



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Artículo de reflexión

Anomalías epiteliales glandulares y la importancia de los diagnósticos diferenciales. Estudio de caso



Miryam Beatriz Puerto de Amaya

Facultad de Citohistología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2017

Aceptado el 12 de mayo de 2017

On-line el 8 de junio de 2017

Palabras clave:

Citología base líquida
Células glandulares atípicas
Diagnósticos diferenciales

R E S U M E N

La presencia de anomalías epiteliales glandulares en los extendidos de citología cérvico-uterina tanto convencional como en medio líquido, con frecuencia causan dificultad en la interpretación morfológica, por estar asociadas con diferentes procesos benignos o malignos de la mucosa que recubre el canal endocervical. A propósito de un caso con atipia celular endocervical sugestiva de neoplasia, se analizan las características morfológicas y la complementación con procedimientos especiales para establecer el diagnóstico preciso.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glandular epithelial abnormalities and their importance in differential diagnoses: A case study

A B S T R A C T

The presence of glandular epithelial abnormalities on conventional as well as liquid-based cervical cytology often causes difficulty for morphological interpretation, for these anomalies are associated with various benign and malign processes of the epithelium of the endocervix. The morphological features and the use of supplementary special procedures to achieve a precise diagnosis were analyzed in reference to a case of endocervical atypical glandular cells suggestive of malignancy.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Liquid-based cytology
Atypical glandular cells
Differential diagnoses

Planteamiento del problema y justificación

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una enfermedad importante a nivel mundial, sobre todo en los países en vías de

desarrollo donde se registra un alto porcentaje (85%). Se estima que en 2012 hubo cerca de 528.000 casos nuevos y 266.000 muertes¹. En Colombia el CCU es el segundo cáncer en frecuencia, con una incidencia y una mortalidad ajustadas de 18,7 y 8 por cada 100.000 mujeres al año respectivamente².

Correo electrónico: mbpuerto@fucsalud.edu.co

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.05.002>

0121-7372/© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La citología como prueba primaria para el tamizaje del CCU ha sido de gran éxito por ayudar a descubrir lesiones tempranas o intraepiteliales; pero además, ha llevado a reducir la morbilidad y la mortalidad por tener una alta sensibilidad en la detección de las lesiones precursoras³. Sin embargo, este mismo éxito no es similar para las lesiones glandulares donde se reportan bajas tasas de sensibilidad (45,3%)⁴. Las principales limitaciones para llegar a un diagnóstico son variadas, como la localización anatómica, una menor representación de grupos celulares glandulares con atipia en las preparaciones de citología, la variabilidad interobservador con respecto al diagnóstico y la estirpe celular que llevan con alguna frecuencia a interpretaciones o diagnósticos falsos positivos o negativos⁵⁻⁹.

El sistema Bethesda para el informe de la citología cervical establece un indicador para evaluar la calidad de la muestra, que ha sido el parámetro más importante tanto para quien la toma como para el que la analiza. Se considera que la responsabilidad de la calidad de una muestra de citología es compartida: las 2/3 partes de los errores están en la toma de la muestra y 1/3 parte en la interpretación, lo que lleva a casos contemplados como falsos negativos. Además, definió Bethesda que lo mínimo aceptable para una buena calidad de la muestra del canal endocervical es que contenga al menos diez células endocervicales o de metaplasia escamosa^{10,11}.

La incidencia del adenocarcinoma endocervical ha aumentado en años recientes y el diagnóstico de anomalías en células glandulares (AGC) ha elevado su uso (0,46 a 1.83%), después de la modificación que realizara el sistema Bethesda para los análisis de todas las preparaciones de citología cérvico-vaginales, tanto convencionales como en base líquida¹².

A la interpretación y al diagnóstico de los diferentes patrones celulares de la mucosa endocervical que suelen verse en los extendidos, se suma el análisis de las AGC sin especificar (NOS) y las sugestivas de neoplasia, que pueden corresponder a lesiones benignas o malignas y cuyo origen puede ser ginecológico o extrauterino (ovario y mama); por ello se hace necesario el estudio de otros órganos¹³. Además, algunos reportes consideran que la presencia y el hallazgo de las AGC sin especificar y las sugestivas de neoplasia en las citologías cérvico-uterinas, son de alto riesgo y requieren valoración completa de acuerdo con las guías de manejo¹⁴.

