

Seguimiento clínico de pacientes con resultados citológicos de células escamosas del cuello uterino con atipias que no descartan una lesión intraepitelial de alto grado*

Drs. Génesis Moreno,¹ Margelys Peña,¹ Morelva Toro de Méndez,² José Leonardo Avendaño,³ Juan Márquez.⁴

RESUMEN

Objetivo: Identificar los hallazgos más frecuentes en el seguimiento clínico de pacientes con resultados citológicos que reportan células escamosas con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H).

Métodos: Se desarrolló un estudio retrospectivo en el Laboratorio de Citología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes y en la Clínica de Prevención del Cáncer, de la Sociedad Anticancerosa, Capítulo Mérida-Venezuela. Fueron incluidos los casos entre enero-2010 y diciembre-2016 con resultados citológicos cervicales con atipias de células escamosas que no descartan lesión intraepitelial de alto grado y se revisaron las respectivas historias clínicas para recolectar los datos relacionados con su seguimiento.

Resultados: El 0,34 % de los casos estudiados correspondió a citologías con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado y 63,1 % tenían seguimiento clínico: citología control, colposcopia, biopsia y/o prueba de virus de papiloma humano. El promedio de edad fue de 45,7 años (rango 19-76 años). El 34,0 % mostró colposcopia anormal y 35,8 % tenían una lesión clínicamente significativa en el estudio histopatológico, consistente con neoplasia intraepitelial cervical 2, 3 asociadas a infección por virus de papiloma humano.

Conclusiones: Es necesario considerar la edad y hallazgo colposcópico en pacientes con citología con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado para contribuir en el esclarecimiento del origen de dichas atipias. Un porcentaje importante de estos casos no tenían seguimiento clínico, lo cual generó una serie de interrogantes, que deberán aclararse mediante futuras investigaciones.

Palabras clave: Citología de cuello uterino, ASC-H, Seguimiento clínico.

SUMMARY

Objective: To acquaint the most frequent findings in the clinical follow-up of patients with atypical cervical cytological results (ASC-H).

Methods: A retrospective study was carried out in the Cytology Laboratory of the Faculty of Pharmacy and Bioanalysis, University of the Andes and in the Cancer Prevention Clinic of the Anticancer Society, Mérida-Venezuela. The cases between January-2010 and December-2016 with cervical cytological ASC-H results were included and the respective clinical histories were reviewed to collect the data related to their follow-up.

Results: 0.34% of the cases studied corresponded to ASC-H atypical cytology and 63.1% had clinical follow-up: control cytology, colposcopy, biopsy and / or HPV test. The average age was 45.7 years (range 19-76 years). 34.0% showed abnormal colposcopy and 35.8% had a clinically significant lesion in the histopathological study, consistent with CIN 2 or 3 / HPV.

Conclusions: It is necessary to consider the age and colposcopic finding in patients with ASC-H cytology to contribute in the clarification of the origin of cytological atypias. A significant percentage of ASC-H cases did not have clinical follow-up, which generated a series of questions, which should be clarified through future research.

Key words: Cervical cytology, ASC-H, Clinical follow-up.

¹Estudiantes del noveno semestre de la Licenciatura en Bioanálisis. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

² Bioanalista-Citóloga. Doctora en Patología de los Tumores Humanos. Profesora Titular. Tutora. Coordinadora del "Grupo de Investigaciones Citológicas". Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

³Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Clínica de Prevención del Cáncer de la Sociedad Anticancerosa, Capítulo Mérida. Venezuela.

⁴ Magister Scientiae en Estadística Aplicada. Profesor Asociado. Unidad de Bioestadística de la Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Merida-Venezuela.

* Este trabajo fue presentado en la LXVII Convención Anual de la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (AsoVAC) y en la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Trabajo de Grado como requisito parcial para optar al título de Licenciadas en Bioanálisis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de mortalidad por cáncer en las mujeres de países menos desarrollados (1). En Venezuela, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino es de 11 fallecimientos al año por cada 100 000 mujeres, en comparación con países desarrollados, que presentan una tasa máxima de 1 a 2 muertes, siendo entonces el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres venezolanas, precedido por la neoplasia mamaria (2).

