

Citología atípica de cuello uterino: morfología y sugerencias de seguimiento clínico

Drs. Morelva Toro de Méndez,^{1,2} Ana Beatriz Azuaje de Inglessis.³

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino constituye una causa importante de morbi-mortalidad por cáncer. La carcinogénesis del cuello uterino se inicia con la infección por virus papiloma humano oncogénico (VPH-AR) y el cáncer es precedido por la lesión intraepitelial escamosa (LIE). La citología se utiliza para la pesquisa de cáncer de cuello uterino y las atipias celulares representan alteraciones morfológicas incipientes, cuyo hallazgo oportuno y correcta interpretación clínica contribuirían con la detección precoz de esta neoplasia. El cuidadoso seguimiento clínico de los atípicos celulares permitiría aclarar su origen incierto y su relación con el desarrollo de una lesión clínicamente significativa. El objetivo de esta revisión fue presentar las alteraciones morfológicas de las células escamosas atípicas del cuello uterino y resumir los algoritmos de seguimiento clínico vigentes. La morfología celular atípica influye en el seguimiento clínico.

Palabras clave: Cuello uterino, Citología atípica, Morfología, Seguimiento clínico.

SUMMARY

Cervical cancer is an important cause of cancer morbidity and mortality. The cervical carcinogenesis begins with Human Papilloma Virus (HR-HPV) oncogenic and cervical cancer is preceded by Squamous Intraepithelial Lesion (SIL). Cytology is used for cervical cancer screening and cellular atypia represent incipient morphological alterations, whose timely finding and correct clinical interpretation would contribute with early detection of this neoplasm. The careful clinical follow-up of patients with atypical cytology would make it possible to clarify their uncertain origin and their relationship with the development of a clinically significant lesion. The aim of this review is to present the morphological alterations of the atypical squamous cells of the cervix and to summarize the clinical monitoring algorithms in force before an atypical cytology. Atypical cell morphology influences clinical follow-up.

Key words: Uterine cervix, Atypical cytology, Morphology, Follow-up.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las primeras causas de morbi-mortalidad por cáncer en la mujer latinoamericana, junto con el cáncer de mama (1, 2). La carcinogénesis del cuello uterino ocurre en un período largo, que oscila entre 10 y 12 años, dependiendo estrictamente de las características epidemiológicas de cada paciente. Se inicia con una infección persistente

por virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) y en combinación con una variedad de factores de riesgo asociados o cofactores, entre los cuales están el uso del cigarrillo, induce la transformación celular maligna, dando origen primero a una lesión premaligna, que luego podría convertirse en cáncer invasor (3, 4). El espectro de lesiones premalignas que anteceden al cáncer invasor de cuello uterino se conoce como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesión intraepitelial escamosa (LIE), las cuales podrían evolucionar a una neoplasia invasora, si no son diagnosticadas y tratadas a tiempo (5, 6).

La citología se utiliza ampliamente a nivel mundial para la pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones

¹Profesora Titular. Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

²Coordinadora del Grupo de Investigaciones Citológicas. Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

³Profesora Titular, Jubilada, del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

precursoras. En este sentido, las atipias celulares representan alteraciones morfológicas incipientes dentro del proceso de carcinogénesis, sugestivas de la existencia de LIE, cuya detección temprana y correcta interpretación clínica representarían un paso adelante en la detección precoz de esta neoplasia (7-9).

Dichas atipias, que pueden presentarse en células epiteliales tanto escamosas como glandulares del cuello uterino, no representan a una entidad biológica definida, sino más bien, corresponden a un hallazgo citológico, cuyo origen y significado debe ser aclarado, ya que podría ser sugestivo de la existencia de una LIE (6). El cuidadoso seguimiento clínico de estas alteraciones celulares incipientes permitiría aclarar su origen incierto, sobre todo en aquellas poblaciones especiales de riesgo si correspondieran a una manifestación de lesión neoplásica primitiva, permitiendo así aplicar oportuna y eficientemente los cuidados adecuados a la paciente, a fin de evitar la evolución a cáncer invasor (10, 11).

El objetivo de esta revisión fue presentar las alteraciones morfológicas de las células escamosas atípicas y, con base en ello, resumir los algoritmos de seguimiento clínico vigentes ante una citología atípica de cuello uterino, considerando los lineamientos universales de manejo clínico de las anomalías citológicas de cuello uterino, fundamentalmente para ser adaptadas a este medio.

Importancia del hallazgo de atipias celulares en el contexto de la carcinogénesis del cuello uterino

El carcinoma epidermoide de cuello uterino es la variante histológica más frecuente, el cual surge del epitelio escamoso que recubre la porción exocervical. Las atipias en células escamosas del cuello uterino no representan una entidad biológica definida; son más bien un hallazgo citológico inespecífico, cuyo origen debe ser precisado, para descartar su posible correspondencia con una neoplasia intraepitelial cervical (6). Esta relación se puede apreciar en la Figura 1.