El uso del citocepillo, como uno de los elementos para obtener el material celular endocervical, ha redundado en beneficio de mejores muestras de esta área y en la detección de más lesiones preneoplásicas o invasoras malignas. También es valioso el conocimiento anatómico que se tiene del recubrimiento que hace la mucosa endocervical, formando los intrincados pliegues, hendiduras y túbulos de donde descamam los patrones de este epitelio columnar simple, como es el análisis de los hallazgos de células endocervicales dispuestas en «panal de abejas» o en «empalizadas» o de grupos con aglomeración nuclear¹⁵.

Algunos de los cambios morfológicos que presentan las células glandulares pueden tener una causa traumática o inflamatoria inespecífica, procesos regenerativos/repasivos o infecciosos, donde existe un agente causal clasificado como flora patógena de diferente índole. Una de las infecciones más frecuentes catalogadas como de transmisión sexual está

asociada con la presencia del virus del papiloma humano (HPV), principal factor considerado de alto riesgo para el desarrollo de carcinomas y de lesiones intraepiteliales, sumado a otros de índole social y del huésped. La importancia del estudio y análisis de las células AGC sin especificar o sugestivas de neoplasia, son sus diagnósticos diferenciales en la aclaración de un riesgo más que en descartar una entidad neoplásica precursora específica¹⁶. De acuerdo con lo anterior, surge la siguiente *pregunta de investigación*:

¿Cuáles son las características clínicas en una paciente con células glandulares endocervicales sugestivas de neoplasia y su posible relación con la utilización de dispositivo intrauterino?

Marco teórico

Los núcleos de las células endocervicales normales son de tamaño variable con una superficie media de 50 μm^2 , muestran un patrón cromatínico finamente granular y de distribución uniforme con nucléolos pequeños. El citoplasma es vacuolado fino o granular. La morfología celular difiere de acuerdo con la orientación que tengan las células en el extendido: en una vista lateral, se observa la formación de «empalizada», pero cuando su posición es frontal presentan un orden de «panal de abejas»¹⁰.

Los criterios para la identificación de las células endocervicales atípicas sugestivas de neoplasia muestran una disposición en láminas e hileras, donde se observa agrupamiento y superposición nuclear o pseudoestratificación, los grupos presentan bordes desflecados (*feathering*) y mal definidos, pueden verse ocasionales formaciones en roseta. Los núcleos revelan hipercromasia y cromatina con distribución irregular, son grandes y la relación núcleo/citoplasma está aumentada. La presencia de células endocervicales atípicas con los criterios antes descritos y cuya morfología celular no basta cuantitativa ni cualitativamente para la interpretación de adenocarcinoma endocervical *in situ* ni invasivo, se reportarán como células glandulares endocervicales atípicas sugestivas de neoplasia¹⁶. DiTomasso et al. (1996) consideraron que existe una superposición entre los criterios citológicos para las diferentes lesiones glandulares del cuello uterino, tornando difícil distinguir las precursoras de malignidad de los cambios reactivos benignos del epitelio^{17,18}.

Para analizar la morfología de las células glandulares es necesario conocer el procesamiento que tuvo la preparación, estableciendo si se trata de un extendido de citología convencional obtenido por toma clínica y fijado de inmediato sobre un portaobjeto o si por el contrario es una citología procesada por la técnica de medio líquido.

Si se trata de la primera situación las células glandulares endocervicales se observan más grandes dado que se aplanan y adhieren al portaobjeto en una monocapa a manera de «panal de abejas» o en «empalizada», donde se pueden observar las características de los grupos, la morfología de los núcleos, las particularidades de la cromatina y otros aspectos celulares que se tienen en cuenta para la interpretación morfológica.

Es diferente si la muestra tuvo una fijación previa a la preparación como ocurre con la citología en base líquida, donde

el material se guarda en un vial que contiene una solución alcohólica para preservarlo hasta su procesamiento. Los grupos celulares que están libres dentro de esta solución se fijan y al ser analizados al microscopio se tornan más redondos, tridimensionales y tienen capas superpuestas de células, por lo que es difícil observar por separado las células ubicadas en el centro, lo que Bethesda llama «criterios específicos para el tipo de preparación».

Otras alteraciones glandulares benignas para tener en cuenta como diagnósticos diferenciales son endocervitis inflamatoria, hiperplasia glandular endocervical, cambios relacionados con hormonas, lesiones intraepiteliales escamosas (HSIL), uso de dispositivo intrauterino (DIU), procesos regenerativos y reparativos, presencia de pólipos, metaplasia tubárica, reacción de tipo Arias-Stella, endometriosis endocervical o vaginal y cervicitis folicular, entre otras^{13,19}.

Estos hallazgos morfológicos pueden ser muy comunes en las preparaciones del tamizaje para carcinoma de cuello uterino y su presencia consigue generar dificultades en la interpretación que pueden confundirse con atipias glandulares o escamosas de las neoplasias malignas⁵.

