

Citología con atipias de células escamosas

Cytology with scamous cell attypes

Mireya González Blanco¹, Norma Ozal²

RESUMEN

La categoría citológica de atipias de células escamosas de significado incierto fue introducida en 1988 como parte del Sistema Bethesda. El diagnóstico descriptivo debería ser: células escamosas atípicas de significado indeterminado, acompañado de la recomendación de seguimiento y/o tipo de investigación subsiguiente. El concepto de casos equívocos no era nuevo, y esta categoría reemplazaba los diagnósticos de clase III de Papanicolaou. El Sistema Bethesda fue revisado en 1991, para proporcionar criterios precisos para los términos de diagnóstico y resolver dificultades en su aplicación. En 2001, sustituyó esta categoría por atipias de células escamosas, con una definición más estrecha y un sistema dicotómico simple de calificadores: significado incierto y no se puede excluir

una lesión de alto grado. En 2014, se sugirió emplear esta última categoría cuando no se pueda diferenciar alto de bajo grado. Se revisa la reproducibilidad del diagnóstico, la evolución clínica y el enfoque estándar para el manejo.

Palabras clave: Citología cervical, atipia de células escamosas, Sistema Bethesda, cáncer de cuello uterino.

SUMMARY

The cytological category of squamous cell atypia of uncertain significance was introduced in 1988 as part of the Bethesda System. The descriptive diagnosis should be atypical squamous cells of indeterminate significance, accompanied by the recommendation for follow-up and/or subsequent type of research. The concept of equivocal cases was not new, and this category replaced class III Pap diagnoses. The Bethesda System was revised in 1991, to provide

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.3>

ORCID: 0000-0002-1977-1767¹

ORCID: 0000-0001-7254-8743²

Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”, Av. San Martín, Caracas, Venezuela.

¹Médico Obstetra y Ginecólogo, Universidad Central de Venezuela. Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

²Médico Obstetra y Ginecólogo, Universidad Central de Venezuela. Jefa del Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”. Directora del Programa de Especialización de Obstetricia y Ginecología UCV/MCP.

Correspondencia: Dra. Mireya González. Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”, Av. San Martín, Caracas, Venezuela.

Tel: 0412-623.72.91.

E-mail: mireyagonzalez@gmail.com

precise criteria for diagnostic terms and to resolve difficulties in its application. In 2001, it replaced this category with squamous cell atypia, with a narrower definition and a simple dichotomous system of qualifiers: uncertain significance and a high-grade lesion cannot be excluded. In 2014, it was suggested to use the latter category when high from low grades cannot be differentiated. The reproducibility of the diagnosis, the clinical evolution, and the standard approach to management are reviewed.

Keywords: *Cervical cytology, squamous cell atypia, Bethesda System, cervical cancer.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es un problema importante de salud de las mujeres en todo el mundo. La mayoría de los casos ocurren en países en desarrollo que tienen programas de detección ineficaces. Su incidencia y mortalidad en Estados Unidos (EE.UU), han ido disminuyendo en los últimos 30 años debido a la detección generalizada. En EE.UU, el diagnóstico de cáncer de cuello uterino generalmente es en mujeres que nunca han recibido pruebas de detección, o estas, han sido inadecuadas. La infección por el virus del papiloma humano (VPH), es uno de los factores de riesgo más comunes para el cáncer de cuello uterino. Hay más de 100 genotipos diferentes del VPH y las consideradas de alto riesgo están involucradas en la etiología del cáncer. Se han evaluado y ajustado las pautas de detección para el cáncer de cuello uterino, teniendo en cuenta el tiempo necesario para la progresión de la enfermedad. Los métodos de detección incluyen la citología y las pruebas del VPH (1,2).

Según la *International Agency for Research of Cancer* (Globocan 2020), se produjeron 604 127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en 2020 a nivel mundial, con una tasa de incidencia estandarizada por edad, de 13,3 por 100 000 mujeres, ocupando el cuarto lugar entre los cánceres más diagnosticados (6,5 %), excluyendo el melanoma. Además, produjo 341 831 muertes, es decir, 56,6 % de los casos diagnosticados (3).

Se estima que para el 2021 en EE.UU, se diagnosticarán 14 480 casos de cáncer cervical invasivo y que 4 290 mujeres morirán de la enfermedad (31,1 %) (1). Esas tasas han

ido mejorando constantemente. Las tasas de incidencia se han estabilizado en la década más reciente. De 2009 a 2018, el ritmo de disminución de la tasa de mortalidad disminuyó a menos del 1. % por año. Esta mejora se ha atribuido en gran medida a la detección con la prueba Papanicolaou (Pap) (1).

En Venezuela, la información estadística del Registro Central de Cáncer estima que para 2018, ocurrieron unos 4 500 casos nuevos y 1 850 defunciones de cáncer de cuello uterino (41,1 %) y ocupa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad, detrás del cáncer de la glándula mamaria. Para el año 2015, la tasa estandarizada de incidencia fue de 25,3 por 100 000 mujeres, mostrando un leve descenso de 37,27 por 100 000 en el trienio 1992-1994, al 25,14 por 100 000 en el trienio 2013-2015. La curva de mortalidad tiene un comportamiento similar, descendiendo de 17,27 por 100 000 a 10,93 x 100 000 en el mismo período (4).

El carcinoma escamoso invasivo del cuello uterino resulta de la progresión de lesiones precursoras preinvasivas llamadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC). No todas estas lesiones progresan a cáncer invasivo; muchas lesiones leves y moderadas retroceden. La velocidad a la que el cáncer invasivo se desarrolla a partir de una NIC suele ser lenta, medida en años y tal vez décadas. Esta larga historia natural proporciona la oportunidad de despistaje para detectar eficazmente este proceso durante la fase preinvasiva, permitiendo así el tratamiento y la curación tempranos. Debido a que muchas de estas lesiones preinvasivas, especialmente las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), nunca habrían progresado a cáncer invasivo, la detección también produce el riesgo de conducir al tratamiento en mujeres que no necesitan ser tratadas (1).

El VPH es un virus oncogénico y el agente etiológico del cáncer cervical y la enfermedad premaligna relacionada. El VPH se transmite por contacto sexual. Las mujeres sexualmente inactivas rara vez desarrollan cáncer de cuello uterino, mientras que la actividad sexual a una edad temprana con múltiples parejas sexuales es un factor de riesgo importante. Casi todas las mujeres con cáncer de cuello uterino invasivo tienen evidencia de infección por VPH; sin

embargo, la mayoría de ellas, nunca desarrollan cáncer de cuello uterino; por lo tanto, esta infección es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer (1).

La categoría diagnóstica de células escamosas atípicas ha sido probablemente la interpretación más controvertida hecha en las pruebas de Pap desde que fue propuesta por primera vez por el Sistema Bethesda original (TBS) (5). A pesar de la oposición, a veces fuerte, a su uso, los estudios han demostrado que este diagnóstico citológico se correlaciona con muchos casos de neoplasia intraepitelial cervical de los grados 2 a 3, encontrados en el seguimiento de pruebas de Pap anormales y que la eliminación de esta categoría disminuiría significativamente la precisión (6).