Numerosas condiciones no neoplásicas podrían provocar que las células epiteliales presenten atipias morfológicas, entre ellas: una reacción inflamatoria severa, artefactos de secado al aire (fijación defectuosa), atrofia con marcada degeneración, entre otros (3, 6, 12).

La citología atípica de cuello uterino representa aproximadamente 5 % de todas las anomalías en células epiteliales, siendo las atipias de significado indeterminado (ASC-US) la interpretación de anomalías celulares más frecuente; además, entre 40 % y 50 % de las pacientes con citología atípica están infectadas con VPH (13 - 15). Sin embargo, debido a que entre 12 % y 55 % de las atipias en células escamosas que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) podrían estar asociadas a una lesión intraepitelial de alto grado (LIE-Ag), el hallazgo de



Figura 1. Carcinogénesis del cuello uterino. Esquema que muestra la secuencia del desarrollo de lesiones premalignas y cáncer invasor, asociado a infección persistente por VPH oncogénico (VPH-AR), dando origen a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cáncer. Las atipias celulares podrían ser una manifestación exagerada de cambios reactivos y/o reparativos, pero con mayor frecuencia, son una representación discreta de lesión intraepitelial (VPH y/o NIC).

atipias constituye un aspecto clínico de relevancia que influye en el diagnóstico precoz de lesiones neoplásicas (16).

Morfología de las células escamosas atípicas del cuello uterino

El sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino realizó una actualización en el año 2014. Los motivos y las modificaciones de dicha actualización, que no fueron sustanciales en cuanto a las anomalías en células epiteliales del cuello uterino, fueron resumidos por Nayar y Wilbur en 2015 (17).

Según el Sistema Bethesda, la subcategoría atipias en células escamosas del cuello uterino incluye a aquellas células con alteraciones nucleares y/o citoplasmáticas que exceden a los cambios celulares reactivos/reparativos pero que, cuantitativa y cualitativamente, no son suficientes para una interpretación definitiva de lesión intraepitelial escamosa. Dicha interpretación se basa en la consideración de los hallazgos en una muestra completa y no en células individuales. Este sistema de clasificación citológica separa en dos subcategorías a las atipias en células escamosas del cuello uterino (6), como se aprecia en el Cuadro 1:

1. Células escamosas con atipias de significado indeterminado (*ASC-US: Atypical Squamous Cells-of Undetermined Significance*).
2. Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (*ASC-H: Atypical Squamous Cells- cannot exclude a High-grade squamous intraepithelial lesion*).

La presencia de ASC-US en una citología de cuello uterino se refiere a alteraciones morfológicas discretas, sugestivas de una lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-Bg). Mientras que la interpretación citológica de ASC-H se reserva para una minoría de casos, en los cuales las alteraciones citológicas son sugestivas de lesión intraepitelial de alto grado. Esta separación dicotómica de la terminología de las atipias celulares del cuello uterino se debe a que la mayoría de estas

corresponden a alteraciones asociadas a la infección transitoria por VPH. En cambio, las ASC-H podrían representar una verdadera lesión premaligna, ya que son alteraciones morfológicas de mayor grado. En consecuencia, el seguimiento clínico, dependiendo de la morfología celular hallada, será diferente según sea el caso (7, 8).

La interpretación citológica para atipias requiere que las células en evaluación muestren al menos 3 características esenciales: 1) diferenciación escamosa, 2) aumento de la relación núcleo/citoplasma (N/C) y 3) alteraciones nucleares mínimas como hipercromasia, cromatina irregular grumosa o “borrosa” y/o multinucleación. Es necesario comparar estas células con las normales, para determinar la veracidad de dichas atipias. Los núcleos anormales son un requisito para la interpretación de atipias. El hallazgo de alteraciones morfológicas sugestivas de VPH como halos perinucleares rígidos y binucleación en ocho, también se designan como atipias (6, 18).

Según el Sistema Bethesda 2014, los criterios morfológicos a considerar para clasificar una muestra celular de cuello uterino con atipias, se resumen en el cuadro 2 (19). Estos criterios deberían ser, en la medida de lo posible, estrictamente aplicados, a fin de evitar sobre o subvaloraciones de las interpretaciones citológicas, que luego podrían repercutir desfavorablemente en la estrategia de seguimiento clínico a escoger y aplicar. Asimismo, el sistema Bethesda 2014 incluyó los denominados patrones comunes dentro de la subcategoría de ASC-US, los cuales a su vez contienen a: paraqueratosis atípica, reparación atípica y las atipias en pacientes posmenopáusicas por atrofia, al igual que otros patrones menos comunes como la presencia de células deciduales y trofoblásticas o de núcleos desnudos de apariencia anormal, que podrían incitar a una interpretación citológica atípica. Las imágenes y comentarios sobre estos patrones, útiles para el análisis morfológico e interpretación, pueden ser consultados en el sitio web oficial del sistema Bethesda (20).

