



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UNAN – MANAGUA  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA “ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS”**

**TEMA: CONCORDANCIA ENTRE LOS DIAGNÓSTICOS DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y DEFINITIVAS EN ESPECÍMENES QUIRÚRGICOS RECIBIDOS EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS”, EN EL PERÍODO DEL 1 DE ENERO 2016 AL 31 DE DICIEMBRE 2017.**

**Tesis para optar al título de Médico Especialista Patología.**

**Autor:** Teniente y Doctora Olimpia Judith Guerrero Campos.  
Médico Residente de III Año de Patología.

**Tutor Científico:** Dra. Ivette E. Pacheco Díaz.  
Médico Especialista en Patología, HMEADB.

**Asesor Metodológico:** Dra. Karla Alvarado Paiz.  
Médico Especialista en Patología, HMEADB.

Managua, Nicaragua, 23 de Marzo del 2019.

## **CONTENIDO.**

<b>1.</b>	<b>Introducción.</b>	<b>01</b>
<b>2.</b>	<b>Marco Teórico.</b>	<b>03</b>
<b>3.</b>	<b>Antecedentes.</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Justificación.</b>	<b>20</b>
<b>5.</b>	<b>Planteamiento del Problema.</b>	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>Objetivos.</b>	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Diseño metodológico (material y método).</b>	<b>23</b>
<b>8.</b>	<b>Resultados.</b>	<b>29</b>
<b>9.</b>	<b>Discusión.</b>	<b>31</b>
<b>10.</b>	<b>Conclusión.</b>	<b>40</b>
<b>11.</b>	<b>Recomendaciones.</b>	<b>41</b>
<b>12.</b>	<b>Bibliografía.</b>	
<b>13.</b>	<b>Anexos.</b>	

## **DEDICATORIA.**

A Dios, el dador de todo...

A Luisa, mi madre, por su apoyo y paciencia...

A Alicia, *Dorian*, *Lola* y Jesslie por sus valiosos consejos y ayuda incondicional...

A todos mis compañeros de trabajo que con su ardua labor han sido un engranaje fundamental para la culminación de éste trabajo.

## **AGRADECIMIENTO.**

A Dios, que es la luz en la oscuridad...

A mi familia, sobre todo a mi madre, que con mucha paciencia han sabido soportar mis ausencias en toda esta jornada.

A R. Gutiérrez, maestro médico y de la vida, cuyos sabios consejos supieron orientarme desde mis primeros pasos como médico general en un nuevo entorno, hasta hoy en día.

A mis médicos de base, maestros todos, en especial a la Doctora Haydeé A. González Morales, que con su experiencia me han guiado por el buen camino del saber, brindándome las herramientas necesarias para construir conocimientos duraderos, siendo estos la base para el desarrollo de esta hermosa ciencia: Patología...

## **OPINIÓN DEL TUTOR.**

“Nada es permanente, todo es mutable; sólo el cambio mismo es permanente”

Heráclito (2400 a.c.)

La patología es la rama de la medicina clínica que diagnostica a través de la interpretación de las características morfológicas de los tejidos humanos y llega a una síntesis final, el diagnóstico, que se redacta en un informe firmado por el médico patólogo. Sin embargo, debemos recordar que nuestra área de trabajo no es un laboratorio, como lo piensan la mayoría de los médicos y no médicos, sino que es una actividad intelectual de análisis y síntesis que produce un diagnóstico fundamental para la conducta clínica utilizando los datos clínicos del paciente, los hallazgos de laboratorio de citología e histología y ahora de inmunohistoquímica y biología molecular.

La biopsia transoperatoria es una herramienta útil que permite tomar la mejor decisión durante el proceso quirúrgico siempre y cuando se tenga previamente toda la información adecuada del padecimiento del paciente (historia clínica, estudios de laboratorio e imagenología, entre otros); y de la respuesta pronta y correcta del médico patólogo el cirujano procederá a realizar una cirugía conservadora o radical en beneficio de la salud del paciente.

Este trabajo recoge el espíritu de investigación y cambio continuo para mejorar como servicio, porque no somos estáticos, vamos cambiando y nuestros análisis han ido mejorando, produciendo diagnósticos acertados que producen decisiones clínicas correctas. Este trabajo es una fotografía del servicio en cuanto a procedimientos transoperatorios realizados entre el 2016 y 2017.

Nuestro compromiso es seguir mejorando, y por tanto las recomendaciones basadas en estos resultados son bienvenidas en virtud de mejorar la salud de los pacientes.