La presente revisión se realizó con la finalidad de aclarar algunos aspectos sobre las atipias de células escamosas y analizar la conducta ante las pacientes que han recibido ese diagnóstico.

Citología en el despistaje de lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino

La prueba de Pap, nunca se ha examinado en un ensayo controlado aleatorio. Sin embargo, un gran grupo de datos observacionales consistentes apoya su eficacia en la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de cuello uterino han disminuido considerablemente en un número de grandes poblaciones, después de la introducción de programas de detección bien ejecutados. Las reducciones en la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino han sido proporcionales a la intensidad de las pruebas de detección (1). Los estudios de control de casos han encontrado que el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino invasivo es de tres a diez veces mayor en mujeres que no han sido examinadas. El riesgo también aumenta con el aumento del tiempo, después de la última prueba normal de Pap (1).

Los estudios que comparan una prueba de Pap, con las pruebas repetidas de Pap, han encontrado que la sensibilidad de cualquier anomalía en una sola prueba para detectar lesiones de alto grado es del 55 % al 80 %. Debido a la naturaleza habitual de crecimiento lento del cáncer de cuello uterino, la sensibilidad de un programa

de pruebas regulares de Pap, es probablemente mayor. Un factor importante en la precisión de esta prueba es la adecuación de la muestra obtenida. Un entrenamiento adecuado y el uso de técnicas como el cepillo citológico pueden mejorar la sensibilidad. Se han desarrollado técnicas recientes que emplean citología basada en líquidos para mejorar la sensibilidad del cribado. Sin embargo, las pruebas convencionales de Pap, son un poco más sensibles y específicas que la citología basada en líquidos. Una ventaja de la citología basada en líquidos es que las pruebas de VPH se pueden realizar en la misma preparación; una desventaja, es que los enfoques basados en líquidos son más costosos que las pruebas convencionales de Pap (1). Debido a que el cáncer de cuello uterino está creciendo lentamente, una considerable incertidumbre rodea el problema del intervalo de cribado óptimo. El valor predictivo positivo (VPP) de la detección 1 año después de una prueba de Pap negativa, es 0 %; después de 2 años, el VPP es del 0,9 %, por lo tanto, las pruebas de Pap, no deben repetirse dentro de los 2 años siguientes a una prueba negativa. No se han encontrado diferencias entre la detección cada 2 años y la detección cada 3 años (1).

La *Food and Drugs Administration* de EE.UU (FDA), ha aprobado varias pruebas de VPH. La mayoría de estas pruebas se basan en la detección de ADN a partir de uno o más tipos oncogénicos de VPH. Una prueba detecta el ARN del VPH. Las pruebas de VPH están aprobadas para su uso en dos contextos: 1. Como una segunda prueba (es decir, triaje) después de un resultado de citología equívoco de atipias de células escamosas de significado incierto o indeterminado (ASC-US); y 2. Para el cribado primario en combinación con la citología cervical, para mujeres de 30 años o más (1).

Como se señaló previamente, la tasa de muerte por cáncer cervical ha caído sustancialmente desde la introducción de la citología cervical, hace más de 70 años.

El número de pacientes que presentan en su citología un reporte de ASC-US, es cada vez mayor. Dado que los cambios citológicos interpretados como ASC-US y ASC-H (atipias de células escamosas que no permiten excluir una lesión de alto grado), tienen una asociación

variable con diagnósticos de NIC 2 y 3, aunque siempre con un mayor número de casos de NIC 2-3, en las biopsias de pacientes con ASC-H, en comparación con ASC-US (7), es importante la evaluación de la evolución de las pacientes que han recibido ese diagnóstico.

En 2001, Solomon y col. (8), publicaron datos del *ASCUS-LSIL Triage Study* y lesiones intraepiteliales de bajo grado (ALTS), para determinar el manejo de los extendidos mínimamente anormales. Evaluaron tres estrategias de gestión disponibles: colposcopia inmediata, triaje del (VPH) y seguimiento conservador (9). Concluyeron que las pruebas de captura de híbridos 2 para detectar ADN del VPH, son una opción viable en el manejo de mujeres con ASCUS. Tiene mayor sensibilidad para detectar NIC 3 o superior y especificidad comparable a una sola prueba citológica adicional que indica ASC-US o superior.

Sin embargo, a pesar de que se plantean estas tres opciones de manejo, y de que TBS 2001 (10), sobre la base de los resultados del estudio (8), aprobó como la opción de gestión preferida para la categoría Bethesda ASC-US, la realización de pruebas de VPH de alto riesgo (VPH-AR) por ser la conducta más rentable, en la práctica diaria en Venezuela, no parece existir un acuerdo sobre cuál es mejor utilizar, o cuál de ellas es útil en los diferentes grupos poblacionales, fundamentalmente por dificultades con la disponibilidad de la prueba para la determinación del ADN de VPH-AR.

Es así que existe una gran heterogeneidad en la orientación y en el manejo que los profesionales de la salud han venido realizando con estas pacientes, lo cual podría influir en la evolución de los casos, aplicando tratamientos invasivos a pacientes con cuellos básicamente sanos o, peor aún, dejando casos de neoplasias intraepiteliales sin diagnosticar, y por lo tanto demorando el tratamiento.

Con la finalidad de lograr la estandarización de las pautas de conducta a seguir con las pacientes que reciben el diagnóstico citológico de atipias de células escamosas en sus dos variedades, es fundamental identificar la frecuencia de los casos, las conductas planteadas, los diagnósticos finales, la evolución de las pacientes y la frecuencia de pérdida de seguimiento, esto último de

gran importancia cuando se plantea conducta conservadora.

Evolución histórica de las atipias de células escamosas, dentro del Sistema Bethesda

A nivel mundial, los resultados de la pesquisa citológica se reportan usando TBS (2). Este surge en respuesta a las preocupaciones en relación con la interpretación de las pruebas de Pap. Las críticas a la citología cérvicovaginal se enfocaban en que se debía mejorar la calidad y la seguridad de la citopatología (5). Un hallazgo crítico era la comunicación de los resultados a los clínicos. La terminología usada en ese momento era variada, ambigua y generaba confusión acerca de las implicaciones clínicas del reporte. Surgió así el Sistema Bethesda, comúnmente abreviado como TBS (*The Bethesda System*), como un sistema uniforme para el reporte que proporcionó una efectiva comunicación entre el citopatólogo y el médico clínico de referencia, facilitó tanto la correlación citohistopatológica, como la investigación en epidemiología, biología y patología de la enfermedad cervical y, además, permitió la obtención de datos confiables para análisis estadísticos comparativos nacionales e internacionales (9). Antes de TBS, los laboratorios utilizaban una variedad de términos no reproducibles para el reporte de la citología cervical. Para subsanar esto, el *National Cancer Institute* (NCI), convocó un taller con el objetivo de desarrollar un sistema de notificación de pruebas de Pap, que comunicara los hallazgos de la citología a los médicos de una manera clara y relevante (9). Un grupo de individuos, con experiencia en citopatología ginecológica, histopatología y manejo clínico de pacientes, se reunieron en Bethesda en diciembre de 1988, y formularon la primera versión de TBS (5). Esta terminología se fundamentó en tres principios básicos que siguen siendo ciertos hoy en día, tres décadas y 3 actualizaciones más tarde. La terminología debe ser 1) clínicamente relevante, 2) reproducible y flexible, y 3) reflejar la comprensión más actual de la neoplasia cervical (5,9).