A nivel mundial, la citología es la prueba utilizada para la detección precoz del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras. Actualmente, los hallazgos citomorfológicos en las muestras celulares de este órgano son informados siguiendo las pautas establecidas por el Sistema Bethesda. Este sistema de clasificación encierra el espectro de alteraciones cito-morfológicas del cuello uterino, asociadas a las lesiones premalignas y malignas, en la categorización general de anomalías en células epiteliales escamosas o glandulares. A su vez, la sub-categoría de células escamosas atípicas (ASC) incluye las alteraciones celulares que, cuantitativa o cualitativamente, son insuficientes para una interpretación definitiva de lesión intraepitelial escamosa y rara vez, cáncer invasor. Por lo tanto, su presencia no representa a una entidad biológica definida; es más bien un hallazgo citológico que puede representar desde condiciones benignas/reactivas exageradas, hasta verdaderas lesiones premalignas o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que incluye el precursor obligatorio del cáncer invasor: carcinoma in situ o lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) (3). El sistema Bethesda ha subdividido la presencia de las células escamosas con atipias en dos categorías: 1) Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US), las cuales comúnmente están asociadas a una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, cuya causa más frecuente es la infección por virus papiloma humano (VPH) y 2) Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H), las cuales son sugestivas de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG). Los extendidos citológicos de cuello uterino interpretados como ASC-H son infrecuentes (< 1 %), sin embargo, debido a que, mediante estudio histopatológico, en el seguimiento de estas pacientes se ha encontrado la presencia de NIC 2/3 subyacente

entre 25 % y 60 % de estos casos (4-8), dichas pacientes requieren de evaluación clínica inmediata para aclarar su origen: evaluación colposcópica, control citológico, biopsia y, en algunos casos, prueba molecular de VPH, según establecen los lineamientos universales de manejo clínico de citologías del cuello uterino anormales (9,10).

Considerando lo anteriormente resumido, el objetivo de este estudio fue identificar los hallazgos más frecuentes en el seguimiento clínico de las pacientes con resultados citológicos del cuello uterino consistentes con ASC-H, que acudieron a la Clínica de Prevención del Cáncer, de la Sociedad Anticancerosa, Capítulo Mérida, durante el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2016.

MÉTODOS

Para este estudio retrospectivo, en el Laboratorio Docente, Asistencial y de Investigación de la Cátedra de Citología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, se seleccionaron los informes citológicos de cuello uterino consistentes con ASC-H de las pacientes que acudieron a la consulta de triaje de la Clínica de Prevención del Cáncer, de la Sociedad Anticancerosa, Capítulo Mérida-Venezuela, durante el período comprendido entre enero-2010 y diciembre-2016, cuyos datos clínicos y epidemiológicos estaban completos y disponibles en sus respectivas historias clínicas. Posteriormente, se realizó la revisión minuciosa de las historias clínicas que se encontraban disponibles en la Sociedad Anticancerosa y una vez recolectada la información, se analizaron los datos usando estadística descriptiva, mediante el paquete estadístico SPSS, versión 20,0. Un valor $p < 0,050$ fue considerado estadísticamente significativo. Los resultados se representaron en tablas y figuras.

RESULTADOS

Entre enero de 2010 y diciembre de 2016 se procesó un total de 25 032 muestras citológicas de cuello uterino, de las cuales 580 (2,32 %) presentaron anomalías en células epiteliales, tanto escamosas como glandulares. De estas, 84/580 (14,5 %) citologías de cuello uterino fueron interpretadas como ASC-H, lo que representa 0,34 % del total de citologías procesadas. El promedio

de edad de las pacientes con ASC-H fue de $45,7 \pm 13,9$ años, con un rango comprendido entre 19 y 76 años. En la figura 1 se muestra la distribución por grupos etarios, pudiendo apreciarse que la mayoría se encontraba entre los 41 y 51 años (34,5 %) seguido del grupo entre los 52 y 62 años (21,4 %).

