



REVISTA DE

Obstetricia y Ginecología

DE VENEZUELA

Órgano Oficial de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela
Revista de acceso abierto, indexada en Saber-UCV, LILACS, LIVECS y SciELO.
<https://doi.org/10.51288/85S12025>

Volumen 85

Suplemento 1

Junio de 2025

SUMARIO

Guía Venezolana para el Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales 2025
Editores: Dr. Ernesto Lara Velásquez; Dra. Mireya González Blanco

Glosario de siglas.....	3
Introducción Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco.....	4
CAPÍTULO 1 Cribado del cáncer de cuello uterino Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco, Dr. José Natera, Dr. Diego Díaz.....	8
CAPÍTULO 2 Conducta en presencia de resultados alterados de las pruebas de cribado Dr. Ernesto Lara, Dr. José Natera, Dra. Carel Martos, Dra. Anny García.....	16
CAPÍTULO 3 Evaluación colposcópica Dr. Ernesto Lara, Dra. José Natera, Dra. Nazira Monsalve, Dra. María Noguera.....	24
CAPÍTULO 4 Resultados histológicos anormales: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1) Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco.....	32
CAPÍTULO 5 Resultados histológicos anormales: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3) Dr. Ernesto Lara, Dra. Luz Salazar, Dra. Natalia Antón.....	38
CAPÍTULO 6 Manejo de lesiones intraepiteliales cervicales. Poblaciones especiales Dra. Mireya González Blanco, Dra. Norma Ozal, Dra. Carel Martos, Dr. Alejandro Llovera.....	47
NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REV OBSTET GINECOL VENEZ.....	60

**SOCIEDAD
DE OBSTETRICIA
Y GINECOLOGIA
DE VENEZUELA**

Apartado 20081
(San Martín)
Caracas - Venezuela
Tel: (+58-212) 451.08.95
Fax: (+58-212) 451.08.95
E mail: sogvzla@gmail.com
www.sogvzla.org

Junta Directiva

2023-2025

Presidenta

Dra. Lelis Quintero Fernández
Vicepresidenta

Dr. Juan Andrés Pérez Wulff
Secretario

Dr. Daniel Márquez Contreras
Tesorero

Dr. Alfredo Caraballo M
Bibliotecaria

Dra. Nazira Monsalve Uzcátegui
Sub secretario

Dr. José León Patiño
Sub tesorera

Dra. Maryori Gómez Cárdenas
Vocales

1er Vocal: Dr. Jesús Veroes Méndez
2do Vocal: Dr. Armando Briceño Sánchez
3er Vocal: Dr. Pedro Martínez Poyer

**Revista de Obstetricia y
Ginecología de Venezuela
(Órgano oficial de la SOGV)**

E mail: rogvenezuela@gmail.com
Directora-Editora

 *Dra. Mireya González Blanco.*

Comité Científico y de Redacción

 *Dr. Carlos Briceño-Pérez.*

 *Dr. Doménico Guariglia.*

 *Dr. Pablo E. Hernández Rojas.*

 *Dra. María Eugenia Noguera.*

 *Dra. Norma Ozal.*

 *Dra. Rita Pizzi.*

 *Dra. Judith Toro Merlo.*

 *Dr. Antonio José Villavicencio Moreno† PhD.*

Director-Editor Emérito

Dr. Oscar Agüero†

Equipo Técnico

Lic. Ana María Reyes. Diagramadora
JRM servicio informático.

T.S.U. Jorge A. Padrón E

Lic. Eunice Corredor

REVISTA DE

**Obstetricia y
Ginecología**

DE VENEZUELA

Volumen 85

Suplemento 1

2025

S U M A R I O

Guía Venezolana para el Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales 2025
Editores: Dr. Ernesto Lara Velásquez; Dra. Mireya González Blanco

Glosario de siglas..... 3

Introducción

Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco..... 4

CAPÍTULO 1

Cribado del cáncer de cuello uterino

Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco, Dr. José Natera,
Dr. Diego Díaz..... 8

CAPÍTULO 2

Conducta en presencia de resultados alterados de las pruebas de cribado

Dr. Ernesto Lara, Dr. José Natera, Dra. Carel Martos, Dra. Anny García.....16

CAPÍTULO 3

Evaluación colposcópica

Dr. Ernesto Lara, Dra. José Natera, Dra. Nazira Monsalve,
Dra. María Noguera.....24

CAPÍTULO 4

Resultados histológicos anormales: Lesión intraepitelial escamosa
de bajo grado (NIC 1)

Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco.....32

CAPÍTULO 5

Resultados histológicos anormales: Lesión intraepitelial escamosa
de alto grado (NIC 2 – NIC 3)

Dr. Ernesto Lara, Dra. Luz Salazar, Dra. Natalia Antón..... 38

CAPÍTULO 6

Manejo de lesiones intraepiteliales cervicales. Poblaciones especiales

Dra. Mireya González Blanco, Dra. Norma Ozal, Dra. Carel Martos,
Dr. Alejandro Llovera..... 47

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REV OBSTET GINECOL VENEZ..... 60

**SOCIETY
OF OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY
OF VENEZUELA**

P.O.Box 20081
(San Martín)
Caracas - Venezuela
Tel: (+58-212) 451.08.95
Fax: (+58-212) 451.08.95
E mail: sogvzla@gmail.com
www.sogvzla.org

Directive Board

2023-2025

President

Dra. Lelis Quintero Fernández

Vice-President

Dr. Juan Andrés Pérez Wullf

Secretary

Dr. Daniel Márquez Contreras

Treasurer

Dr. Alfredo Caraballo M

Librarian

Dra. Nazira Monsalve Uzcátegui

Sub secretary

Dr. José León Patiño

Sub treasurer

Dra. Maryori Gómez Cárdenas

Vocals

First vocal: Dr. Jesús Veroes Méndez

Second vocal: Dr. Armando Briceño Sánchez

Third Vocal: Dr. Pedro Martínez Poyer

**Journal of Obstetrics &
Gynecology of Venezuela
(Official Journal of SOGV)**

E mail: rogvenezuela@gmail.com

Editor in Chief

 *Dra. Mireya González Blanco*

Redaction Committee

 *Dr. Carlos Briceño-Pérez.*

 *Dr. Doménico Guariglia.*

 *Dr. Pablo E. Hernández Rojas.*

 *Dra. María Eugenia Noguera.*

 *Dra. Norma Ozal.*

 *Dra. Rita Pizzi.*

 *Dra. Judith Toro Merlo.*

 *Dr. Antonio José Villavicencio Moreno† PhD.*

Director-Editor Emeritus

Dr. Oscar Agüero†

Technical Staff

Lic. Ana María Reyes. Designer

JRM servicio informático.

T.S.U. Jorge A. Padrón E

Lic. Eunice Corredor

JOURNAL OF

**Obstetrics &
Gynecology**

OF VENEZUELA

Volume 85

Supplement 1

2025

SUMMARY

Venezuelan Guide for the Management of Cervical Intraepithelial Lesions 2025
Editors: Dr. Ernesto Lara Velásquez; Dra. Mireya González Blanco

Glosary of acronyms..... 3

Introduction

Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco..... 4

CHAPTER 1

Cervical Cancer Screening

Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco, Dr. José Natera,
Dr. Diego Díaz..... 8

CHAPTER 2

Behavior in the presence of altered screening test results

Dr. Ernesto Lara, Dr. José Natera, Dra. Carel Martos, Dra. Anny García..... 16

CHAPTER 3

Colposcopic evaluation

Dr. Ernesto Lara, Dra. José Natera, Dra. Nazira Monsalve,
Dra. María Noguera..... 24

CHAPTER 4

Abnormal histologic results: Low-grade squamous intraepithelial lesion (CIN 1)

Dr. Ernesto Lara, Dra. Mireya González Blanco..... 32

CHAPTER 5

Abnormal histologic results: High-grade squamous intraepithelial lesion (CIN 2 – CIN 3)

Dr. Ernesto Lara, Dra. Luz Salazar, Dra. Natalia Antón..... 38

CHAPTER 6

Management of cervical intraepithelial lesions. Special populations

Dra. Mireya González Blanco, Dra. Norma Ozal, Dra. Carel Martos,
Dr. Alejandro Llovera..... 47

PUBLICATION STANDARDS IN THE REV OBSTET GINECOL VENEZ..... 60

Guía Venezolana para el Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales 2025

Editores

Dr. Ernesto Lara

Médico especialista en Ginecología Oncológica, Universidad Central de Venezuela (UCV). Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Oriente (UDO). Coordinador de la Sección de Colposcopia y Patología Genital Inferior de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV). Miembro del Subcomité del Tracto Genital Inferior de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG).
Adjunto del servicio y Coordinador Docente de Ginecología del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología UCV/HDL (Hospital Dr. Domingo Luciani).

Dra. Mireya González Blanco

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, UCV. Exdirectora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología UCV/MCP. Ex jefa de servicio de Ginecología MCP. Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Miembro titular de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Forma de citar este artículo: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1): 1 - 63. DOI 10.51288/0085S100

Autores

Dra. Natalia Antón

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad de Carabobo (UC). Miembro de la Sección de Colposcopia y Patología Genital Inferior de la SOGV.

Dr. Diego Díaz

Médico especialista en Ginecología Oncológica UCV. Especialista en Ginecología y Obstetricia UDO. Médico asistente del servicio de Ginecología Oncológica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Dra. Anny García

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, UDO. Endocrinología Ginecológica, MCP. Miembro de la Sección de Colposcopia y Patología Genital Inferior de la SOGV. Adjunto del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Estado Sucre.

Dr. Alejandro Llovera

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia UCV. Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Docente de pregrado y posgrado de Ginecología UNEFM. Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital Dr. Alfredo Van Grieken, Coro, Estado Falcón.

Dra. Carel Martos

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Miembro de la Sección de Colposcopia y Patología Genital Inferior de la SOGV.

Dra. Nazira Monsalve

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología ULA. Profesora del departamento de Obstetricia y Ginecología ULA. Especialista II Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de los Andes.

Dr. José Natera

Ginecólogo Obstetra, UDO. Ginecólogo Infantojuvenil UCV. Adjunto del servicio y Coordinador Docente del Posgrado de Ginecología y Obstetricia del IVSS Hospital Domingo Guzmán Lander. Barcelona, Anzoátegui. Presidente de la Seccional Anzoátegui, SOGV.

Dra. María Eugenia Noguera

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, Universidad de los Andes (ULA). Profesora Titular ULA. Especialista II del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Dra. Norma Ozal

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, UCV. Jefe de servicio de Ginecología, MCP. Directora del programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología, UCV/MCP. Miembro del comité editorial de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Dra. Luz Salazar

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología, ULA. Profesora del departamento de Obstetricia y Ginecología, ULA. Adjunto del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de los Andes. Miembro de la Sección de Colposcopia y Patología Genital Inferior SOGV.

Glosario de siglas

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

AIS: Adenocarcinoma *in situ*.

ASC-H: Células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

ASCCP: Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.

CCU: Cáncer de cuello uterino.

CGA: Células glandulares atípicas.

FDA: *Food and Drug Administration*.

GRADE: Grados de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.

IFCPC: Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia.

KPNC: Kaiser Permanente Northern California.

LAST: *Lower Anogenital Squamous Terminology*.

LEEP: Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa.

LLETZ: Escisión con asa grande de la zona de transformación.

LIEAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

LIEBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

NETZ: Escisión de la zona de transformación con aguja.

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical.

NIC 1: Neoplasia intraepitelial cervical grado 1.

NIC 2: Neoplasia intraepitelial cervical grado 2.

NIC 2 +: Neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión de mayor gravedad. Este término incluye NIC 2,

NIC 3, adenocarcinoma *in situ* y cáncer.

NIC 3: Neoplasia intraepitelial cervical grado 3.

NIC 3+: Neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad. Este término incluye NIC 3, adenocarcinoma *in situ* y cáncer.

PICO: Paciente, intervención, comparación, resultados.

SOGV: Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VPH: Virus de papiloma humano.

VPHar: Virus de papiloma humano de alto riesgo.

Guía Venezolana para el Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales 2025

Introducción

Dres.  *Ernesto Lara*,  *Mireya González Blanco*.

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad prevenible, sin embargo, sigue siendo uno de los cánceres más comunes y una de las causas de muerte por cáncer más frecuentes en la población femenina a nivel mundial (1). Se estima que, en 2022 se diagnosticaron 660 000 mujeres con esta enfermedad en todo el mundo y que alrededor de 350 000 fallecieron, siendo el cáncer más diagnosticado en 25 países y la principal causa de muerte por cáncer en 37 naciones (2).

En Venezuela, para 2022, según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), se diagnosticaron 3965 nuevos casos y fallecieron 2246 mujeres como consecuencia de esta enfermedad, representando la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer venezolana (3). Por lo cual, a pesar de ser una entidad oncológica que puede ser exitosamente prevenida, diagnosticada y tratada, continúa siendo un verdadero problema de salud pública.

Adicionalmente a la vacunación contra el virus del papiloma humano, la prevención secundaria a través de la detección y tratamiento de lesiones

preinvasoras del cuello uterino, resulta fundamental para reducir significativamente la incidencia y la mortalidad asociada a esta enfermedad. Por ello desde la Sección de Colposcopia y Patología Genital Inferior de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV), se decidió elaborar la primera Guía Venezolana para el Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales.

Objetivos

El objetivo general de la presente guía es crear un documento basado en la evidencia científica y desarrollado de forma sistemática con el propósito de ayudar a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

Los objetivos específicos que se persiguen con esta guía son:

1. Precisar y unificar conceptos sobre las lesiones intraepiteliales cervicales de uso frecuente en la práctica clínica.
2. Promover líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada, fomentando la buena praxis.

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, González Blanco M. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Introducción. En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1):4-7. DOI 10.51288/0085S100

3. Desarrollar una guía práctica que facilite a los usuarios la toma de decisiones en su ejercicio profesional, a través de información actualizada y con suficiente soporte científico.

Métodos

El proceso metodológico concreto que se ha aplicado para la elaboración de la Guía Venezolana para el Manejo de las Lesiones Intraepiteliales Cervicales 2025 engloba los siguientes aspectos:

1. Solicitud y obtención del aval para su elaboración a la SOGV, por parte de la Sección de Colposcopia y Patología Genital inferior.
2. Reunión entre los editores para elaborar el índice y designar a los especialistas en cada capítulo, sobre la base de su formación académica y experiencia en cada tema.
3. Invitación a los especialistas designados a participar en la guía.
4. Formulación de las preguntas a desarrollar en cada capítulo, utilizando la metodología PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Resultados)
5. Revisión crítica de la bibliografía disponible para establecer los niveles de evidencia y grados de recomendación mediante el uso de los criterios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)
6. Elaboración del documento.
7. Análisis final del documento por parte del grupo de editores.
8. Presentación preliminar en el marco del 38o Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

9. Entrega a la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, para su publicación.

Sistema de búsqueda

La revisión bibliográfica se realizó por separado para los diferentes capítulos. Revisándose las siguientes bases de datos:

1. Literatura de habla inglesa: *National Library of Medicine of the United States (PUBMED)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *Google Scholar*, *Springer*, *Open Journal Access (DOAJ)*, *Hinari*, *Oxford Academic*, *JAMA Network*, *Embase*, *Research Life*, *Cochrane Plus*, *Elsevier*.
2. Literatura de habla Española: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS)*, *Lantidex*, *Imbiomed-L*, *Redalyc*, *Google Scholar*, *Saber-UCV*.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Esta guía se fundamenta en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Se otorgó el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. La fuerza de la recomendación fue consensuada entre los

Cuadro 1. Clasificación del nivel de evidencia según el Sistema GRADE

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si	En estudios observacionales aumentar si	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Riesgo de sesgo:	Efecto	Alto
		- 1 Importante	+ 1 Grande	Moderada
		- 2 Muy importante	+2 Muy grande	
Inconsistencia	Dosis respuesta	Baja		
- 1 Importante	+1 Gradiente evidente			
- 2 Muy importante				
Estudio observacional	Baja	No evidencia directa		Muy baja
		- 1 Importante	Todos los factores de confusión	
		- 2 Muy importante	+1 Reducirían el efecto observado	
		Imprecisión	+2 Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	
		- 1 Importante		
		- 2 Muy importante		
Sesgo de publicación				
- 1 Importante				
- 2 Muy importante				

Tomado de: Aguayo-Albasini y cols. (4)

participantes de cada capítulo, según las características de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (5). Para ello, se han seguido las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO: paciente, intervención, comparación, resultados (*outcomes*). Al formular las preguntas clínicas en formato PICO queda definido de forma concreta y sin ambigüedad lo que se pretende averiguar.
2. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. En la clasificación del nivel de calidad de la evidencia, de acuerdo con

el sistema GRADE se establecieron 4 categorías: alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en el cuadro 1 (4).

3. Evaluación de la calidad global de la evidencia.

Asignación de la fuerza de la recomendación. En el sistema GRADE las recomendaciones se gradúan de forma binaria en: fuertes (grado 1) o débiles (grado 2). Igualmente hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación (4). En el cuadro 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

Cuadro 2. Clasificación del grado de recomendación según el Sistema GRADE

	Fuerte	Débil
Pacientes	La inmensa mayoría de los pacientes estarían de acuerdo (o en contra) respecto a la acción recomendada.	La mayoría de los pacientes aceptarían (o rechazarían) la acción recomendada, pero un número importante de ellos no lo estarían.
Clinicos	Deberían implementarla	Los clínicos deberían reconocer que hay diferentes opciones apropiadas para distintos pacientes. Las autoridades sanitarias deberían debatir la puesta en marcha de la recomendación con los grupos de interés.
Autoridades	Deberían adoptarla.	Las autoridades sanitarias deberían debatir la puesta en marcha de la recomendación con los grupos de interés.

Tomado de: Aguayo-Albasini y cols. (4)

Referencias

1. Mailhot VRB, Balogun OD, Ishaq OF, Bray F, Ginsburg O, Formenti SC. Estimating child mortality associated with maternal mortality from breast and cervical cancer. *Cancer*. 2019;125(1):109–17. DOI:10.1002/ncr.31780.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
3. Global Observatory of Cancer – GLOBOCAN - Cancer today [Internet]. Lyon (Fr): International Agency for Research on Cancer. 2022 [consultado 2 de julio de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/862-venezuela-factsheet.pdf>
4. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014;92(2):82-8. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002.
5. Gradeworkinggroup.org [Internet]. Ontario: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group; 2023-2024 [consultado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

CAPÍTULO 1

Cribado del cáncer de cuello uterino

Dres.  Ernesto Lara,  Mireya González Blanco,  José Natera,  Diego Díaz.

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer más común en términos de incidencia y mortalidad en mujeres, con un estimado de 660 000 nuevos casos y 350 000 muertes en todo el mundo durante el año 2022, siendo el cáncer más diagnosticado en 25 países y la principal causa de muerte por cáncer en 37 naciones (1). En Venezuela, constituye la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la población femenina, con 3965 nuevos casos y 2246 defunciones para el año 2022 (2).

