

Hallazgos histopatológicos en biopsias de cérvix de pacientes con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado

Histopathological findings in cervical biopsies from patients with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance

Diana Mercedes Lozano Bohórquez MD¹, Juan David Ruiz Restrepo MD¹, María Alejandra Pérez Gutiérrez², Francy Milena Escobar Morales³, Isabel Cristina Gómez Marín³, Luis Fernando Arias Restrepo MD⁴.

Introducción: la atipia de células escamosas de significado indeterminado se refiere a cambios citológicos sugestivos de lesión intraepitelial de bajo grado, pero insuficientes para una interpretación definitiva. En nuestro medio, no se conoce la frecuencia de lesiones displásicas en pacientes con atipia de células escamosas de significado indeterminado y no hay certeza de cuál es el abordaje clínico más adecuado. **Objetivo:** describir los hallazgos histopatológicos en las biopsias o conizaciones realizadas por atipia de células escamosas de significado indeterminado y determinar la necesidad de toma de biopsia en estas pacientes. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo. De los archivos del Departamento de Patología se revisaron todas las órdenes de 2010 para el estudio anatomopatológico de biopsias de cérvix y de conizaciones solicitadas por diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado. Se buscaron datos demográficos básicos y el diagnóstico histológico final. **Resultados:** en 2010 se realizaron 271 estudios histológicos de cérvix por diagnóstico de atipia de células escamosas de significado indeterminado. En el 25,1% de las pacientes el diagnóstico histológico fue lesión intraepitelial de bajo grado, en el 6,3% lesiones de alto grado y en el 68,6% no se observó displasia. **Conclusiones:** muchas pacientes con atipia de células escamosas de significado indeterminado presentan lesiones intraepiteliales que se deberían estudiar con colposcopia y biopsia o seguirse con citologías de control. La proporción de pacientes con lesiones de alto grado fue menor que la informada en otros países, lo que sugiere la necesidad de evaluar la calidad de la citología cervicouterina en nuestro medio.

Palabras clave: técnicas citológicas, displasia del cuello del útero, neoplasia intraepitelial del cuello uterino, papillomavirus humano.

Introduction: The term atypical squamous cells of undetermined significance refers to cytological changes suggestive of low-grade intraepithelial lesion that are insufficient for a definitive interpretation. In our region, there are no studies evaluating the frequency of dysplastic lesions in patients with atypical squamous cells of undetermined significance and there is no certainty about the most appropriate management. **Aim:** To describe the histopathological findings in biopsies or conizations performed after a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance was made on cytology, and to de-

¹ Médico Patólogo. Departamento de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

² Citohistotecnóloga. Departamento de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

³ Citohistotecnóloga. Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médico Patólogo, PhD en Anatomía patológica. Departamento de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Correspondencia: Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D – No. 62-29, Medellín, Colombia; teléfono: (4) 2192400, fax: 2196000. Correo electrónico: luisfer_uda@yahoo.com

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 173-182

Módulo 19 (Investigación), número 17. Editora Médica Colombiana S.A. 2013©

Recibido el 6 de diciembre de 2012; aceptado el 4 de abril de 2013

termine the need for biopsy in these patients. **Materials and Methods:** We conducted a retrospective study of cases archived in the Department of Pathology for the year 2010. We included and reviewed all the cervical biopsies and conizations performed after a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. For these cases, demographic data and histological findings were assessed. **Results:** During 2010, a total of 271 cervical histological studies were performed after a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance was given. In 25.1% of the patients the histological diagnosis was low-grade intraepithelial lesion; in 6.3% high-grade lesions were diagnosed, whereas in 68.6% of patients dysplasia was not found. **Conclusions:** Many patients with atypical squamous cells of undetermined significance have intraepithelial lesions and they should be studied with colposcopy or biopsy, or followed with periodic cytology. The proportion of patients with high-grade lesions was lower than the reported in other countries, which suggests the need to assess the quality of cervical cytology in our region.

Key words: Cytological techniques, uterine cervical dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus.

Lozano-Bohórquez DM, Ruiz-Restrepo JD, Pérez-Gutiérrez MA, Escobar-Morales FM, Gómez-Marín IC, Arias-Restrepo LF. Hallazgos histopatológicos en biopsias de cérvix de pacientes con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 173-182.