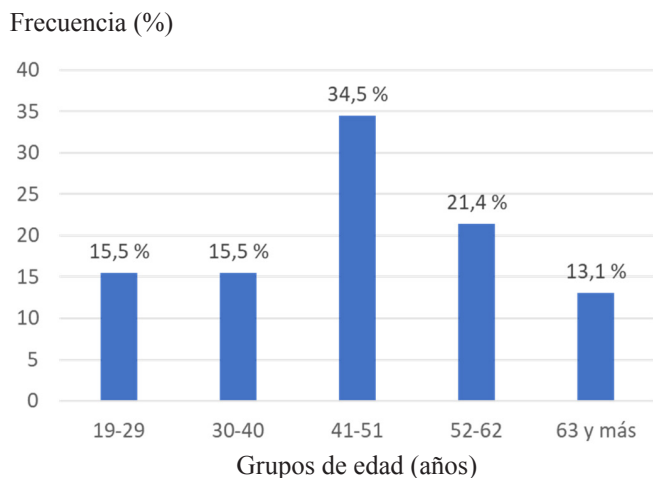


Figura 1

Distribución de las pacientes con Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) por grupos etarios.

En la Clínica de Prevención del Cáncer de la Sociedad Anticancerosa, al revisar las respectivas historias clínicas de cada una de las pacientes con citología ASC-H, se observó que: 20/84 pacientes (23,8 %) no regresaron a la siguiente consulta y por lo tanto no fueron informadas sobre el resultado citológico de ASC-H; 11/84 (13,1 %) volvieron a la consulta y fueron informadas de su resultado citológico ASC-H, pero no continuaron con la consulta, obteniéndose un total de 31/84 pacientes, (36,9 %) que no tuvieron seguimiento clínico.

El 63,1 % (53/84) de las pacientes que tenían seguimiento clínico constituyeron la población de este estudio. Según las historias clínicas, una vez que se conoció el resultado citológico ASC-H, las pacientes fueron remitidas a consulta de patología cervical, en donde el médico especialista procedió a realizar una serie de evaluaciones para obtener un diagnóstico definitivo, entre las que se efectuaron: evaluaciones colposcópicas y/o citologías controles, así como evaluación histopatológica y/o prueba molecular de VPH. La evaluación de 53 pacientes con resultado citológico de cuello uterino ASC-H abarcó un periodo aproximado de 6 años, en el que a la mayoría de las pacientes se les realizó de 1 a 3 colposcopias, de 1 a 2 citologías controles y al menos 1 biopsia (Tabla 1). El

Tabla 1

Número de evaluaciones colposcópicas, citológicas e histopatológicas realizadas durante el seguimiento clínico (6 años) de las pacientes con informe citológico compatible con ASC-H

Número de colposcopias	Frecuencia (%)	Número de citologías	Frecuencia (%)	Número de biopsias	Frecuencia (%)
0	0 (0,0)	0	8 (15,1)	0	24 (45,3)
1	22 (41,50)	1	20 (37,7)	1	26 (49,1)
2	12 (22,6)	2	9 (17,0)	2	2 (3,8)
3	7 (13,2)	3	4 (7,5)	3	1 (1,9)
4	4 (7,5)	4	7 (13,2)		
5	3 (5,7)	5	2 (3,8)		
6	2 (3,8)	6	1 (1,9)		
7	1 (1,9)	8	1 (1,9)		
8	1 (1,9)	10	1 (1,9)		
11	1 (1,9)				

SEGUIMIENTO CLÍNICO DE PACIENTES CON RESULTADOS CITOLÓGICOS DE CÉLULAS ESCAMOSAS DEL CUELLO UTERINO CON ATIPIAS QUE NO DESCARTAN UNA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO

rango de tiempo para la realización de la colposcopia fue, con más frecuencia, en un período de 4 a 6 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 66 meses. Para la citología un período de 6 meses, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 22 meses y para la biopsia, un período de 1 a 4 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 10 meses. A continuación, se expresa un resumen de las distintas evaluaciones:

- Solo colposcopia a 3/53 pacientes (5,7 %).
- Colposcopia y citología a 21/53 pacientes (39,6 %).
- Colposcopia y biopsia a 3/53 pacientes (5,7 %).
- Colposcopia, citología y biopsia a 17/53 pacientes (32,0 %).
- Colposcopia, biopsia y genotipificación de VPH a 2/53 pacientes (3,8 %).
- Colposcopia, citología, biopsia y genotipificación de VPH a 7/53 pacientes (13,2 %).