Cuadro 1
Esquema del Sistema Bethesda 2014 (17).

TIPO DE MUESTRA:

Indicar si es un frotis convencional (Papanicolaou), en base líquida (Pap test) u otro(s).

ADECUACIÓN DE LA MUESTRA:

- 1.- Satisfactoria para evaluación (describir la presencia o ausencia de componente endocervical o de la ZT y cualquier otro elemento limitante: obscurecimiento por sangre, inflamación, etc.).
- 2.- Insatisfactoria para evaluación (especificar el motivo): muestra rechazada/no procesada (especificar el motivo) o muestra procesada y examinada pero inadecuada para la evaluación de la anomalía epitelial debido a (especificar el motivo).

CATEGORIZACION GENERAL (opcional):

- 1) Negativo para lesión o malignidad intraepitelial (cuando no hay ninguna evidencia celular de neoplasia).
- 2) Otro: ver Interpretación/Resultado (ej.: células endometriales en una mujer ≥ 45 años).
- 3) Anormalidades en células epiteliales: ver Interpretación/Resultado (especificar si es en células “escamosas” o “glandulares”).

INTERPRETACION/RESULTADO:

1. Negativo para lesión o malignidad intraepitelial:

Cuando no existe evidencia morfológica de neoplasia.

Incluye células escamosas y glandulares morfológicamente normales, así como la presencia de organismos patógenos y otros hallazgos no neoplásicos:

1.1 ORGANISMOS:

Trichomonas vaginalis

Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con *Candida* sp.

Cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.

Bacterias morfológicamente consistentes con *Actinomyces* spp.

Cambios celulares consistentes con infección por herpes simple tipo 2.

Cambios celulares consistentes con infección por *Cytomeglovirus*.

1.2 HALLAZGOS NO NEOPLÁSICOS:

- 1) VARIACIONES CELULARES NO NEOPLÁSICAS:

- 1.1 Metaplasia escamosa.
- 1.2 Cambios queratóticos (hiper y paraqueratosis).
- 1.3 Metaplasia tubal.
- 1.4 Atrofia.
- 1.5 Cambios asociados a embarazo.

- 2) CAMBIOS CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS A:

- 2.1 Inflamación (incluye reparación típica).
- 2.2 Cervicitis folicular.
- 2.3 Radiación
- 2.4 Dispositivo intrauterino (DIU).

- 3) CÉLULAS GLANDULARES EN MUJERES POSHISTERECTOMIZADAS.

2. Otra.

Presencia de células endometriales en pacientes ≥ 45 años. (Especificar también si es NLIM).

3. Anormalidades en células epiteliales:

- 3.1 En células escamosas:

- 3.1.1 Células escamosas atípicas:

- Células con atipias de significado indeterminado (ASC-US).

- Células con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H).

- 3.1.2 Lesión intraepitelial escamosa (SIL/ LIE):

-De bajo grado (LSIL / LIE-Bg) incluye: VPH / NIC1 o displasia leve.

-De alto grado (HSIL / LIE-Ag) incluye: NIC2 o displasia moderada / NIC3 o displasia severa-carcinoma *in situ* (Indicar si se sospecha de invasión).

- 3.1.3 Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide.

- 3.2 En células glandulares:

3.2.1 Células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas (NOS o especificar en comentarios).

3.2.2 Células endocervicales o glandulares con atipias a favor neoplasia.

3.2.3 Adenocarcinoma endocervical *in situ*.

3.2.4 Adenocarcinoma endocervical invasor (también endometrial, extrauterino, NOS).

3.3 Otras neoplasias malignas: especificar.

- 3.3 Otras neoplasias malignas: especificar.

PRUEBAS AUXILIARES. Proporcionar una descripción breve del método utilizado e informar los resultados. Informar si los resultados fueron fácilmente comprendidos por el médico.

INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA ASISTIDA CON REVISIÓN AUTOMATIZADA. Si la muestra fue examinada con un equipo automatizado, especificar equipo y resultado.

NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (opcional). Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones importantes).

Cuadro 2

Criterios morfológicos a considerar para una interpretación de las células escamosas atípicas del cuello uterino (19).

En células escamosas superficiales e intermedias y metaplásicas maduras con:

- Agrandamiento nuclear 2,5 a 3 veces el tamaño del núcleo de una célula intermedia normal.
- Discreto incremento de la relación N/C.
- Variación en la forma y tamaño del núcleo. Único, binucleado o multinucleado.
- Hiper Cromasia de intensidad leve.
- Cromatina fina, pero de distribución ligeramente irregular.
- Contorno nuclear usualmente liso y regular.
- Fondo de frotis limpio, sin inflamación.
- Pueden estar acompañadas o no de células de hiperqueratosis y paraqueratosis típica.