El cribado del cáncer es el término utilizado para describir una serie de pruebas médicas diseñadas para identificar el cáncer en una etapa asintomática o para identificar cambios celulares precancerosos (3). El cribado poblacional del CCU tiene como objetivo final reducir la mortalidad por dicha entidad (4).

Las recomendaciones para el cribado del CCU han evolucionado a lo largo de los años, influenciadas por una mayor comprensión de la historia natural de la enfermedad, el papel causal de la infección con genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPHar) y la cambiante tecnología de las pruebas de detección (5).

En el presente capítulo se desarrollan recomendaciones para el cribado del CCU, basadas en la evidencia científica, a través de la formulación de las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la edad recomendada para el inicio del cribado del CCU?
2. ¿Cuál es la edad recomendada para la finalización del cribado del CCU?
3. ¿Cómo realizar el cribado del CCU entre los 21 – 30 años?
4. ¿Cómo realizar el cribado del CCU entre los 30 – 65 años?
5. ¿Debe continuarse el cribado del CCU posterior a una histerectomía?

Estas recomendaciones se aplican a las mujeres que no tienen signos o síntomas de CCU, independientemente de su historial sexual o estado de inmunización contra el virus de papiloma humano (VPH).

1. ¿Cuál es la edad recomendada para el inicio del cribado del CCU?

a) Recomendación:

- i) Iniciar el cribado del CCU a partir de los 21 años, independientemente del inicio de relaciones sexuales y del estado de

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, González Blanco M, Natera J, Díaz D. Cribado de cáncer de cuello uterino. En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1): 8-15. DOI 10.51288/0085S100

inmunización contra el VPH (**Nivel de Evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La edad recomendada para comenzar la detección del CCU ha evolucionado a lo largo de los años a medida que se comprende mejor la historia natural de la enfermedad y el papel causal del VPH (5). El CCU es raro antes de los 21 años. La exposición de las células del cuello uterino a VPH durante el coito vaginal puede provocar carcinogénesis cervical, pero el proceso tiene múltiples pasos, incluida la regresión y, generalmente, no es rápido. Debido a la lenta progresión de la enfermedad y la alta probabilidad de regresión en este grupo de edad, la evidencia sugiere que la detección antes de los 21 años, independientemente de los antecedentes sexuales, produciría más daño que beneficio (6,7).

ii) En menores de 20 años el CCU es poco común, según los datos del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, solo el 0,1 % de todos los casos ocurren en este grupo de edad (8). En Venezuela, la incidencia de CCU en menores de 25 años representa el 1,76 % de todos los casos (2).

iii) El cribado en mujeres más jóvenes significa la detección en un elevado número de casos, con alteraciones citológicas menores e infecciones por VPH transitorias cuyo estudio se traduce en un elevado coste económico, sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones con escaso potencial maligno (9,10). Antes del inicio de la pesquisa se debe promover la prevención primaria del CCU, y recomendar la vacunación contra el VPH (9).

2. **¿Cuál es la edad recomendada para la finalización del cribado del CCU?**

a) Recomendación:

i) Finalizar el cribado del CCU en las mujeres con cuello uterino mayores de 65 años, que no tengan antecedentes de NIC 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+) en los últimos 25 años y que hayan documentado pruebas de detección previas negativas adecuadas en el período de 10 años antes de los 65 años (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

ii) El cribado del CCU en mujeres con antecedente de NIC 2+, deberá continuar al menos durante 25 años, independientemente que la mujer haya alcanzado la edad de finalización del cribado (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) En mujeres mayores de 65 años con cribado adecuado y negativo la incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) / NIC 2+ es extremadamente baja (11). Actualmente, se define como cribado previo adecuado a 2 pruebas de VPH negativas consecutivas, o 2 pruebas conjuntas negativas consecutivas, o 3 pruebas de citología negativas consecutivas en los últimos 10 años, y la prueba más reciente se haya realizado dentro del intervalo recomendado para la prueba utilizada (5).

ii) La evidencia sobre la efectividad del cribado después de los 65 años es limitada y se basa únicamente en estudios observacionales y modelos estadísticos, no hay estudios

aleatorizados que digan hasta que edad se debe realizar el cribado del CCU (5).

iii) Estudios de registros del *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) encuentran que la mayoría de los casos de CCU entre mujeres mayores de 65 años ocurrieron entre aquellas que no habían cumplido los criterios para suspender las pruebas de detección (12, 13). Esto sugiere que la decisión de suspender el cribado a los 65 años solo debe tomarse después de confirmar que la paciente ha recibido un cribado adecuado previo (14).

iv) En otro estudio de la población del KPNC, los investigadores observaron que el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3) a 5 años después de 1, 2 o 3 pruebas conjuntas negativas, en el período de 10 años antes de los 65 años, fue del 0,034 %, 0,041 % y 0,016 %, respectivamente. Ninguna mujer con 1 a 3 pruebas conjuntas negativas fue diagnosticada con CCU en el período de seguimiento de 5 años. Estos resultados respaldan la conclusión de que las pruebas de VPH secuencialmente negativas, con o sin citología, se asocian con un riesgo muy bajo de CCU en mujeres mayores (15).

v) Un estudio poblacional de casos y controles basado en los datos del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra y Gales encontró que la detección citológica adecuada hasta los 65 años, definida como 3 pruebas negativas entre las edades de 50 y 64 años y al menos 1 de estas pruebas entre las edades de 60 y 64 años, confirmó un riesgo bajo de desarrollar CCU en los siguientes 20 años (16).

vi) El modelo desarrollado por el Grupo de Trabajo sobre Servicios Preventivos de los

Estados Unidos (USPSTF) también respalda la práctica actual de suspender el cribado a los 65 años en mujeres que han sido adecuadamente examinadas. El modelo proyectó que extender el cribado más allá de los 65 años en mujeres con un historial de cribado adecuado no tendría un beneficio significativo utilizando cualquiera de las estrategias de cribado consideradas (14).

vii) Tras finalizar el cribado, en mujeres asintomáticas y sin antecedentes de patología cervical, no hay motivo para reiniciarlo (17, 18). Aquellas que hayan recibido tratamiento por una lesión preneoplásica deben continuar participando en los programas de cribado como mínimo 20-25 años, dado que tienen un riesgo de CCU entre 5-10 veces mayor que la población general (19).

3. ¿Cómo realizar el cribado del CCU entre los 21 – 30 años?

a) Recomendación:

i) Entre los 21 y 30 años se recomienda el cribado del CCU con citología sola cada 3 años, igualmente a partir de los 25 años puede realizarse también con pruebas primarias de VPH aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) cada 5 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Dada la alta prevalencia de infección transitoria por VPH entre adolescentes y adultos jóvenes, la detección inicial a los 21 años debe realizarse únicamente con citología. Los cuatro ensayos que compararon la detección con pruebas primarias de VPH versus citología sola, encontraron una tasa

de detección consistentemente más alta de infección por VPH entre las mujeres más jóvenes (menores de 30 o 35 años), lo que genera preocupación por el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de la infección transitoria (20-23).

ii) En comparación con la estrategia de citología sola que comienza a los 21 años y cambia a la prueba conjunta a los 30 años, comenzar el cribado con la prueba primaria del VPH a los 25 años mostró un aumento del 1 % en los casos prevenidos de CCU y un aumento del 7 % en las muertes prevenidas por CCU (5).

iii) El cribado con citología en intervalos de 1-2 años no ha demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad y aumenta considerablemente el número de colposcopias, los costos, el sobrediagnóstico y el sobretratamiento (18). Diferentes estudios han evidenciado que el número de carcinomas esperado con cribado cada 1, 2 o 3 años es de 3, 4-6 y 5-8 casos respectivamente con una mortalidad para estos mismos intervalos de 0,03, 0,05 y 0,05 por cada 1000 mujeres respectivamente (24, 25). Se concluye, por tanto, que el intervalo más adecuado entre citologías negativas es cada 3 años (18).

iv) Por otro lado, estudios de casos y controles mostraron que incrementar este intervalo por encima de 3 años desde la última citología negativa aumentaba considerablemente el riesgo de CCU, por lo que 3 años es el intervalo óptimo para repetir la citología (3, 26).

4. ¿Cómo realizar el cribado del CCU a partir de los 30 años?

a) Recomendación:

i) A partir de los 30 años se recomienda el cribado del CCU con pruebas primarias de VPH aprobadas por la FDA cada 5 años, solo con citología cada 3 años o con pruebas conjuntas aprobadas por la FDA cada 5 años **(Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte)**.

ii) El cribado del CCU mediante citología cada 3 años es un método aceptable en mujeres mayores de 30 años si no se dispone de prueba VPH **(Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte)**.

b) Justificación:

i) Cuatro estudios aleatorizados compararon la detección con pruebas de VPHar sola versus citología sola y 4 estudios aleatorizados compararon la detección con citología sola versus pruebas conjuntas (citología en combinación con pruebas de VPHar) (7).

(1) Los cuatro estudios aleatorizados que compararon las pruebas de VPHar vs la citología fueron: el NTCC (*New Technologies for Cervical Cancer screening*) en Italia (20, 27-29), el HPV FOCAL (*HPV for cervical cancer screening*) en Canadá (21), el estudio FINNISH en Finlandia (22) y el ensayo Compass en Australia (23). En general, los cuatro ensayos encontraron que la prueba del VPHar sola condujo a un aumento en la tasa de detección de NIC 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) en comparación con la citología sola en la primera ronda de cribado.

(2) El ensayo NTCC encontró que la prueba del VPHar sola tenía una tasa de detección acumulativa de NIC 3+ dos veces mayor que la de la citología sola (0,4 % frente a 0,2 %) (20, 27-29). El ensayo FINNISH midió la tasa de detección de CCU a los 5 años, determinando que la detección con la prueba de VPHar tuvo una tasa de detección del 0,03 % y la detección con citología sola tuvo una tasa de detección del 0,01 % (22). Los resultados publicados recientemente del ensayo HPV FOCAL encontraron que las pruebas de VPHar por sí solas tenían una tasa de detección más alta de NIC 3+ (0,7 %) en comparación con la citología (0,4 %) después de 4 años de seguimiento (21). El ensayo Compass informó resultados preliminares consistentes con los de los otros 3 ensayos (23).

ii) Igualmente, cuatro estudios prospectivos compararon el cribado con citología sola versus la prueba conjunta: el estudio de fase I del NTCC en Italia (20, 27-29), Swedescreen en Suecia (30, 31), un estudio aleatorizado de cribado para mejorar la citología (ARTISTIC) en el Reino Unido (32-34) y el Estudio de detección basado en la población de Ámsterdam (POBASCAM) en los Países Bajos (35). En los 4 ensayos, la proporción relativa acumulada de detección de NIC 3+ entre las 2 estrategias (prueba conjunta versus citología sola) no fueron estadísticamente significativos después de 2 rondas de detección.

iii) Varios ensayos clínicos aleatorizados realizados en países europeos en los que se comparó el cribado citológico con el cribado con pruebas primarias de VPH, con seguimiento de al menos dos rondas de cribado, demostraron que la detección con pruebas primarias de VPH, en mujeres

mayores de 30 años, ofrecía un incremento en la protección contra CCU del 60 % - 70 % en comparación con la citología. Además, se vio que el número de casos de CCU registrados en el grupo de VPH fue menor que en el grupo de la citología, y que el intervalo de seguridad tras un resultado VPH negativo fue superior a los 5,5 años mientras que para la citología no superó los 3,5 años. Finalmente, las pruebas primarias de detección de VPH presentan la ventaja de incrementar sustancialmente la detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precancerosas en comparación con la citología (36).

iv) Actualmente, solo hay dos pruebas primarias de VPH aprobadas por la FDA disponibles para el cribado del CCU: cobas® HPV (aprobada en 2014) y Onclarity HPV (aprobada en 2018) (37-39); ambas están aprobadas a partir de los 25 años de edad (37). Asimismo, cinco pruebas de VPH están aprobadas por la FDA para la realización de pruebas conjuntas. Digene HC2 (aprobada en 2003), Cervista HPV HR (aprobada en 2009), Cervista HPV16/18 (aprobada en 2009), Aptima HPV (aprobada en 2011) Aptima HPV 16 and 18/45 (aprobada en 2012), cobas HPV (aprobada en 2011), Onclarity HPV (aprobada en 2018) (37, 39).

5. ¿Debe continuarse el cribado del CCU posterior a una histerectomía?

a) Recomendación:

i) En mujeres sin cuello uterino y sin antecedentes de NIC 2 o lesión de mayor gravedad en los últimos 25 años, no deben realizarse pruebas de cribado (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El cribado después de una histerectomía total en mujeres a las que no se les había diagnosticado previamente NIC o CCU no está justificado, ya que el cáncer primario de vagina es uno de los menos frecuentes del tracto genital (0,69 casos por 100 000 mujeres) (40).

ii) Diversos estudios han evaluado el rendimiento del cribado en este grupo de mujeres tras un seguimiento de hasta 20 años, y la tasa de alteraciones citológicas fue inferior al 1 % y no se diagnosticó ningún caso de cáncer de vagina (41 – 43).

iii) Dos estudios a gran escala han documentado el bajo riesgo de anomalías citológicas en mujeres que se han sometido a una histerectomía con extirpación del cuello uterino. Un estudio transversal de más de 5000 pruebas citológicas entre mujeres mayores de 50 años encontró que la identificación de neoplasia intraepitelial vaginal y cáncer era poco común en este grupo de edad después de una histerectomía (41).

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Global Observatory of Cancer – GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. Lyon (Fr): International Agency for Research on Cancer. 2022 [consultado 2 de julio de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/862-venezuela-fact-sheet.pdf>
3. Eeles RA, Berg CD, Tobias JS. Cancer Prevention and Screening: Concepts, Principles and Controversies. In: *Cancer Prevention and Screening.* Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2018. p. 417–24.
4. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
5. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, *et al.* Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321-346. DOI: 10.3322/caac.21628.
6. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1117-23. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826e4609.
7. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (Evidence Synthesis, No. 158.);2018 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526306/>.
8. Cancer Stat Facts: cervical cancer [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute (NCI); 2024 [consultado 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
9. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, *et al.*; CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84(6):947-56. DOI: 10.1002/jmv.23282.
10. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(1):73-80. DOI: 10.1097/lgt.0b013e3181ce411.
11. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):18-25. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818f5008.

12. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, *et al.* Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):20-29. DOI: 10.7326/M17-1609.
13. Dinkelspiel H, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Cox JT, Lorey T, Castle PE. Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):203-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.037.
14. US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, *et al.* Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(7):674-686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
15. Landy R, Schiffman M, Sasieni PD, Cheung LC, Katki HA, Rydzak G, *et al.* Absolute risks of cervical precancer among women who fulfill existing guidelines based on HPV and cytology cotesting. *Int J Cancer.* 2020;146(3):617-626. DOI: 10.1002/ijc.32268.
16. Castañón A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med.* 2014;11(1):e1001585. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001585.
17. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, *et al.*; CBCSP-HPV Study Group. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(18):1387-96. DOI: 10.1093/jnci/djr283.
18. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al.*; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42. DOI: 10.1309/AJCP94EVRJCG.
19. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006;118(8):2048-55. DOI: 10.1002/ijc.21604.
20. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):249-57. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2.
21. Ogilvie GS, Kraijden M, van Niekerk D, Smith LW, Cook D, Ceballos K, *et al.* HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(2):440-448. DOI: 10.1002/ijc.30454.
22. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokuhr A, *et al.* Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ.* 2012;345:e7789. DOI: 10.1136/bmj.e7789.
23. Canfell K, Caruana M, Gebiski V, Darlington-Brown J, Heley S, Brotherton J, *et al.* Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med.* 2017;14(9):e1002388. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002388.
24. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, *et al.* Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6855. DOI: 10.1136/bmj.e6855.
25. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1881-9. DOI: 10.1001/archinte.168.17.1881.
26. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009;339:b2968. DOI: 10.1136/bmj.b2968. Erratum in: *BMJ.* 2009;339:b3115.
27. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(7):547-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70731-8.
28. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from

- the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(11):765-74. DOI: 10.1093/jnci/djj209.
29. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, *et al.*; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):492-501. DOI: 10.1093/jnci/djn065.
 30. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, *et al.* Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1589-97. DOI: 10.1056/NEJMoa073204. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1637.
 31. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, *et al.* Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;348:g130. DOI: 10.1136/bmj.g130.
 32. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):743-8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01113.x.
 33. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, *et al.*; ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess.* 2009;13(51):1-150. DOI: 10.3310/hta13510.
 34. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, *et al.* HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):672-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70156-1.
 35. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, *et al.* Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0.
 36. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, *et al.*; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
 37. FDA Executive Summary: New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices. Prepared for the March 8, 2019 meeting of the Microbiology Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee [Internet]. White Oak: US Food and Drug Administration (FDA); 2019 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/122799/download>
 38. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, *et al.* Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19(2):91-6. DOI: 10.1097/LGT.000000000000103.
 39. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol.* 2019;8(5):284-292. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.06.001.
 40. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, *et al.* Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer.* 2008;113(10 Suppl):2873-82. DOI: 10.1002/ncr.23757.
 41. Fox J, Remington P, Layde P, Klein G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1104-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70601-0.
 42. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med.* 1996;335(21):1559-62. DOI: 10.1056/NEJM199611213352103.
 43. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A, Simel DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):424-30; discussion 430-2. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90262-7.

CAPÍTULO 2

Conducta en presencia de resultados alterados de las pruebas de cribado

Dres.  Ernesto Lara,  José Natera,  Carel Martos,  Anny García.

Durante muchos años, las guías de cribado del cáncer de cuello uterino (CCU) y de conducta clínica ante resultados anormales se han basado en los resultados de la citología (1, 2). La detección mediante la prueba del VPH o la prueba conjunta de VPH y citología proporciona una estratificación de riesgo superior en comparación con la citología sola. De acuerdo con los nuevos estándares, se propone que la conducta clínica se fundamente en la estimación del riesgo, inmediato y a los 5 años, de tener o desarrollar neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) (3-5).

Diferentes resultados se pueden obtener durante el cribado del CCU, por lo tanto, es muy importante definir cuál debe ser la conducta clínica específica ante un resultado anormal, por ello en el presente capítulo se realizarán recomendaciones, mediante la formulación de preguntas que serán respondidas analizando la literatura actualizada.

1. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)?