Los resultados más frecuentemente encontrados durante la evaluación colposcópica de las pacientes con una citología cervical ASC-H previa, estuvieron representados por un hallazgo colposcópico normal/benigno, prevalentemente cuello uterino sano en 35/53 pacientes (66 %), seguido de 18/53 (34 %) con resultado colposcópico anormal, que incluyó zona iodo negativa de contornos difusos o netos (ZIN – CD/CN) ($p < 0,050$).

En la evaluación citológica de control posterior al resultado inicial de ASC-H, se encontró que 64,1 % (34/53) presentaron un resultado compatible con negativo para lesión intraepitelial o malignidad, mientras que 11/53 (20,8 %) siguieron presentando citologías anormales, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Estos hallazgos se presentan en la tabla 2.

La biopsia de cuello uterino de las pacientes con citología inicial de ASC-H mostró que 19 (35,8 %) presentaron un resultado anormal, que se desglosa en la tabla 3, en la que destaca que 22,6 % presentaban solo infección por VPH y 13,2 % NIC/VPH. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que tenían resultado benigno y aquellas con biopsia anormal ($p = 0,137$). La edad promedio de estas pacientes fue de 46,5 años y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre la edad de las pacientes que tenían resultado benigno y anormal ($p = 0,088$).

Solo a 9/53 pacientes (17,0 %) se les realizó la prueba molecular para detección y genotipificación de VPH, de las cuales 3 (33,3 %) resultaron VPH negativas y 6 (66,7 %) fueron VPH positivas. Los genotipos de VPH encontrados fueron: 2 casos VPH 16 (22,3 %), 1 caso VPH 18 (11,1 %), 1 caso VPH 6 (11,1 %), 1 caso VPH 42 (11,1 %) y un caso VPH X (11,1 %).

Tabla 2
Hallazgos citológicos después del resultado compatible con ASC-H.

Resultado citológico	Frecuencia (%)
Negativo para lesión intraepitelial o malignidad	34 (64,1 %)
Células escamosas con atipias de significado indeterminado	2 (3,8 %)
Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado	4 (7,5 %)
Lesión intraepitelial de bajo grado	2 (3,8 %)
Lesión intraepitelial de alto grado	2 (3,8 %)
Células glandulares atípicas	1 (1,9 %)
No se realizó	8 (15,1 %)

($p < 0,001$)

Tabla 3
Hallazgos histopatológicos después del resultado citológico compatible con ASC-H.

Resultado histopatológico	Frecuencia (%)
Negativo / Benigno	10 (18,9 %)
Infección por virus de papiloma humano (VPH)	12 (22,6 %)
Neoplasia intraepitelial cervical 1/ VPH	4 (7,5 %)
Neoplasia intraepitelial cervical 2/ VPH	1 (1,9 %)
Neoplasia intraepitelial cervical 3/ VPH	2 (3,8 %)
Cáncer invasor.	0 (0,0 %)
No se realizó.	24 (45,3 %)

(p=0,137)

DISCUSIÓN

La subcategoría ASC-H de las anomalías en células escamosas del cuello uterino es una interpretación citológica que se reserva para incluir una minoría de casos con atipias morfológicas, sugestivas, pero no concluyentes, de NIC 2/3-carcinoma in situ. Es por ello que el origen de dichas atipias debe aclararse, ya que podrían ser la única manifestación de una lesión premaligna oculta, que debe tratarse inmediata y oportunamente para evitar su evolución a cáncer invasor (10).