El estudio morfológico de las preparaciones cérvico-vaginales tienen como objetivo tamizar las lesiones escamosas intraepiteliales y los carcinomas invasores. La sensibilidad de la prueba para detectar lesiones glandulares está limitada tanto por problemas relacionados con la obtención de la muestra como en la interpretación. El uso de criterios morfológicos refinados y la prueba ADN-HPV permite una mejor gestión para la detección de AGC. Es importante tratar de diferenciar entre células endometriales y endocervicales atípicas, debido a que la conducta clínica y el tratamiento pueden variar en función de la estirpe celular. De lo contrario, se emplea el término genérico «glandulares»^{16,20}.

En la investigación de Burja et al. (1999) de las 64 pacientes con atipia glandular, el estudio mediante biopsia encontró variados diagnósticos como adenocarcinoma endocervical *in situ* o invasivo y lesiones glandulares benignas (pólipos endocervicales, metaplasia tubárica, hiperplasia microglandular y cambios reactivos), otros hallazgos fueron lesiones intraepiteliales escamosas y 12 casos que representaron el 19% no tenían anormalidad¹². Esto demuestra la dificultad de aplicar las características morfológicas para la interpretación de los diferentes cambios en las células glandulares presentes en la citología.

Estudios más recientes como el de Raab (2000) dice que la sensibilidad del diagnóstico de la lesión glandular depende del subtipo y da una más alta para el de adenocarcinoma endocervical con respecto al endometrial²¹. Schnatz et al. (2006) en una revisión bibliográfica sobre atipias glandulares «AGUS» o «AGC» con estudio histológico, tuvieron variados diagnósticos como lesiones intraepiteliales de bajo grado, de alto grado (HSIL), adenocarcinoma *in situ*, hiperplasia endometrial y neoplasia maligna. También hubo hallazgos benignos como cambios reactivos y pólipos y los restantes tenían histología normal. En la conclusión del estudio sugieren o justifican que algunas de las pruebas de Papanicolaou que presentan atipia glandular, requieren seguimiento y otras intervenciones terapéuticas^{22,23}. Otros trabajos igualmente confirman los hallazgos de lesiones escamosas en casos de citologías clasificadas como AGC (14%)²⁴, lo cual exige el seguimiento de las

atipias glandulares con algunas directrices para identificar en forma apropiada la lesión²⁵. Wang et al. (2016)²⁶ en su estudio de una cohorte representativa de 15,5 años, quiso investigar el riesgo de carcinoma invasivo de cuello uterino después de la detección de células glandulares atípicas (AGC) durante el cribado endocervical. El análisis reveló un riesgo elevado y persistente de carcinoma, resaltando la importancia de estudiar las AGC en las mujeres entre 30 y 39 años. Kim et al. (2013) recomiendan enfocar el estudio de los hallazgos de las AGC, sobre todo sugestivas de neoplasia, no solo hacia lesiones locales sino a las no ginecológicas^{13,22,27,28}.

Las investigaciones también sugieren que el HPV puede tener una relación con la patogénesis de la neoplasia endocervical glandular (4% a 46%). Los adenocarcinomas se asocian con más frecuencia con la presencia de HPV 18 y sugieren que en aquellos casos en que está presente la atipia glandular y la determinación molecular es negativa, debe pensarse en procesos reactivos de este epitelio^{19,29}.

Para el caso que se describe a continuación, todas estas consideraciones se estudiaron y se tuvieron en cuenta para definir la interpretación del estudio de la citología y se realizó correlación histopatológica en biopsia endocervical. A pesar de los avances en el conocimiento de la carcinogénesis glandular cervical, el mejor entendimiento de los criterios morfológicos y el apoyo con otras pruebas diagnósticas, el análisis y la clasificación de las AGC continuarán generando incertidumbre y será necesario realizar diagnósticos diferenciales con procesos benignos y malignos de esta mucosa que recubre el canal endocervical.

Objetivos

Objetivo general: describir las características clínicas de una paciente con diagnóstico de atipia celular endocervical sugestiva de neoplasia y su relación con la utilización de dispositivo intrauterino. *Objetivos específicos:*

- Describir las características demográficas de la paciente estudiada.
- Comparar la descripción del caso clínico con lo reportado en la literatura.
- Describir las características morfológicas de las células glandulares endocervicales de las pacientes portadoras de DIU y sus diagnósticos diferenciales según la literatura.
- Determinar las características de las células glandulares endocervicales con atipia sugestivas de neoplasia.

Métodos

Diseño: estudio observacional de reporte de caso.