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en el contexto internacional. De acuerdo con GLOBOCAN, en las mujeres ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de mama y el tercer lugar en mortalidad por cáncer, después del cáncer de mama y de pulmón; la tasa de incidencia estimada es de 15,2 por 100.000 mujeres y la de mortalidad es de 7,8 por 100.000 mujeres. En regiones en vía de desarrollo, como Latinoamérica y el Caribe, el cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer en mujeres, y en Colombia es aún más problemático, ya que ocupa el primer lugar en mortalidad junto al cáncer de mama, con una tasa de 10 por 100.000 [1].

La relación entre la infección por papilomavirus humano y el desarrollo de cáncer de cuello uterino está bien establecida [2, 3], así como la asociación entre la infección persistente por dicho virus y el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado [4]. Se ha demostrado la utilidad de la citología cervicouterina para la detección temprana de las lesiones inducidas por papilomavirus humano, la displasia y el cáncer de cuello uterino [5], y en las regiones donde está bien implementado el programa de tamizaje se ha reducido la incidencia del este cáncer [6].

El sistema Bethesda se creó para unificar los criterios de clasificación de las lesiones epiteliales cervicales detectadas en la citología cervicouterina [7]. El término atipia de células escamosas de significado indeterminado, que hace parte del sistema Bethesda, se emplea para clasificar los cambios citológicos sugestivos de lesión intraepitelial de bajo grado que son cualitativa o cuantitativamente insuficientes para una interpretación definitiva [7] (ver figura 1).

Tanto las lesiones intraepiteliales de bajo grado como las de alto grado pueden progresar a carcinoma *in situ*, carcinoma infiltrante, o bien, regresar; el riesgo de progresión es directamente proporcional a la severidad de la lesión [8]. Según un meta-análisis publicado por Melnikow y colaboradores, el 68,19% de las lesiones diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado presentan regresión, el 7,13% progresan a una lesión de grado más alto y el 0,25% progresan a carcinoma infiltrante después de un seguimiento de 24 meses [9]. De igual forma, los estudios indican que la progresión de las

lesiones diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado, o la presencia de lesiones intraepiteliales de alto grado o carcinoma en estas pacientes, está relacionada con la coexistencia de infección por papilomavirus humano [10]; es así, como un 26,2% de las pacientes con infección por este virus tienen lesiones intraepiteliales de alto grado o lesiones peores, comparadas con solo un 3% de las pacientes diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado y sin infección [10]. Por lo anterior, se ha planteado que el abordaje clínico inicial de las pacientes con atipia de células escamosas de significado indeterminado debería ser la búsqueda del papilomavirus humano; no obstante, este tema es aún controvertido, dadas las condiciones económicas de la mayoría de países y el alto costo de la prueba.