En general, una interpretación citológica del cuello uterino ASC-H es infrecuente pero variable en el porcentaje de incidencia, como lo indica la literatura universal, la cual oscila entre 0,11 % y 0,39 % (6, 8, 11 - 13). En el presente estudio se encontró que 0,34 % de los frotis citológicos cervicales fueron interpretados como ASC-H, cifra que se encuentra incluida dentro del rango señalado. El promedio de edad de las pacientes con ASC-H de este estudio fue de $45,7 \pm 13,9$ años, la mayoría de ellas se encontraban entre los 41 y 51 años (34,5 %) seguido del grupo entre los 52 y 62 años (21,4 %). Estos resultados son similares a los informados por Kabaca y col. (14) en el año 2013, quienes reportan que la edad media de las pacientes era de $40,02 \pm 9,92$ años; pero superiores a los 32,4 años descritos en el estudio de Nogara y col. (15) en el año 2011, en el cual el grupo de mayor prevalencia estuvo entre 20 y 39 años. Según el Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino del año 2015 (16), la

edad de aparición del cáncer invasor de cuello uterino y sus lesiones precursoras aumenta a partir de los 25 años, alcanzando una frecuencia más alta alrededor de los 40 años. Se ha informado que las mujeres de mayor edad tienen un mayor riesgo a desarrollar neoplasia invasora, cuando se compara con las más jóvenes de una población sin pesquisa (17). En consideración, las pacientes de este estudio con un resultado citológico inicial de ASC-H, podrían tener un mayor riesgo de lesión premaligna de cuello uterino, pues la mayoría se ubica entre los 40 y 49 años. Cabe entonces resaltar que las pacientes en la cuarta década de su vida y con células inmaduras atípicas como las del presente estudio, podrían ser de mayor riesgo para neoplasia cervical, haciéndose imperiosa la atención médica inmediata, en concordancia con lo establecido en los lineamientos universales para la prevención del cáncer de cuello uterino (10).

La conducta clínica recomendada para las pacientes con un resultado citológico de cuello uterino ASC-H es la evaluación colposcópica (9), especificándose que en aquellas pacientes que presenten una colposcopia normal/benigna se realizará una evaluación citológica y colposcópica de control, mientras que en aquellas que muestren un hallazgo colposcópico anormal conviene realizar biopsia. En este estudio, todas las pacientes (100 %) fueron evaluadas mediante colposcopia, inmediatamente después del resultado ASC-H y a 14/18 pacientes (aproximadamente 70 %), con hallazgos colposcópicos anormales se les practicó biopsia cervical. Este porcentaje es cercano al informado por

López-Alegría y col. (8), en el año 2014, quienes señalan que 82,6 % de las pacientes que mostraron hallazgos colposcópicos anormales, les realizaron un estudio histopatológico, mientras que al 17,4 % de las pacientes que tenían colposcopia normal le realizaron seguimiento citológico. En este estudio, por el contrario, llama la atención que a 15/35 pacientes se les tomó también una muestra de tejido para biopsia cervical, a pesar de no presentar ninguna alteración colposcópica, probablemente en consideración a la citología atípica o según criterio clínico.

Varios estudios han informado la existencia de una buena concordancia entre los casos citológicos interpretados como ASC-H y la evaluación histopatológica de seguimiento, la cual ha resultado con un diagnóstico de NIC. Según diferentes autores, en casos previos de ASC-H, el porcentaje de un resultado histopatológico de NIC 1 puede variar entre 17,64 % y 33,69 %, mientras que la existencia de NIC 2/3 oscila entre 17,64 % y 47,4 % (8, 14, 15). A diferencia de los resultados obtenidos por estos autores, en el presente estudio se obtuvo cifras por debajo de las informadas, como 7,5 % de las pacientes que presentaron NIC 1/VPH y solo 5,7 % demostraron CIN 2-3/VPH, así como también 22,6 % de las pacientes que solo tenían infección por VPH, probablemente debido a que el número de pacientes con citología atípica y con biopsia era muy bajo, en comparación con esas otras investigaciones. Es importante resaltar que 35,8 % de las pacientes de este estudio presentaron infección por VPH, asociada o no a NIC por biopsia. También es conveniente mencionar la posibilidad de que las atipias celulares sean una consecuencia reactiva exagerada como ocurre en una gran variedad de condiciones benignas, para lo cual es importante disponer de información clínica pertinente, que permita discernir entre la posibilidad de existencia o no de lesión clínicamente significativa (3). Debido a que se desconoce la evolución de una proporción significativa de pacientes de este estudio, sin seguimiento clínico posterior al resultado citológico ASC-H, existen incógnitas que deben aclararse mediante futuras investigaciones, como por ejemplo el verdadero porcentaje de pacientes con lesión clínicamente significativa y cuya citología cervical inicial fue ASC-H.