OTROS PATRONES *:

Paraqueratosis atípica:

- Células pequeñas y poligonales, con citoplasmas queratinizados.
- Núcleo aumentado de tamaño, hiper crómico, de contorno irregular.
- Dispuestas en grupos celulares tridimensionales.

Reparación atípica:

- Cambios reparativos con algún grado de superposición nuclear, pérdida de la cohesividad y/o de la polaridad.
- Anisocariosis.

Atipias en muestras de posmenopáusicas (atrofia):

- Megalocariosis (anisocariosis en sincicios celulares).
- Grados variables de hiper cromasia.

*Dependiendo del grado de anormalidad se clasificaría como:

-Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).

-Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H).

-Lesión intraepitelial (LIE) de bajo grado (LIE-Bg) o de alto grado (LIE-Ag).

Células metaplásicas inmaduras atípicas y/o células profundas con:

- Escasas células inmaduras de tipo metaplásico aisladas / en pequeños fragmentos con pérdida de la polaridad y ligera superposición nuclear.
- Núcleo aumentado de tamaño de 1,5 a 2,5 más que un núcleo normal.
- Incremento en la relación N/C.
- Variación discreta en la forma y tamaño del núcleo.
- Hiper cromasia nuclear.
- Cromatina y contorno nuclear ligeramente irregular.
- Fondo de frotis limpio, sin inflamación.

Células inmaduras dispuestas en sábanas con amontonamiento nuclear *:

- Escasos grupos irregulares de células inmaduras con marcada superposición nuclear, siendo difícil determinar su origen epitelial.
- Variación discreta en la forma y tamaño del núcleo.
- Hiper cromasia nuclear entre discreta/moderada.
- Fondo de frotis limpio, sin inflamación.

*Estas imágenes pueden presentarse tanto en frotis atróficos como maduros. En este último caso, podrían representar una lesión con extensión glandular. La desorganización dentro del grupo celular es sugestiva de una lesión de alto grado (LIE-Ag), sin embargo, es insuficiente (cuali-cuantitativamente) para una interpretación definitiva de la misma.

En el caso de las ASC-H, además de los criterios inicialmente establecidos, la presencia de patrones celulares dispuestos en placas sincitiales grandes y amontonadas podrían reflejar la existencia de LIE-Ag con extensión a glándulas, por lo que estos casos suelen ser clasificados más bien como atipias en células glandulares, lo cual explicaría el porqué en la biopsia es una lesión de origen escamoso y no glandular. Es importante considerar que el raspado excesivamente riguroso, las células endocervicales reactivas, la atrofia severa y algunos artefactos podrían también causar el

desprendimiento de dichas placas sincitiales (6). La presencia de nucléolos prominentes es más típica de la reparación tisular, sin embargo, en las LIE-Ag, estos podrían ser indicativos de invasión incipiente, así como de extensión de la neoplasia premaligna hacia la zona glandular (6). Finalmente, los estados de atrofia severa donde se observan grupos sincitiales tridimensionales amontonados, con anisocariosis y grados variables de hiper cromasia, así como pérdida de la polaridad y cohesividad, podrían ser sospechosos y deben categorizarse como ASC-H. En estos casos, aunque es

la colposcopia lo que debe realizarse, una determinación de estrógenos podría contribuir en aclarar el origen de la presencia de estas atipias, así como una prueba de VPH-AR (10).

En resumen, la morfología atípica existente en un frotis citológico de cuello uterino influye en el seguimiento clínico y debe considerarse, a fin de ofrecer un mejor cuidado a la paciente.

Significado y seguimiento clínico de la citología atípica de cuello uterino.

La implementación del Sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino trajo consigo el diseño de estrategias de seguimiento clínico para las pacientes con citología anormal de cuello uterino, las cuales fueron actualizadas por la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) (10, 21), de acuerdo con el conocimiento actual de las bases moleculares de la carcinogénesis del cuello uterino y los avances tecnológicos (22-25).

Dependiendo de las atipias morfológicas en las células del cuello uterino informadas, sean atipias indeterminadas o atipias que no excluyen una LIE-Ag, el seguimiento clínico varía, ya que, por ejemplo, un hallazgo citológico de ASC-H parece conferir un riesgo sustancialmente más alto para NIC 2 y NIC 3 que las ASC-US, a cualquier edad, eliminando así el posible dilema de manejo clínico (13, 26). Por tanto, el seguimiento incluiría colposcopia, determinación de VPH y/o biopsia, según sea el caso; inclusive habrá situaciones ambiguas donde la vigilancia periódica podría ser la conducta más conveniente (27). El juicio clínico definitivo está a cargo del médico tratante (10), siendo las sugerencias citológicas un aporte y no un mandato.