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, Natera J, Martos C, García A. Conducta en presencia de resultados alterados de las pruebas de cribado. En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1): 16-23. DOI 10.51288/0085S100

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten ASC-US, en mujeres mayores de 25 años, se recomienda realizar prueba de VPH. De resultar positiva, deberá realizarse colposcopia, en caso de resultar negativa, realizar seguimiento a los 3 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) En caso de no contar con prueba de VPH, repetir la citología al año, durante dos años, o realizar colposcopia (**Nivel de evidencia moderada, recomendación fuerte**).

iii) No se recomienda realizar prueba de detección de VPH en mujeres con ASC-US menores de 25 años (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

iv) En menores de 25 años con ASC-US, se recomienda realizar citología anual durante dos años (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) ASC-US es la anomalía citológica más común, pero conlleva el menor riesgo de NIC 3+, en parte porque entre uno y dos tercios no están asociados al VPH (6, 7).

ii) Egemen y cols. (5), comprobaron que en pacientes con citología que reportaban ASC-US, la determinación de VPH permite un triaje más eficiente según el riesgo inmediato y a 5 años de NIC 3+. La determinación del VPH es equivalente a la colposcopia inmediata en términos de sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado, con la ventaja de reducir a la mitad el número de colposcopias.

iii) El riesgo inmediato de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+), NIC 3+ y CCU en mujeres con citología ASC-US y VPH positivo es, del 13,5 %; 4,5 % y 0,16 %, respectivamente. En mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa, el riesgo inmediato de NIC 2+, NIC 3+ y CCU es de 0,07 %; 0,04 % y 0,01 %, respectivamente (4). El riesgo de NIC 3+ a los 5 años en mujeres con citología ASC-US y prueba VPH positiva o negativa es del 6,8 % o del 0,44 % respectivamente (8).

iv) De acuerdo con las últimas pautas de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) basadas en el riesgo, aquellas pacientes con citología que reporte ASC-US asociado a prueba de VPH positiva deben ser derivadas a evaluación colposcópica por tener un riesgo inmediato para NIC 3+ superior al 4 %; en cambio, en aquellas mujeres con citología que reporte ASC-US asociado a una prueba de VPH negativa tendrán un riesgo inmediato para NIC 3+ inferior al 4 %, por lo cual no ameritan ser derivadas a una evaluación colposcópica, manteniéndose en seguimiento cada 3 años, debido a que el riesgo estimado de NIC 3+ en 5 años es de 0,4 % (3).

v) En mujeres menores de 25 años, la elevada frecuencia de infecciones por VPH transitorias que se manifiestan con alteraciones citológicas menores como: ASC-US y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), condiciona que realizar pruebas de VPH en esta población represente un riesgo significativo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. La observación está indicada para los resultados de citología de bajo grado (ASC-US, LIEBG) en menores de 25 años, ya que probablemente representen infecciones por VPH no 16/18 con una alta probabilidad de regresión y un bajo riesgo de progresión rápida al cáncer (3). Por estos motivos, se recomienda en estos casos realizar una citología anual, durante dos años. Los casos con persistencia o con citología que reporte lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) o células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) deben ser remitidos a colposcopia, y en caso contrario, tras dos controles con citología negativa se pueden remitir a cribado rutinario (9).

2. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)?

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten ASC-H se recomienda realizar colposcopia. **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte).**

*CONDUCTA EN PRESENCIA DE RESULTADOS ALTERADOS
DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO*

b) Justificación:

i) Los datos del *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) confirman que un resultado de ASC-H confiere un mayor riesgo de NIC 3+ a lo largo del tiempo que el diagnóstico citológico de ASC-US o LIEBG, aunque el riesgo es menor que el de una citología que reporte LIEAG (10, 11).

ii) Barreth y cols. (12) estudiaron a 517 mujeres con diagnóstico de ASC-H y encontraron una presencia de CCU del 2,9 %, un 1,7 % de adenocarcinoma *in situ* y un 65,6 % de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2) y neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3).

iii) En otro estudio, 85 mujeres con ASC-H se sometieron a colposcopias y análisis histológico, encontrándose NIC 2 y NIC 3 en 61,2 % de los casos y cáncer invasivo en 8,2 % de los casos (13). Barcelos y cols. (14), reportan resultados similares encontrando 62,6 % de NIC 2 y NIC 3 para pacientes con citología de ASC-H (14).

iv) De acuerdo con los datos del KPNC, el riesgo inmediato de NIC3+ en mujeres con ASC-H y VPH positivo fue del 26 % y el riesgo de CCU del 0,92 %, mientras que en mujeres con ASC-H y VPH negativas el riesgo inmediato de NIC 3+ fue del 3,4 %, pero un riesgo inmediato de CCU del 0,69 %. Debido a que el riesgo inmediato de cáncer para las pacientes con diagnóstico de ASC-H es desproporcionadamente alto en comparación con el riesgo de NIC 3+, las pautas de la ASCCP 2019 mantuvieron vigentes las recomendaciones de 2012 de realizar colposcopia para todas las pacientes con

ASC-H, independientemente de los resultados de la prueba de VPH (3).

3. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)?

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten LIEBG se recomienda realizar colposcopia (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) En mujeres mayores de 25 años, en caso de contar con disponibilidad, se puede realizar prueba de VPH. De resultar positiva la prueba de VPH deberá realizarse colposcopia, en caso de resultar negativa la prueba de VPH, realizar seguimiento anual (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La historia natural y el riesgo de NIC 2+ en mujeres con citología que reporte LIEBG es comparable con el de las mujeres con citología ASC-US y VPH positivo lo que sugiere que las mujeres con cualquiera de estas situaciones deberían ser tratadas de manera similar (15).

ii) En pacientes con citología de LIEBG no se plantea la determinación de VPH, ya que menos del 20 % de los casos son VPH negativos. Por tanto, no es eficiente realizar una prueba VPH como método de triaje para remitir a colposcopia (16) Sin embargo, también es cierto que el riesgo inmediato de lesión premaligna o CCU en mujeres con citología LIEBG varía en función del resultado del VPH (5).

iii) El riesgo inmediato de NIC 2+, NIC 3+ y CCU en mujeres con prueba VPH positiva y citología LIEBG es del 15 %; 4,3 % y 0,08 %, respectivamente. En mujeres con prueba VPH negativa y citología LIEBG, el riesgo inmediato de NIC 2+, NIC 3+ y CCU es del 3,2 %; 1,1 % y 0,07 %, respectivamente (4).

iv) Considerando el riesgo inmediato de NIC 3+, en mujeres con LIEBG y prueba de VPH positiva, superior al 4 % es conveniente realizar colposcopia. En cambio, en mujeres con LIEBG y pruebas de VPH negativa, el riesgo inmediato de NIC 3 es de 1,1 % y en 5 años es de 2 % por lo cual no se justificaría una evaluación colposcópica, debiendo realizarse el próximo control en 1 año (3, 5).

4. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)?

a) Recomendación:

i) Ante resultados citológicos que reporten LIEAG se recomienda realizar colposcopia (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Los resultados citológicos de LIEAG identifican mujeres con riesgo sustancial. La NIC 2+ se detecta en la colposcopia en aproximadamente el 60 % de las mujeres con citología que reporte LIEAG (11, 17, 18) y la confirmación histológica de NIC 3+ tras la colposcopia y biopsia es superior al 30 %. Este elevado porcentaje justifica realizar una colposcopia como opción preferente en estos casos (9).

ii) No se acepta la realización electiva de prueba de VPH en estas pacientes, sin embargo, la probabilidad confirmar NIC 3+ difiere en mujeres con prueba VPH positiva o negativa (49 % versus 26 %, respectivamente). En cambio, el riesgo de CCU en ambos casos es similar (4,5 % y 4,3 % respectivamente) (4).

iii) El diagnóstico citológico de LIEAG, se encuentra asociado a un riesgo acumulado de NIC 2+, NIC 3+ y CCU a 5 años de 75 %, 50 % y 6 % respectivamente (8).

iv) La terapia escisional directa (tras realizar una colposcopia, pero sin confirmación histológica) ante una citología de LIEAG debe considerarse un procedimiento excepcional ya que comporta el sobretatamiento de un porcentaje no despreciable de mujeres (9).

5. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten células glandulares atípicas (CGA)?

a) Recomendación:

i) Se recomienda realizar colposcopia. Igualmente se sugiere realizar legrado endocervical al momento de la evaluación colposcópica, excepto en las pacientes embarazadas (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

ii) Realizar biopsia de endometrio en mujeres no embarazadas mayores de 35 años de edad y en mujeres no embarazadas menores de 35 años de edad, pero con factores de riesgo para cáncer de endometrio (p. ej., sangrado uterino anormal, obesidad o situaciones de anovulación crónica) (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

*CONDUCTA EN PRESENCIA DE RESULTADOS ALTERADOS
DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO*

b) Justificación:

i) Las CGA pueden estar asociadas con pólipos y metaplasia, así como con adenocarcinomas de cuello uterino; también se encuentran cánceres de endometrio, trompa de Falopio, ovario y otros sitios, especialmente en mujeres mayores que resultan negativo en las pruebas de detección del VPH (19, 20). Utilizando la terminología de Bethesda, las CGA con atipias a favor de neoplasia o adenocarcinoma, son frecuentemente indicativa de enfermedad invasiva o preinvasiva (21).

ii) Los resultados citológicos de CGA se asocian con un diagnóstico histológico de adenocarcinoma *in situ* en el 3 % al 4 %, NIC 2+ en el 9 % y cáncer invasivo en el 2 % al 3 % (22-24).

iii) En los datos del KPNC, las mujeres con CGA (todas las categorías) y VPH positivas tenían un riesgo inmediato de NIC 3+ del 26 % y las pacientes con CGA y VPH negativas tenían un riesgo inmediato de NIC 3+ del 1,1 %. En consonancia con otra literatura, los resultados de CGA con atipias a favor de neoplasia o adenocarcinoma y VPH positivo tuvieron un riesgo inmediato de NIC 3+ del 55 %, mientras que otras categorías de CGA y VPH positivo tuvieron riesgos inmediatos de CIN 3+ de aproximadamente el 20 %. Aunque el cáncer de endometrio es poco frecuente en pacientes premenopáusicas sin factores de riesgo, la prevalencia del cáncer de endometrio premenopáusico está aumentando, lo que subraya la importancia del muestreo endometrial cuando esté indicado (3, 25, 26)

iv) Por último, ante una citología con CGA, una prueba VPH negativa no excluye

totalmente la posible existencia de una lesión invasora. En estos casos la prueba VPH negativa identifica a un subgrupo con mayor riesgo de neoplasia endometrial que cervical (9).

6. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados citológicos que reporten sospecha de carcinoma de cuello uterino?

a) Recomendación:

i) Ante resultados de citología con sospecha de CCU, las pacientes deben ser evaluadas de manera urgente mediante colposcopia y biopsia. Si la biopsia no confirma CCU, se requiere un procedimiento escisional diagnóstico tipo conización para confirmar o excluir totalmente el diagnóstico (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El riesgo de lesión cervical grave o muy grave subyacente bajo este resultado citológico es muy elevado en este subgrupo de pacientes, y requerirá con toda seguridad la realización de biopsia o conización para diagnosticar un posible CCU microinvasor o invasor, y así poder determinar la gravedad de la afección cervical permitiendo una posible estadificación (9).

7. ¿Cuál es la conducta recomendada ante una prueba de VPH positiva?

a) Recomendación:

i) Realizar colposcopia a las mujeres con pruebas de VPH positiva para genotipo 16 y/o

18 (Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte).

ii) Realizar una citología refleja (réflex) a las mujeres con pruebas de VPH positiva sin especificar genotipos o positivas para genotipos no 16 y 18 (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El cribado primario con prueba de VPH ofrece una mayor sensibilidad que la citología para el diagnóstico de NIC 2+, pero presenta una menor especificidad. Esto significa que un elevado porcentaje de mujeres con prueba VPH positiva no presentan lesiones premalignas o CCU. Por tanto, es imprescindible realizar a todas las mujeres con prueba VPH positiva una prueba de triaje que permita identificar a las mujeres con mayor riesgo de NIC 2+ (estas mujeres son las que deben remitirse a colposcopia) (27, 28). No realizar una prueba de triaje y remitir a todas las mujeres con prueba VPH positiva a colposcopia implica un riesgo elevado de sobrediagnóstico/sobretatamiento y sobrecoste asociado a la detección de lesiones VPH sin riesgo de progresión (27, 29, 30).

ii) La citología y el genotipado parcial son los métodos de triaje recomendados por las guías europeas (31, 32) y americanas (33) para estratificar el riesgo de tener o desarrollar una lesión premaligna o cáncer de cuello uterino.

iii) La identificación de un VPH 16 supone un riesgo inmediato para NIC 3+ suficientemente alto para llevar a la mujer a colposcopia, incluso con citología negativa. El riesgo de

NIC 3+ en mujeres con VPH 18 es menos elevado, sin embargo, tiene un incremento desproporcionado para CCU que justifica pasar a colposcopia inmediatamente (34).

iv) Thomsen y cols. (35), en un estudio realizado a más de 33 mil mujeres, encontraron que las que fueron positivas a VPH 16 o 18 con citología normal, presentaban riesgo incrementado de progresión a NIC 2+, mucho mayor que las mujeres infectadas por otros VPH de alto riesgo (35, 36). Realizar colposcopia a todas las pacientes con VPH 16/18 ha demostrado permitir una estratificación más eficiente de las pacientes con infección por VPH (37, 38).

REFERENCIAS

1. Katki H, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, *et al.* Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):s28-35. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318285423c.
2. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):87-9. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000531.
3. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al.*; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):427. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
4. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, *et al.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):90-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000528.

CONDUCTA EN PRESENCIA DE RESULTADOS ALTERADOS
DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO

5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, *et al.* Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132–43. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
6. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1383–92. DOI: 10.1067/mob.2003.457.
7. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-Year Risk of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women with HPV Testing of ASC-US Pap Results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36–42. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854253.
8. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, Cheung LC, Guido RS, Wentzensen N, *et al.* Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):261–7. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000343.
9. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
10. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, *et al.* Follow-up Testing After Colposcopy: Five-Year Risk of CIN 2+ After a Colposcopic Diagnosis of CIN 1 or Less. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S69–77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
11. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):516–22. DOI: 10.1006/gyno.2001.6323.
12. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W. Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a result not to be ignored. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(12):1095–1098. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32330-1.
13. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Tantipalakorn C, Suprasert P, Khunamornpong S, Nimmanhaeminda K, *et al.* Underlying pathology of women with “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” smears, in a region with a high incidence of cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2008;34(2):204–209. DOI:10.1111/j.1447-0756.2008.00758.x.
14. Barcelos AC, Michelin MA, Adad SJ, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011; 2011:904674.1–9 DOI: 10.1155/2011/904674.
15. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *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;17(5 Suppl 1):S1–S27. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):367.
16. Guido R. Secondary prevention of cervical cancer part 2: Initial management of abnormal cervical cancer screening test. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(2):292–301. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000033.
17. Alvarez RD, Wright TC; Optical Detection Group. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):281–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.08.056.
18. Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A “see and treat” management for high grade squamous intraepithelial lesion Pap smears. *J Lower Gen Tract Dis.* 2003;7(2):104–6. DOI: 10.1097/00128360-200304000-00006.
19. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol.* 2009;114:383–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.05.019.
20. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138:303–10. DOI: 10.1002/ijc.29424.
21. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:399–406. DOI: 10.1097/01.OGX.0000070068.74408.F6.
22. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-

- positive and HPV-negative high-grade pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S50–5. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854282.
23. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:1224–9. DOI: 10.5858/2004-128-1224-BIARRP.
 24. Schnatz PF, Guile M, O’Sullivan DM, Sorosky JJ. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:701–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68.
 25. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol.* 2010;115:243–8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c799a3.
 26. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, *et al.* 2019 Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:689.e1–17. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
 27. Schiffman M, de Sanjose S. False positive cervical HPV screening test results. *Papillomavirus Res.* 2019;7:184–7. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.04.012.
 28. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
 29. Díaz M, de Sanjosé S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [consultado 30 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2016/documents/eficiencia_cribado_cancer_cervix_RED_aquas2016.pdf.
 30. López de Argumedo M, Bayón JC, Mateos M. Impacto de la implantación de un programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix, siguiendo las recomendaciones europeas (prueba/intervalo) en relación a la situación actual [Internet]. País Vasco: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación; 2016 [consultado 30 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/2016_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/E-16-01.pdf
 31. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, *et al.* 2019 Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer.* 2020;123(4):510-517. DOI: 10.1038/s41416-020-0920-9.
 32. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, *et al.* 2019 European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1:22–31. DOI: 10.1016/j.pvr.2015.06.006.
 33. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, *et al.* 2019 Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321-346. DOI: 10.3322/caac.21628.
 34. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, *et al.* 2019 A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):144-147. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000530.
 35. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
 36. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2015;137(1):193-203. DOI: 10.1002/ijc.29374.
 37. Xu L, Benoy I, Cuschieri K, Poljak M, Bonde J, Arbyn M. Accuracy of genotyping for HPV16 and 18 to triage women with low-grade squamous intraepithelial lesions: a pooled analysis of VALGENT studies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(6):543-551. DOI: 10.1080/14737159.2019.1613890.
 38. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, *et al.* 2019 The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-9. DOI: 10.1093/jnci/dji187.

CAPÍTULO 3

Evaluación colposcópica

Dres.  Ernesto Lara,  José Natera,  Nazira Monsalve,  María Eugenia Noguera.

Desde su descripción en 1925, la colposcopia ha servido como una herramienta que ha ayudado a salvar las vidas de muchas mujeres con lesiones preinvasoras e invasoras del cuello uterino (1). La evaluación colposcópica es una exploración imprescindible en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino (CCU) ya que es el único procedimiento que permite identificar las lesiones intraepiteliales cervicales, conocer su localización, extensión y características y dirigir la biopsia para obtener la confirmación diagnóstica (2). Por ello, un elevado porcentaje de las pacientes con resultados anormales en las pruebas de cribado requieren una evaluación colposcópica (3).

Aunque es reconocido el uso de la colposcopia para otras situaciones (evaluación vaginal, vulvar o anoscopia) (4), este documento aborda solo la evaluación colposcópica del cuello uterino en el contexto de la prevención del cáncer, analizando la literatura actualizada, clasificándola según su nivel de evidencia dando así recomendaciones basadas en grados de fortaleza usando el método de GRADE, a través de la formulación de preguntas que serán respondidas según estas exigencias.