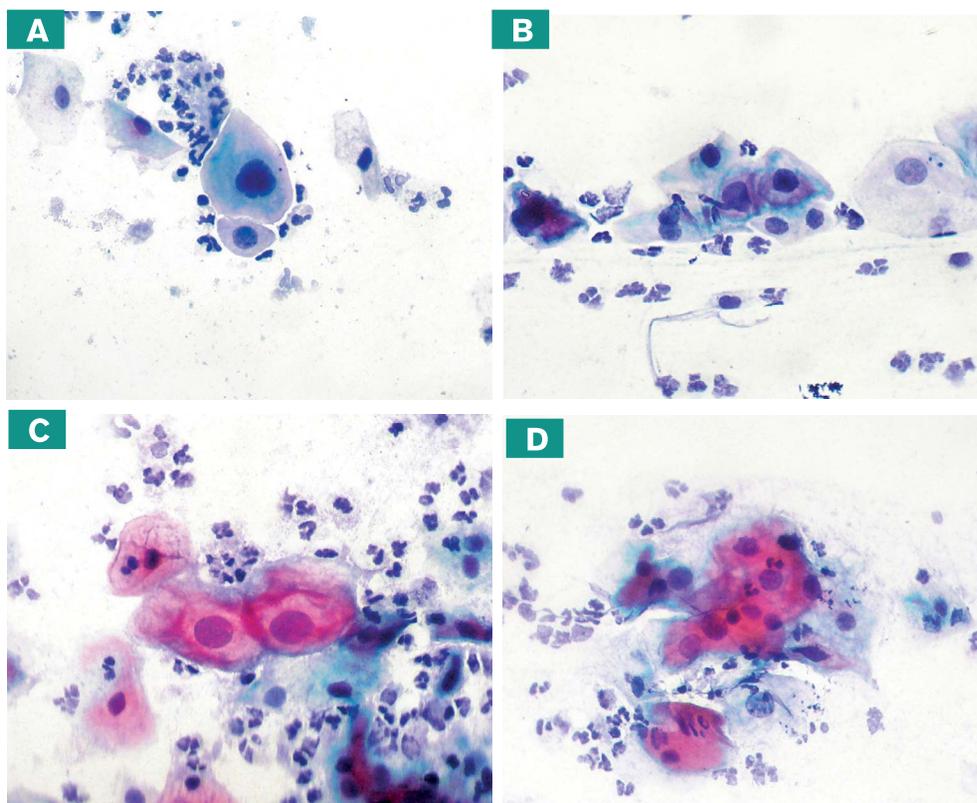


Figura 1. Extendido de citología cervicouterina con lesiones clasificadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado. **A y B.** Se observa aumento del tamaño nuclear, hipercromasia e irregularidad. **C.** Pseudo-coilocitos. **D.** Células con núcleos irregulares y nucléolo visible, sin gran alteración de la relación núcleo-citoplasma. Tinción de Papanicolaou, aumento original 400X. Departamento de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

La realización de la citología cervicouterina en Colombia está reglamentada en la Resolución 412 de 2000 del Ministerio de Salud [11]; sin embargo, la norma no establece la conducta que se debe tomar ante el diagnóstico de atipia de células escamosas de significado indeterminado. Según las guías de práctica clínica del Instituto Nacional de Cancerología, la estrategia óptima en las pacientes con citología informada como atipia de células escamosas de significado indeterminado es la realización de la prueba de detección de ADN del papilomavirus humano si se dispone de la prueba; de lo contrario, se recomienda repetir la citología

a los seis o doce meses o realizar colposcopia inmediata [12]. En la mayoría de centros de salud de nuestro país no se dispone de la prueba de detección de ADN del papilomavirus humano, por lo cual los médicos deben decidir entre repetir la citología a los seis o doce meses, o realizar colposcopia inmediata. Este último procedimiento genera costos mayores y puede producir incomodidad y ansiedad innecesaria en las pacientes.

En nuestro medio no se conocen estudios que evalúen la frecuencia de atipia de células escamosas de significado indeterminado neoplásicos comparados con los reparativos o reactivos, de acuerdo con el resultado de la biopsia tomada por colposcopia. Por lo anterior, el objetivo de esta investigación es describir los hallazgos histopatológicos de las biopsias o conizaciones realizadas a causa de un diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado, estudiadas en el Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, durante el año 2010, y así tratar de determinar la utilidad de la toma de biopsia en estas pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo. De los archivos del Departamento de Patología, se revisaron todas las órdenes de estudio anatomopatológicos de biopsias de cérvix y de conizaciones recibidas entre enero 1 y diciembre 31 de 2010, cuyo diagnóstico citológico previo fuese atipia de células escamosas de significado indeterminado. No se realizó muestreo y se incluyeron todos los casos.

Los criterios de diagnóstico de atipia de células escamosas de significado indeterminado fueron los de la clasificación de Bethesda: Los núcleos tienen entre 2,5 y 3 veces el tamaño del área del núcleo de una célula escamosa intermedia normal (alrededor de $35 \mu\text{m}^2$), leve aumento de la relación núcleo-citoplasma, hiper cromasia nuclear mínima e irregularidad de la distribución cromatínica o de la morfología nuclear, anomalías nucleares asociadas a citoplasma eosinófilo denso («paraqueratosis atípica») [7]. Estos criterios fueron estrictamente aplicados por las citohistotecnólogas y los patólogos participantes en el proyecto.

Para cada caso se buscó el diagnóstico final del estudio histológico de la biopsia o del cono. Además, se obtuvieron los siguientes datos: edad, historia de lesión intraepitelial previa al diagnóstico citológico de la atipia de células escamosas de significado indeterminado, historia de histerectomía, historia de radioterapia o carcinoma invasor previos, y otros diagnósticos citológicos diferentes a la atipia de células escamosas de significado indeterminado. Con estos datos se tabuló la frecuencia de diagnóstico histológico.