En muchas regiones del mundo, como Estados Unidos de América (USA), la colposcopia se realiza solo si existe un resultado citológico anormal, mientras que paradójicamente, en otras regiones geográficas, como Venezuela, dicho estudio forma parte de la evaluación

ginecológica de rutina. En el caso específico de citología atípica, lo recomendable entonces es que se realice evaluación colposcópica inmediata (28, 29). El uso apropiado o no de la prueba molecular para VPH ya está bien establecido en un documento de Davis y col. (24), en 2014, en el cual se pueden consultar con detalle las distintas situaciones en las que esta prueba tiene utilidad o no, las cuales deberían ser adaptadas a este medio.

Considerando que una paciente con resultado citológico atípico podría presentar en la biopsia desde un epitelio cervical normal hasta una LIE-Ag (3), es recomendable realizar un seguimiento consecuente y exhaustivo para dilucidar el origen de estas alteraciones morfológicas, principalmente las catalogadas como ASC-H, sobre todo en pacientes de riesgo para desarrollar cáncer o en aquellas con citología atípica recurrente.

La interpretación citológica adecuada y personalizada de atipias en un frotis citológico de cuello uterino depende de muchos factores, entre los que se incluyen el aporte de datos clínicos relevantes y pertinentes como: la edad, impresión clínica y antecedentes, especialmente citologías previas anormales, genotipos de VPH-AR, inflamación severa a repetición, sangrado vaginal anormal, inmunodeficiencia y otros. Es recomendable entonces, que cada paciente sea evaluada individualmente, considerando su contexto clínico y la existencia de cofactores actuales asociados a la carcinogénesis cervical (30). Por ello, el desconocimiento de los antecedentes claves de la paciente podría conllevar a una subvaloración o sobrevaloración de los hallazgos citológicos, por lo que, conocer estos datos permitiría la orientación hacia la posible causa de dichas alteraciones celulares, aumentando así la sensibilidad, confiabilidad y mejoramiento del aporte de la evaluación citológica, además de la selección de aquellos casos que requieren de una evaluación minuciosa. En consecuencia, una vez realizada la correlación clínico-citológica, es posible dar también una recomendación oportuna, que contribuya con el mejor cuidado de la paciente (6). En las figuras 2 y 3 se trata de ejemplificar el seguimiento clínico sugerido, de acuerdo a lo observado en la citología atípica de cuello uterino.

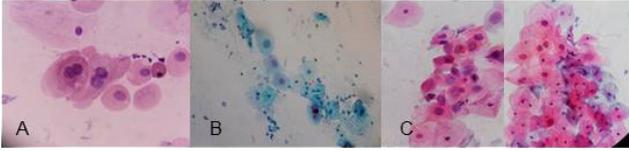


Figura 2. Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US) y seguimiento clínico sugerido: A. Signos indirectos de infección por VPH: descartar infección por VPH oncogénico. B. Deficiencias de ácido fólico*: control postratamiento para reevaluar cuadro citológico. C. Atipias sugestivas de LIE-Bg: repetir citología a los 6 y 12 meses.

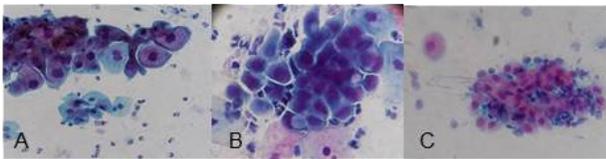


Figura 3. Células inmaduras con atipias que no descartan una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) y seguimiento sugerido: A y B. Células metaplásicas en diferentes grados de maduración atípicas. C. Sincicio de células escamosas inmaduras atípicas. Colposcopia y/o repetir citología a los 6 meses. Si al cabo de 6 meses persisten las ASC-H, realizar estudio histopatológico.

Las sociedades científicas, americanas y europeas, encargadas de establecer los lineamientos de manejo clínico de la citología de cuello uterino anormal, coinciden en que la prueba molecular para detección y genotipificación del VPH es una herramienta que debe ser incluida en la pesquisa primaria del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, inclusive, está contemplada su utilización en combinación con la citología conocida como *co-testing* o prueba conjunta (24, 31-33). El conocimiento del estado de infección por VPH en una paciente con citología atípica podría ayudar en una mejor interpretación morfológica de dichos hallazgos citológicos (34) y, por consiguiente, en la selección apropiada del algoritmo de seguimiento clínico específico a seguir. La prueba de VPH podría ser una opción para determinar el tratamiento a seguir en mujeres con citología atípica, disminuyendo así las evaluaciones colposcópicas e histopatológicas innecesarias (35).

La prueba molecular para la detección y genotipificación del VPH o la prueba conjunta (*co-testing*) se han sugerido como una opción en escenarios clínicos específicos como: citología insatisfactoria, pacientes entre 21 y 24 años de edad y citología anormal (9, 10). La prueba VPH-AR y la colposcopia también tienen elevado potencial para mejorar la detección de NIC 2 o más (36). La existencia de discrepancias entre pruebas podría resolverse considerando factores clínicos (edad), patológicos (características de la lesión), citopatológicos y moleculares (criterios morfológicos y errores de muestra), según detallan Tracht y col. (37), en 2017.