TBS 1988, creó un marco estandarizado para los informes de citología cervical que incluía entre muchas otras cosas, una nueva terminología de 2 niveles para reportar lesiones intraepiteliales

CITOLOGÍA CON ATIPIAS

escamosas (LIE) asociadas al VPH: de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG), a fin de mejorar la reproducibilidad. Un componente importante de TBS 1988, fue una aclaración del término mal entendido de atipia (5,9). Como hallazgo equívoco, la atipia había sido sobreutilizada y aplicada de manera altamente inconsistente, lo que llevó a una confusión considerable. En TBS, la atipia se definió específicamente para incluir solo los casos en los que los hallazgos citológicos eran de importancia indeterminada; el término no debía utilizarse en casos en los que se presentaban cambios inflamatorios, reactivos, preneoplásicos o neoplásicos claramente presentes. Esta definición también se aplicó a casos de anormalidad epitelial glandular. Esto dio lugar a los términos de células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS) y células glandulares atípicas de importancia indeterminada (AGUS).

A los pocos años de su introducción, TBS obtuvo una aceptación generalizada en la práctica clínica en los EE.UU y, a partir de entonces, a nivel internacional. Alentado por los primeros beneficios de esta nueva terminología estandarizada y, dado que inicialmente no se propusieron criterios morfológicos específicos para las categorías de diagnóstico individuales, el NCI organizó un taller de seguimiento en Bethesda, en abril de 1991, para evaluar críticamente a TBS, considerar las áreas de mejora (11), proporcionar criterios precisos para los términos de diagnóstico e intentar resolver las dificultades en su aplicación en la práctica diaria (12). Con la creciente implementación de la terminología de TBS a principios de la década de 1990, quedó claro que la gran mayoría de los resultados de citología cervical anormales cayeron en las categorías equívocas de ASCUS o LIEBG. El NCI concibió un plan de manejo para estas pacientes y lo denominó estudio ALTS, es decir, estudio de triaje para atipias de células escamosas de significado indeterminado y lesiones de bajo grado (8). El mismo fue diseñado como un ensayo multicéntrico aleatorizado para comparar las 3 estrategias de manejo disponibles: colposcopia inmediata, triaje de VPH y seguimiento conservador (9). Este gran ensayo clínico aleatorizado, demostró la rentabilidad del uso de pruebas de VPH para aclarar el riesgo de un resultado de ASCUS (8). ALTS asignó

aleatoriamente a mujeres con ASCUS a una de las tres estrategias de gestión: colposcopia inmediata, determinación de ADN de VPH y derivación a colposcopia si los resultados de la prueba del VPH fueron positivos, y seguimiento conservador y derivación a colposcopia solo si la citología control era LIEAG. La estrategia de triaje del VPH fue tan sensible para la detección de NIC 2+ como la colposcopia inmediata, al tiempo que remitía solo a aproximadamente la mitad de las mujeres para el procedimiento (1,8,9). Repetir la citología con referencia a colposcopia en el umbral de una lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), fue menos sensible para NIC 3+ (60 %), en comparación con el triaje del VPH (92 %); sin embargo, el uso de un umbral citológico de ASCUS para la remisión aumentó la sensibilidad, pero resultó en un 72 % mujeres con ASCUS sometidas a colposcopia. Las pruebas de VPH no se recomiendan para mujeres adolescentes con ASCUS, porque la mayoría de estas mujeres son positivas en el VPH. Las pruebas de ADN del VPH generalmente no son apropiadas o clínicamente útiles después de los resultados citológicos de LIEBG, que es más grave que ASCUS, y la mayoría de estas mujeres (84 %-96 %) son positivas en el ADN del VPH oncogénico (1).

De todos los cambios introducidos por TBS, el concepto de ASCUS demostró ser, con mucho, el más controvertido para los médicos clínicos y patólogos por las limitaciones intrínsecas de la interpretación morfológica, que condujeron a una variabilidad significativa en el manejo (9). La frecuencia variable y la mezcla heterogénea de diagnósticos ASCUS por parte de los patólogos, la falta de reproducibilidad y la variabilidad en la conducta a seguir con la lesión subyacente, han generado una enorme confusión en el manejo de las pacientes (12). Esta categoría ha incluido células para las que no se puede hacer una interpretación fiable de LIE, aunque contienen características más marcadas que los cambios meramente reactivos. En TBS 1991, en un intento de definir el riesgo, se sugirió que calificadores como ASCUS a favor de reactivo, o ASCUS a favor de neoplasia podrían ser utilizados. Sin embargo, no se llegó a un consenso sobre cómo definir cada subcategoría y numerosos estudios mostraron que el uso de estos calificadores no era reproducible (12,13). Se reporta que tras

la revisión de los casos de ASCUS, 45,7 % fueron reclasificados como con lesiones de probable naturaleza neoplásica y 54,2 % de probable naturaleza reactiva (7). Otros autores mostraron cifras similares (45,4 % de ASCUS a favor neoplásico y 54,5 % de ASCUS a favor reactivo) (7,14); sin embargo, la ausencia de criterios bien definidos, así como la subjetividad del diagnóstico, hace que la frecuencia relativa no sea consistente, habiendo autores que han reportado 78,5 % probablemente reactivos y el 21,5 % probablemente neoplásico (15). Con relación a las lesiones subyacentes en pacientes con frotis ASCUS, en su mayor parte, el grupo a favor de reactivo tiene una tasa más baja de LIE en el seguimiento que el grupo a favor de neoplasia. Sin embargo, algunos han reportado tasas de LIE tan altas como 51 % y 53 % en el grupo a favor de reactivo, a pesar de ser un porcentaje significativamente menor que el grupo a favor de neoplasia (12). Otros han reportado una tasa más baja de LIE en el grupo ASCUS a favor reactivo (7 %-15 %). Debido a estos informes variados y el potencial de enfermedades significativas, algunos autores han defendido diferentes cualificaciones de ASCUS que podrían resultar más útiles clínicamente (12).

El taller TBS 2001 (10), también patrocinado por el NCI, examinó cuestiones relativas a la terminología y la presentación de informes de la citología cervical. Se produjeron varias actualizaciones significativas. Entre otros, se examinó la posibilidad de eliminar la categoría interpretativa ASCUS, pero esto no se hizo debido a la inaceptable pérdida de sensibilidad y valor predictivo positivo para LIEAG que implicaría.

La propuesta recomendó la sustitución de la categoría ASCUS por células escamosas atípicas (ASC), definida como cambios citológicos que sugieren una lesión intraepitelial escamosa, que son cuantitativa o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva. ASC se subdividió en 2 categorías: células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US) y células escamosas atípicas que no permiten excluir una lesión intraepitelial del alto grado (ASC-H) (9,10,12). Es decir, la categoría ASCUS fue modificada a ASC, con una definición más estrecha y un sistema dicotómico simple de calificadores, es decir, ASC-US y ASC-H, que también reflejaba la biología del VPH (7,9,10).