Resultados

De las 14.600 órdenes para estudio histopatológico que fueron remitidas al Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia durante el año 2010, 271 correspondieron a biopsias de cuello uterino tomadas por diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado.

La mediana de la edad de las pacientes fue de 37 años (rango 16 a 69 años). Ninguna paciente tenía historia de radioterapia o de carcinoma invasor previo. El estudio histológico de la biopsia de cérvix o de la conización demostró que 68 pacientes (25,1% del total de 271) tenían lesión intraepitelial de bajo grado (neoplasia intraepitelial cervical grado I), 61 de ellas con cambios citopáticos virales asociados con la infección con papilomavirus humano (22,5% del total de biopsias).

En 17 pacientes se identificaron lesiones de alto grado, divididas así: siete pacientes (2,6%) con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grado II, siete casos (2,6%) con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grado III o carcinoma *in situ*, y tres casos (1,1%) de carcinoma invasor; de estos últimos, dos casos correspondieron a carcinoma escamocelular y uno a adenocarcinoma (ver [tabla 1](#) y [figura 2](#)). En las 186 pacientes restantes (68,6%) no se informó displasia en la biopsia; 56,5% correspondió a inflamación crónica (n=153), el 9,2% fueron reportados como hallazgos histológicos normales (n=25) y los 8 casos restantes (3,0%) fueron reportados con otros diagnósticos entre ellos atrofia, *leiomioma naciens* o negativo para displasia (ver [tabla 1](#)).

Tabla 1. Resultados del estudio histopatológico de los especímenes referidos por diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado

Diagnóstico histológico	Número de pacientes (n)	Porcentaje	Porcentaje esperado (literatura)
Negativo para displasia o malignidad	186	68,6%	63,8% - 70,5% [13-16]
▪ Inflamación crónica (n=153)	153	56,5%	
▪ Hallazgos histológicos normales (n=25)	25	9,2%	
▪ Otros (n=8)	8	2,9%	
Neoplasia intraepitelial cervical grado I	68	25,1%	19,5% [14-16]
Neoplasia intraepitelial cervical grado II	7	2,6%	2,6% - 12,9% [13-15]
Neoplasia intraepitelial cervical grado III	7	2,6%	
Carcinoma invasor	3	1,1%	0% - 3,8% [14, 15]
▪ Escamocelular (n=2)			
▪ Adenocarcinoma (n=1)			
Total	271	100%	

En 18 pacientes (6,6%), además del diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado, se diagnosticó atipia de células glandulares de significado indeterminado; una de ellas correspondió al caso de adenocarcinoma infiltrante, una fue reportada como neoplasia intraepitelial cervical grado II, siete fueron reportadas como neoplasia intraepitelial cervical grado I y las otras nueve fueron reportadas como inflamación crónica en la biopsia; es decir, en el 50% de pacientes con diagnóstico citológico simultáneo de atipia de células escamosas de significado indeterminado y atipia de células glandulares de significado indeterminado, hubo lesión displásica.

En cuatro pacientes habían antecedentes de displasia y diagnóstico citológico posterior de atipia de células escamosas de significado indeterminado; en una de ellas se encontró neoplasia intraepitelial cervical grado I e infección por papilomavirus humano (tenía historia de condiloma plano), mientras que en las otras tres no se encontró lesión intraepitelial ni lesión invasora en la biopsia. En solo una paciente se reportó historia de atipia de células escamosas de significado indeterminado previo al que motivó la toma de la biopsia, en ella se hizo diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grado I e infección por papilomavirus

humano. Una paciente tenía antecedente de histerectomía y en ella se hizo diagnóstico de neoplasia intraepitelial vaginal grado I e infección por papilomavirus humano.

Del total de muestras, 51 (19%) de los especímenes fueron no representativos de la unión escamocolumnar, en 11 de estos se diagnosticó neoplasia intraepitelial cervical grado I e infección por papilomavirus humano, en uno se diagnosticó neoplasia intraepitelial cervical grado II, en dos de carcinoma escamocelular invasor y 37 fueron negativos para displasia o lesión invasora.