Definición y descripción del caso: mujer de 46 años que planifica con DIU, con citología previa de ASC-US, «células escamosas atípicas de significado indeterminado» (fig. 1). Se realiza un control posterior con citología en medio líquido, en agosto de 2012. Del material del vial remitido al laboratorio se tomó la muestra para obtener la preparación que se coloreó con Papanicolaou. Al estudio de la citología, en el microscopio de luz, se observaron células escamosas intermedias y superficiales de aspecto usual y grupos de células

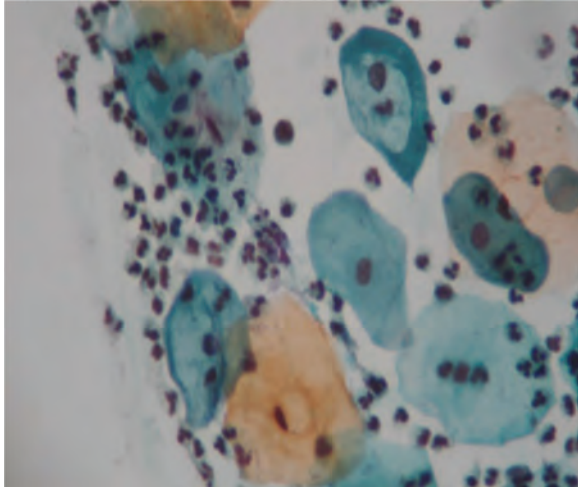


Figura 1 – Fondo inflamatorio con dos células con halo citoplasmático mal definido.

glandulares endocervicales con atipia. Basados en la clasificación de Bethesda se reportó el caso como «calidad del espécimen: satisfactoria para evaluación; células endocervicales/zona de transformación presentes; categorización general: anomalías de las células epiteliales; interpretación: células glandulares endocervicales atípicas sospechosas de malignidad» (figs. 2 y 3).

De acuerdo con este reporte la paciente fue valorada por la consulta de ginecología

según la guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino³⁰. Se tomó biopsia bajo colposcopia del canal endocervical para estudio histológico utilizando ácido acético. A las diferentes muestras recibidas se les realizó descripción macroscópica y se rotularon como biopsias exocérnix, endocérnix y endocérnix (figs. 4-6). El estudio y diagnóstico de la biopsia reporta: exocérnix negativo para NIC o virus del papiloma humano, endocérnix con cambios reactivos en el epitelio endocervical y atipias de naturaleza reparadora (figs. 4-6).

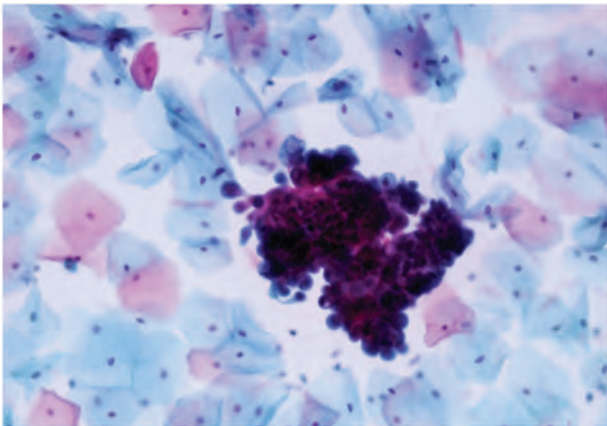


Figura 2 – Células endocervicales atípicas sugestivas de neoplasia. Tendencia a formación de rosetas, disposición desordenada e hiperchromatismo nuclear.

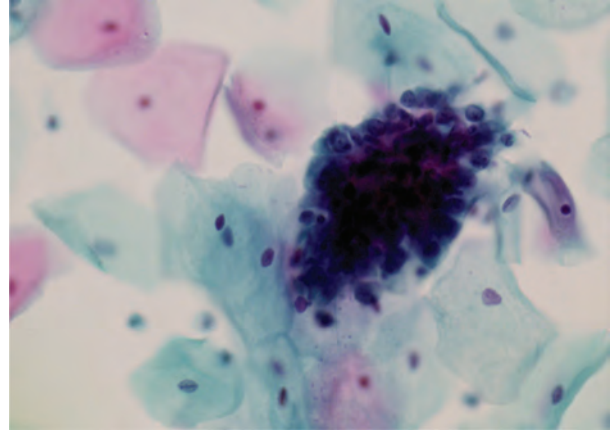


Figura 3 – Células endocervicales con agrupamiento e hiperchromasia.