TBS 2001, elimina las categorías ASCUS a favor de cambios reactivos y a favor de neoplasia (13) y se recomienda que los patólogos juiciosamente reclasifiquen como negativo para lesión intraepitelial o neoplasia maligna (NLIEM) una porción de casos que habrían sido diagnosticados como ASCUS a favor de reactivo bajo el sistema Bethesda anterior (6). La clasificación juiciosa como NLIEM de casos que anteriormente se habrían llamado ASCUS, mejoraba la especificidad de la prueba para la displasia de alto grado, pero también disminuía su sensibilidad (6).

Esta revisión de 2001 no cambió los criterios morfológicos, sino que propuso cambiar su interpretación: ASC ya no sería un diagnóstico de exclusión; ASC-US es un diagnóstico positivo que sugiere una LIE; la categoría probablemente reactiva desapareció, con los patólogos alentados a interpretar estos frotis como negativos. Apareció una categoría ASC-H, en la que no se puede excluir un LIE de alto grado. La idea general era descartar lesiones de alto grado, sabiendo que las LIE de bajo grado se curan principalmente con o sin intervención médica (10,16). Es decir, ASC-US incluye una minoría de casos anteriormente clasificados como ASCUS a favor de reactivos y la mayoría de los casos clasificados formalmente como ASCUS, no especificados de otro modo, o ASCUS a favor de neoplasia y excluye los casos que sugieren LIEAG. Se esperaba que representaran la gran mayoría (90 %- 95 %) de los informes de ASC (12,13). ASC-H se definió como cambios citológicos que sugieren LIEAG, pero carecen de criterios definitivos para la interpretación. A pesar de que se reconoció que era poco reproducible, esta categoría recibió un fuerte apoyo basado en su alto valor predictivo positivo reportado para NIC 2 y NIC 3 en comparación con el resto de ASCUS. Se previó que ASC-H constituiría entre el 5 % y el 10 % o menos del ASC total y, dado un valor predictivo suficientemente superior, lo más probable es que justificara la consideración de diferentes recomendaciones de manejo (12,13).

En esta reunión de actualización de 2001, se aprobó como la opción de gestión preferida para la categoría Bethesda redenominada ASC-US, la realización de pruebas de VPH de alto riesgo (AR-VPH) por ser la conducta más rentable (8).

En 2014, Nayar y col. (17), realizaron la revisión y actualización de TBS. En esa reunión, no se creó ninguna nueva categoría para las alteraciones de células escamosas y se sugirió que en los casos ocasionales en los que no es posible clasificar una LIE como de alto o bajo grado, puede ser apropiado un comentario que explique la naturaleza de la incertidumbre o alternativamente, ser clasificado como ASC-H.

Investigaciones relacionadas con el hallazgo de atipias de células escamosas

En el año 2002, Mc Grath (12) realizó una revisión sobre ASCUS. Según el autor, no existe una práctica uniforme para el diagnóstico o manejo de estos pacientes y el costo anual de tratar agresivamente las lesiones de ASCUS se estima en miles de millones de dólares. Opinó que, desde su introducción en 1988, el diagnóstico de ASCUS ha sido problemático y controvertido porque los ASCUS generan problemas para definirlos, diagnosticarlos, reproducirlos y manejarlos. El artículo repasó los diversos aspectos y problemas de ASCUS, sus controversias en cuanto al diagnóstico, reproducibilidad y manejo, y analiza las posibles direcciones futuras de esta categoría a la luz de las recientes recomendaciones de TBS. Concluyó que la función principal de esta terminología es comunicar al clínico una interpretación que tendrá implicaciones claras para el manejo del paciente. El problema de ASCUS en las pruebas de Papanicolaou es que no es reproducible ni confiablemente predictivo de lesiones; por lo tanto, considera que el propósito de proporcionar una terminología diagnóstica uniforme para este subgrupo de casos ha fracasado. Debido a que ASCUS es heterogéneo y el seguimiento del LIE es bastante variable, frustra la interpretación y el manejo estandarizado.

González (18), en 2003, determinó la frecuencia de citología con reporte de ASCUS en pacientes cuya biopsia es compatible con neoplasia intraepitelial o carcinoma invasivo de cérvix y evaluó algunas características personales y clínicas de estas pacientes. En 60,8 % de las citologías ASCUS la biopsia reportó atipias coilocíticas o condiloma. Hubo 19,6 % de NIC 1, 17,6 % de NIC 2-3 y 1,9 % de carcinoma adenoescamoso. Concluyó que la citología

ASCUS involucra desde cambios benignos, que son la mayoría, hasta neoplasias, por lo cual su reporte no debe desestimarse. Esta información fue apoyada por Boulanger y col. (16), en 2006, quienes realizaron una revisión sobre el reporte citológico de ASCUS y señalaron que un informe de ASCUS siempre es confuso para el clínico, ya que la correlación histológica de este diagnóstico es amplia, va desde una mucosa del cuello uterino totalmente normal hasta un carcinoma infiltrante; la mayoría de las veces es el resultado de cambios inflamatorios o reactivos benignos. Concluyeron que la respuesta citológica del ASC es perturbadora para el médico. Sin embargo, es una eventualidad que debe ser admitida y que permite un cierto equilibrio entre especificidad y sensibilidad. Si esta nosología se eliminara, la citología de cribado se volvería más específica, pero perdería sensibilidad y ya está bastante criticada por esa razón.

En 2008, Thrall y col. (6), realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el impacto del umbral elevado para ASC introducido por TBS de 2001, mediante la eliminación de la categoría de diagnóstico ASCUS-R (a favor de reactivo) y la ubicación de estos casos como negativo para LIE (NLIE), sobre la base de la sensibilidad de la prueba de (Pap) para el diagnóstico de lesiones de células escamosas significativas (NIC 2/3). Por consenso de 4 observadores, 32 % de los casos de ASCUS se reclasificaron como NLIE. Estos casos mostraron una menor tasa de infección subyacente por VPH de alto riesgo (11 % vs 30 %) y NIC 2 a 3 (5 % vs 10 %), en el seguimiento que las pruebas que se reinterpretaron como ASC-US o superior. El estudio demostró que la clasificación juiciosa como NLIE de casos que anteriormente se habrían llamado ASCUS, mejora la especificidad de la prueba para la displasia de alto grado, pero también disminuye su sensibilidad.

Para analizar pacientes con frotis con células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS) a través de una revisión de la citología y la presencia de agentes microbiológicos, teniendo en cuenta la colposcopia y el seguimiento semestral, en 2011, Barcelos y col. (7), evaluaron 103 citologías con diagnóstico de ASCUS que fueron revisadas y reclasificadas. Si se confirmó ASCUS, se subclasificó en ASCUS reactiva o neoplásica, ASC-US o ASC-H. Los pacientes fueron sometidos a un examen colposcópico y

pruebas para *Candida sp.*, vaginosis bacteriana, *Trichomonas vaginalis* y VPH. Tras la revisión, ASCUS fue el diagnóstico en 70/103 (67,9 %), siendo 38 (54,2 %) ASCUS reactivo y 32 (45,71 %) ASCUS neoplásico; al aplicar TBS 2001, 62 (88,5 %) fueron ASC-US y 8 (11,41 %) ASC-H. Hubo un mayor número de casos de NIC 2-3 en las biopsias de pacientes con ASC-H en comparación con ASC-US ($p=0,0021$). La prueba positiva para VPH de alto riesgo y la presencia de NIC 2-3, son más frecuentes en ASC-H que ASC-US ($p=0,031$). Concluyeron que ASC-H se asocia con una enfermedad clínicamente significativa. El estado positivo del VPH de alto riesgo de pacientes con ASC-US se asocia con un aumento de NIC.