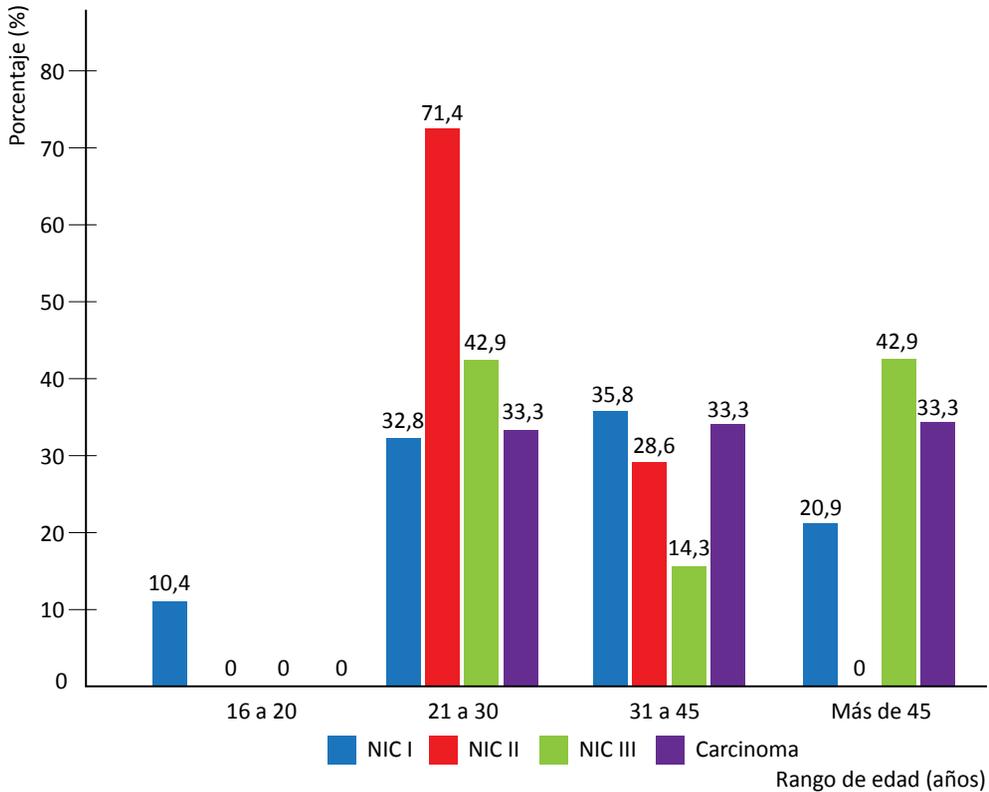


Figura 2. Frecuencia de neoplasias intraepiteliales cervicales y carcinoma en cada rango de edad. Los rangos de edad comparados con las lesiones intraepiteliales nos muestran que en los intervalos de 21 a 30 son más frecuentes las neoplasias intraepiteliales cervicales grado II (71,4%). Convenciones: *NIC*, neoplasia intraepitelial cervical.

Discusión

El cáncer de cuello uterino continúa como un problema de salud pública y a pesar de que el país alcanzó una cobertura de citología cervicouterina superior al 70% [17], no ha logrado disminuir significativamente la mortalidad por esta causa [18]. Las cifras de cobertura nacional no son distintas para la ciudad de Medellín, donde en 2006 se alcanzó una cobertura de 68,7% para las mujeres entre 13 y 75 años, y de 75,7% para aquellas entre 29 y 65 años [19].

La proporción de citologías informadas en Colombia como atipia de células escamosas de significado indeterminado varía entre 5,5% y 24,73% según los pocos estudios publicados [20-22]. Las anteriores cifras sobrepasan las recomendadas por el Sistema Bethesda, según el cual no debe exceder el 5% de los diagnósticos citológicos [7]. La alta frecuencia de este diagnóstico en nuestro medio es una razón más para fortalecer los programas de capacitación para el personal que actualmente interpreta las citologías cervicouterinas, como también refleja la importancia de estandarizar una estrategia de tratamiento y seguimiento efectiva y accesible en estas pacientes.

Debido a la gran variabilidad interlaboratorio en el diagnóstico de la atipia de células escamosas de significado indeterminado, se ha propuesto como control de calidad de la citología cervicouterina el uso de la prueba de detección de papilomavirus humano para comparar el porcentaje de atipia de células escamosas de significado indeterminado papilomavirus humano positivo con los atipia de células escamosas de significado indeterminado papilomavirus humano negativo, [23]. De ser costo-efectiva, dicha prueba se podría aplicar en nuestro medio para ayudar a evaluar la causa de la alta proporción de citologías cervicouterinas diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado.