Cuando se piensa en la clasificación citológica de AGC sospechosa de malignidad hay que tener en cuenta la definición y las características de las células endocervicales atípicas sin especificar, sugeridas por Bethesda. En el caso presente los grupos de células glandulares presentaban cambios morfológicos relevantes que permitían clasificarlas como tal, pues no cumplían con todas las características inequívocas de adenocarcinoma *in situ* endocervical ni menos aún invasivo. Los citoplasmas de las células no mostraban barra terminal ni cilios para ser compatible con metaplasia tubárica; los datos de la historia no referían terapia hormonal o embarazo en curso para contemplar el diagnóstico diferencial de Arias-Stela, tampoco existía una población de linfocitos con o sin macrófagos con cuerpos tingibles para definirlo como un cambio reactivo crónico (cervicitis folicular). No registraba nota de procedimiento reciente para pensar en proceso regenerativo/reparativo, quizá tenían en común la presencia de nucléolos. Se tuvo en cuenta la planificación con DIU que suele asociarse con exfoliación espontánea de células atípicas endocervicales o endometriales. Los grupos de células endocervicales eran muy densos con agrandamiento y superposición nuclear. Otro planteamiento fue el de posibles lesiones escamosas de alto grado (HSIL), pero las características morfológicas de las lesiones intraepiteliales escamosas no eran compatibles con los grupos problema. Después de esta revisión de los posibles diagnósticos diferenciales se optó por la clasificación de células glandulares endocervicales atípicas, sugestivas de neoplasia¹⁵.

Otras investigaciones como la de Kim et al. (2013) registran hallazgos de AGC que correspondían a neoplasias malignas extrauterinas (carcinomas de mama, ovario, estómago); esta posibilidad no fue contemplada en el estudio del caso debido a que no había sospecha en la historia clínica¹³. Muchos de estos cambios reactivos no son específicos de ninguna entidad patológica en particular; pero son importantes porque pueden remedar neoplasias. Para pacientes con citología de atipia glandular y colposcopia negativa, es beneficioso el triaje con prueba molecular para HPV de alto riesgo^{31,32}. En este estudio la paciente no refería prueba molecular al momento del análisis de la citología.

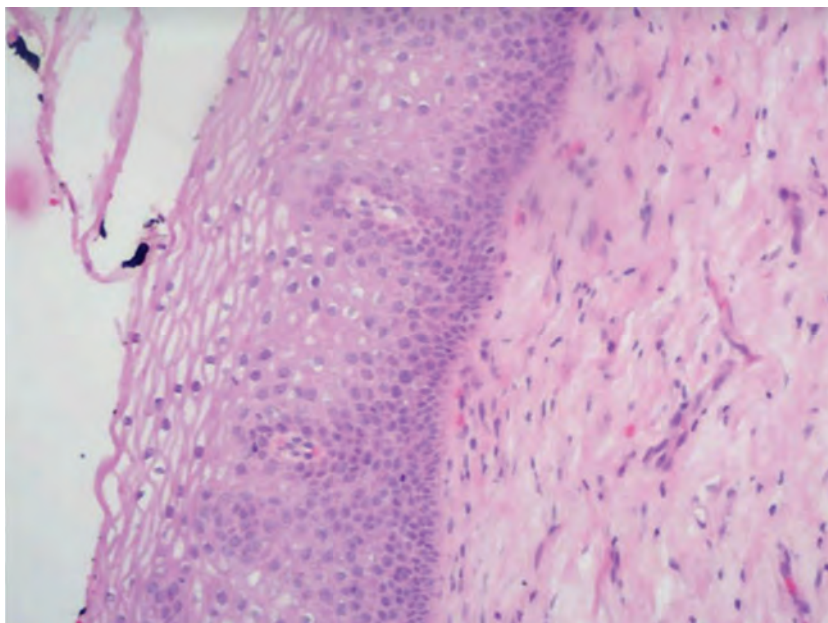


Figura 4 – Exocérvis negativo para NIC y VPH (colposcopia).

Ante el resultado anómalo de la citología con AGC y la patología negativa, entre la revisión bibliográfica obligada para la reflexión académica se hallaron dos temas en Bethesda para profundizar y resolver los casos problema: uno es el de *pruebas complementarias* (ADN-hrHPV y análisis inmunológico), pero estos apoyos diagnósticos no son cotidianos. El otro es la evaluación del riesgo, que no es exclusivo del tamizaje del cáncer cervical, sino que se puede aplicar a todo el ámbito de la medicina clínica, en donde se plantea el debate entre los diferentes riesgos en la búsqueda de un diagnóstico. Con los

resultados positivos o dudosos de citología, como método de tamizaje, lo mandatorio es que las mujeres deben ser evaluadas para detectar una enfermedad prevalente en función de un riesgo^{31,33}.