Poomtavorn y col. (19), en 2016, determinaron la precisión de la inspección visual con ácido acético (IVA) en la detección de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC-AG), en mujeres pre- y posmenopáusicas con resultados de citología de ASC-US y LIEBG. En premenopáusicas con IVA positiva, encontraron, 27,8 % de NIC 2-3. Entre las que tenían IVA negativa, la frecuencia de NIC 2-3 fue 10,4 %. En las posmenopáusicas con IVA positiva, hubo 80 % con NIC 2-3, mientras que entre las que tenían IVA negativa, la frecuencia NIC 2-3 fue de 6,7 %. Concluyeron que la prueba de IVA puede ser utilizada como un recurso de cribado para la detección de NIC-AG en mujeres con anomalías citológicas cervicales menores, en un entorno de bajos recursos, con el fin de reducir la tasa de remisión a colposcopia.

En 2017, Kurtycz y col. (20) en conjunto con el grupo de actualización de 2014 al TBS, para la información de la citología cervical, realizaron un estudio de evaluación de imágenes basado en la Web para analizar la concordancia interobservador con la interpretación del panel de expertos, siguiendo una metodología similar a la que se hizo durante la actualización de Bethesda 2001 (10). El objetivo era identificar las características citomorfológicas y las categorías de informes de Bethesda que representan fuentes de acuerdo interobservador deficiente. La media de acuerdo entre los participantes y el panel de expertos fue de 62,8 %. Los participantes mostraron un acuerdo más alto para las categorías Bethesda negativa para lesión intraepitelial NLIE, LIEBG, LIEAG y carcinoma de células

escamosas (CCE). El mayor desacuerdo se observó al evaluar las lesiones glandulares. La concordancia para las categorías fronterizas ASC-US y ASC-H exhibió una notable mejora respecto a 2001.

En Venezuela, en 2017, Moreno (21), realizó una revisión de la actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en TBS 2014. Entre las conclusiones destacó que los cambios introducidos por el Sistema Bethesda en 2014 son mínimos y no tienen que ver con la terminología en sí, sino con algunas interpretaciones de ciertos hallazgos.

En 2018, también en Venezuela, Toro y col. (22), realizaron una revisión sobre la citología atípica del cuello uterino. Señalaron que el cuidadoso seguimiento clínico de las atipias celulares permitiría aclarar su origen incierto y su relación con el desarrollo de una lesión clínicamente significativa. Presentaron las alteraciones morfológicas de las células escamosas atípicas del cuello uterino y resumieron los algoritmos de seguimiento clínico vigentes. Opinaron que 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. Insistieron en que 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. Concluyeron que 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.

En 2019, Davey y col. (23), se propusieron investigar los cambios en la práctica de la citopatología cervical resultantes de las actualizaciones y tecnologías de cribado de TBS 2014, a través de cuestionarios en línea, elaborados por el Colegio Americano de Patólogos, entre 2016 y 2017. Encontraron que muchos laboratorios (51,3 %), adoptan una categoría intermedia para la notificación de

casos con LIEBG claro con otras células que se acercan a LIEAG o casos con características indeterminadas (LIEBG-H). Aunque se ha informado del uso de la categoría LIEBG-H, en TBS 2014, el término fue considerado, pero no aprobado. En cambio, TBS 2014 recomienda que estos casos se interpreten como ASC-H con un comentario de que LIEBG también está presente. En este estudio, la mayoría de los laboratorios encuestados utilizaban el término LIEBG-H dos años después de la publicación de TBS 2014, y solo el 21 % de los laboratorios utilizaban ASC-H o ASC-H más LIEBG en sus informes.

También en 2019, Rastree y col. (24), realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la prevalencia de patologías significativas subyacentes entre las mujeres con frotis cervicales clasificados como ASC-H, así como los factores de riesgo asociados. Durante el periodo de estudio, se revisaron 133 mujeres con ASC-H. Los resultados histopatológicos para las 133 mujeres fueron los siguientes: sin lesiones 43,6 %, NIC 1 25,6 %, NIC 2-3 24,8 %, adenocarcinoma *in situ* (AIS) 1,5 % y cáncer cervical 4,5 %. La tasa global de patología significativa fue del 30,8 %. Las mujeres menores de 40 años tenían un mayor riesgo de albergar lesiones significativas en comparación con las mujeres mayores (41,7 % frente a 27,8 %, respectivamente). Concluyeron que la tasa de histopatología significativa entre las mujeres con frotis ASC-H, fue de aproximadamente el 31 % y el factor de riesgo asociado fue la edad de la paciente.

Wright y col. (25) en 2019, determinaron la utilidad clínica de una prueba para ADN de VPH para el triaje de citologías con ASC-US. Utilizaron *Onclarity*[®] y Captura de híbridos 2. *Onclarity*[®], es una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) que detecta el ADN E6/E7 a partir de 13 tipos de VPH de alto riesgo y VPH 66, con genotipado individual simultáneo para el VPH 16, 18, 31, 45, 51 y 52, y la detección de 33/58, 56/59/66 y 35/39/68, como tres grupos separados y agrupados. Entre los resultados de ASC-US, el 39,1 % fue positivo para el VPH; el VPH 16 fue el genotipo más frecuente (7,4 %). Las prevalencias de NIC 2 y NIC 3 o más fueron del 4,4 % y 2,2 %, respectivamente. Para *Onclarity*[®], se obtuvo una sensibilidad para NIC 2+ de 85,7 % y NIC 3+ de 91,4 %, y las especificidades para NIC 2+ de 64,1 % y NIC

3+ de 62,0 %, similar a la captura de híbridos 2. Concluyen que esta prueba está clínicamente validada para el triaje de ASC-US.

Dado que no están disponibles biomarcadores eficientes y altamente predictivos que reflejen el pronóstico de las citologías reportadas como ASC-US, y LIEBG, Ki y col. (26), se propusieron en 2019, desarrollar un modelo para el diagnóstico de NIC 2 o mayor, mediante el análisis de la expresión inmunocitoquímica de la proteína de la cápside L1 del VPH en estas pacientes. Realizaron la identificación inmunocitoquímica de la proteína de la cápside L1 de VPH en muestras de citología cervical (70 ASC-US y 215 LIEBG) y evaluaron la correlación entre la expresión del L1 de VPH y el diagnóstico patológico cervical. Los resultados negativos de la prueba de inmunocitoquímica de la proteína L1 de VPH, se observaron con mayor frecuencia en NIC 2 o más y la expresión fue mayor en NIC 1 o cervicitis (prueba exacta de Fisher, $p < 0,05$). Concluyeron que la ausencia de expresión de la proteína L1 de la cápside del VPH y la presencia de infección por VPH tipo 16 o 18, son predictores fiables de la progresión a NIC2+ en pacientes que muestran ASC-US y LIEBG persistentes.