En el presente estudio se encontró un 6,3% de neoplasia intraepitelial cervical grado II o de un grado mayor entre las biopsias remitidas por atipia de células escamosas de significado indeterminado, lo cual es menor a lo reportado en otros estudios, en los que se describe una frecuencia de 11,4% entre las pacientes diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado en el extendido citológico convencional y 11,6% en la citología de base líquida [24]. Esta diferencia podría tener relación con la mayor frecuencia de atipia de células escamosas de significado indeterminado en nuestro medio [20-22], y sugiere que muchos casos con este diagnóstico podrían no ser en realidad atipia de células escamosas de significado indeterminado, sino otras alteraciones de menor relevancia clínica, como cambios inflamatorios o reparativos.

A pesar de que se encontró una menor proporción de neoplasia intraepitelial cervical grado II o mayor, es necesario tener en cuenta que en la población sujeto de este estudio se desconocen los criterios utilizados por los ginecólogos que remitieron las muestras para definir la toma de biopsia.

Otro aspecto importante para el análisis de las diferencias encontradas en este estudio con respecto a la informada en otras investigaciones es que en nuestro medio no se realiza colposcopia y toma de biopsia a todas las pacientes con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado.

El abordaje clínico de las pacientes con este diagnóstico ha sido sujeto de controversia. Existen tres estrategias: colposcopia inmediata, prueba para detección del papilomavirus humano o seguimiento con citología (enfoque conservador). El uso de la prueba de detección del papilomavirus humano para seleccionar qué pacientes requieren colposcopia tiene una alta sensibilidad para la detección de neoplasia intraepitelial cervical grado III (92,4%) [25, 26], por lo cual se ha propuesto como la estrategia ideal.

Sin embargo, estas cifras también se pueden alcanzar mediante el enfoque conservador (95,4%) si se realiza por lo menos dos citologías de control [25], razón por lo cual algunos autores plantean que si la sensibilidad del esquema conservador es comparable a la de la

prueba de papilomavirus humano, el primero tendría ventaja, debido a que podría disminuir el número de colposcopias innecesarias (8% comparado con 53% de pacientes con diagnóstico de atipia de células escamosas de significado indeterminado en quienes se realizaría colposcopia), resultando en un menor costo para el sistema de salud y en muchas pacientes se evitaría la incomodidad de la colposcopia [27].

En un meta-análisis publicado en 2004, Arbyn y colaboradores describen una mayor sensibilidad para detectar neoplasia intraepitelial cervical grado II o mayor si se usa la prueba de detección de papilomavirus humano (Hybrid Capture II) comparada con el esquema conservador (repetir citología y realizar colposcopia si hay nuevamente atipia de células escamosas de significado indeterminado o una lesión displásica) con diferencias estadísticamente significativas (odds ratio: 1,16; intervalo de confianza del 95%: 1,04 a 1,29); sin embargo, la especificidad de ambas pruebas no mostró diferencias estadísticamente significativas [28]. Además, encontraron que si en el enfoque conservador se toma como umbral para la toma de colposcopia la aparición de lesión intraepitelial (de bajo o alto grado), la especificidad es mayor comparada con la prueba de detección de papilomavirus humano, pero la sensibilidad cae a niveles inaceptables [28].

Actualmente, las guías estadounidenses recomiendan realizar prueba de detección de papilomavirus humano en todas las pacientes entre 30 y 65 años y en las pacientes con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado o de lesión intraepitelial de bajo grado entre los 21 y 29 años, y no recomiendan la realización de la prueba en las pacientes menores de 21 años [29, 30].

Dadas las condiciones económicas del sistema de salud en nuestro país, vale la pena mencionar un estudio publicado en 2010 por Östensson y colaboradores, en el cual evalúan la costo-efectividad de la colposcopia con toma de biopsia inmediata, colposcopia de acuerdo con el resultado de una segunda citología o colposcopia según la prueba de papilomavirus humano, para el seguimiento de las pacientes con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas de significado indeterminado o de lesión intraepitelial de bajo grado [31]; en dicho estudio, se encontró que la prueba de detección de papilomavirus humano fue la alternativa más costo-efectiva en las pacientes de 30 años o más con atipia de células escamosas de significado indeterminado y la colposcopia inmediata con toma de biopsia fue la alternativa más costo-efectiva en el resto de pacientes, y proponen esta última como la mejor estrategia en general en términos de costo-efectividad, mientras no disminuyan los precios de la prueba de detección de papilomavirus humano [31].