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, Natera J, Monsalve N, Noguera ME. Evaluación colposcópica. En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1): 24-31. DOI 10.51288/0085S100

1. ¿Cuál debería ser la terminología recomendada para describir los hallazgos colposcópicos?

a) Recomendación:

i) La terminología recomendada para describir los hallazgos colposcópicos es la propuesta por la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia, en su última actualización presentada en Rio de Janeiro en 2011 (cuadro 1) (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) A lo largo de la historia, se han utilizado múltiples clasificaciones colposcópicas que se han ido modificando con los conocimientos adquiridos. En la actualidad existen 2 clasificaciones colposcópicas que son las más utilizadas en la práctica asistencial: La clasificación propuesta por la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) (1) y la clasificación de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) (4).

ii) La clasificación colposcópica más aceptada internacionalmente es la que propone la IFCPC. La última actualización, elaborada por un comité constituido por 13 colposcopistas

Cuadro 1. Terminología colposcópica del cuello uterino de IFCPC 2011 (1)

Sección	Patrón
Evaluación General	<ul style="list-style-type: none"> Adecuada o inadecuada a causa de... (por ej: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible Tipos de zona de transformación 1,2,3
Hallazgos colposcópicos normales	<p>Epitelio escamoso original:</p> <ul style="list-style-type: none"> Maduro Atrófico <p>Epitelio columnar</p> <ul style="list-style-type: none"> Ectopía <p>Epitelio escamoso metaplásico</p> <ul style="list-style-type: none"> Quistes de Naboth Aberturas glandulares y/o criptas glandulares <p>Deciduosis en el embarazo</p>
Hallazgos colposcópicos anormales	<p>Principios generales</p> <ul style="list-style-type: none"> Ubicación de la lesión: Dentro o fuera de la zona de transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj Tamaño de la lesión: Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino <p>Grado 1 (Menor)</p> <ul style="list-style-type: none"> Epitelio acetoblanco delgado, borde irregular, mosaico fino, puntillado fino <p>Grado 2 (Mayor)</p> <ul style="list-style-type: none"> Epitelio acetoblanco denso, aparición rápida de epitelio acetoblanco, orificios glandulares abiertos con bordes engrosados, mosaico grueso, puntillado grueso, bordes delimitados, signo del límite del borde interno, signo de cresta o sobreelevado <p>No específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), erosión, solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo
Sospecha de invasión	<p>Vasos atípicos</p> <p>Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular</p>
Hallazgos varios	<p>Zona de transformación congénita, condiloma, pólipo (exocervical / endocervical) inflamación, estenosis, anomalía congénita, anomalías postratamiento, endometriosis</p>

representantes de las diferentes sociedades científicas a nivel mundial, se presentó en Río de Janeiro en 2011 (1).

iii) El comité examinó las tres últimas terminologías de la IFCPC de 1975, 1990 y 2002 mediante la revisión de publicaciones que analizaban críticamente cada signo colposcópico, con el objetivo de crear una terminología basada en evidencia (5-20). Esta última clasificación (1), respecto a la previa, introdujo como principales novedades:

(1) El concepto de exploración adecuada (sustituyendo el concepto clásico de colposcopia satisfactoria)

(2) La descripción de la lesión en cuanto a tamaño, localización y ubicación con respecto a la zona de transformación

(3) Incorporó 2 nuevos signos en el apartado de los cambios grado 2 (el signo del borde interno o blanco sobre blanco “inner border sign” y el signo de la cresta “ridge sign”)

(4) Incorporó la clasificación y terminología para las lesiones de la vagina.

2. De acuerdo al riesgo ¿Cuándo es recomendable realizar una evaluación colposcópica?

a) Recomendación:

i) Cuando el riesgo inmediato de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) sea igual o superior al 4 %, se recomienda realizar colposcopia (**Evidencia alta, grado de recomendación fuerte**).

ii) En caso de no contar con pruebas de VPH, para conocer el riesgo inmediato de NIC 3+, ante resultados citológicos que reporten lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) o un resultado de mayor gravedad, deberá realizarse colposcopia (**Evidencia alta, grado de recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Las mujeres derivadas a colposcopia por resultados anormales en las pruebas de cribado presentan diferentes riesgos de tener o desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) en el cuello del útero (3).

ii) De acuerdo con los nuevos estándares, se propone que la conducta clínica se fundamente en la estimación del riesgo inmediato y a los 5 años de tener o desarrollar una NIC 3+ (21-23).

iii) De esta manera, la indicación de realizar una colposcopia se determina estableciendo un umbral de riesgo inmediato de NIC 3+, por encima del cual debe realizarse la prueba. Las estimaciones de riesgo se han obtenido de los estudios realizados sobre el cribado del CCU con citología y prueba de VPH, en el seguimiento a largo plazo recientemente presentados en las guías de la ASCCP (21).

iv) Cuando las pacientes tienen un riesgo inmediato estimado de diagnóstico de NIC 3+ del 4,0 % o más según los antecedentes y los resultados actuales de las pruebas de cribado, se recomienda derivarlos a una colposcopia. Para el desarrollo de este umbral de acción clínica para la derivación a colposcopia, se consideró:

(1) El umbral a partir del cual será derivada a colposcopia la paciente debe proporcionar información útil para la toma de decisiones clínicas, por lo tanto, el umbral se basó en el riesgo de diagnosticar NIC 3+ tras la derivación inmediata a colposcopia.

(2) En ausencia de una justificación convincente, el umbral de colposcopia debe ser similar a las recomendaciones de derivación de 2012 enviando a colposcopia a aquellas pacientes a partir de citología positiva para lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) y células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) con prueba de VPH positiva (21).

v) De acuerdo con los datos actuales del *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC), se observó que el riesgo inmediato de NIC 3+ se agrupaba en 3 grupos:

(1) Resultados de pruebas de alto grado, (definidos como citología ASC-H, células glandulares atípicas, LIEAG o superior) que tenían un riesgo alto (> 25 %).

(2) Resultados de bajo grado (citología ASC-US con prueba para VPH positiva o LIEBG con prueba para VPH positiva con antecedentes de detección previos desconocidos y citología negativa para lesión intraepitelial escamosa o malignidad con prueba para VPH positiva en 2 visitas anuales consecutivas) con un riesgo de poco más del 4,0 %.

(3) Combinaciones de resultados que tienen riesgos inferiores al 4 % (citología negativa para lesión intraepitelial escamosa

o malignidad y prueba positiva para VPH, citología LIEBG con prueba para VPH negativa y citología ASC-US con prueba para VPH negativa con antecedentes de detección previos desconocidos). El umbral de acción clínica de un 4 % de riesgo inmediato NIC 3+ se consideró un equilibrio razonable de beneficios y daños ya que, en una población con antecedentes de detección desconocidos, condujo a la derivación colposcópica de pacientes VPH positivos con citología ASC-US o LIEBG, pero no al gran grupo de pacientes con citología negativa y VPH positivo (23).

vi) Para mujeres con citología ASC-US y sin resultado de VPH, es aceptable repetir la citología al año. Posteriormente si el resultado es ASC-US o de mayor gravedad, se recomienda la colposcopia; en cambio si el resultado es negativo, se recomienda volver a realizar pruebas de citología a intervalos de 3 años. Para mujeres con citología que reporte LIEBG y sin prueba de VPH disponibles, se recomienda la colposcopia (24).

3. Durante la evaluación colposcópica ¿De dónde se recomienda tomar la biopsia de cuello uterino y cuál es el número de biopsias?

a) Recomendación:

i) La biopsia de cuello uterino debe realizarse guiada por colposcopia y seleccionar el área de mayor anormalidad y tomar al menos 2 fragmentos de tejido para la biopsia, tomar un solo fragmento de tejido posee una menor sensibilidad para la detección de lesiones alto grado (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La colposcopia informa del patrón arquitectónico del epitelio y clasifica cada imagen anormal según presente alteraciones (cambios grado 1, grado 2 o cambios sugestivos de carcinoma) de acuerdo con las características definidas en la clasificación de la IFCPC. La biopsia dirigida permite obtener un diagnóstico histológico de confirmación, y orientar la opción terapéutica más adecuada (1).

ii) La eficacia de la colposcopia para detectar lesiones intraepiteliales y lesiones invasoras está condicionada en gran medida por la experiencia del colposcopista y por su capacidad para interpretar los hallazgos colposcópicos y dirigir adecuadamente las biopsias a las zonas donde la impresión colposcópica sugiere mayor grado de lesión. La biopsia de cuello uterino debe realizarse guiada por colposcopia y la muestra debe seleccionar las áreas de mayor anormalidad (3).

iii) Las biopsias dirigidas tienen de 8 a 12 veces más probabilidades de descubrir NIC 3+ que las biopsias aleatorias (25). Estudios demuestran que realizar una sola biopsia dirigida a la lesión de peor apariencia puede pasar por alto un tercio y hasta la mitad de las lesiones preinvasoras. Se observa un aumento sustancial en la detección de lesiones preinvasoras al pasar de 1 a 2 biopsias dirigidas (25-27).

4. ¿Cuándo realizar la biopsia de canal endocervical durante la evaluación colposcópica?

a) Recomendación:

i) La biopsia de canal endocervical estaría recomendada en: lesión colposcópica con componente endocervical, zona de transformación tipo 3, LIEAG/ASC-H sin lesión en exocérnix, células glandulares atípicas o adenocarcinoma *in situ* (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) El estudio endocervical inmediato posconización está indicado ya que posee un elevado valor predictivo de persistencia de lesión (**Evidencia baja, recomendación fuerte**).

iii) La biopsia de canal endocervical está contraindicada durante la gestación (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El estudio endocervical está indicado cuando la lesión colposcópica muestra un componente endocervical. La biopsia endocervical permite, por sí misma, diagnosticar al 5 % - 15 % de las pacientes con lesiones mayores o iguales a la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2). Por tanto, incrementa la sensibilidad diagnóstica, fundamentalmente en mujeres menopaúsicas. Además, permite obtener muestras de lesiones no contiguas, aspecto característico de las lesiones glandulares, por lo que, si existe sospecha de una posible lesión glandular, debe realizarse siempre un estudio endocervical (28).

ii) El diagnóstico de células glandulares atípicas (CGA) en la citología es frecuentemente indicativa de enfermedad invasiva o preinvasora (29). Los resultados citológicos de CGA se asocian con un diagnóstico histológico de adenocarcinoma *in situ* en el 3 % al 4 %,

neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+) en el 9 % y cáncer invasivo en el 2 % al 3 % (30–32).

iii) La detección de NIC 2+ con la biopsia endocervical es mayor para pacientes con resultados de citología de alto grado, y la colposcopia puede pasar por alto la lesión endocervical (33). Van der Marel y cols. (34) determinaron que el 30 % de las pacientes derivadas por citología de LIEAG, fueron diagnosticadas histológicamente basándose únicamente en la biopsia de canal endocervical, y el 20 % de ellas tuvieron impresiones colposcópicas negativas. Recomendar la biopsia de canal endocervical en pacientes con sospecha de lesiones preinvasoras o invasoras en la citología, especialmente aquellas con impresiones colposcópicas de bajo grado o normales puede proteger contra la enfermedad no detectada (34, 35).

iv) La colposcopia no puede evaluar la enfermedad oculta en el endocérvix. Un estudio realizado en Estados Unidos observó una tasa de NIC 2+ del 20,3 % entre 74 mujeres con una colposcopia con zona de transformación no visible completamente en comparación con el 10,5 % entre 105 mujeres con un examen con zona de transformación completamente visible (36). Por lo tanto, si la zona de transformación no se visualiza por completo, se recomienda la biopsia de canal endocervical para descartar la presencia de una lesión no visible dentro del canal cervical (33).

v) También se recomienda realizar una biopsia endocervical inmediatamente tras la conización. El estudio endocervical postratamiento es, además, mejor factor predictor de persistencia de lesión que la

afectación de márgenes, a pesar de que en algunas series se describen tasas de falsos negativos de 58 % - 67 % (37, 38)

vi) El legrado endocervical, la biopsia endometrial y el tratamiento sin biopsia son inaceptables durante el embarazo. Se considera al embarazo como una población especial en la que se deben tomar en cuenta las opciones de manejo y tratamiento que ponderan el riesgo para el feto y la madre frente al riesgo de no detectar el cáncer (21).

REFERENCIAS

1. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, *et al.* 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-172. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c.
2. Torné A, del Pino M, Andía D, Castro M, de la Fuente J, Hernández J, *et al.* AEPCC-Guía: Colposcopia. Estándares de Calidad [Internet] Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf
3. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
4. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, *et al.* ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Gen Tract Dis* 2017. 21(4): 223-228. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000338.
5. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, *et al.* Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical disease. *J Low*

- Genit Tract Dis 2007;11:158–65. DOI: 10.1097/01.lgt.0000265778.36797.03.
6. Sheshadri V, O'Connor DM. The agreement of colposcopic grading as compared to directed biopsy results. *J Lower Gen Tract Dis* 1999;3(3):150–154. DOI: 10.1046/j.1526-0976.1999.08107.x
 7. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626–31. DOI: 10.1016/s0029-7844(98)00006-4.
 8. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:611–8. DOI: 10.1016/s0002-9378(85)80244-1.
 9. Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11:147–50. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318030bc3e.
 10. Bowring J, Strander B, Young M, Evans H, Walker P. The Swede score: evaluation of a scoring system designed to improve the predictive value of colposcopy. *J Low Gen Tract Dis*. 2010;14:301–5. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181d77756.
 11. Strander B, Ellström-Andersson A, Franzén S, Milsom I, Rådberg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(10):1013-7. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00895.x.
 12. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M; National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Research Group. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2009;13(3):137-44. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31819308d4.
 13. Ferris DG, Litaker MS; ALTS Group. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):704-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.10.204.
 14. Ferris DG, Litaker M; ALTS Group. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis*. 2005;9(1):29-35. DOI: 10.1097/00128360-200501000-00007.
 15. Guido RS, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D; ALTS Group. The distribution of neoplasia arising on the cervix: results from the ALTS trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1331-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.05.008.
 16. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M; National Institutes of Health/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (NIH/ASCCP) Research Group. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1279-84. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31816baed1.
 17. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, *et al*. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):430-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.065.
 18. Shaw E, Sellors J, Kaczorowski J. Prospective evaluation of colposcopic features in predicting CIN: degree of acetowhite change most important. *J Low Genit Tract Dis*. 2003;7:6–10. DOI: 10.1097/00128360-200301000-00003.
 19. Sideri M, Spolti N, Spinaci L, Sanvito F, Ribaldone R, Surico N, *et al*. Interobserver variability of colposcopic interpretations and consistency with final histologic results. *J Low Genit Tract Dis*. 2004;8:212–6. DOI: 10.1097/00128360-200407000-00009
 20. Kierkegaard O, Byrjalsen C, Hansen KC, Frandsen KH, Frydenberg M. Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: the significance of the size of the lesion. *Gynecol Oncol*. 1995;57:66–71. DOI: 10.1006/gyno.1995.1100.
 21. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al*. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–31. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
 22. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, *et al*. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):90–101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000528.
 23. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, *et al*. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):132–43. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.

24. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829–46. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
25. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):180-188. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181fb4547.
26. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, *et al.* Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:264–72. DOI: 10.1097/01.AOG.0000220505.18525.85.
27. van der Marel J, van Baars R, Rodriguez A, Quint WG, van de Sandt MM, Berkhof J, *et al.* The increased detection of cervical intraepithelial neoplasia when using a second biopsy at colposcopy. *Gynecol Oncol.* 2014;135:201–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.040.
28. Feltmate M, Feldman S. Colposcopy. En: Chakrabarti A, Goff B, editores. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer N.V.; 2024 [actualizado 20 de febrero de 2024; consultado 30 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/colposcopy>
29. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58:399–406. DOI: 10.1097/01.OGX.0000070068.74408.F6.
30. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S50–5. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854282.
31. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:1224–9. DOI: 10.5858/2004-128-1224-BIARRP.
32. Schnatz PF, Guile M, O’Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:701–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68.
33. Massad LS, Perkins RB, Naresh A, Nelson EL, Spirya L, Gecsi KS, *et al.* Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27(1):97-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000710.
34. van der Marel J, Rodriguez A, Del Pino M, van Baars R, Jenkins D, van de Sandt MM *et al.* The value of endocervical curettage in addition to biopsies in patients referred to colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2015;19:282–7. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000124.
35. Tate KM, Strickland JL. A randomized controlled trial to evaluate the use of the endocervical brush after endocervical curettage. *Obstet Gynecol.* 1997; 90:715–7. DOI: 10.1016/S0029-7844(97)00470-5.
36. Liu AH, Walker J, Gage JC, Gold MA, Zuna R, Dunn ST, *et al.* Diagnosis of cervical precancers by endocervical curettage at colposcopy of patients with abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2017;130:1218–25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002330.
37. Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management [Internet]. Inglaterra: NHS Cervical Screening Programme; 2010 [actualizado 17 de septiembre de 2024; consultado 30 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>
38. Shaco-Levy R, Meirovitz M, Eger G, Benharroch D, Dreier J. Post-conization endocervical curettage for estimating the risk of persistent or recurrent high-grade dysplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;121(1):49-52. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.10.029.

CAPÍTULO 4

Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1)

Dres.  Ernesto Lara,  Mireya González Blanco.

El cribado del cáncer de cuello uterino (CCU) permite la detección y el posterior tratamiento de las lesiones precursoras, es decir, de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), previniendo así la progresión al CCU. Históricamente, la NIC se ha clasificado en función de la gravedad de la lesión en neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC 1), neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2) y neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3) (1, 2). De acuerdo con la terminología LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) estas lesiones pueden ser clasificadas histológicamente como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG), correspondiéndose la LIEBG con la NIC 1 y la LIEAG con la NIC 2 y NIC 3 (3).

Se acepta que las LIEBG (NIC 1) son la expresión histológica de una infección productiva y autolimitada por VPH que comparte su misma historia natural y la mayoría de veces regresa espontáneamente (4). El 80 % de los casos de LIEBG (NIC 1) están relacionados con genotipos de VPH de alto riesgo y el resto con genotipos de bajo riesgo (5). Con independencia del

genotipo de VPH causal, alrededor de un 60 % - 80 % de las LIEBG (NIC 1) se resuelven espontáneamente sin tratamiento, y un 5 % - 10 % progresan a LIEAG (NIC 3) (6). Por ello se destaca que la LIEBG (NIC 1) no es un precursor inmediato del cáncer, por lo que se prefiere la observación al tratamiento.

En el presente capítulo se analizará el manejo de la LIEBG (NIC 1) en los diferentes escenarios que se pueden presentar en la práctica profesional, a través de la formulación de preguntas que serán respondidas basados en la evidencia científica.

1. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos LIEBG (NIC 1) precedido por citología que reporte ASCUS, LIEBG o citología normal?

a) Recomendación:

i) Observación anual con citología, prueba de VPH (en caso de contar con disponibilidad), y colposcopia por 2 años. Después de 2 años con pruebas negativas se recomienda volver al programa de cribado. Si alguna prueba resulta anormal durante la observación, realizar colposcopia y biopsia de cualquier lesión sospechosa (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com

Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, González Blanco M. Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (NIC 1). En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1): 32-37. DOI 10.51288/0085S100

ii) Realizar inicialmente un tratamiento escisional o destructivo no se considera una opción aceptable (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Con independencia del genotipo de VPH causal, alrededor de un 60 % - 80 % de las LIEBG (NIC 1) se resuelven espontáneamente sin tratamiento, y un 5 % - 10 % progresan a LIEAG (NIC 3) (6).

ii) La historia natural de la NIC 1 se caracteriza por una tasa elevada de regresión espontánea (80 %) (7, 8).

iii) El riesgo de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+) oculto entre las mujeres con NIC 1 en la biopsia colposcópica, está vinculado al resultado de la citología previa. Los datos de *Kaiser Permanente of Northern California* (KPNC) mostraron un riesgo similar y relativamente bajo a 5 años de NIC 3+ cuando se diagnosticó NIC 1 o ninguna lesión después de una citología con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o LIEBG, pero un riesgo sustancialmente más alto después de una citología con LIEAG, células escamosas atípicas que no permiten descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) y células glandulares atípicas. Por ejemplo, las mujeres con NIC 1 después de citología con LIEBG o ASC-US VPH positivo tuvieron un riesgo a 5 años de NIC 3+ del 3,8 %, mientras que aquellas con NIC 1 después de citología con LIEAG tuvieron un riesgo a 5 años de NIC 3+ del 15 % (9).

iv) En estas mujeres el riesgo de desarrollar una NIC 3+ es menor del 1 % al año de seguimiento y del 3 % a los cinco años (10). No se han descrito casos con CCU en el seguimiento de estas pacientes (11-14).

v) El bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión justifican la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres (7). El seguimiento se realizará anualmente; si las pruebas de VPH y citología son negativas en los dos primeros años de seguimiento, se remitirá a cribado regular. Si alguna prueba es anormal durante el período de observación, se recomienda realizar colposcopia y el tratamiento se basa en las biopsias resultantes (4).

2. **¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos LIEBG (NIC 1) precedido por citología que reporte LIEAG o ASC-H?**

a) Recomendación:

i) En los casos con discordancia diagnóstica (citología sugestiva de lesión de alto grado y biopsia de bajo grado) se recomienda en primer lugar realizar una revisión de los hallazgos citológicos, histológicos y colposcópicos (**Evidencia baja, recomendación fuerte**).

ii) Una vez corroborado el diagnóstico, se recomienda el tratamiento escisional ante una discordancia citohistológica (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

iii) Se puede recomendar la observación anual con citología y prueba de VPH, acompañado de colposcopia por 2 años, siempre que se cumpla

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO (NIC 1)*

con los siguientes criterios: 1. En el examen colposcópico inicial se haya visualizado completamente la unión escamocolumnar (Zona de transformación tipo 1 o 2); 2. Límite superior de la lesión visible en su totalidad (**Evidencia baja, recomendación fuerte**).

iv) En caso de optar por la observación, después de 2 años con pruebas negativas se recomienda volver al programa de cribado. Si en el periodo de observación persiste la citología con LIEAG o ASC-H se recomienda el tratamiento escisional (**Evidencia baja, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La biopsia con diagnóstico de NIC 1 precedida de una citología que reporte LIEAG, ASC-H o células glandulares atípicas (CGA), es una situación clínica muy poco frecuente y por tanto poco representada en las series que evalúan los riesgos de NIC 3+. En estos casos el riesgo de presentar NIC 3+ en los próximos 5 años es del 6,5 % (15).

ii) Las pacientes con un diagnóstico histológico de NIC 1 después de la citología que reporte LIEAG y ASC-H tienen riesgos de NIC 3+ al año de 3,9 % y 1,4 %, respectivamente (10).

iii) El examen colposcópico detallado en estos casos es fundamental para seleccionar el subgrupo de mujeres en los que se puede plantear abstención terapéutica y seguimiento (4).

iv) La no detección de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+) en la colposcopia en pacientes con citología de LIEAG no significa que se haya

excluido una NIC 2+, aunque es poco probable que se trate de un carcinoma oculto. Por lo tanto, las pacientes con citología de LIEAG que no se someten a una escisión diagnóstica inmediata requieren un seguimiento estrecho (16).

v) Se han publicado pocos estudios sobre citología de LIEAG manejada sin tratamiento, y el seguimiento en estos casos es limitado; basado en la opinión de expertos (5). Es de destacar que en cualquier examen colposcópico en el que no se identifique ninguna lesión en el cuello uterino, se debe examinar la vagina y la vulva para detectar neoplasia intraepitelial vaginal o vulvar (17).

3. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos LIEBG (NIC 1) endocervical?

a) Recomendación:

i) Ante el diagnóstico histológico de LIEBG (NIC 1) endocervical, precedido de citología ASCUS o LIEBG, se recomienda la observación anual al igual que en el LIEBG (NIC 1) exocervical y, adicionalmente, evaluar el canal endocervical con toma de biopsia (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

ii) Ante el diagnóstico histológico de LIEBG (NIC 1) endocervical, precedido de citología LIEAG, ASC-H o CGA, se recomienda tratamiento escisional (escisión tipo 2 o 3 de la clasificación de la IFCPC) (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Se considera NIC 1 endocervical una lesión que penetra parcial o totalmente en el canal y no se observa la parte más craneal o una lesión visible que penetra en canal con zona de transformación tipo 3 (4).

ii) En estos casos es fundamental realizar un estudio endocervical cuidadoso para evitar resultados endocervicales falsamente positivos por contaminación de la muestra endocervical a partir de una lesión exocervical (16).

iii) El riesgo de NIC 3+ en mujeres con NIC 1 endocervical es equiparable al de pacientes con NIC 1 exocervical (18, 19). Dicho riesgo, en paciente con citología previa con resultado de ASC-US o LIEBG, es del 3,3 % a los 1 - 2 años (18). Este bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión justifican que se priorice la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres (4).

iv) En mujeres con NIC 1 endocervical y citología precedente que reporte LIEAG, ASC-H o CGA, el riesgo de presentar una NIC 2+ tras un periodo de 1 - 2 años es aproximadamente 13 % (18). Además, el seguimiento de estas pacientes es complejo y existe un importante riesgo de infradiagnóstico. Por ello, el seguimiento sin tratamiento no está justificado. Se recomienda realizar un tratamiento escisional que permita obtener un diagnóstico histológico definitivo (4).

4. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos de LIEBG (NIC 1) persistente, diagnosticado repetidamente durante al menos 2 años?

a) Recomendación:

i) En pacientes con diagnóstico histológico de LIEBG (NIC 1) persistente, en consultas consecutivas durante al menos 2 años, se recomienda la observación, pero el tratamiento es aceptable (**Evidencia moderada, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La NIC 1 es la manifestación histológica de la infección por VPH. Puede estar asociada a infecciones por VPH de alto riesgo o de bajo riesgo y puede deberse a una infección persistente con un tipo o a infecciones secuenciales con diferentes tipos. El genotipo 16 es menos común en el NIC 1 que en el NIC 3 (16).

ii) El diagnóstico histológico de NIC 1 y el diagnóstico citológico de ASCUS positivo para VPH y LIEBG son biológicamente iguales y, por lo tanto, deben manejarse de manera similar. Las tasas de regresión son altas, especialmente en pacientes más jóvenes, y el diagnóstico posterior de NIC 2+ es poco común independientemente de si se encuentra NIC 1 en una muestra endocervical o en una biopsia de la zona de transformación (16, 19, 20).

iii) Los datos de KPNC mostraron un riesgo similar, relativamente bajo, a los 5 años de NIC 3+ de aproximadamente 2 % cuando se encontró NIC 1 o ninguna lesión en la colposcopia/biopsia después de citología con ASC-US positivo para VPH o LIEBG. En los datos del KPNC de pacientes con NIC 1 en la biopsia, en 2 visitas consecutivas, el seguimiento posterior demostró que el 52 % eran negativos para VPH, el 48 % eran

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO (NIC 1)*

positivos para VPH, y del grupo positivo para VPH, el 92 % tenía citología negativa, ASC-US o LIEBG (17). Un estudio de 126 mujeres sometidas a LEEP por diagnóstico de NIC 1 en consultas consecutivas durante 2 años, encontró que el 87 % tenía NIC 1 o no tenían enfermedad, mientras que el 13 % tenía LIEAG (NIC 2+) (21).

iv) Con base en estos datos y considerando los posibles daños del tratamiento, las recomendaciones actuales prefieren la observación continua de aquellas pacientes con diagnóstico histológico de NIC 1 persistentes en consultas consecutivas durante al menos 2 años. El tratamiento es una opción aceptable según la preferencia del paciente, después de una toma de decisiones compartida. Si se selecciona el tratamiento y se visualizan por completo toda la unión escamocolumnar y la totalidad de la lesión durante el examen colposcópico, se aceptan los tratamientos de escisión o ablación (17).

REFERENCIAS

1. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12(2):186-92. DOI:10.1097/00004347-199304000-00018
2. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(3):221-231. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000604.
3. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA.* 2023;330(6):547-558. DOI: 10.1001/jama.2023.13174.
4. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
5. Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, *et al.* Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):510-3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.018.
6. Bruno MT, Cassaro N, Bica F, Boemi S. Progression of CIN1/LSIL HPV Persistent of the Cervix: Actual Progression or CIN3 Coexistence. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2021;2021:6627531. DOI: 10.1155/2021/6627531.
7. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, *et al.* Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17354-6.
8. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5. DOI: 10.1001/jama.285.11.1500.
9. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, *et al.* Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S69-77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
10. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, *et al.* Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-143. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
11. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36-42. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854253.
12. Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1406-12. DOI: 10.1067/mob.2003.461.
13. Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, Schiffman M. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia

- grade 1 biopsy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1222-1229. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318237caf4.
14. Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, *et al.* Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer.* 2011;117(7):1438-45. DOI: 10.1002/cncr.25635.
 15. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wisner AL, *et al.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):90-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000528.
 16. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *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;17(5 Suppl 1):S1-S27. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.
 17. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al.* 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):427. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
 18. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):137-41. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182630c41.
 19. Petersen S, Belnap C, Larsen WI, Farley J. Grading of squamous dysplasia in endocervical curettage specimens: The case for conservative management of mild endocervical dysplasia. *J Reprod Med [Internet].* 2007 [consultado 18 de agosto de 2024];52(10):917-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977166/>
 20. Fukuchi E, Fetterman B, Poitras N, Kinney W, Lorey T, Littell RD. Risk of cervical precancer and cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 on endocervical curettage. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):255-60. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31826ca4d9.
 21. Leung SOA, Vitonis AF, Feldman S. Loop Electrosurgical Excision Procedure in Managing Persistent Low-Grade Abnormality or Human Papillomavirus Positivity. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(4):281-286. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000619.

CAPÍTULO 5

Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3)

Dres.  Ernesto Lara,  Luz Salazar,  Natalia Antón.

Las mujeres con biopsia que reporte lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 – NIC 3) tienen una elevada probabilidad de tener o desarrollar cáncer de cuello uterino (CCU). Clásicamente se ha considerado este diagnóstico como el umbral para indicar tratamiento de las lesiones premalignas del cuello uterino. En los últimos años, el mejor conocimiento de la historia natural de estas lesiones ha confirmado como verdadero precursor del CCU al NIC 3 ya que los casos de NIC 2 constituyen un grupo heterogéneo con riesgo variable de progresión y regresión (1).

Las tasas de regresión son más bajas y la progresión al cáncer es más común en las mujeres con NIC 3 que en aquellas con NIC 2 (2, 3). A pesar de la evidencia sobre las diferencias en el curso clínico de la NIC 2 y NIC 3, la clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud clasificó estas lesiones como una sola entidad: lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) (4).

El objetivo de la conducta clínica en este grupo de mujeres implica identificar los casos con riesgo de progresión, que requieren tratamiento inmediato como

opción prioritaria, y reconocer los casos excepcionales en los que es posible una regresión espontánea y en los que puede plantearse una conducta conservadora (1).

Este capítulo tiene como finalidad analizar el manejo de las LIEAG (NIC 2 – NIC 3) a través de la formulación de diversas preguntas.

1. ¿Cuál es la conducta recomendada ante resultados histológicos que reporten LIEAG (NIC 2 – NIC 3)?

a) Recomendación:

i) En todas las pacientes no embarazadas con diagnóstico histológico de LIEAG (NIC 3), se recomienda el tratamiento y la observación es inaceptable (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) Todas las pacientes no embarazadas con diagnóstico histológico de LIEAG (NIC 2) deben ser tratadas. La observación es aceptable en pacientes menores de 30 años, durante un máximo de 2 años, si cumplen con todas las siguientes condiciones: colposcopia adecuada y zona de transformación visible, lesión totalmente visible, no exista compromiso endocervical, aceptación de la paciente y

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: Lara E, Salazar L, Antón A. Resultados histológicos anormales: lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2 – NIC 3). En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1) 38-46. DOI 10.51288/0085S100

posibilidad de seguimiento (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

iii) En pacientes embarazadas con diagnóstico histológico de LIEAG (NIC 2 – NIC 3) no se recomienda el tratamiento. El seguimiento deberá realizarse en una unidad de colposcopia especializada, con citología y colposcopia cada 12 semanas. Posterior a la resolución obstétrica, reevaluar no antes de las 4 semanas, preferentemente entre las 6 – 8 semanas (**Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Globalmente las LIEAG (NIC 2-3) presentan un mayor riesgo de persistencia o progresión que de regresión (1) siendo considerada la NIC 3 un precursor inmediato de cáncer, mientras que la NIC 2 tiene una variable tasa de regresión (5).

ii) Dado que la NIC 3 se considera un precursor inmediato del cáncer, siempre se recomienda el tratamiento y la observación nunca es aceptable, excepto durante el embarazo (5). Se ha estimado que la tasa de regresión de NIC 3 es de alrededor del 32 % y la progresión a cáncer invasivo de hasta el 12 % (2).

iii) Las pacientes con NIC 3 que no reciben tratamiento presentan un riesgo de progresión a CCU del 50 % a largo plazo, en cambio, este riesgo en el grupo de mujeres correctamente tratadas es del 0,7 % (6). Por lo tanto, existe evidencia de que el tratamiento de dichas lesiones reduce la incidencia y mortalidad por CCU (7).

iv) En personas menores de 30 años con diagnóstico histológico de NIC 2, en las que las consideraciones de fertilidad superan el riesgo de enfermedad preinvasiva o invasiva, y en las que se puede hacer una distinción patológica fiable entre NIC 2 y NIC 3, se puede adoptar un enfoque conservador (8).

v) A diferencia de la NIC 3, que se considera un precursor directo del cáncer, la NIC 2 tiene una tasa de regresión variable. Una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios realizados entre 1973 y 2016 indicaron que, entre los casos de NIC 2 sin tratamiento, el 50 % experimentó regresión, el 32 % persistió y el 18 % progresó a neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión de mayor gravedad (NIC 3+). Cabe destacar que la mayor parte de la regresión se produjo en los primeros 12 meses, especialmente en mujeres menores de 30 años. Las tasas de regresión fueron más altas (60 %) en mujeres menores de 30 años (9).

vi) Un estudio reciente del KPNC de 2417 pacientes con NIC 2 seguidas durante una mediana de 48 meses con colposcopia y pruebas conjuntas a intervalos de 6 meses encontró resultados similares: el 50 % experimentó regresión a NIC 1 o menos, el 30 % recibió tratamiento por persistencia o progresión y el 20 % volvió a las pruebas de detección de rutina. Seis pacientes de la cohorte KPNC desarrollaron CCU, la mitad de los cuales tuvieron retrasos significativos en el seguimiento (10).

vii) Para pacientes jóvenes con un diagnóstico histológico de NIC 2 cuyas preocupaciones sobre los efectos del tratamiento en un futuro

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

embarazo superan sus preocupaciones sobre el cáncer, en las cuales se haya optado por la observación en lugar de tratamiento, la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP), recomienda que el control debe realizarse cada 6 meses durante 2 años, con colposcopia y citología en menores de 25 años y en mayores de 25 años con pruebas de VPH en lugar de citología. Si el NIC 2 permanece presente durante un período de 2 años, se recomienda el tratamiento (5).

viii) Por su parte la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) recomienda en los casos de LIEAG en los que se decida la observación sin tratamiento, realizar citología y colposcopia (eventual biopsia) cada 6 meses y prueba VPH anual (periodo máximo de seguimiento de 2 años). Según el resultado del seguimiento, si existe progresión en cualquier momento del seguimiento o persistencia histológica de LIEAG tras 2 años de seguimiento, debe indicarse tratamiento (1).

ix) En cuanto al embarazo, no se recomienda el tratamiento de la LIEAG (NIC 2 o NIC 3) durante la gestación. El embarazo representa una población especial en la que se deben considerar las opciones de manejo y tratamiento que ponderan el riesgo para el feto y la madre frente al riesgo de no detectar el cáncer. No se considera que la tasa de progresión al cáncer sea diferente en el embarazo. La hiperemia cervical y otros cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar la probabilidad de detección de lesiones preinvasoras y cáncer y se sabe que la experiencia del colposcopista, específicamente en la evaluación de la paciente embarazada, afecta la capacidad de distinguir visualmente los cánceres de los cambios relacionados con el embarazo, lo que aumenta

el riesgo de un diagnóstico de cáncer no detectado, por ello se prefiere la colposcopia realizada por un colposcopista experimentado durante el embarazo (5).

2. ¿Cuál es el tratamiento de elección de las LIEAG (NIC 2- NIC 3)?

a) Recomendación:

i) El tratamiento recomendado preferentemente es el tratamiento escisional, el tratamiento con ablación es aceptable en seleccionados casos **(Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte)**.

ii) La histerectomía no es recomendable como tratamiento inicial de LIEAG (NIC 2 NIC 3) **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)**.

iii) En caso de considerar tratamiento ablativo, es imprescindible que se cumplan todos los siguientes requisitos: 1) colposcopia adecuada y completa visualización de toda la zona de transformación, 2) no evidencia de afectación endocervical, 3) confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario), 4) resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia), 5) lesiones cuya extensión sea menor al 75 % de la superficie del exocérvix, 6) no tener antecedente de tratamiento previo por LIEAG **(Nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)**.

b) Justificación:

i) Los tratamientos escisionales son aquellos que extirpan la lesión obteniendo una pieza

quirúrgica para su posterior estudio histológico, estos pueden realizarse mediante escisión electroquirúrgica con asa (LEEP o LLETZ), aguja de diatermia (NETZ), conización con bisturí frío y biopsia cónica con láser. Mientras que los tratamientos ablativos, son aquellos que destruyen la lesión premaligna sin obtener una pieza para su estudio histológico, estos incluyen: crioterapia, ablación con láser y termoablación (1, 11)

ii) Un metaanálisis de ensayos aleatorios demostró una tasa de recurrencia de NIC del 26,6 % a los 12 meses después del tratamiento con LEEP en comparación con el 31 % para la crioterapia (12). Sin embargo, otro metaanálisis calculó que la tasa de recurrencia de NIC 2-3 fue del 5,3 % después de la crioterapia y LEEP y del 1,4 % después de la conización con bisturí frío. Observándose más eventos adversos con la conización con bisturí frío que con la LEEP, y más con la LEEP que con la crioterapia (13). Por su parte, una revisión Cochrane que comparó las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la NIC concluyó que ninguna técnica era claramente superior en términos de fracaso del tratamiento o morbilidad asociada (14).

iii) El tratamiento escisional elimina la totalidad de la lesión con la finalidad de que pueda ser evaluada histológicamente, casi siempre implica la exéresis de toda la zona de transformación, permitiendo como beneficios: confirmar el diagnóstico de la lesión, descartar lesión microinfiltrante o invasora y la necesidad de un tratamiento complementario, y comprobar el estado de los márgenes de la pieza quirúrgica, obteniendo así información del riesgo de recidiva y confirmando que la exéresis ha sido completa (1).

iv) Los tratamientos ablativos eliminan la lesión mediante destrucción completa incluyendo la totalidad de la zona de transformación hasta una profundidad mínima de 5-7 mm (15). Tienen como desventajas: imposibilidad de evaluar histológicamente toda la lesión lo que implica riesgo de destrucción inadvertida de áreas con microinvasión, no controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido por lo que puede aumentar el riesgo de persistencia de lesión (infratratamiento) y no conocer el estado de los márgenes (1). Por ello, la terapia ablativa es apropiada solo para pacientes seleccionadas con lesiones bien caracterizadas histológica y colposcópica, que cumplan con todos los siguientes criterios: colposcopia adecuada y visualización completa de la zona de transformación, no evidencia de afectación endocervical, lesiones que ocupen una extensión menor del 75 % de la superficie del exocérvix, resultados concordantes (citología, colposcopia, biopsia), no existir la sospecha de cáncer, no haber sido tratada anteriormente por lesión intraepitelial cervical (5).

v) La histerectomía no está indicada como tratamiento primario de la LIEAG (NIC 2-3) (5). Es un procedimiento con mayor morbilidad y mayor riesgo de sobretratamiento si no se aplican con rigor las indicaciones o infratratamiento en aquellos casos en los que existe un carcinoma oculto. Pudiera considerarse cuando no es posible realizar una conización con cualquier técnica por estenosis vaginal, distorsión anatómica importante o conizaciones previas (1).