Estado actual de las atipias de células escamosas

Inmediatamente después del taller Bethesda 2001, la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), llevó a cabo una conferencia de consenso multidisciplinario para desarrollar estrategias de gestión de las anomalías citológicas conformes a las categorías de TBS. Los resultados de ALTS (8) y otras investigaciones clínicas formaron la base para el desarrollo de esta directriz (9). Estos protocolos de conducta basadas en la evidencia se actualizaron en 2006, 2012 (27) y 2020 (28), y ahora son ampliamente aceptados como el estándar de atención. La revisión de TBS de 2014, produjo cambios mínimos en la terminología (9,17); aunque se informó del uso de la categoría LIEBG-H para TBS 2014, este término fue considerado, pero no aprobado. En cambio, TBS 2014 recomendó que estos casos fueran interpretados como ASC-H con un comentario de que un LIEBG también estaba presente (17,23).

El éxito de TBS, se basa en principios sólidos que fueron clave para adoptarlo y aplicarlo como una terminología internacional estandarizada de la información para la citología cervical. TBS: (a) se basa en evidencia y consenso; (b) correlaciona la biología y la conducta; (c) es conciso y práctico; (d) es lo suficientemente flexible como para ser adoptado por diferentes entornos geográficos/de laboratorio; (e) permite el cambio con el aumento del conocimiento y la experiencia y (f) incorpora múltiples esfuerzos educativos (9).

Reproducibilidad del diagnóstico

La frecuencia del diagnóstico citológico de ASC es equivalente a 1,3 %, la frecuencia de LIEBG, al 4,98 % de todas las citologías realizadas. Las tasas de frecuencia de ASC en la literatura varían del 2 % al 7 % (7). Las comparaciones entre laboratorios han demostrado que la frecuencia de diagnóstico de ASC varía del 1,6 % al 9 %. Según algunos autores, la frecuencia de ASC no debe exceder de 2 a 3 veces la frecuencia de LIEBG (7). Otros autores han descrito que la variabilidad inherente de esta categoría y las dificultades en la utilización en la práctica citológica diaria se demuestran por el 80 % de los laboratorios que reportan una tasa de ASC entre 1,5 % y 9,9 % (mediana, 4,5 %) y las relaciones ASC/LIE entre 0,64 y 4,23 (mediana, 2,0) (12). Actualmente se recomienda que las tasas de ASC deban ser inferiores al 5 % en las poblaciones de bajo riesgo y menos de 2 a 3 veces la tasa de LIE en poblaciones de alto riesgo (12).

Al hablar de ASC, es muy importante establecer cuál es la reproducibilidad del diagnóstico, es decir, el acuerdo intra- e interobservadores. Dado que, como se comentó, un diagnóstico de ASC no solo depende de patrones citológicos bien definidos, sino también de muchos criterios subjetivos, el diagnóstico citológico de ASCUS es poco reproducible y se ha reportado que la reproducción de la interpretación de ASC es inferior al 50 % (7). La alta variabilidad interobservador e intraobservador, está bien documentada en la literatura, independientemente de los años de formación o nivel de experiencia. Incluso los expertos alcanzan un consenso completo en menos del 30 % de los casos, y, notablemente, este acuerdo se debe a la reclasificación de los casos como negativos, en

lugar de unánimes como ASC (12).

El estudio BIRST (*Bethesda Interobserver Reproducibility Study*) (29), en 2007, demostró un porcentaje medio de acuerdo exacto entre patólogos y citotecnólogos con un panel de expertos de TBS, ligeramente mayor para los citotecnólogos (57,0 %) en comparación con los patólogos (53,4 %), ajustados para la experiencia. El acuerdo con el panel fue más alto para las imágenes clasificadas como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y más baja para células escamosas atípicas calificadas como de importancia indeterminada o en las que no se puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. En 2017, los participantes del estudio BIRST-2 mostraron las mismas tendencias hacia el acuerdo más alto en las categorías de interpretación NLIEM y LIEBG del Bethesda, y mejoras sustanciales en la concordancia con las imágenes en las categorías ASC-US y ASC-H (20).

Evolución clínica de las atipias de células escamosas

En relación con la evolución, Melnikow y col. (30), encontraron en un metaanálisis, que el 68 % de los ASC-US retrocedieron a la normalidad en 24 meses, mientras que el 7,13 % avanzó a una LIE o más en el mismo período. El considerar significado indeterminado o incierto, implica que no está claro cuánto de la ASC puede resolverse para convertirse en negativo, y cuánto persistiría y progresaría para convertirse en lesión intraepitelial escamosa de bajo o alto grado. Con respecto a la presencia de ADN de VPH, varios estudios han demostrado una diferencia en la presencia de ADN del VPH cuando se comparan las citologías de ASC-US y ASC-H. En los casos diagnosticados como ASC-US, las frecuencias de detección de ADN de VPH descritas oscilan entre 14,2 % (11), 22,5 % (10) y 45 % (31) y en ASC-H están entre 62,5 % (7), 66,6 % (11), 67 % (31).

Casi 10 % a 20 % de los pacientes con ASC-US, demuestran tener un grado variable de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que son lesiones precursoras distintivas del carcinoma de células escamosas cervicales (32). La incidencia reportada de LIE en el seguimiento de ASC es bastante amplia, que oscila entre el 10 %

y el 61 %. La mayoría de estos diagnósticos representan LIEBG, que a menudo no requiere tratamiento debido a la regresión espontánea. Se ha descubierto que muy pocas mujeres tienen enfermedad invasiva en el seguimiento, y el LIEAG se detecta en aproximadamente el 5 % al 10 % de los casos de ASC y representa entre el 15 % y el 30 % de todos los casos que muestran LIE (12). En las mujeres con un diagnóstico confirmado de ASC, se encontraron biopsias alteradas en el 20 % de los casos, siendo el 11,4 % de ellas el VPH/NIC 1 y el 8,6 % NIC 2-3 (7). Algunos estudios han reportado una concomitancia de NIC 2-3 en 5 % - 10 % de los pacientes con ASC (33). Roche y col. (34), realizaron un seguimiento de los pacientes con ASC durante 2 años y notificaron el 18 % de los casos de VPH/NIC 1 y el 15 % con NIC 2-3. Barcelo y col. (14) en 2006, en un grupo de 1 244 mujeres, reveló NIC I en 60,3 %, NIC 2-3 en 17,46 %, y neoplasia invasiva en el 6,3 % de los casos. Se ha demostrado que las mujeres con un diagnóstico citológico de ASC-H tienen una asociación más alta con NIC 2-3 que las que tienen ASC-US. Las frecuencias descritas en la literatura se encuentran entre 2,9 %, 8,2 % de cáncer de cuello uterino, un 1,7 % con adenocarcinoma *in situ* y un (61,2 %, 62,6 %, 65,6 %) con NIC 2-3 (7,35,36). Además, se ha detectado NIC 2-3 en el 10,2 % de los pacientes con VPH positivos con ASC-US y en el 5,9 % de los pacientes con VPH negativos con ASC-US. (31) Rtree y col. (24), obtuvieron entre mujeres con citologías ASC-H, 43,6 % sin lesiones, 25,6 % con diagnóstico de NIC 1, en 24,8 % se encontró NIC 2-3, mientras que hubo 1,5 % de adenocarcinoma *in situ* y 4,5 % de cáncer cervical. La tasa global de patología significativa fue del 30,8 %.