Variables

Teniendo en cuenta las características del reporte, en adelante se evaluarán aspectos demográficos y relacionados con los

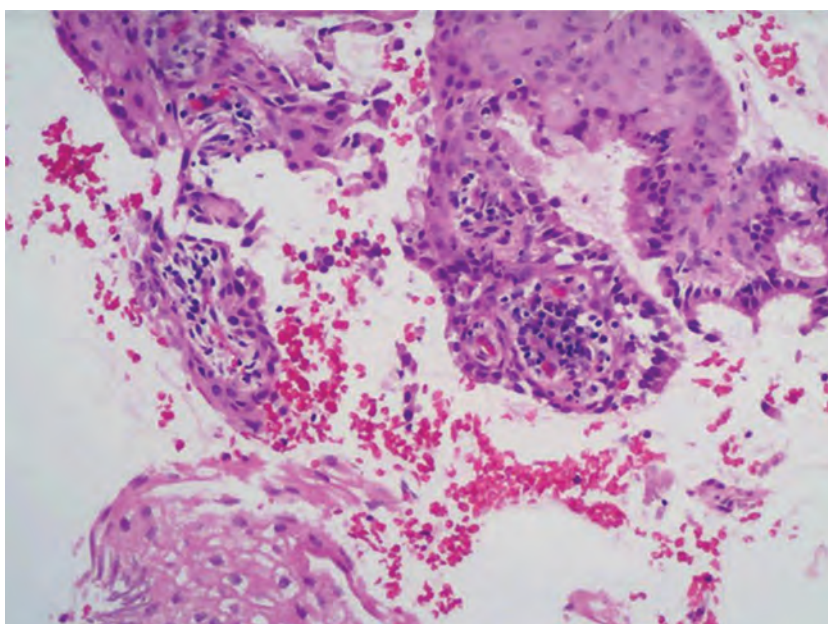


Figura 5 – Endocérvis con extensa metaplasia madura e inmadura (colposcopia).

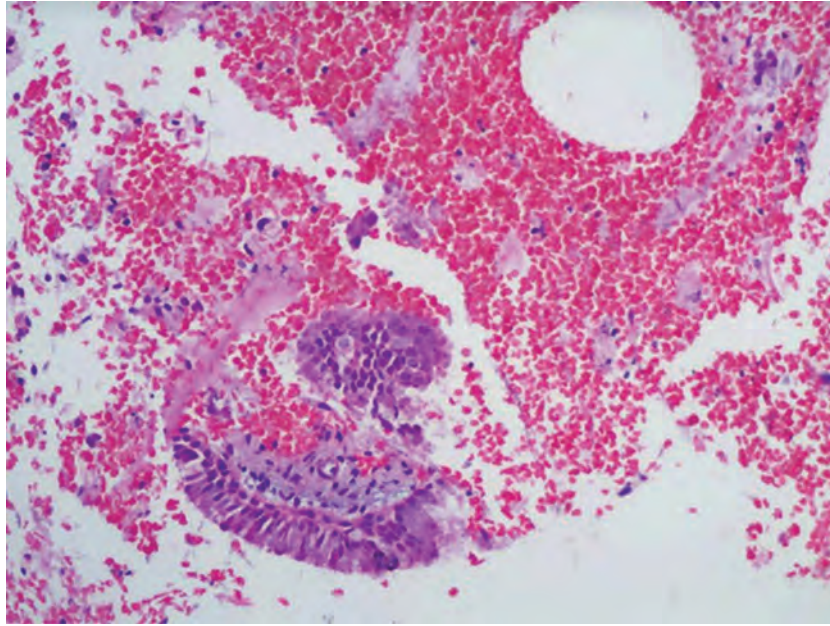


Figura 6 – Endocérnix con inflamación crónica y atipias de naturaleza reparadora (colposcopia).

resultados de la citología convencional, la de base líquida y los resultados de la colposcopia, así como la evolución clínica la de la paciente.

Procedimiento de recolección

Una vez identificado el caso y la relevancia clínica, el investigador solicitará los registros clínicos de la paciente para analizar la información, con el fin de detallar la presentación del caso.

Instrumento de medición

El investigador principal elaborará un instrumento de recolección de acuerdo con las variables descritas para diligenciarlos a partir de los registros clínicos.

Validez

Es importante mencionar que la descripción de este reporte sugiere una posible relación entre el uso del DIU y los efectos citológicos vistos en la preparación, pero no es determinante ni refiere asociación causal. Teniendo en cuenta el diseño de este proyecto y sus limitantes, es muy relevante el análisis y discusión para tenerlo en cuenta en posibles casos y poder conocer una alternativa como diagnóstico para el abordaje y adecuado tratamiento de la paciente.