La población adolescente y mujer joven (< 21 años) con citología de cuello uterino atípica constituye un grupo que debe ser vigilado de forma conservadora (38). El cáncer invasor de cuello uterino es raro en este grupo etario, sin embargo, las atipias y las LIE-Bg son interpretaciones citológicas frecuentes, debido a una combinación de factores asociados al comportamiento sexual y vulnerabilidad biológica (39). Esta población, aunque no es de interés epidemiológico, ya que no hay evidencias de que la pesquisa en estas pacientes disminuya la incidencia del cáncer de cuello uterino, merece atención en ciertos casos: infección persistente por *VPH16/18*, *NIC 3* confirmado por biopsia, usuarias de anticonceptivos orales o inmunosuprimidas (27, 40). Según los expertos en el cuidado ginecológico de la paciente adolescente y joven, es preferible la observación clínica o vigilancia periódica, con evaluaciones individualizadas, adaptándolas a sus características clínicas, en vez de que sea tratada de forma invasiva o agresiva (10, 27, 41). En esta población no es recomendable la prueba molecular de VPH de rutina, ya que a estas edades dicha infección viral es muy común. Sin embargo, ante resultados citológicos atípicos consecutivos, la detección de VPH-AR podría ser de gran ayuda (24). Así mismo, es importante considerar que la deficiencia de folatos es común en pacientes jóvenes o en poblaciones con desnutrición y, aunque las manifestaciones morfológicas por deficiencias de ácido fólico no han sido descritas por el Sistema Bethesda, otros autores sí las incluyen entre posibles causas de citología de cuello uterino atípica. Por lo que una citología control postratamiento en estos

casos podría ser suficiente (12, 42). Un resumen de las sugerencias planteadas para poblaciones especiales se presenta en el cuadro 3.

Por otra parte, es de fundamental importancia estandarizar el lenguaje utilizado en el informe citológico, ya que permitiría mejorar el entendimiento entre el clínico y el citólogo, en favor del mejor cuidado de la paciente (28). Los términos cito-morfológicos han sido estandarizados con dicha intención, así como los usados en los lineamientos universales de manejo clínico, actualmente planteados para describir varias intervenciones que incluyen: recomendado, preferiblemente, aceptable o inaceptable, para evitar subvaloraciones o sobrevaloraciones, que conlleven a seguimiento erróneo. Estos mismos términos son los que debería utilizar el citólogo, cuando considere oportuno realizar una sugerencia de seguimiento clínico según los hallazgos citológicos (10).

Finalmente, es de interés considerar el uso actual de los biomarcadores moleculares para la detección de células neoplásicas, cuya transformación ha sido inducida por un VPH-AR persistente, como parte de la identificación de lesiones cervicales incipientes (11, 43, 44). Hoy en

día, se estudia intensamente el valor clínico tanto del *co-testing* como de la sobreexpresión de la proteína supresora de tumor p16INK4a, sola o combinada con el marcador de proliferación celular Ki67, en la forma de tinción dual inmuno-citoquímica p16INK4a-Ki67. Esta última metodología, aunque aún no ha sido aprobada para diagnóstico definitivo, permite identificar células transformadas, entre ellas las de morfología atípica, cuya positividad indica que la paciente debería recibir tratamiento inmediato (11, 45, 46).

En resumen y considerando todo lo anteriormente planteado, a continuación, se proponen algunas sugerencias específicas que podrían adaptarse a Venezuela, las cuales deben ser razonadas en el contexto clínico específico de cada paciente:

1. Atipias e inflamación severa: control postratamiento para reevaluar el cuadro citológico (al cabo de 3 – 6 meses).
2. Atipias en pacientes menores de 30 años: con ASC-US: repetir citología a los 6 meses - 12 meses. Con ASC-H: colposcopia y/o repetir citología a los 6 meses. Nota: si al cabo de 6 meses persisten las ASC-H realizar estudio histopatológico.

Cuadro 3
Sugerencias de seguimiento clínico de citología de cuello uterino atípica en poblaciones especiales.