Se determinó también que las pacientes con resultados histopatológicos anormales tenían una edad media de 46,5 años, siendo mayor en comparación con Nogara y col. (15), quienes determinaron que las pacientes con histología anormal tenían un promedio de edad igual a 35,8 años y quienes concluyeron que la confirmación histopatológica de neoplasia cervical se asocia fuertemente con pacientes jóvenes, coincidiendo también con otro estudio de seguimiento de pacientes con citología ASC-H, en el que este hallazgo citológico parece conferir un mayor riesgo para NIC 2/3, principalmente en mujeres jóvenes (4). A diferencia de los resultados anteriores, los hallazgos de este estudio permiten deducir que se debe considerar la edad de las pacientes con citología atípica sobre los 45 años, para seleccionar aquellas que podrían presentar una lesión clínicamente significativa y por ende, requieren de evaluación clínica inmediata. Además, estos datos podrían contribuir en una mayor comprensión del proceso de carcinogénesis del cuello uterino en este medio, basado en la confirmación histopatológica.

Finalmente, solo a 13,2 % de las pacientes se les realizó el seguimiento clínico ideal para aclarar el origen de las citologías atípicas, el cual incluye la prueba molecular para detectar VPH, si se consideran los conocimientos actuales sobre la biología del cáncer de cuello uterino. En los últimos años se ha desarrollado un debate creciente sobre la utilidad de las pruebas moleculares para la detección del ADN-VPH en la evaluación inicial de las pacientes con citología de cuello uterino atípica (18). En efecto, varios estudios han resaltado la importancia de dicha prueba para determinar esta infección viral en la evaluación de pacientes con ASC-H, ya que una prueba VPH negativa conllevaría a que estos casos sean vigilados mediante control citológico, entre otros procedimientos, según consenso (19, 20). En este estudio, solo a 17,0 % de las pacientes se les realizó prueba molecular para diagnóstico de infección VPH, probablemente debido a que en Venezuela esta prueba no está contemplada dentro de la rutina de los programas de pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, con una prevalencia molecular de infección por VPH igual a 66,7 %. Del total de los casos que resultaron positivos para VPH, la mayoría tenía de alto riesgo oncogénico, hallazgo que apoya la necesidad de determinar el estatus de VPH en pacientes con citología anormal, para orientar la conducta clínica

a seguir, ya que este podría ser el causante de las atipias celulares, en vez de una lesión premaligna de alto grado como NIC 2/3. Debido a ello, es necesario considerar, además de la edad y el hallazgo colposcópico, el estatus de infección por VPH en pacientes con citología ASC-H, para escoger entre las diferentes alternativas de evaluación clínica existentes, que contribuyan en el esclarecimiento del origen de dichas atipias.

Los hallazgos de este estudio permitieron alcanzar las siguientes conclusiones:

1. La interpretación citológica de cuello uterino consistente con ASC-H fue de 0,34 % y el promedio de edad igual a $45,7 \pm 13,9$ años.
2. Aproximadamente 61,3 % de las pacientes tuvo seguimiento clínico: la evaluación citológica y colposcópica de control fue realizada en 39,6 %; 32,0 % de las pacientes se les realizó citología, colposcopia y biopsia y solo 13,2 % de los casos se les realizó el procedimiento de seguimiento ideal, con la inclusión de la prueba de VPH.
3. Cerca de 34,0 % de los casos ASC-H mostró colposcopia anormal (ZINCN/CD) y 35,8 % tuvo lesión clínicamente significativa en el estudio histopatológico, ya sea NIC 2 o 3 y/o infección por VPH.
4. En la mayoría de las pacientes con citología ASC-H la biopsia informó la presencia de VPH, por lo que también es importante tener en cuenta que las atipias celulares podrían haber sido inducidas por este agente infeccioso y así evitar una sobrevaloración de los hallazgos citológicos como posiblemente displásicos.