Consideraciones éticas

Este protocolo se rige por las normas nacionales e internacionales de investigación que incluyen seres humanos. En cuanto a estas últimas, se basará en la Declaración de

Helsinki retomando varios de sus principios como se expresa a continuación:

- El propósito principal de esta investigación es mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos) del tamizaje y los protocolos de manejo del cáncer de cérvix uterino para mejorar la seguridad, eficacia y efectividad de las intervenciones.
- El respeto por la persona se garantizará mediante la preservación de la confidencialidad, omitiendo todos los datos que permitan reconocer su identidad. En el momento de la atención clínica se asegurará que todos los procedimientos sean informados y realizados con consentimiento previo de la paciente.
- Cuando es imposible contactar con la paciente para solicitar su permiso para la publicación del caso clínico y que se considera pertinente que la comunidad científica conozca y analice la situación clínica para mejorar la detección y las conductas a seguir en la prevención de cáncer cervicouterino, los investigadores deben solicitar al Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos su autorización para poder hacer la publicación, asegurando que se preservará la confidencialidad y no se publicará ningún dato identificable.
- El protocolo será revisado por el Comité de Ética en Investigación tal como lo estipula el artículo 15, así como la presentación final de la versión definitiva que se hará pública.
- El estudio y análisis será llevado a cabo por personas idóneas y con experiencia en el campo clínico y de laboratorio histopatológico, que deben haber hecho una revisión bibliográfica amplia sobre el conocimiento científico del tema.

Respecto a las normas nacionales se ha tomado como punto de referencia la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio

de Salud que considera que este tipo de estudio está en un nivel estipulado como *sin riesgo* debido a que es retrospectivo con base en información documental. Para la utilización del material gráfico se contactará con la paciente para solicitar el uso con fines académicos, previa explicación y entendimiento. Si no es posible ubicar o contactar con la paciente, se pedirá a un Comité de Ética de Investigación con Seres Humanos la autorización con el fin de proteger los principios éticos fundamentales de la paciente. Es importante mencionar, que el material gráfico no tendrá ningún elemento que pueda identificar la paciente.

Procesamiento de datos y plan de análisis

Una vez diligenciado el instrumento de recolección, los investigadores resumirán la información de los registros clínicos y a partir de este se estructurará en orden cronológico el detalle de la presentación del caso clínico, apoyado en las imágenes disponibles.

Impacto

A pesar de que el tamizaje para cáncer cérvico-uterino está enfocado a lesiones de tipo escamoso, diferentes publicaciones analizan que se ha podido aumentar la sensibilidad para descubrir lesiones glandulares sobre todo del epitelio endocervical más que el endometrial. Para llegar a esta mejor sensibilidad en la detección de lesiones glandulares endocervicales, se debe aceptar el trabajo y perfeccionamiento realizado por diferentes autores comprometidos con la principal prueba de tamizaje exitosa: la citología. Hoy se dispone de elementos de toma más anatómicos que mejoran la recolección de la muestra celular, existe un soporte jurídico que exige certificación para poder realizar la toma, se han aprobado nuevas técnicas para el procesamiento y el personal docente socializará la actualización de los criterios morfológicos. Para el análisis de hallazgos anómalos o con atipia celular no característico de lesiones malignas se han introducido y aprobado nuevas pruebas complementarias que ayudan a establecer el diagnóstico certero. Los casos falsos positivos o negativos obligan a ejercicios de retroalimentación, correlación y consulta para aclarar la dificultad. Igualmente valiosa es la labor que llevan a cabo los organismos de control verificando el buen funcionamiento como las falencias en la exactitud de un diagnóstico. El estudio del presente caso permitió revisar la literatura con fines de actualización y compartir las limitaciones que expresan las investigaciones en la aplicación del estudio morfológico.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality

Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.

2. Muñoz N, Hernandez-Suarez G, Méndez F, Molano M, Posso H, Moreno V, et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *Br J Cancer*. 2009;100:1184-90. Publicación electrónica 17 Mar 2009.

3. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Galès C, Cartier I, Molinié V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*. 2003;326:733.

4. Kim HS, Underwood D. Adenocarcinomas in the cervicovaginal Papanicolaou smear: analysis of a 12-year experience. *Diagn Cytopathol*. 1991;7:119-24.

5. Johnson JE, Rahemtulla A. Endocervical glandular neoplasia and its mimics in ThinPrep Pap tests A descriptive study. *Acta Cytol*. 1999;43:369-75.