En conclusión, muchas pacientes con atipia de células escamosas de significado indeterminado presentan lesiones intraepiteliales que deberían estudiarse con colposcopia y biopsia o seguirse con citologías de control. La proporción de pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado fue menor en nuestra serie que la informada en otros trabajos, lo que sugiere la necesidad de evaluar la calidad de la citología cervicouterina en nuestro medio. Los resultados descritos pueden ayudar en la estandarización del abordaje clínico y terapéutico de las pacientes con diagnóstico de atipia de células escamosas de significado indeterminado, y motivan la realización de estudios futuros que evalúen costo-efectividad de las tres opciones de abordaje clínico y diagnóstico en nuestro país.

Bibliografía

1. **Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J.** Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145.
2. **Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S.** Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
3. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
4. **Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS.** Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 123-137.
5. **Koss LG.** The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-743.
6. **Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO.** International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 755-763.
7. **Solomon D, Nayar R, editors.** The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes (ed 2). New York: Springer-Verlag; 2004.
8. **Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T.** Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252-258.
9. **Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP.** Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727-735.
10. **Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P.** Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1325-1331.
11. **República de Colombia, Ministerio de Salud.** Resolución 412 de 2000.
12. **República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología.** Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. 2007. Disponible en <http://www.cancer.gov.co/documentos/RecomendacionesyGuías/GuiaN3.pdf> Consultado en noviembre de 2012.
13. **Alanen KW, Elit LM, Molinaro PA, McLachlin CM.** Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 1998; 84: 5-10.
14. **Bernard-Pearl L, Smith-McCune K.** Controversies in the Management of ASCUS and AGCUS: Two very different beasts. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001; 24: 7-23.
15. **González-Mariño MA.** Patología cervical y el reporte de ASCUS en la citología. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2003; 54: 193-198.
16. **Lachman MF, Cavallo-Calvanese C.** Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 421-429.
17. **Piñeros M, Cendales R, Murillo R, Wiesner C, Tovar S.** Cobertura de la citología de cuello uterino y factores relacionados en Colombia, 2005. *Rev Salud Pública* 2007; 9: 327-341.
18. **Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jeronimo J, et al.** Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 11: L37-48.
19. **Restrepo-Zea JH, Mejía-Mejía A, Valencia-Arredondo M, Tamayo-Acevedo LS, Salas-Zapata W.** Accesibilidad a la citología cervical en Medellín, Colombia en 2006. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 657-666.
20. **Bravo M, Erazo JV, Álvarez AM, Casas MI, Ortiz de Collazos O, Álvarez-Soler J.** Prevalencia de anomalías en la citología cervical en tres grupos poblacionales de mujeres en Popayán, Colombia 2003-2005. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*; 59: 190-198. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008; 59: 190-198.
21. **González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa O, Ardila J, Grupo de Investigación de Tamización en Cáncer de Cuello Uterino.** Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2010; 14: 22-28.
22. **Grisales H, Vanegas AP, Gaviria AM, Castaño J, Mora MA, Borrero M, et al.** Prevalencia de anomalías de células epiteliales y factores asociados en mujeres de un municipio rural colombiano. *Biomedica* 2008; 28: 271-283.
23. **Tworek JA, Jones BA, Raab S, Clary KM, Walsh MK.** The value of monitoring human papillomavirus DNA results for Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance: a College of American Pathologists Q-Probes study of 68 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1525-1531.
24. **Sherman ME, Solomon D, Schiffman M.** Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-394.

25. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1383-1392.
26. **Solomon D, Schiffman M, Tarone R.** 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: 293-299.
27. **Herbst AL, Pickett KE, Follen M, Noller KL.** The management of ASCUS cervical cytologic abnormalities and HPV testing: a cautionary note. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 849-851.
28. **Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J.** Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 280-293.
29. **Cox S.** Guidelines for Papanicolaou test screening and follow-up. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57: 86-89.
30. **Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al.** American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-542.
31. **Ostensson E, Froberg M, Hjerpe A, Zethraeus N, Andersson S.** Economic analysis of human papillomavirus triage, repeat cytology, and immediate colposcopy in management of women with minor cytological abnormalities in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1316-1325.



Currucutu, *Megascops choliba*
 La Ceja, Antioquia
 Alejandro Campuzano Zuluaga