hallazgo histológico de lesiones identificadas por colposcopia.

El análisis en conjunto de la histología, la citología y los hallazgos colposcópico permiten realizar un diagnóstico

específico y establecer un plan de manejo que puede consistir en observación o tratamiento con escisión o ablación.

El sistema Bethesda de 2001, clasifica histológicamente las lesiones intraepiteliales de acuerdo con el grado y la profundidad de la displasia en tres grupos: Neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC 1), si la displasia es de bajo grado y compromete un tercio del epitelio; NIC 2, si la displasia es moderada y compromete dos tercios; y NIC 3, si la displasia es severa y compromete todo el espesor del epitelio, características de carcinoma escamo celular *in situ* (Solomon, 2002).

En 2012, la Sociedad americana de patología cervical y colposcopia (ASCCP, por sus siglas en inglés) publicó el proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), que incluye cambios en la terminología de las lesiones escamosas asociadas con infección por VPH. En el sistema LAST los hallazgos histológicos se clasifican únicamente en dos grupos: lesiones intraepiteliales de bajo grado o lesiones intraepiteliales de alto grado, de forma similar a la citología (Darragh, 2013).

El hallazgo histológico NIC 2 del sistema Bethesda es una categoría heterogénea con muy pobre reproducibilidad, y que incluye una mezcla de lesiones tanto de bajo grado como de alto grado. En el sistema LAST estas lesiones son estratificadas con el marcador de inmunohistoquímica p16 y reclasificadas de acuerdo con el resultado en uno de los dos grupos, lesiones de bajo grado o de alto grado (Wright, 2017).

I. Enfoque de la paciente con NIC 1

La histología con resultado NIC 1 del sistema Bethesda, equivalente a la lesión histológica de bajo grado en el sistema LAST, incluye lesiones displásicas leves que tienen un riesgo bajo de progresión a cáncer de cuello uterino. El enfoque de las pacientes con estas lesiones depende del resultado de la citología que le precede y los hallazgos colposcópicos, como se describe a continuación:

- Si la alteración citológica es de bajo grado (ASC-US o LIEBG) el riesgo de desarrollar NIC 3 en 24 meses es del 4 al 13% y el riesgo de cáncer invasor en este periodo es despreciable (Wright, 2017). Por esta razón se prefiere observación con citología y/o test de VPH en 12 a 18 meses. Cualquier resultado anormal amerita realizar una nueva colposcopia con biopsia y la paciente debe ser analizada nuevamente de acuerdo con el resultado. Si la alteración histológica NIC 1 persiste por dos años, el riesgo de progresión es mayor y **se prefiere** realizar tratamiento con conización o ablación en este grupo de pacientes (Massad, 2013).

Si la colposcopia es adecuada, sin presencia de cambios mayores y el curetaje endocervical es negativo, **una alternativa** es continuar el seguimiento en las pacientes con deseo obstétrico que quieran evitar los riesgos relacionados a la conización (Wright, 2017).

- Si la alteración citológica es de alto grado (ASC-H o LIEAG), la paciente presenta una disociación citológico histológica, y tiene un riesgo de progresión a NIC 3 y cáncer invasor mayor del 15% a cinco años. En este grupo de pacientes debe realizarse un análisis más exhaustivo que varía de acuerdo con los hallazgos colposcópicos y el deseo de la paciente (Wright, 2017).

Si la colposcopia es inadecuada, la zona de transformación es tipo 2 o tipo 3, la lesión se introduce en el canal endocervical o el legrado endocervical es positivo **se prefiere** realizar conización diagnóstica (Minsalud, 2014).

Si la colposcopia fue adecuada, con zona de transformación tipo 1, la lesión fue visualizada completamente y el legrado endocervical es negativo se puede ofrecer como **alternativa** en pacientes con deseo obstétrico la observación en 12 y 24 meses con citología y test de VPH, y cualquier resultado anormal amerita una nueva colposcopia y la paciente debe ser analizada de acuerdo con el resultado. **Otra opción** en este grupo de pa-

cientes es realizar una revisión de la placa de citología y la paciente se beneficia de conización diagnóstica si la revisión de la placa continúa demostrando una lesión citológica de alto grado (Wright, 2017 y Massad, 2013).

II. Enfoque de la paciente con NIC 2

El resultado histológico NIC 2 se caracteriza por displasia moderada que compromete dos tercios del epitelio. Las pacientes con este resultado histológico tienen un riesgo de progresión a NIC 3 del 22% y a cáncer invasor del 5%. Sin embargo, la evidencia ha demostrado que esta categoría es heterogénea y con pobre reproducibilidad e incluye una mezcla de resultados histológicos de bajo y alto grado que podrían ser reclasificados con pruebas de inmunohistoquímica (Wright, 2017).