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

3. ¿Cómo realizar el seguimiento posterior al tratamiento?

a) Recomendación:

i) El seguimiento posterior al tratamiento se recomienda cada 6 meses por 2 años con prueba de VPH (en caso de estar disponible) y citología acompañada de colposcopia (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

ii) El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos postratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor**).

b) Justificación:

i) El objetivo del seguimiento postratamiento de una lesión cervical es diagnosticar precozmente la persistencia o recurrencia de dicha lesión. Se designa persistencia de la lesión a las lesiones detectadas en el primer año de seguimiento postratamiento. Se denomina recurrencia de la lesión, a las lesiones detectadas tras el primer año de tratamiento (1).

ii) Las pacientes que han recibido tratamiento por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) siguen teniendo riesgo de persistencia y recurrencia de la lesión, por lo que requieren un seguimiento adecuado (16, 17). El tratamiento de una lesión preinvasora en el cuello uterino permite en un elevado porcentaje de casos eliminar la lesión y el VPH causante (18). La escisión de la lesión se asocia a negativización del VPH en el control a los 6-12 meses en aproximadamente el 70 % de las pacientes (19).

iii) Dos revisiones sistemáticas recientes han demostrado que la prueba de VPH con una prueba de citología conjunta es más sensible y específica que la prueba de VPH o la citología por sí solas para determinar el riesgo de LIEAG después del tratamiento (20, 21).

iv) Katki y cols. (22), en un estudio de más de 3000 personas tratadas por LIEAG o adenocarcinoma *in situ*, mostró que el riesgo de recurrencia a 5 años fue menor después de una prueba conjunta negativa (VPH más citología) con 2,4 %, en comparación con una prueba de VPH negativa con 3,7 % o solo citología negativa con 4,2 %.

v) El uso preferencial de las pruebas basadas en el VPH (prueba conjunta o pruebas de VPH) está respaldado por la evidencia de que estas pruebas de VPH posteriores al tratamiento son el predictor más preciso del resultado del tratamiento (23). Esta mayor sensibilidad de la prueba VPH respecto a la citología para diagnosticar persistencia y recurrencia de la lesión, ha condicionado su incorporación como test preferente en los protocolos de seguimiento postratamiento (24, 25).

vi) La habilidad de las pruebas basadas en el VPH para predecir LIEAG persistente o recurrente es del 91 %, con independencia del estado de los márgenes (26). Por otra parte, una prueba VPH negativa supone un riesgo extremadamente bajo de persistencia o recurrencia de lesión (valor predictivo negativo próximo al 100 %) (23) especialmente en mujeres vacunadas postratamiento (27).

vii) El riesgo aumentado de CCU en pacientes tratadas por LIEAG (NIC 2 - NIC3) se mantiene al menos durante 25 años y es

significativamente superior en mujeres mayores de 50 años (17, 28, 29). Por ello, el seguimiento a largo plazo, tras controles negativos postratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente.

4. ¿Se recomienda la vacuna contra el VPH en pacientes sometidas a tratamiento por LIEAG (NIC 2 - NIC 3)?

a) Recomendación:

i) Se sugiere administrar la vacuna contra el VPH en pacientes menores de 45 años que hayan sido sometidas a tratamiento por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) (**Nivel de evidencia alto, recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Las mujeres tratadas por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) tienen un mayor riesgo de CCU en comparación con la población general, incluso después de un tratamiento adecuado (17, 28 - 30). Dentro de los mecanismos que contribuyen a este mayor riesgo, la infección persistente por VPH después del tratamiento es claramente el factor de riesgo más importante y otro posible mecanismo es la adquisición de una nueva infección por VPH. (1, 31). Por otro lado, la tasa de enfermedad persistente o recurrente varía del 4 % al 18 %, dependiendo de factores que incluyen el estado del margen posquirúrgico, el estado del VPH y la técnica quirúrgica (23, 26, 32, 33).

ii) Aunque la vacuna contra el VPH no es terapéutica, vacunar a las personas tratadas por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) puede ser beneficioso

si la vacuna proporciona protección contra nuevas infecciones futuras con tipos de VPH a los que la persona no ha estado expuesta previamente (34). Además, la vacunación contra el VPH puede proporcionar protección cruzada contra otros tipos de VPH no cubiertos por la vacuna (35) y también puede estimular la respuesta inmune a la infección por VPH del mismo tipo, proporcionando así protección adicional contra la reinfección con el mismo tipo de VPH (36, 37).

iii) En los últimos años, diversos estudios han evidenciado que la vacunación contra el VPH en las mujeres tratadas por LIEAG (NIC 2 – NIC 3) reduce en un 64 % - 88 % el riesgo de lesiones persistentes y recurrentes durante el seguimiento en comparación con las mujeres tratadas no vacunadas (27, 38 - 43).

iv) Un reciente metaanálisis, tras la revisión sistemática de la literatura publicada, incluyó la evaluación de tres estudios prospectivos (27, 40, 44) tres estudios retrospectivos (41, 43, 45) y tres estudios *post hoc* de trabajos originales con diseño prospectivo (39, 46, 47) y un trabajo prospectivo en base a registros poblacionales de anatomía patológica (48) concluye que la vacunación de mujeres tratadas reduce significativamente el riesgo de recurrencia (RR: 0.41; IC 95%: 0,27-0,64) y que haría falta vacunar a 45,5 mujeres para prevenir una recurrencia de LIEAG (49).

REFERENCIAS

1. Torné A, Coordinador; Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Asociación Española de Patología Cervical

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

- y Colposcopia; 2022 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
2. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12(2):186-92. DOI:10.1097/00004347-199304000-00018
 3. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8. DOI: 10.1093/jnci/91.3.252.
 4. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekkel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279.
 5. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al*. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(4):427. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000563.
 6. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, *et al*. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
 7. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, *et al*. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):516–23. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.07.008.
 8. Willows K, Selk A, Auclair MH, Jim B, Jumah N, Nation J, *et al*. 2023 Canadian Colposcopy Guideline: A Risk-Based Approach to Management and Surveillance of Cervical Dysplasia. *Curr Oncol*. 2023;30(6):5738-5768. DOI: 10.3390/curroncol30060431.
 9. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, *et al*. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499. DOI: 10.1136/bmj.k499.
 10. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al*. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21-39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:165–70. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0293.
 11. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Ginebra: World Health Organization [Internet]. 2019 [consultado 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>.
 12. D’Alessandro P, Arduino B, BorgoM, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, *et al*. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018;7:145–51. DOI: 10.4103/GMIT.GMIT_56_18.
 13. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, *et al*. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2016;132:266–71. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026.
 14. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12);CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.
 15. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138(Suppl 1):20–5. DOI: 10.1002/ijgo.12191.
 16. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, *et al*. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):132–43. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
 17. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: Population based cohort study. *Br Med J*. 2007;335(7629):1077–80. DOI: 10.1136/bmj.39363.471806.BE.
 18. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, Van Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, *et al*. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 2001;84(6):796–801. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1689.

19. Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Del Pino M, Nonell R, *et al.* Intraoperative postconisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(4):392–9. DOI: 10.1111/1471-0528.12072.
20. Costa-Fagbemi M, Yakubu M, Meggetto O, Moffatt J, Walker MJ, Koné AP, *et al.* Risk of Cervical Dysplasia after Colposcopy Care and Risk-Informed Return to Population-Based Screening: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 42:607–624. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.05.017.
21. Clarke MA, Unger ER, Zuna R, Nelson E, Darragh TM, Cremer M, *et al.* A Systematic Review of Tests for Postcolposcopy and Posttreatment Surveillance. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24,148–156. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000526.
22. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Five-Year Risk of Recurrence after Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):78–84. DOI: 10.1097/lgt.0b013e31828543c5.
23. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, *et al.* Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;20:30 Suppl5:F88-99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095. Erratum in: *Vaccine.* 2013;31(52):6266.
24. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3 Suppl 1): S7–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.033.
25. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, *et al.* Pre- and post-conization highrisk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):631–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.04.016.
26. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, *et al.* Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18:1665–79. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30700-3.
27. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, *et al.* HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines.* 2020;8(2):245. DOI: 10.3390/vaccines8020245.
28. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the british columbia cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):721–8. DOI: 10.1093/jnci/djp089.
29. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Retrospective cohort study. *Br Med J.* 2005;331(7526):1183–5. DOI: 10.1136/bmj.38663.459039.7C.
30. Soutter WP, Butler JSB, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(5):511–4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00915.x.
31. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(3):169–80. DOI: 10.1002/cncy.22103.
32. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, *et al.* Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12:441–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.
33. Bogani G, Lalli L, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, *et al.* Development of a nomogram predicting the risk of persistence/recurrence of cervical dysplasia. *Vaccines* 2022;10:579. DOI: 10.3390/vaccines10040579.
34. Sharpless KE, Marcus JZ, Kuroki LM, Wisner AL, Flowers L. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27(1):93-96. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000703.
35. De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol.* 2013;130:642–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033.
36. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez - Avila M, Wheeler CM *et al.* Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin.* 2009;5:696–704. DOI: 10.4161/hv.5.10.9515.

*RESULTADOS HISTOLÓGICOS ANORMALES:
LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO (NIC 2 – NIC 3)*

37. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, Carter JJ, Wipf GC, Hoyos M, *et al.* A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects. *EBioMedicine* 2016;10:55–64. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.042.
38. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Niemenen P, Redman CW, *et al.* Human papillomavirus vaccination: The ESGO–EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer*. 2019;116:21–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.032.
39. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, *et al.* Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2812–26. DOI: 10.1002/ijc.30391.
40. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, *et al.* SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229–34. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033.
41. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):264–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.050.
42. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, *et al.* Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):110–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.253.
43. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, *et al.* Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: A single institution's experience. *Vaccines*. 2020;8(1):45. DOI: 10.3390/vaccines8010045.
44. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, *et al.* Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1205–10. DOI: 10.1007/s00404-018-4926-y.
45. Ortega-Quiñonero P, Remezal-Solano M, Carazo-Díaz MC, Prieto-Merino D, Urbano-Reyes MI, García de Guadiana RL, *et al.* Impact of the human papillomavirus vaccination on patients who underwent conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2019;40(3):402–7. DOI: 10.12892/ejgo4628.2019.
46. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):212.e1-212.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.021.
47. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, *et al.* Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344(7851):e1401. DOI: 10.1136/bmj.e1401.
48. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer*. 2020;147(3):641–7. DOI: 10.1002/ijc.32752.
49. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.055.

CAPÍTULO 6

Manejo de lesiones intraepiteliales cervicales. Poblaciones especiales

Dres.  Mireya González Blanco,  Norma Ozal,  Carel Martos,  Alejandro Llovera.

INTRODUCCIÓN

En 2019, la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), publicó la cuarta guía de consenso para el tratamiento de las anomalías de detección del cáncer de cuello uterino (1) que actualiza y reemplaza todas las pautas anteriores. La diferencia clave entre las pautas de 2019 y las versiones anteriores es el cambio de los algoritmos basados principalmente en los resultados de las pruebas, por pautas principalmente basadas en el riesgo.

Ahora bien, las pautas generales basadas en el riesgo son básicas en el manejo de la enfermedad, y aplicables, en general, a todas las pacientes, sin embargo, la conducta a seguir en poblaciones especiales tiene algunas variantes que es preciso tener en cuenta. De ahí que se dedique este capítulo de la guía a evaluar las particularidades del manejo en ciertas poblaciones especiales.

¿Cuáles son las poblaciones especiales?

En las pautas de consenso para el manejo basado en el riesgo de la ASCCP de 2019 (1), se establece que las

mismas se aplican al individuo de riesgo promedio con un cuello uterino intacto y se basan principalmente en datos de detección y manejo de pacientes de 25 a 65 años. Sin embargo, varias poblaciones requieren consideraciones especiales de manejo, separando a las pacientes menores de 25 años, las embarazadas, las inmunodeprimidas, aquellas pacientes que fueron sometidas a histerectomía y las mayores de 65 años.

Mujeres menores de 25 años

Las mujeres menores de 21 años no deben ser examinadas para cribado, independientemente de la edad de iniciación sexual u otros factores de riesgo. Entre 21 y 25 años, se recomienda hacer el despistaje con citología.

La técnica y las imágenes de cambios colposcópicos en este grupo de edad son las mismas que para las mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, se debe tener presente que la metaplasia escamosa que se observa en este grupo de edad, particularmente en adolescentes, cuando se asocia con la infección activa por virus de papiloma humano (VPH), puede imitar la apariencia colposcópica de la enfermedad de alto grado (2).

Se consideran citologías de bajo grado, aquellas cuyos resultados sean: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIE-BG). Se

Correo de correspondencia: ernestolarav@gmail.com
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

Forma de citar este artículo: González Blanco M, Ozal N, Martos C, Llovera A. Manejo de lesiones intraepiteliales cervicales. Poblaciones especiales. En: Lara Velásquez E, González Blanco M, editores. Guía Venezolana para el manejo de lesiones intraepiteliales cervicales 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(sup 1):47-59. DOI 10.51288/0085S100

consideran citologías de alto grado, aquellas cuyos resultados sean: atipias de células escamosas que no permitan descartar una lesión de alto grado (ASC-H), lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG), atipia de células glandulares (ACG) y adenocarcinoma *in situ* (AIS).

En caso de que se haya realizado una citología y esta haya resultado anormal, las recomendaciones son las siguientes:

1. ¿Cuál es la forma de evaluar una paciente menor de 25 años con lesión intraepitelial de bajo grado?

a) Recomendación:

i) Control citológico al año, por dos años. Colposcopia y biopsia de cualquier lesión sospechosa, si la citología de bajo grado persiste en la visita de seguimiento a los dos años (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

ii) A pesar de no estar recomendado realizar prueba de VPH en menores de 25 años, en caso de que se haya realizado en pacientes con una citología con ASC-US y los resultados sean negativos, se recomienda repetir la citología en 3 años (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

iii) Después de 2 resultados consecutivos negativos en la citología, se recomienda volver a la rutina de detección basada en la edad (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) El cáncer de cuello uterino es raro en adolescentes y mujeres jóvenes. La incidencia de infección por VPH es común y las lesiones a menudo regresan. La evaluación innecesaria y, el tratamiento de lesiones cervicales preinvasivas, que tienen una alta probabilidad de regresión espontánea, es excesivo, y se asocia a un aumento del riesgo de problemas reproductivos. Se debe desalentar la realización de colposcopia para anomalías citológicas menores en adolescentes y mujeres jóvenes, ya que identifica un número considerable de lesiones cervicales que tienen una importancia oncogénica mínima a largo plazo y pueden resultar potencialmente perjudiciales al provocar un tratamiento innecesario (1, 3 - 6).

ii) La observación está indicada para los resultados de citología de bajo grado (ASC-US, LIE-BG), porque probablemente representen infecciones por VPH no 16/18, con una alta probabilidad de regresión y un bajo riesgo de progresión rápida a cáncer (7).

2. ¿Cuál es la forma de evaluar una paciente menor de 25 años con lesión intraepitelial de alto grado?

a) Recomendación:

i) Colposcopia y biopsia de cualquier lesión sospechosa si se encuentra una citología de alto grado en cualquier momento (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Aunque la prevalencia general de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 3+ es menor en este grupo de edad, los resultados citológicos de ASC-H se asocian con mayores riesgos de NIC 3+ que ASC-US, incluso en pacientes menores de 25 años. Por lo tanto, en estos casos, se justifica la colposcopia para evaluar el cuello uterino para NIC 3+ (1, 4).

3. ¿Cuál es el manejo y seguimiento adecuado en una paciente menor de 25 años con una lesión intraepitelial?

a) Recomendación:

i) Si se trata de un resultado citológico con LIE de bajo grado, solo se recomienda seguimiento, según se estableció en la pregunta 1 (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

ii) En casos de pacientes con citología de alto grado y colposcopia y biopsia con resultados histológicos menores que NIC 2 (es decir, LIE-BG histológico o menos):

(1) Si la unión escamocolumnar y el límite más alto de la lesión es completamente visible, observación con citología y colposcopia anual por dos años.

(2) Si la citología de control es ASC-US o más, repetir la colposcopia.

(3) Si la citología de alto grado persiste por dos años, hacer un procedimiento escisional diagnóstico.

(4) Si la unión escamocolumnar o el límite más alto de la lesión no es completamente visible, hacer un procedimiento escisional diagnóstico (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

iii) En casos de pacientes con citología de alto grado y colposcopia y biopsia con resultados histológicos de alto grado.