Enfoque estándar para el manejo de mujeres con citología cervical anormal

La revisión de la terminología de TBS de 2001, para reportar los resultados de la citología cervical y la disponibilidad de los resultados del estudio ALTS sobre estrategias para el manejo de anomalías citológicas cervicales menores, creó la necesidad de un enfoque estándar para la gestión de mujeres con citología cervical anormal y precursores del cáncer. En respuesta, la ASCCP inició un proceso integral basado en

evidencia para ayudar a los médicos en la gestión de mujeres con citología cervical anormal. Aunque esas directrices se convirtieron en el estándar para el manejo de mujeres con citología cervical anormal y precursores del cáncer, la necesidad de revisiones se hizo aparente. Una segunda conferencia de consenso en 2006 sobre el manejo de anomalías citológicas menores y NIC 1, identificó estrategias para el manejo de las pruebas positivas de ADN del VPH, y directrices establecidas para el manejo de adolescentes y mujeres jóvenes. En 2012, ASCCP llevó a cabo un proceso de consenso para actualizar la gestión de los resultados anormales (27).

Recientemente, en abril 2020, la ASCCP publicó las pautas de manejo sobre la base del riesgo para pruebas anormales de detección de cáncer de cuello uterino y precursores del cáncer, actualización de 2019 (28). En esta actualización, las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia se basan en el riesgo de NIC 3 determinado por una combinación de los resultados actuales y la historia pasada. Los mismos resultados actuales de la prueba pueden producir diferentes recomendaciones de gestión dependiendo de los antecedentes. Además, las pautas 2019 establecen que la colposcopia se puede aplazar para ciertos pacientes. Se recomienda repetir las pruebas de VPH o la prueba conjunta a 1 año en pacientes con anomalías menores en la detección que indiquen infección por VPH con bajo riesgo de NIC 3 o más, subyacente (NLIEM con VPH positivo, ASC-US o LIEBG). Por lo tanto, si la evaluación no muestra evidencia de lesión de alto grado, se plantea vigilancia continua de acuerdo con la estimación del riesgo.

El riesgo a 5 años de NIC 3 sin evidencia citológica o histológica de LIEAG, con VPH negativo es 0,51 % y después de un segundo VPH negativo es del 0,23 %. Por lo tanto, se recomienda retorno al control cada 3 años después de un segundo VPH negativo. Si el ADN de VPH es positivo y la citología NLIEM, se recomienda pruebas conjuntas por tres años. Si son negativas, control a intervalos de 3 años porque el riesgo después de 3 pruebas conjuntas negativas es 0,17 %. Si la citología muestra anomalías de bajo grado y colposcopia sin alto grado, se recomienda prueba conjunta por 3 años. Si todas son negativas, el riesgo a 5 años de

NIC 3 o más es de 0,03 % y por lo tanto califica para el retorno a un intervalo de 5 años (28).

En las pacientes menores de 25 años con ASC-US, que son VPH positivo o sin prueba de VPH, se recomienda repetir la citología anual por dos años. Si el control es alto grado, o la citología de bajo grado persiste por dos años, se recomienda colposcopia. Si el VPH es negativo, se recomienda control cada 3 años. Después de dos resultados consecutivos negativos, control cada tres años (28). La colposcopia está indicada solo si se obtiene un resultado de alto grado en los controles o si a los dos años persiste el ASC-US a hay un hallazgo más severo (28,32).

Las mujeres posmenopáusicas con ASC-US deben ser manejadas de la misma manera que las mujeres en la población general, excepto cuando se considera la finalización de la detección para mujeres de 65 años o más. Para esas mujeres, los resultados de ASC-US con VPH negativo deben considerarse anormales. Se recomienda una vigilancia adicional con la prueba de detección repetida en 1 año; se prefiere la prueba conjunta, pero la citología es aceptable (27,28).

Las opciones de gestión para las mujeres embarazadas con ASC-US, son idénticas a las descritas para las mujeres no embarazadas, con la excepción de que es aceptable aplazar la colposcopia hasta las 6 semanas después del parto. El curetaje endocervical en embarazadas es inaceptable. Para las embarazadas que no tienen sospecha citológica, histológica o colposcópica de NIC 2 o más, se recomienda el seguimiento posparto (27,28).

Para pacientes con ASC-H, se recomienda la citología y colposcopia independientemente del resultado del ADN de VPH. ASC-H con colposcopia y biopsia de bajo grado: revisar los resultados de citología, colposcopia e histología. Se debe tratar según el resultado de la revisión. Si no hay NIC 2 o más a la colposcopia, se observa bien la unión escamocolumnar (UEC) y los límites de cualquier lesión visible, y la biopsia de endocérvix es negativa, se recomienda observación con ADN de VPH anual por dos años. Si las pruebas de control son negativas se debe hacer control cada 3 años. Si cualquiera de las pruebas es anormal, se recomienda repetir la colposcopia y manejar según los hallazgos. Si la histología reporta NIC 2-3, se trata según el

diagnóstico (28).

El manejo es similar en mujeres de 21-24 años. Si la biopsia es NIC 1 o menos, se recomienda observación, siempre que la UEC y los límites de las lesiones sean totalmente visualizados, la biopsia de canal sea negativa y la revisión de los resultados no cambie el diagnóstico. La observación es con colposcopia y citología anual por dos años. Si la biopsia reporta NIC 2 o más, se recomienda tratamiento según el diagnóstico. Si ASC-H es persistente por dos años, sin otros hallazgos, se recomienda procedimiento escisional diagnóstico. Si a la colposcopia no se observa la UEC o el límite de las lesiones, se recomienda procedimiento escisional diagnóstico (28).

En todos los casos, el manejo subsiguiente en caso de controles con sospecha colposcópica o citológica o diagnóstico histológico de NIC 2 o más, debe seguir las pautas para el tratamiento según el diagnóstico (27).

Aspectos a recordar

A manera de resumen, ASC se refiere a la presencia de células escamosas atípicas, definida como cambios citológicos que sugieren una lesión intraepitelial escamosa que son cuantitativa o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva, y se divide en ASC de importancia indeterminada (ASC-US) y ASC que no puede excluir la lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) (13). Células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US), es un término utilizado para reportar una categoría de anomalías de células epiteliales cervicales descritas por TBS, para reportar la citología cervical. Es una categoría de diagnóstico común considerada como un diagnóstico que cae en una zona gris entre un LIE negativo y un LIE confirmado (32). Se refiere a cambios citológicos anormales que sugieren una lesión intraepitelial escamosa (LIE), pero que son cualitativa y cuantitativamente menores que las de un diagnóstico definitivo de LIE (32). ASC-H se refiere a la presencia de células escamosas atípicas que no pueden excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (20).