6. Bansal B, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Suri V. Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. *Cytojournal*. 2016;13:3. Publicación electrónica 22 Feb 2016.

7. Wood MD, Horst JA, Bibbo M. Weeding atypical glandular cell look-alikes from the true atypical lesions in liquid-based Pap test: a review. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:12-7.

8. Simsir A, Hwang S, Cangiarella J, Elgert P, Levine P, Sheffield MV, et al. Glandular cell atypia on Papanicolaou smears: interobserver variability in the diagnosis and prediction of cell of origin. *Cancer*. 2003;99:323-30.

9. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. west coast minority population. *Acta Cytol*. 2009;53:153-9.

10. Birdsong GG, Davis DD. Calidad de la muestra. En: Solomon D, Nayar R, editores. *El Sistema Bethesda para informar la citología cervical Definiciones, criterios y notas aclaratorias*. 3.ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2017. p. 1-27.

11. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132:810-9.

12. Burja IT, Thompson SK, Sawyer WL, Shurbaji MS. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smears A study with cytohistologic correlation. *Acta Cytol*. 1999;43:351-6.

13. Kim SS, Suh DS, Kim KH, Yoon MS, Choi KU. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56:76-83. Publicación electrónica 12 Mar 2013.

14. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Lack of adherence to practice guidelines for women with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2005;105:501-6.

15. Duarte Torres RMCRS. Citopatología endocervical. En: Alonso de Ruiz P, Lazzano Ponce EC, Hernández Avila M, editores. *Cáncer cervicouterino: diagnóstico, prevención y control*. 2.ª ed. México: Medica Panamerica; 2005. p. 91-103.

16. Wilbur DC, Chhieng DC, Guidos B, Mody DR. Anomalías epiteliales glandulares. En: Gg B, Davis DD, editores. *El Sistema Bethesda para informar la citología cervical. Definiciones, criterios y notas aclaratorias*. 3.ª ed. Argentina: Ediciones Journal; 2017. p. 181-225.

17. DiTomasso JP, Ramzy I, Mody DR. Glandular lesions of the cervix Validity of cytologic criteria used to differentiate reactive changes, glandular intraepithelial lesions and adenocarcinoma. *Acta Cytol*. 1996;40:1127-35.

18. Ghorab Z, Mahmood S, Schinella R. Endocervical reactive atypia: a histologic-cytologic study. *Diagn Cytopathol*. 2000;22:342-6.

19. Wilbur DC. The cytology of the endocervix, endometrium, and upper female genital tract. En: Bonfiglio TA, Erozan YS, editores. *Gynecologic cytopathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 107-44.
20. Sharpless KE, O'Sullivan DM, Schnatz PF. The utility of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells on cytology. *J Low Genit Tract Dis*. 2009;13:72-8.
21. Raab SS. Can glandular lesions be diagnosed in pap smear cytology? *Diagn Cytopathol*. 2000;23:127-33.
22. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 2006;107:701-8.
23. Chhieng DC, Elgert PA, Cangiarella JF, Cohen JM. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance A follow-up study from an academic medical center. *Acta Cytol*. 2000;44:557-66.
24. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, Fetterman BJ, Kinney WK, Hurley LB, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol*. 1999;30:816-25.
25. Levine L, Lucci JA, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58:399-406.
26. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ström P, Ploner A, Elfström KM, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;352: i276. Publicación electrónica 11 Feb 2016.
27. Schnatz PF, Pattison K, Mandavilli S, Fiel-Gan M, Elsaccar OA, O'Sullivan DM, et al. Atypical glandular cells on cervical cytology and breast disease: what is the association? *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:189-94.
28. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol*. 2009;114:383-9. Publicación electrónica 7 Jun 2009.
29. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2006;94:171-5.
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. p. 30.
31. Diaz-Montes TP, Farinola MA, Zahurak ML, Bristow RE, Rosenthal DL. Clinical utility of atypical glandular cells (AGC) classification: cytohistologic comparison and relationship to HPV results. *Gynecol Oncol*. 2007;104:366-71. Publicación electrónica 16 Oct 2006.
32. Stoler MH, Raad SS, Wilbur DC. Pruebas complementarias. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. *El Sistema Bethesda para informar la citología cervical Definiciones, criterios y notas aclaratorias*. Argentina: Ediciones Journal; 2017. p. 169-275.
33. Wentzensen N, Schiffman M, Chelmow D, Darragh T, Waxman AG. Evaluación del riesgo para la toma de decisiones diagnostic-terapéuticas. En: Nayar R, Wilbur DC, editores. *El Sistema Bethesda para informar la citología cervical*. Argentina: Ediciones Journal; 2017. p. 287-95.