POBLACIÓN	ASC-US	ASC-H
Embarazadas	Evaluación posparto (6 semanas): repetir citología, colposcopia, prueba molecular VPH-AR.	Evaluación posparto (6 semanas): colposcopia, prueba molecular VPH-AR y biopsia*
Adolescentes	Repetir citología a los 6 meses/ 12meses.Prueba molecular VPH-AR.	Repetir citología a los 6 meses. Prueba molecular VPH-AR. Colposcopia.
Entre 21 y 24 años	Repetir citología a los 6 meses/ 12meses. Colposcopia. Prueba molecular VPH-AR.	Repetir citología a los 6 meses. Colposcopia. Prueba molecular VPH-AR. Biopsia*
65 años	Repetir citología a los 12meses.	Repetir citología a los 6 meses. Colposcopia. Prueba molecular VPH-AR. Biopsia*

3. Atipias en pacientes mayores de 30 años: con ASC-US: repetir citología a los 6 meses - 12 meses. Si las atipias son asociadas a infección por VPH: descartar infección por VPH oncogénico. Con ASC-H: colposcopia y/o repetir citología a los 6 meses. Nota: si al cabo de 6 meses persisten las ASC-H realizar estudio histopatológico.
4. Atipias en pacientes posmenopáusicas: colposcopia y/o repetir citología a los 6 meses. Nota: si al cabo de 6 meses persisten las ASC-H realizar estudio histopatológico.
5. Atipias en pacientes con atipia colposcópica: con ASC-US: estudio histopatológico y/o repetir citología a los 3-6 meses. Con ASC-H: estudio histopatológico. Nota: si es VPH oncogénico, debe ser vigilada rigurosamente.
6. Atipias en pacientes con infección por VPH-AR confirmada: con ASC-US: vigilancia periódica según criterio clínico. Con ASC-H: colposcopia y estudio histopatológico. Nota: el seguimiento dependerá de la existencia o no de atipia colposcópica.
7. Atipias en pacientes con cuello sano: con ASC-US: vigilancia periódica según criterio clínico. Con ASC-H: colposcopia y repetir citología a los 6 meses. Nota: el seguimiento dependerá de la edad de la paciente, persistencia de las atipias (ASC-H en células metaplásicas inmaduras = estudio histopatológico que incluya la ZT) y/o de la presencia de VPH-AR. Si se sospecha de deficiencias de ácido fólico: control postratamiento para reevaluar cuadro citológico.

CONCLUSIONES

La morfología atípica en un frotis citológico de cuello uterino influye en el seguimiento clínico y debe considerarse a fin de, ofrecer un mejor cuidado a la paciente. La citología de cuello uterino atípica requiere de seguimiento clínico para averiguar el origen de tales alteraciones morfológicas y su posible relación con el desarrollo de una lesión clínicamente significativa. Las estrategias de seguimiento clínico dependen del tipo de atipias presentes y de cada paciente, por lo que

no deben ser generalizadas, aunque sí estandarizadas, tratando de ajustarse a los lineamientos universales de manejo clínico de la citología anormal de cuello uterino, pudiendo ser adaptadas a este medio, previo consenso de la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología.

REFERENCIAS

1. Capote Negrín LG. Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2013; 121 (1): 43 – 52.
2. Capote Negrín LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedalscience*. 2015; 9: 577.
3. Meisels A, Morin C. Modern uterine cytopathology. ASCP Press. 2º ed. 2007. Cap 11: Cervical Carcinogenesis. Pags:201-226.
4. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, *et al*. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F55 - 70.
5. Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous Lesions of the Cervix. En: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Editor RJ. Kurman. 4ª ed. Nueva York: Springer Verlag NY, Inc. 1994. p 229 - 277.
6. Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3º ed. Switzerland: Springer. 2015.
7. Davey DD. Cytopathology update on atypical squamous cells. *J Low Genit Tract Dis*. 2005; 9 (2): 124 - 129.
8. Davey DD, Greenspan DL, Kurtycz DF, Husain M, Austin RM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: review of ancillary testing modalities and implications for follow-up. *J Low Genit Tract Dis*. 2010; 14 (3): 206 - 214.
9. 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 - 267.
10. 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 (4): 829 - 846.
11. Medina F, Sánchez J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, *et al*. Cáncer de Cuello Uterino. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol*. 2011; 23 (2): 102 - 129.