(1) Observación, si resulta NIC 2 y la unión escamocolumnar y el límite más alto de la lesión es completamente visible, aunque el tratamiento es aceptable. La observación incluye colposcopia y citología cada 6 meses (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

(2) Tratamiento, si la biopsia resulta NIC 3, o cuando la unión escamocolumnar o el límite más alto de la lesión no sea completamente visible. El procedimiento escisional es el tratamiento recomendado (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

(3) Si en el seguimiento, la citología es menor de ASC-H y la histología menor a NIC 2, los controles se harán anuales (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

(4) Si la citología de alto grado o el diagnóstico histológico de NIC 2 o más persiste por dos años, hacer tratamiento con procedimiento escisional (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Se recomienda la observación y no se recomiendan los procedimientos diagnósticos

de escisión para pacientes menores de 25 años con una citología previa de ASC-H o LIE-AG y una colposcopia con biopsia de NIC 1 o menos, siempre y cuando se visualicen completamente la unión escamocilíndrica y el límite superior de todas las lesiones, la muestra endocervical sea menor que NIC 2 y la revisión de la histología/citología no cambie el diagnóstico (7-9).

ii) Las pacientes con un diagnóstico de LIE-BG histológica (NIC 1) después de la citología con LIE-AG y/o ASC-H, tienen riesgos de NIC 3+ a 1 año de 3,9 % y 1,4 %, respectivamente, pero es una situación poco frecuente. Se recomienda la colposcopia en estas pacientes (1).

iii) Las pacientes jóvenes tienen tasas más altas de regresión para LIE-AG histológico (particularmente NIC 2) y riesgos más bajos de progresión a cáncer invasivo (7-9). Por lo tanto, las estrategias de manejo menos intensivas son apropiadas para esta población. La excepción es la NIC 3, que se considera un precursor directo del cáncer de cuello uterino y debe tratarse a cualquier edad (1).

iv) Los médicos deben actualizar la conducta y utilizar las estimaciones de riesgo cuando los pacientes alcanzan la edad de 25 años. La estimación precisa del riesgo para este grupo de edad es muy difícil porque la vacunación está cambiando rápidamente el riesgo de NIC 3+ a nivel poblacional (1).

v) El riesgo de una paciente de tener o desarrollar NIC 3+ se calcula en función de los resultados actuales y anteriores, así como de los antecedentes de tratamiento previo antes del cáncer (1).

vi) El tratamiento inmediato, sin confirmación histológica, no está justificado en menores de 25 años debido a la alta tasa de resolución de NIC 2+ y los posibles daños consecuencia del tratamiento (1).

Manejo de las lesiones intraepiteliales cervicales durante el embarazo

La infección por VPH es extremadamente común en mujeres jóvenes después del inicio de su actividad sexual, es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial y por lo tanto no es de extrañar que esté presente durante el embarazo, bien como un antecedente o diagnosticado durante el curso de la gestación (10, 11). La mayoría de las embarazadas son diagnosticadas en la primera consulta de control prenatal. La sensibilidad y especificidad de la citología es similar dentro y fuera del embarazo, siendo además un procedimiento seguro en esta etapa. En embarazadas, la prevalencia de hallazgos anormales en la citología cervical es de alrededor del 2 % al 7 %, que es casi la misma que la de la población no embarazada (12). Por otra parte, se debe tener en cuenta los cambios fisiológicos en la citología de la embarazada (como hiperplasia del epitelio glandular, células deciduales y reacción de Arias Stella) que pueden ocasionar errores en su interpretación, por lo que es importante, al momento de llenar la hoja de solicitud de la citología de cuello uterino, informar que la paciente está embarazada. La colposcopia es una herramienta esencial para evaluar la displasia cervical durante el embarazo. La ASCCP recomienda la colposcopia durante el embarazo y el posparto en pacientes con un riesgo inmediato de NIC de alto grado de más del 4 % (1, 10). Las indicaciones para realizar la colposcopia son las mismas en la no embarazada y en la embarazada y van desde resultados anormales en la citología hasta seguimiento. También es un procedimiento seguro, aunque en algunos casos puede ser desafiante en comparación con el

realizado a las no embarazadas, ya que las variaciones hormonales inducidas por la gestación dan como resultado hiperemia epitelial cervical, agrandamiento de la glándulas endocervicales, sobreproducción de moco, sangrado por contacto y prolapso de las paredes vaginales, por lo que debe ser realizada por un colposcopista experto con amplio conocimiento de los cambios que ocurren durante el embarazo (13).

1. ¿Cuál es la forma de evaluar una paciente embarazada con lesión intraepitelial de bajo grado?

a) Recomendación:

i) Las pacientes con citologías que reporten lesiones de bajo grado tienen indicación de colposcopia (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

ii) Las pacientes embarazadas con lesiones de bajo grado comprobado por biopsia con resultados de citología y colposcopia compatibles con la biopsia, requieren solo una colposcopia preparto y las reevaluaciones y el tratamiento posparto (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

iii) En pacientes sin antecedentes, VPH negativas, se permite aplazar la colposcopia hasta el posparto (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

Las probabilidades de que estas pacientes desarrollen cáncer invasivo son escasas por lo que numerosos estudios citológicos y colposcópicos con o sin biopsia son

innecesarios (11). Además, un alto porcentaje (alrededor del 86 %) de las lesiones de bajo grado diagnosticadas durante el embarazo retrocederán en el posparto (14).

2. ¿Cuál es la forma de evaluar una paciente embarazada con lesión intraepitelial de alto grado?

a) Recomendación:

i) Las pacientes con citologías del alto grado tienen indicación de colposcopia (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

ii) Solo estarían indicadas las biopsias en sacabocados dirigidas por colposcopia en aquellos casos donde la imagen colposcópica sea sugestiva de lesión de alto grado o lesión invasora, preferiblemente finalizando el primer trimestre (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

iii) El legrado endocervical, la biopsia endometrial y el tratamiento sin biopsia son inaceptables durante el embarazo (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

iv) Si se diagnostica lesión de alto grado NIC 2 o NIC 3 se prefiere la evaluación con citología y colposcopia cada 12 semanas (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

v) Se recomienda repetir la biopsia durante el seguimiento solo si se sospecha cáncer invasor (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

El embarazo no parece alterar el riesgo ni la tasa de progresión de lesiones preinvasoras de cuello uterino a cáncer, y las biopsias dirigidas por colposcopia en pacientes embarazadas parecen ser seguras, aunque hay mayor riesgo de sangrado que en la no embarazada. El riesgo de complicaciones durante el embarazo y aborto prohíbe la realización de biopsias endocervicales y endometriales (1, 11).

3. **¿Cuál es el manejo y seguimiento adecuado en una paciente embarazada con una lesión intraepitelial?**

a) Recomendación:

i) Manejo conservador. Ello implica en pacientes con diagnóstico histológico de LIE-AG (NIC 2 – NIC 3) evaluación cada 12 semanas realizando citología de cuello uterino y colposcopia. No se recomienda el tratamiento de lesiones de alto grado (NIC 2 o NIC 3) durante el embarazo (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

ii) Vigilancia de las lesiones colposcópicas (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

iii) La evaluación en el posparto no debe hacerse antes de las 4 semanas, de preferencia entre las 6 y 8 semanas posteriores a la resolución obstétrica (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

iv) En pacientes diagnosticadas con LIE-AG histológico (NIC 2 o NIC 3) durante el embarazo, si se detecta una lesión en

la colposcopia posparto, es aceptable un procedimiento de tratamiento escisional o una evaluación diagnóstica completa (citología cervical, genotipificación para VPH y biopsia). En ausencia de lesión en la colposcopia, se recomienda la evaluación diagnóstica completa. No se recomienda el tratamiento expedito (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

v) Con relación a la vía del parto, no se muestran diferencias considerables entre las pacientes que se enfrentaron a un parto vaginal y las que se sometieron a una cesárea (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

vi) La realización de una conización cervical durante el embarazo es excepcional y solo debe reservarse para los casos donde se sospeche cáncer microinvasor (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Muchos estudios indican que la tasa de progresión de las lesiones intraepiteliales cervicales es muy lenta durante el transcurso del embarazo; muchos también informan la regresión posparto de estas lesiones. Por lo tanto, en la mayoría de estas pacientes, el tratamiento puede implementarse de manera segura en el período posparto, mientras que solo se las mantiene bajo observación en el período prenatal. Sin embargo, las pacientes con lesiones de alto grado tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer invasivo y, por lo tanto, requieren un seguimiento cuidadoso. Existe una controversia sobre el papel del modo de parto en la determinación del destino de la neoplasia cervical. Si bien

algunos estudios respaldaron los partos vaginales en lugar de las cesáreas, otros no encontraron ninguna diferencia entre los dos en la definición del resultado de las lesiones preinvasoras (11, 15 - 17).

ii) Los datos sobre el embarazo son limitados y la toma de decisiones debe ser compartida. Tener en cuenta tanto a la paciente embarazada como al feto es fundamental (1).

Mujeres mayores de 65 años

La menopausia es un evento biológico normal, la define la pérdida permanente de la función ovárica por depleción de la reserva ovárica (18). Puede ser natural o inducida (radioterapia, quimioterapia, cirugía) (19). En Venezuela, se ha calculado en $48,7 \pm 4,6$ años para el cese espontáneo de la menstruación (20). La posmenopausia es el período que sigue a la última menstruación (21). Durante esta etapa, se describen cambios en el epitelio cervicovaginal por el déficit estrogénico, por lo que la unión escamocolumnar se encuentra muy a menudo en el endocérnix, con mayor prevalencia de zona de transformación tipo 3, el epitelio cervicovaginal es más delgado y puede presentarse estenosis cervical (2, 6). Todos estos cambios pueden dificultar la evaluación y resultar en falsos positivos por lo que estas pacientes deben ser manejadas de manera especial, de allí el apartado de este capítulo. Estos cambios son progresivos y más importantes en mujeres mayores de 65 años; adicionalmente, en esta población no se realiza cribado a menos que tengan antecedentes de NIC 2 o lesión de mayor gravedad (NIC 2+) en los últimos 25 años, de ahí que se consideren una población especial.

1. ¿Cuál es la forma de evaluar una paciente mayor de 65 años ante el hallazgo citológico de lesión intraepitelial de bajo grado?

a) Recomendación:

i) Prueba de VPH.

(1) VPH negativo: realizar cribado rutinario (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

(2) VPH positivo: realizar colposcopia. Hacer biopsia dirigida en caso de identificar lesión. En pacientes con zona de transformación tipo 3, realizar adicionalmente estudio endocervical. En los casos que no se identifique lesión realizar vaginoscopia (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

ii) Colposcopia en caso de no contar con la prueba de VPH (**Evidencia alta. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La atrofia y el déficit estrogénico en mujeres menopáusicas puede comportar alteraciones citológicas que se interpreten como LIE-BG. En estos casos, la prueba de VPH permite identificar a las mujeres con riesgo de lesión que requieren una colposcopia y evitar en un porcentaje significativo de casos de exploraciones innecesarias (4).

ii) La colposcopia es una opción aceptable en el estudio de estas mujeres, pero presenta muchas limitaciones inherentes a los cambios fisiológicos de cérvix condicionados por el déficit estrogénico (mayor frecuencia de zona de transformación no visible, prueba de acético o lugol escasamente valorables, lesión en el canal endocervical) que condiciona una menor sensibilidad de la prueba (22). Sin embargo, se puede considerar el uso de estrógeno vaginal

durante un tiempo limitado (3 semanas) para obtener una mejor evaluación (23).

2. ¿Cuál es el manejo adecuado de una paciente mayor de 65 años con hallazgo histológico de lesión intraepitelial de bajo grado?

a) Recomendación:

i) Tratamiento conservador: Seguimiento, sin tratamiento (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Se recomienda en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico histológico de LIE-BG y colposcopia adecuada, con zona de transformación tipo 1, el seguimiento sin tratamiento como la opción preferida. Así mismo, se recomienda realizar legrado endocervical en pacientes con colposcopia que muestre una zona de transformación tipo 2 o 3. Aquellas pacientes con legrado endocervical positivo para LIE-BG en quienes se visualicen los límites de la lesión, son susceptibles de terapia conservadora ya que el bajo riesgo de progresión y la elevada tasa de regresión justifican la abstención terapéutica y el seguimiento de estas mujeres (24, 25)

3. ¿Cuál debe ser el seguimiento de una paciente mayor de 65 años con hallazgo histológico de lesión intraepitelial de bajo grado?

a) Recomendación:

i) Con prueba de VPH negativo: control de citología y prueba de VPH anual durante dos años. En caso de persistencia o resultado mayor a bajo grado, hacer colposcopia y

estudio endocervical (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

ii) Con prueba de VPH positivo: control con citología, colposcopia y biopsia dirigida, en caso de haber lesiones (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

iii) En caso de no contar con prueba de VPH, se recomienda realizar citología y colposcopia durante dos años (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Las mujeres mayores de 65 años que presentan nuevas infecciones por VPH, en un elevado porcentaje de casos también aclaran la infección (22). Además, la reducción del tamaño de la unión escamocolumnar en el cuello uterino de mujeres mayores 65 años y su localización en el canal endocervical se traduce en una menor susceptibilidad frente a la infección por VPH. Por tanto, la detección de nuevas lesiones NIC 2 o más, y su impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer cervical es mínimo (5).

ii) El riesgo de persistencia/recurrencia de lesiones descrito en pacientes tratadas por LIE/NIC, obliga a realizar un seguimiento estrecho durante un período de tiempo aproximado de dos años tras el tratamiento. Tras este período, si todos los resultados son negativos se puede remitir a la paciente para continuar con el programa de control rutinario. El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos postratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente.

4. **¿Cuál es la forma de evaluar una paciente mayor a 65 años ante el hallazgo citológico de lesión intraepitelial de alto grado?**

a) Recomendación:

i) Colposcopia y biopsia de cualquier lesión sospechosa (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La opción preferente ante estos casos es la colposcopia, ya que el riesgo de cáncer de cuello uterino es mayor al 4 % independientemente del resultado de la prueba de VPH. El riesgo acumulado en mujeres con hallazgo citológico de LIE de alto grado es del 75 % para NIC 2, 50 % para NIC 3 y 6 % para cáncer de cuello uterino a los 5 años (1).

ii) Si no se evidencia lesión o la zona de transformación es tipo 3, realizar vaginoscopia y estudio endocervical (4, 24)

5. **¿Cuál es el manejo adecuado de una paciente mayor de 65 años con hallazgo histológico de lesión intraepitelial de alto grado?**

a) Recomendación:

i) Ante el diagnóstico histológico de LIE-AG realizar tratamiento escisional (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La razón por la cual el tratamiento escisional es la opción preferente es porque las LIE de

alto grado (NIC 2/NIC 3) en esta población pueden presentar un riesgo de progresión a cáncer de cuello uterino en un 50 % (26). El tratamiento reduce la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino (24).

ii) El tratamiento escisional tiene el beneficio de proporcionar una muestra histológica que puede revelar un grado más alto de anomalía escamosa o glandular, además de proporcionar información sobre el estado de los márgenes. (1)

6. **¿Cuál debe ser el seguimiento de una paciente mayor de 65 años con hallazgo histológico de lesión intraepitelial de alto grado?**

a) Recomendación:

i) Se recomienda el seguimiento posterior al tratamiento cada 6 meses por 2 años con pruebas de VPH (en caso de estar disponible) y citología acompañada de colposcopia (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

ii) El seguimiento a largo plazo, tras controles negativos postratamiento, deberá continuar de acuerdo con el programa de cribado al menos durante 25 años con independencia de la edad de la paciente (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La evidencia demuestra que el riesgo de NIC 3 a 5 años disminuye a medida que la prueba de VPH es negativa siendo para el último control negativo un 0,15 % (1). Las mujeres con antecedente de NIC 2 o más, tratado o con

resolución espontánea en los últimos 20 años, siguen teniendo un riesgo de sufrir un cáncer de cuello uterino entre 5 y 10 veces mayor que la población general (28). Por esta razón, se recomienda el seguimiento más frecuente en los primeros años postratamiento y posteriormente seguir con el cribado citológico cada 3 años o con prueba de VPH o prueba conjunta cada 5 años por 25 años, independientemente de que la mujer haya cumplido los 65 años (1, 5).

Inmnodeprimidas

Las pacientes con inmunodepresión por infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son altamente susceptibles a la infección persistente por VPH y poseen mayor riesgo de desarrollar lesiones premalignas o cáncer de cuello uterino. Según la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (24), la prevalencia de infección por VPH entre las mujeres inmunodeprimidas es muy alta (con frecuencia superior al 30 %) y una elevada proporción presenta alteraciones citológicas. Los fármacos retrovirales tienen un impacto beneficioso en las pacientes VIH positivo al reducir la evolución del VPH a estados de lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino.

Las mujeres con trasplante de órganos, trasplantes de células madres hematopoyéticas, enfermedades inflamatorias intestinales en tratamiento con inmunosupresores, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, son poblaciones que presentan un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino comparado con la población general (29). Las directrices de cribado de cáncer de cuello uterino para las personas que viven con el VIH han sido respaldadas por un número cada vez mayor de publicaciones, incluidos estudios prospectivos, pero la literatura para otras

poblaciones inmunodeprimidas sigue siendo limitada. Se sabe que estas otras condiciones que suprimen la inmunidad mediada por células también se han asociado con cánceres inducidos viralmente, incluido el cáncer de cuello uterino, por lo tanto, las recomendaciones de detección de cáncer de cuello uterino y manejo de resultados anormales para individuos inmunocomprometidos sin VIH utilizan las pautas desarrolladas para personas que viven con VIH (1).

1. ¿Cuál es la forma de evaluar a una paciente inmunocomprometida con citología que reporte lesión intraepitelial de bajo grado?

a) Recomendación:

i) Remitir a colposcopia independientemente de la edad (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) Las pacientes inmunodeprimidas con citología LIE-BG presentan un mayor riesgo de LIE-AG/NIC 3+ que la población general. Las pacientes inmunodeprimidas constituyen una población heterogénea y no existen datos específicos para estimar el riesgo específico en los diferentes subgrupos. El subgrupo mejor estudiado son las mujeres con infección VIH en el que se ha constatado un mayor riesgo de LIE-AG/ NIC 2+, especialmente entre los casos con CD4 < 200 (24).

2. ¿Cuál es la forma de evaluar a una paciente inmunocomprometida con citología que reporte lesión intraepitelial de alto grado?

*MANEJO DE LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES.
POBLACIONES ESPECIALES*

a) Recomendación:

i) Colposcopia inmediata y biopsia de cualquier lesión sospechosa (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i) La conducta clínica basada en el riesgo de LIE-AG/ NIC2+3, se fundamenta en el mayor riesgo de estas pacientes de presentar atipias celulares, que otras poblaciones sin inmunodepresión con infección persistente por VPH.

3. ¿Cuál es el manejo y seguimiento adecuado en una paciente inmunocomprometida con diagnóstico histológico de lesión intraepitelial?

a) Recomendación:

i) Tratamiento, que dependerá de los resultados histológicos y de la correlación con los estudios previos (citología y colposcopia) (**Evidencia moderada. Recomendación fuerte**).

b) Justificación:

i. Las infecciones persistentes por VPH en mujeres inmunodeprimidas pueden conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias intraepiteliales cervicales y eventualmente cáncer de cuello uterino (30).

ii. En las pacientes inmunodeprimidas, la resolución espontánea de las lesiones por infecciones por VPH, generalmente no se observa y es más común que desarrollen manifestaciones más graves (31, 32).

iii. En las mujeres que se han sometido a un trasplante renal, se observa un riesgo 5 veces mayor de desarrollar verrugas genitales en comparación con la población de control. Dentro del primer año de un trasplante renal la frecuencia de infección por VPH de alto riesgo aumentó del 24 % al 36 % durante un período de 6 meses. En el trasplante de células madres hematopoyéticas, el desarrollo de verrugas en cuello uterino, vagina y vulva, causadas por VPH, supone un mayor riesgo de cáncer relativo con estas localizaciones (31).