Considerando el análisis anterior, se recomienda:

1. Asegurarse de realizar seguimiento clínico cercano a las pacientes con citología de cuello uterino atípica ASC-H, hasta dilucidar su origen. Es importante descartar la existencia de lesión premaligna mediante estudio histopatológico, así como incluir la prueba molecular de VPH en la pesquisa de cáncer de cuello uterino de rutina, siendo de interés epidemiológico, especialmente en aquellas pacientes con factores de riesgo para neoplasia de cuello uterino, en las que se prevé alta posibilidad de abandono de la consulta ginecológica.

2. Los casos citológicos de cuello uterino interpretados como ASC-H deben seguirse con precaución. Ante la sospecha citológica de NIC es de suma importancia realizar una evaluación cito-morfológica cuidadosa, siempre en correlación con los datos clínicos de la paciente, a fin de evitar sobrevaloración de los hallazgos citológicos y procedimientos clínicos innecesarios.
3. Un porcentaje importante de casos ASC-H no tuvieron seguimiento, lo cual generó una serie de interrogantes que ahora deben aclararse mediante futuras investigaciones y que contribuirían con el esclarecimiento de los aspectos relacionados con el proceso de carcinogénesis de cuello uterino asociado a VPH oncogénico, en este medio.

Los autores expresan su agradecimiento al personal de la Cátedra de Citología y de la Clínica de Prevención del Cáncer de la Sociedad Anticancerosa, Capítulo Mérida por facilitar sus datos e historias clínicas para el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136 (5): 359 - 86.
2. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (12): 2675 - 86.
3. 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 - 32.
4. Sherman M, Castle P, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer.* 2006; 108 (5): 298 - 305.
5. Bonvicino A, Huitron S, Fadare O. Papanicolaou test interpretations of “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion”: an investigation of requisite duration and number of colposcopic procedures to a definitive diagnosis of highgrade dysplasia in routine practice. *Cancer.* 2007; 111 (6): 477 - 81.

6. Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. *Cancer*. 2008; 114 (6): 481-8.
7. Cytryn A, Russomano FB, Camargo MJ, Zardo LM, Horta NM, Fonseca Rde C, *et al*. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia grades II/III and cervical cancer in patients with cytological diagnosis of atypical squamous cells when high grade intraepithelial lesions (ASC-H) cannot be ruled out. *Sao Paulo Med J*. 2009; 127 (5): 283-7.
8. López-Alegría F, Soares L, Poblete O. 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.
9. Medina F, Sánchez-Lander 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.
10. 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. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (4): 829 - 846.
11. 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.
12. López M, Guillén M, Quintero 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 (4): 19 – 27.
13. Türkmen IÇ, Başsüllü N, Korkmaz P, Güneç B, Baykal CM, Güdücü N, *et al*. Patients with Epithelial Cell Abnormality in PAP Smears: Correlation of Results with Follow-Up Smears and Cervical Biopsies. *Turk Patoloji Derg*. 2013; 29 (3): 179 - 84.
14. Kabaca C, Sariibrahim B, Keleli I, Karateke A, Cesur S, Cetiner H. The importance of immediate verification of a cervical cytological abnormality with histology. *Indian J Cancer*. 2013; 50 (4): 292 – 6.
15. Nogara P, Manfroni L, Consolaro M. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): histological results and recurrence after a loop electrosurgical excision procedure *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284 (4): 965 – 71.
16. Consenso intersociedades. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino agosto 2015. *Rev Argent Radiol*. 2017; 81 (2): 157 - 177.
17. 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 - 94.
18. Chivukula M, Shidham V. ASC-H in Pap test-definitive categorization of cytomorphological spectrum. *Cytojournal*. 2006; 3: 14.
19. Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Triage of ASC-H: A meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. *Cancer Cytopathol*. 2016; 124 (4): 261 - 72.
20. 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 - 7.

Recibido 24 de julio de 2018
Aprobado 17 de agosto de 2018