12. Hoda RS, Hoda SA. *Fundamentals of Pap test Cytology*. 1a ed. New Jersey: Humana Press. 2007.
13. ASCUS-LSIL Traige 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 - 1392.
14. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 12; 338 (7): 423 - 428.
15. López M, Guillén Ferraro M, Quintero Vega M, Cruz J, Puig J, Toro M. Infección por virus papiloma humano en pacientes con células escamosas atípicas de un programa de pesquisa de cáncer cervical. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2012; 72 (1): 19 - 27.
16. López-Alegría F, De Lorenzi DS, Quezada OP. Follow-up of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H). *Sao Paulo Med J*. 2014; 132 (1): 15 - 22.
17. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol*. 2015; 59 (2): 121 - 132.
18. Méndez L, Rodríguez A, López M, Toro M. Signos citológicos no clásicos asociados a la Infección por el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de Mérida, Venezuela. *Invest Clin*. 2011; 52 (2): 162 - 169.
19. Abdul-Karim FW, Powers CN, Berek JS, Sherman ME, Tabbara SO, Sidawy MK. En: Nayar R, Wilbur DC. Editors. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3° ed. Switzerland: Springer. 2015. p.103-134.
20. American Society of Cytopathology [Internet]. Wilmington: The Bethesda System for reporting cervical cytology 2014: Online atlas [Actualizado junio 2015. Revisado: octubre 2017]. Disponible en: <https://bethesda.soc.wisc.edu/>.
21. ASCCP [Internet]. Maryland: Algorithms. Updated Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. 2012 [Reprinted 2014. Revisado: octubre 2017]. Disponible en: <http://www.asccp.org/asccp-guidelines>.
22. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, *et al*. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F24 - 33.
23. Schiffman M, Wentzensen N. Human Papillomavirus Infection and the Multistage Carcinogenesis of Cervical Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22 (4): 553-560.
24. Davis Davey D, Goulart R, Nayar R, CETC. 2013 Statement on Human Papillomavirus test utilization. *Acta Cytol*. 2014; 58 (2): 113 - 116.
25. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015; Suppl 1: 2 - 23.
26. Gilani S, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289 (3): 645 - 648.
27. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, *et al*. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (6): 1373 - 1380.
28. Vass L, Herbert A, Montanari G, Naryshkin S, Saraiya UB, Smith JH. Obligations to provide appropriate patient management. *Acta Cytol*. 2001; 45 (4): 502 - 508.
29. Lertvutivivat S, Chanthasenanont A, Chanthasenanont A, Muangto T, Nanthakomon T, Pongrojpraw D, *et al*. Silent High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Atypical Smears from Liquid Based Cervical Cytology. Three years' experience in Thannasat University Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17 (9): 4353 - 4356.
30. Cheng WF, Huang CY, You SL, Chen CJ, Hu CH, Chen CA. Clinical Significance of Cytologic Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *Obstet Gynecol*. 2009; 113 (4): 888 - 894.
31. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, *et al*. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015; 1: 22 - 31.
32. 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. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (2): 330 - 337.
33. Carozzi FM, Iossa A, Scalisi A, Sideri M, Andersson KL, Confortini M, *et al*. Hr-HPV testing in the management of women with ASC-US+ and in the follow-up of women with cytological abnormalities and negative colposcopy. Recommendations of the Italian group for cervical

- cancer screening (GISCI). *Epidemiol Prev.* 2015; 39 (3 Suppl 1): 84 - 90.
34. Moriarty AT, Nayar R, Arnold T, Gearries L, Renshaw A, Thomas N, *et al.* The Tahoe Study: bias in the interpretation of Papanicolaou test results when human papillomavirus status is known. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138 (9): 1182 - 1185.
 35. Ryu KJ, Lee S, Min KJ, Kim JW, Hong JH, Song JY, *et al.* Reflex Human Papillomavirus Test Results as an Option for the Management of Korean Women With Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Oncologist.* 2015; 20 (6): 635 - 639.
 36. Tshomo U, Franceschi S, Tshokey T, Tobgay T, Baussano I, Tenet V, *et al.* Evaluation of cytology versus human papillomavirus based cervical cancer screening algorithms in Bhutan. *Oncotarget.* 2017; 8 (42): 72438 - 72446.
 37. Tracht JM, Davis AD, Fasciano DN, Eltoun IA. Discrepant HPV/cytology contesting results: Are there differences between cytology-negative versus HPV negative cervical intraepithelial neoplasia? *Cancer Cytopathol.* 2017; 125 (10): 795 – 805.
 38. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSIM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis.* 2010; 14 (1): 73 - 80.
 39. Moscicki AB. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008; 35 (4): 633 - 643.
 40. Morioka-Douglas N, Hillard PJ. No Papanicolaou tests in women younger than 21 years or after hysterectomy for benign disease. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (10): 855 - 856.
 41. 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.
 42. Ortega RM, López-Sobaler A, Ortega A, Andrés P, Gaspar MJ. Deficiencia de folatos y displasia cervical. *Acta ginecológica;* 1994; 51: 1 - 3.
 43. Toro M, Fernández-Izquierdo A, LLombart-Bosch A. Diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino asociado a la infección por virus papiloma humano. *Acta Científica SVBE.* 2013; 16: 41 - 53.
 44. Bergeron C, von Knebel Doeberitz M. The Role of Cytology in the 21st Century: The Integration of Cells and Molecules. *Acta Cytol.* 2016; 60 (6): 540 – 542.
 45. Toro M, Ferrández-Izquierdo A, Llombart-Bosch A. Tinción dual inmunocitoquímica de p16INKa/Ki-67 para la detección de lesiones del cuello uterino asociadas a infección por el virus del papiloma humano. *Invest Clin.* 2014; 55 (3): 238 – 248.
 46. Xing Y, Wang C, Wu J. Expression of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (26): e7302.

Recibido el 16/08/2017

Aprobado el 22 de noviembre 2017