REFERENCIAS

1. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, *et al.*; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):427.
2. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(5):653-65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.05.008.
3. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(4):201-222. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181585870. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Jul;12(3):255.
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, *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;17(5 Suppl 1):S1-S27. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318287d329. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):367.
5. Soslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, *et al.*; ACS-ASCCP-ASCP

- Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147-172. DOI: 10.3322/caac.21139.
6. Loopik DL, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG, Siebers AG, Bentley J. Justifying conservative management of CIN2 in women younger than 25 years - A population-based study. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):82-86. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.038.
 7. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, *et al.* Clinical Outcomes after Conservative Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) in Women Ages 21-39 Years. *Cancer Prev Res (Phila).* 2018;11(3):165-170. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0293.
 8. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RL, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(3):213-7. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000215.
 9. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, Hanley G, Miller D, Sadownik LA. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(3):212-218. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000399.
 10. González Blanco M. Lesiones intraepiteliales de cuello uterino asociadas al embarazo. *Gac Méd Caracas.* 2021; 129(Supl 4):S697-S706. DOI: 10.47307/GMC.2021.129.s4.5.
 11. Dasgupta S. The fate of cervical dysplastic lesions during pregnancy and the impact of the delivery mode: A review. *Cureus.* 2023; 15(7): e42100. DOI: 10.7759/cureus.42100.
 12. Bracic T, Reich O, Taumberger N, Tamussino K, Trutnovsky G. Does mode of delivery impact the course of cervical dysplasia in pregnancy? A review of 219 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;274:13-18. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.05.002.
 13. Stuebs FA, Mergel F, Koch MC, Dietl AK, Schulmeyer CE, Adler W, *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia grade 3: development during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2023; 307(5):1567-1572. DOI: 10.1007/s00404-022-06815-7.
 14. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, *et al.* Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(2): 113.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.04.016.
 15. Cubo-Abert M, Centeno-Mediavilla C, Franco-Zabala P, Merced-Vázquez C, Castellví J, García A, *et al.* Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16(1): 34-8. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31822e83cf.
 16. Selleret L, Mathevet P. [Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008; 37 Suppl 1:S131-8. French. DOI: 10.1016/j.jgyn.2007.11.018.
 17. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural History of Squamous Intraepithelial Lesions in Pregnancy and Mode of Delivery. *Anticancer Res.* 2018; 38(4): 2439-2442. DOI: 10.21873/anticancer.12496.
 18. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric.* 2014;17(5):564-79. DOI: 10.3109/13697137.2014.929651.
 19. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
 20. Fernández M, Molina R, Muñoz L, Lilue M. Atención de la mujer. En *Consenso Venezolano de Menopausia: actualización 2008.* Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R, editoras. Caracas: Editorial Ateproca; 2008.
 21. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, *et al.* Age at menopause in Latin America. *Menopause.* 2006;13(4):706-12. DOI: 10.1097/01.gme.0000227338.73738.2d.
 22. Torné A, del Pino M, Andía D, Castro M, de la Fuente J, Hernández J, *et al.* AEPCC-Guía: Colposcopia. Estándares de Calidad [Internet]. Valencia (España): Publicaciones AEPCC; 2018 [consultado 5 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf
 23. Mayeux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas.* New Edition. ASCCP. 3rd ed. Rockville, MD: ASCCP; 2011.
 24. Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, *et al.* AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Valencia (España): Publicaciones AEPCC; 2022 [consultado 5 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/05/>

*MANEJO DE LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES.
POBLACIONES ESPECIALES*

- AEPCC-Guia_Prevenccion-cancer-cervix_2022_v05.pdf
25. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, Wilkinson EJ; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):295-304. DOI: 10.1067/mob.2003.633.
 26. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, *et al.* Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
 27. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, *et al.* Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k499. DOI: 10.1136/bmj.k499.
 28. Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG.* 2006;113(5):511-4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00915.x.
 29. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, *et al.* Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(2):87-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000468. 8
 30. Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudde VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(6):505-526. DOI: 10.3322/caac.21696.
 31. Oña MR, Romo JM, Llera MA. VPH en pacientes inmunodeprimidos/VIH [Internet]. Sevilla: Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia; 2023 [consultado 5 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://sagoandalucia.com/docs/guias/TGI/VphInmunoDeprimidos.pdf>
 32. Gernert M, Kiesel M, Fröhlich M, Renner R, Strunz PP, Portegys J, *et al.* High Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection in Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2021;12:789345. DOI: 10.3389/fimmu.2021.789345.

Instrucciones para publicar

Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

La Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (ROGV) es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Fue fundada en 1941, como una publicación periódica formal, arbitrada, de aparición trimestral que recibe artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones de tema, casos clínicos y cualquier otro texto de carácter científico relacionado con la especialidad. Sus artículos, de acceso abierto a través de la página de la revista <http://www.sogvzla.org/revista/> son sometidos a consideración de expertos, o árbitros, cuya identidad se mantiene reservada por principios éticos.

Los trabajos deben ser inéditos, escritos en español (resumen en español e inglés) y acompañados de una carta de presentación que informa que el artículo o parte de él no se ha enviado simultáneamente a otra revista. La carta debe estar firmada por todos los autores, quienes se harán responsables por el contenido del artículo. El autor principal debe colocar su dirección completa, número de teléfono, correo electrónico y teléfono celular, así como lugar de trabajo. No existe un formato especial para esta carta, solo es importante que contenga la información solicitada. Para cualquier duda o pregunta pueden comunicarse a través del correo electrónico de la revista: rogvenezuela@gmail.com

Los manuscritos se reciben únicamente por el correo electrónico de la revista: rogvenezuela@gmail.com.

El Comité Editorial de la Revista se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo, notificando esto al autor principal.

Al ser la ROGV una revista arbitrada, todos los trabajos recibidos se envían a uno o más árbitros expertos en el tema quienes emiten, de manera anónima (modalidad doble ciego), su opinión y la envían a la Dirección de la revista; sin embargo, la decisión final de aceptar o no un manuscrito es potestad de la Dirección. Los árbitros no deben comentar el contenido del trabajo con terceras personas, ni utilizar sus datos, en ninguna forma, para beneficio propio o de otros. Cuando haya conflicto de intereses con autores, temas o financiamiento, el árbitro debe abstenerse de actuar como experto. Ninguno de los árbitros puede formar parte del Comité de Redacción. La función de los árbitros es opinar sobre la relevancia y pertinencia del tema, importancia, originalidad y validez del trabajo, tipo de investigación, revisión de literatura, aportes en la discusión y análisis de

los resultados, validez de las conclusiones, es decir, opinar sobre si un manuscrito es apropiado para ser publicado o no.

Posteriormente, el artículo es revisado por el Comité de Redacción, quienes hacen una revisión minuciosa y detallada del mismo, y señalan todas las correcciones pertinentes, de forma (incluyendo ortografía, ortotipografía, redacción y sintaxis), fondo y haciendo especial énfasis en las citas y referencias. El Comité Editorial se ocupa de la organización interna del manuscrito, la corrección de tablas y figuras y la adecuación del resumen. Cuando se trata de correcciones menores, el Comité se encarga de incorporarlas en el texto; cuando son correcciones mayores, el artículo es devuelto a los autores para que corrijan el manuscrito y lo devuelvan corregido.

Desde el año 2020; 80 (4), la revista cuenta con el siguiente DOI (identificador de objeto digital): <https://doi.org/10.51288/>. A partir de esa fecha, cada documento está identificado con un doi que inicia con el prefijo señalado y después del /, se incluye 00, el volumen, el número y el número del artículo. Así, por ejemplo, el doi del editorial del número 4 de 2020 es: <https://doi.org/10.51288/00800403> (es decir, 00, volumen 80, número 04, artículo número 3).

Los documentos se publican bajo licencia Creative Commons, que permite el acceso abierto, siempre que se cite la fuente, sin permitir adaptaciones o modificaciones del documento, ni uso comercial.



Preparación del manuscrito

Consideraciones generales

Los trabajos deben ser escritos en español (resumen en español e inglés), a 1,5 espacios de interlineado, espaciado interpárrafos anterior 6 y posterior 6, sin sangría, con márgenes de 25 mm en los cuatro bordes, numerados en el ángulo inferior derecho, de forma correlativa comenzando con la página del título. Se solicita sean escritos en letra Times New Roman, negra, tamaño 12, márgenes justificados, utilizando un diseño de página con orientación vertical, tamaño carta, fondo blanco.

Se solicita el envío de un documento con la última versión corregida del trabajo, en formato Word, en una columna, y que incluya los cuadros, figuras e imágenes en formato modificable (para efectos de la edición). Los trabajos también pueden ser enviados en físico, en un disco compacto, con las mismas características.

El texto debe contener: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave, 3) texto, 4) agradecimientos, 5) referencias, 6) cuadros e ilustraciones.

Secciones del manuscrito

La página del título contendrá: a) el título del artículo, que debe ser corto explicativo y atractivo para el lector, no más de 20 palabras, b) nombre y apellido de cada autor, c) número de *Open Researcher and Contributor identification* (ORCID) (obligatorio), d) afiliación de los autores: el título más alto del autor, teléfono y correo electrónico, el nombre del departamento o institución donde se realizó la investigación. Indicar si el trabajo fue presentado en alguna reunión o congreso, si obtuvo alguna distinción o sirvió para ascenso de grado o título académico. Indicar ayuda financiera y si hay o no conflictos de interés.

En los trabajos originales, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, el resumen debe ser estructurado, en castellano y en inglés (*summary*), y no debe exceder de 250 palabras. Constará de objetivo, métodos, resultados y conclusiones, sin introducción. Al final de los resúmenes, tanto en castellano como en inglés, deben agregarse de 3 a 10 palabras clave o frases cortas que ayuden a indizar el artículo, escritas con mayúscula inicial, separadas por comas. Se deben utilizar los términos de la lista *Medical Subject Heading* [Encabezamientos de materia médica] del *Index Medicus*. En los informes de casos clínicos y en las revisiones, el resumen será no estructurado y no debe exceder de 150 palabras.

A continuación se presentará el texto del artículo el cual se dividirá en secciones. Para los artículos originales, se incluirán las siguientes: introducción, métodos, resultados y discusión. Los informes de casos clínicos, editoriales, comunicaciones breves y revisiones pueden apartarse de este esquema. En todo caso, se espera una correcta redacción y ortografía. Se sugiere la revisión del siguiente artículo editorial: Errores e imprecisiones ortográficas al escribir un artículo científico, disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000094&tipo=normal&fila=2>

La introducción debe incluir generalidades del estudio, variables y objetivos de la investigación. A lo largo de todo el texto, las referencias deben numerarse consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto y se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis y a nivel del texto (no en superíndice), inmediatamente después de su mención. Se debe referir a la fuente original, siempre que sea posible. En caso de requerir mencionar el autor, cuando sea una sola persona, se colocará el apellido seguido del paréntesis con el número que corresponda. Cuando son dos autores, se mencionan ambos apellidos seguidos por el paréntesis con la referencia; en caso de ser más de dos autores, se colocará solo el apellido del primer autor seguido por la expresión y cols. y, a continuación, el paréntesis con la referencia.

En métodos se describirá el tipo de estudio, la población y la muestra, los criterios de inclusión y exclusión, cómo se midieron las variables, los procedimientos en detalle y la mención a los criterios bioéticos necesarios y a los métodos estadísticos utilizados.

Con relación a los criterios bioéticos, la dirección de la revista asume que las investigaciones que se publican cumplen con los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia social. Es indispensable que los investigadores hagan mención del consentimiento informado en las investigaciones prospectivas que involucren pacientes y/o que cuenten con la aprobación del Comité de Bioética de la Institución que corresponda, según la investigación.

A continuación los resultados, se presentan en secuencia lógica en el texto. No se debe repetir en el texto todos los datos que están en las tablas y figuras (que se deben incluir como anexos), solo se deben enfatizar los datos más importantes. Cuando es pertinente, se deben incluir resultados numéricos y porcentuales.

En la discusión no deben repetirse los datos que aparecen en la introducción, ni los resultados, aunque puede ser útil señalar en forma breve un resumen de los hallazgos. Comparar y contrastar los resultados con los de otros estudios, analizar los resultados según bases teóricas y según la opinión de los autores, describir las limitaciones del estudio. Al final de la discusión se presentan conclusiones y recomendaciones relacionadas con los objetivos de la

investigación. A continuación se incluye la sección de agradecimientos, en ella deben figurar de manera puntual y específica, todas aquellas personas que colaboraron con el manuscrito pero que no califican como autores. También se incluyen las ayudas económicas o materiales sin detallarlas porque las mismas se exponen en la primera página.

Seguidamente se presentan las referencias. En un artículo original el número de citas idóneo se halla entre 20 y 40; en los casos clínicos entre 10 y 20, en cartas al editor no más de 10. Las revisiones pueden incluir un número mayor. No debe usarse como referencias: a) resúmenes de trabajos de congresos, b) comunicaciones personales, c) artículos aún no aceptados, d) conferencias (disertaciones), e) manuscritos aún no publicados. Al elaborar la lista de referencias, se debe seguir estrictamente las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, las cuales se actualizan periódicamente, disponibles en los siguientes enlaces:

<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Finalmente se presentan los anexos, enumerados tal como aparecen en el texto. Se incluyen aquí las tablas, gráficas y figuras para no interrumpir el flujo de la lectura, pero deben ser referidos en la descripción de los resultados. No se debe representar la misma información en dos formas diferentes. Los autores pueden incluir tablas y gráficas, para diferentes datos pero cada dato, de una sola forma. Restringir tablas, gráficas y figuras a las necesarias para representar los objetivos planteados. Se debe presentar cada tabla a 1,5 de interlineado, en hoja aparte, y numeradas consecutivamente en el orden en que se citan en el texto, cada una con su título respectivo. No use líneas internas para dividirlos. Evite las abreviaturas, pero, de ser necesarias, explique en notas al pie las abreviaturas utilizadas. Envíe las figuras originales en archivos electrónicos en forma JPEG o GIF. Cuando se le solicite, envíelas en formato Word modificable (por necesidades de edición). Las figuras deben ser numeradas de acuerdo al orden en que se citaron en el texto y contendrán una leyenda. Señale la fuente de cualquier tabla, figura o gráfica tomada de otro autor. Las tablas, figuras y gráficas que representan los resultados de la investigación no deben llevar fuente.

El número de autores debe limitarse a un máximo de 6 para los artículos originales, 4 en los casos clínicos y 2 en

editoriales. En caso de requerir la inclusión de más autores, deberá justificarse por escrito. El Comité Editorial exige que los investigadores estén registrados en el *Open Researcher and Contributor identification* (ORCID). Es un código alfanumérico, no comercial, que identifica de manera única a científicos y otros autores académicos a nivel mundial. Este código proporciona una identidad duradera para personas, similar a aquellos que son creados para entidades de contenido relacionado con las redes digitales, lo cual se hace a través de identificadores de objeto digital. El registro es un procedimiento sencillo y gratuito que evita errores de autoría por confusión de nombres o por cambio de apellidos en el tiempo.

A continuación se presentan los ejemplos de referencias más utilizados. El Comité Editorial invita a los autores a revisar todas las 44 opciones posibles (actualización 2021) en los siguientes enlaces: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7282/>

Ejemplos de referencias

Artículo en revista estándar: Utilice esta forma solo cuando tenga el documento en físico y la fuente del mismo no sea una publicación de internet

1. Agüero O. Evolución de la práctica obstétrica personal en un hospital privado. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1994; 54(2):143-149.
2. Venegas Reyes C, Hernández Rivero DJ, González Blanco M, Lorenzo CJ. Infección por virus del papiloma humano: asociación entre infección genital y bucal. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2011; 71(3):164-173.
3. Baldovino H, Martínez A, Torbello A, Solano A, Urdaneta O, Cárdenas E, *et al.* Anticuerpos séricos IgM e IgG anti-Toxoplasma gondii en pacientes con abortos espontáneos. Barquisimeto, Estado Lara. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2011;71(3):158-163

Artículo con identificador de objeto digital (doi): Siempre que se refiera a un documento que tiene doi, debe darse preferencia a este estilo de cita

1. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults:

retrospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

Artículo de internet, sin identificador de objeto digital (doi):

1. Suleiman M, González Blanco M. Neoplasia intraepitelial cervical: utilidad de la inspección visual con ácido acético en el despistaje. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2018 [consultado 15 de diciembre de 2019]; 78(3): 168 - 178. Disponible en: <http://www.sogvzla.org.ve/sogvzla20186/cms/svcobtenerpdfrevista.php?id=0000000091&tipo=normal&fila=3>

Libros:

1. Cunningham FG, Levine KJ, Bloom SL, Hauth JG, Gilstrap III LC, Wenstrom K. *Obstetricia de Williams* 22a ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 2005.

Capítulo de libro:

1. Ríos Añez R. Parto pretérmino. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica Obstétrica* 2° ed. Caracas: Editorial MMV Disinlimed, C.A.; 2005. p. 455-463.

Memorias de un Congreso:

1. Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumour V. *Proceeding of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 sep 13-15; Leeds, UK New York Springer; 2002.

Disertaciones y tesis:

1. Hernández G, Marcano Y. Técnica de histerorrafia en cesárea segmentaria como factor de prevención de istmocele [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2019.

2. Milano AE, Suarez OM, Istmocele: Técnica de histerorrafia en cesárea segmentaria como factor etiológico [Trabajo Especial de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2014 [consultado marzo 2019]. Disponible de: <https://docplayer.es/92433786-Istmocele-tecnica-de-histerorrafia-en-cesarea-segmentaria-como-factor-etilogico.html>

Material electrónico:

Monografías:

1. Foley KM, Gelband H, editores. *Improving palliative care for cancer* [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [consultado julio 2003]. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/10149/improving-palliative-care-for-cancer>.

Página Web:

1. Organización Panamericana de la salud/Organización Mundial de la salud [Internet]. Washington DC: Situación de salud en las Américas: Indicadores básicos de salud; 2016 [consultado 8 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31288>

Finalmente, la Dirección de la Revista supone que el contenido de los artículos así como las ilustraciones (fotos, figuras, etc.) son originales o sus autores tienen los debidos permisos para su reproducción y asumen la responsabilidad legal, desligando y absolviendo a la Dirección de la Revista y a la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela de cualquier reclamo por concepto de autoría.