La proteína p16, codificada por un gen supresor de tumor ubicado en el cromosoma 9p21, es una proteína que actúa como inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas y tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular. Las mutaciones en p16 incrementan el riesgo de desarrollar cáncer invasor y es una característica de las lesiones histológicas de alto grado relacionadas con la infección por VPH (Darragh, 2013).

La sobreexpresión de p16 es identificada fácilmente con una tinción de inmunohistoquímica y es utilizada en la práctica clínica para detectar las células con cambio displásico o maligno inducido por VPH, lo que soluciona el problema existente con la variabilidad inter e intra observador del NIC 2.

Los especímenes que son negativos para el marcador p16 son reclasificados como lesiones histológicas de bajo grado o NIC 1 y las lesiones que son positivas para p16 son reclasificadas como lesiones histológicas de alto grado o NIC 3 (Wright, 2017).

Si el marcador de inmunohistoquímica de p16 no está disponible o no fue realizado, todas las lesiones histológicas

NIC 2 deben ser consideradas lesiones histológicas de alto grado y **se prefiere** realizar tratamiento con conización.

En pacientes **muy seleccionadas**, con deseo obstétrico y garantía de adherencia al seguimiento y que deseen evitar la conización, puede ofrecerse como **alternativa** observación con citología y colposcopia cada seis meses por dos años. Para esta opción la colposcopia debe ser adecuada con zona de transformación tipo 1, la lesión visualizada completamente y el legrado endocervical debe ser negativo. Si durante el seguimiento los hallazgos colposcópicos empeoran o la lesión histológica progresa debe ofrecerse tratamiento con conización, al igual que si la lesión persiste por 12 a 24 meses (Wright, 2017).

III. Enfoque de la paciente con NIC 3

El carcinoma escamo celular *in situ* o NIC 3 del sistema Bethesda, equivalente a la lesión histológica de alto grado en el sistema LAST, es la alteración histológica que se caracteriza por displasia severa que compromete todo el espesor del epitelio sin disrupción de la membrana basal. Se asocia fuertemente con infección por los subtipos 16 y 18 del Virus de Papiloma Humano y tienen un riesgo de progresión a cáncer invasor mayor del 40% en cinco años (Wright, 2017).

En este grupo de pacientes es necesario ofrecer tratamiento y **se prefiere** la realización de conización (Massad, 2013).

Conclusión

Los programas de tamización organizados y la interpretación adecuada de los resultados citológicos, colposcópicos e histológicos permiten ofrecer a las pacientes diferentes alternativas de manejo, con el objetivo de evitar la progresión de lesiones preinvasivas a cáncer invasor de cuello uterino, lo que impacta en la mortalidad por esta enfermedad. ■



Referencias bibliográficas

1. Ferlay, J et al. Globocan (2013): Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012: IARC CancerBase. International agency for research on cancer. Consultado en enero 2018 desde <http://globocan.iarc.fr>
2. Murillo, R. (2008). Control del cáncer de cuello uterino en Colombia: triunfos y desafíos de la tamización basada en la citología cérvico-uterina. *Biomédica*, 28 (4).
3. Gonzáles, M et al. (2014). Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. Consultado en enero de 2018 desde http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_Cuello_Uterino/gpc_c_uterino_completa.aspx
4. Goodman, A y Huh, W. (2017). Cervical cytology: evaluation of atypical squamous cells (ASC-US and ASC-H). UpToDate. Consultado en enero de 2018 desde <http://www.uptodate.com>
5. Feltmate, C y Feldman, S. (2017). Colposcopy. UpToDate. Consultado en enero de 2018 desde <http://www.uptodate.com>
6. Massad, L et al. (2013). 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Cervical Cancer Screening Test and Cancer Precursors. *Am Soc Colposc Cerv Pathol (ASCCP)*. 2013;17(5):S1–27.
7. Goodman A, y Huh W. (2017). Cervical cytology: Evaluation of atypical and malignant glandular cells. UpToDate. 2017;1–14. Consultado en enero de 2018 desde <http://www.uptodate.com>
8. Goodman, A y Huh W. (2017). Cervical cytology: Evaluation of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). UpToDate. Consultado en enero de 2018 desde <http://www.uptodate.com>
9. Benard, V et al. (2012). Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1117–23. Consultado en enero de 2018 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090530>
10. Basu, P. y Sankaranarayanan, R. (2017). Atlas of Colposcopy – Principles and Practice: IARC CancerBase No. 13. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Consultado en enero de 2018 desde <http://screening.iarc.fr/atlascolpo.php>
11. Solomon, D et al. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.
12. Darragh, T et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologist and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol pathol*. 2013; 32:76.
13. Wright, J. (2017). Cervical intraepithelial neoplasia: Management of lowgrade and highgrade lesions. UpToDate. Consultado en enero de 2018 desde <http://www.uptodate.com>