Las atipias de células escamosas no representan un diagnóstico clínico. Una mujer que recibe un informe de ASC-US en su prueba de Pap, suele estar asintomática y resulta un hallazgo de los programas de despistaje, o presenta síntomas no relacionados y se diagnostica en forma oportunista. La importancia clínica de las atipias de células escamosas se basa en el hecho de que este hallazgo en la citología sugiere un grado variable de LIE, que son lesiones precursoras distintivas del carcinoma de células escamosas cervicales. El seguimiento y los análisis posteriores de los resultados de ASC no solo han identificado LIEBG, sino también LIEAG. Para TBS, ASC-US/ASC-H tomados en conjunto, se asocian a menor riesgo en comparación con LIEBG, que es el equivalente de NIC 1 por histología y LIEAG, equivalente a NIC 2-3 (32).

Según describen Ndifon y col. (32), en una actualización de mayo de 2021, diferentes estudios han reportado que la incidencia de ASC-US es tan baja como 2,5 % en un estudio japonés, 4,1 % y 5,8 % en estudios estadounidenses, 7,4 % en Bosnia, y tan alto como 19,1 % en otro estudio japonés. ASC-H es el calificador menos común, representando entre el 5 % y el 10 % de todos los casos de ASC, pero el riesgo de una lesión subyacente de alto grado es mayor en esta categoría que en ASC-US (13).

La progresión variable tras el diagnóstico de las atipias escamosas plantea un desafío de manejo. Existe la posibilidad de un sobretatamiento y, al mismo tiempo, también el riesgo de progresión a lesiones precancerosas de mayor grado o incluso cáncer invasivo por un tratamiento conservador, especialmente si no se lleva a cabo un seguimiento cercano. Como se describió, la ASCCP ha publicado recientemente (en abril de 2020), las pautas de manejo para pruebas anormales de detección de cáncer de cuello uterino y precursores del cáncer. Estas pautas muestran cambios en el manejo de pacientes adultas (de 25 años o más) con ASC-US, siendo aún más conservadores. La colposcopia se puede aplazar para ciertos pacientes si solo tienen anomalías menores en el cribado que indiquen infección por VPH, siempre que el riesgo de tener NIC 3 o más sea bajo. Por ejemplo, VPH positivo con anomalías citológicas de bajo grado (LSIL/ASC-US) y antecedentes de detección negativa, ahora

se puede manejar repitiendo la prueba de VPH o haciendo prueba conjunta en 1 año (27,28).

REFERENCIAS

1. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cervical Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [actualizado 25 de agosto de 2021; consultado 31 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65734/>
2. Mansour T, Limaiem F. Cancer, Cervical Screening. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [actualizado 4 enero 2019; consultado 21 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537348/>
3. International Agency for Research of Cancer [Internet]. Lyon: Cancer today. Globocan 2021 [actualizado diciembre 2020; consultado 31 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
4. Capote Negrín LG. Caracterización epidemiológica del cáncer de cuello uterino. Carga de la enfermedad [disertación]. Caracas (DC): Ministerio del Poder Popular para la Salud. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología; 2019.
5. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *Acta Cytol.* 1989;33(5):567-574.
6. Thrall MJ, Pambuccian SE, Stelow EB, McKeon DM, Miller L, Savik K, et al. Impact of the more restrictive definition of atypical squamous cells introduced by the 2001 Bethesda System on the sensitivity and specificity of the Papanicolaou test: A 5-year follow-up study of Papanicolaou tests originally interpreted as ASCUS, reclassified according to Bethesda 2001 criteria. *Cancer.* 2008;114(3):171-179.
7. 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;904674.
8. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):293-299.
9. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective.

- Acta Cytol. 2017;61(4-5):359-372.
10. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-2119.
 11. Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*. Nueva York: Springer-Verlag; 1994.
 12. McGrath CM. ASCUS in Papanicolaou smears. Problems, controversies, and potential future directions. *Am J Clin Pathol*. 2002;11(Suppl):S62-S75.
 13. Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician*. 2003;68(10):1992-1998.
 14. Barcelos AC, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: Analysis of microbiology, cytological criteria, and clinical conduct. *Tumori*. 2006;92(3):213-218.
 15. Guerrini L, Sama D, Visani M, Cotignoli T, Sintoni C, Maioli P, et al. Is it possible to define a better ASCUS class in cervicovaginal screening? A review of 187 cases. *Acta Cytol*. 2001;45(4):532-536.
 16. Boulanger JC, Sevestre H. [ASCUS: an update]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(1):44-48.
 17. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(5):271-281.
 18. González Mariño MA. Patología cervical y el reporte de ASCUS en la citología. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2003;54(3):193-198.
 19. Poomtavorn Y, Suwannarurk K. Accuracy of visual inspection with acetic acid in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia in pre- and post-menopausal Thai women with minor cervical cytological abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2327-2331.
 20. Kurtycz DFI, Staats PN, Chute DJ, Russell D, Pavelec D, Monaco SE, et al. Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(4):131-144.
 21. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77(1):58-66.
 22. Toro de Méndez M, Azuaje de Inglessis AB. Citología atípica de cuello uterino: morfología y sugerencias de seguimiento clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(3):220-228.
 23. Davey DD, Souers RJ, Goodrich K, Mody DR, Tabbara SO, Booth CN. Bethesda 2014 Implementation and Human Papillomavirus Primary Screening: Practices of Laboratories Participating in the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1196-1202.
 24. Ratre S, Kleebkaow P, Aue-Aungkul A, Temtanakitpaisan A, Chumworathayi B, Luanratanakorn S. Histopathology of Women with "Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" (ASC-H) Smears. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):683-686.
 25. Wright TC Jr, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Eckert K, Kodsi S, et al. Detection of Cervical Neoplasia by Human Papillomavirus Testing in an Atypical Squamous Cells-Undetermined Significance Population: Results of the Becton Dickinson Onclarity Trial. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(1):53-62.
 26. Ki EY, Park JS, Lee A, Kim TJ, Jin HT, Seo YB, et al. Utility of human papillomavirus L1 capsid protein and HPV test as prognostic markers for cervical intraepithelial neoplasia 2+ in women with persistent ASCUS /LSIL cervical cytology. *Int J Med Sci*. 2019;16(8):1096-101.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Sherman ME, Dasgupta A, Schiffman M, Nayar R, Solomon D. The Bethesda Interobserver Reproducibility Study (BIRST): A web-based assessment of the Bethesda 2001 System for classifying cervical cytology. *Cancer*. 2007;111(1):15e25.
 30. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):727-735.
 31. Srodon M, Parry Dilworth H, Ronnett BM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic performance, human papillomavirus testing, and follow-up results. *Cancer*. 2006;108(1):32-38.
 32. Ndifon CO, Al-Eyd G. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [actualizado 4 de mayo 2021; consultado 31 de agosto de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557739/>.
 33. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Comparison of the hybrid capture test and polymerase chain reaction in identifying women who have an atypical squamous cell of undetermined significance papanicolaou smear and need colposcopy.

CITOLOGÍA CON ATIPIAS

- J Low Genit Tract Dis. 1999;3(4):231-238.
34. Roche DH, Spicer N. The clinical significance of atypical squamous cells of undetermined significance: A laboratory audit of cervical reporting. N Z Med J. 2001;114(1126):64-66.
 35. 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.
 36. 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. J Obstet Gynaecol Res. 2008;34(2):204-209.