Dra. Ivette Esperanza Pacheco Díaz  
Jefa del Servicio de Patología, HMEADB

## **RESUMEN.**

La biopsia por congelación consiste en la obtención intraoperatoria de un fragmento de tejido, el cual estando al fresco, es examinado por un equipo de patólogos quienes por consenso emiten un diagnóstico, el cual es notificado inmediatamente al médico tratante, el cual podrá realizar el manejo quirúrgico adecuado. El resto del tejido se procesa para biopsia definitiva.

Se realizaron 221 Biopsias por congelación, de las cuales 213 cumplieron con los criterios de inclusión; las edades más frecuentes oscilaron entre los 40 y 49 años, con 23.5%, el género más frecuentemente estudiado fue el femenino con 93.9% de casos. La cobertura hospitalaria más frecuentemente fue INSS con 58.7% de casos. El 52.6% de los casos correspondieron a ovario, 26.3% a mama, 13.1% a tiroides, y 8% a otros órganos. Para las biopsias congeladas de ovario se calculó una sensibilidad 100%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 66.7%, y valor predictivo negativo de 100%, Chi cuadrado de 70.18, coeficiente kappa de 0.77. Para mama se obtuvo una sensibilidad de 97.4%, especificidad de 77.8%, valor predictivo positivo de 90.2%, y valor predictivo negativo de 93.3%, Chi cuadrado de 35.17, coeficiente kappa de 0.78. Para las biopsias de tiroides, se calculó una sensibilidad de 90.9%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo de 94.4%, Chi cuadrado de 24.04, coeficiente kappa de 0.92. Para el grupo constituido por otros órganos, la sensibilidad fue de 100%, especificidad de 76.9%, valor predictivo positivo de 57.1%, y valor predictivo negativo de 100%, Chi cuadrado de 4.40, coeficiente kappa de 0.60. En general se obtuvo una sensibilidad de 96.9%, especificidad de 91.2%, valor predictivo positivo de 82.9%, y valor predictivo negativo de 98.5%, Chi cuadrado de 148.88, coeficiente kappa de 0.84.

En general la correlación fue “muy buena”, valor equiparable al manejado en hospitales internacionales. Además, se demostró que en general las variables no son independientes entre sí.

## **INTRODUCCIÓN.**

En 1891, el eminente cirujano William Halsted envió una biopsia de mama para examen intraoperatorio a Welch, quien intentó realizar la biopsia por congelación pero, para cuando había realizado e interpretado el espécimen, Halsted ya había culminado su cirugía.

En 1905, en la Clínica Mayo, Rochester (Minn.), William Mayo le comentó a su jefe de patología, Louis B. Wilson, “me gustaría que ustedes los patólogos pudieran decirnos si los tejidos tienen cáncer o no mientras el paciente se encuentra aún en la mesa de cirugía”. El doctor Wilson fue el primer patólogo americano en utilizar la técnica de biopsia por congelación durante una cirugía usando un micrótomo/criostato de dióxido de carbono.

La duración del procedimiento desde el momento en que llega la muestra al servicio de patología hasta que se encuentra lista para la lectura en el microscopio es de 15 minutos en promedio. El proceso puede aplicarse a la mayor parte de tejidos: piel, mama, tiroides y paratiroides, pulmón, hígado, vesícula, páncreas, ovario, entre otros [1].

En la actualidad el método ha sido objeto de algunas modificaciones y mejoras. Primero se requiere la obtención intraoperatoria de un fragmento de tejido, el cual estando al fresco, es examinado por el patólogo quien lo describe y realiza cortes pequeños y delgados de las regiones representativas. El tejido es ubicado en una resina para congelación y es llevada hacia el criostato.

El tejido es congelado a una temperatura de -35 a -30 grados centígrados durante un tiempo aproximado de 3 a 4 minutos y en el interior del criostato es cortado con un micrótomo con la finalidad de obtener cortes de 4 a 6 micras de espesor. Los cortes obtenidos se capturan en una lámina cubreobjetos y posteriormente se tiñen. La tinción puede ser azul de metileno, azul de toluideno o la tradicional hematoxilina eosina.

Al final del procedimiento, el patólogo emite un diagnóstico que se le remite al cirujano en pocos minutos después de haber realizado la extracción del tejido y que le permite realizar modificaciones terapéuticas intraoperatorias.

A partir de 1927 y gracias al esfuerzo del doctor Joseph Bloodgood, las biopsias por congelación ganaron mayor aceptación en la práctica clínica de cirujanos y patólogos [2].

En vista de que este procedimiento es utilizado en una amplia mayoría de tejidos, la sensibilidad y especificidad varía de uno a otro, sin embargo, a pesar de todas las limitaciones, constituye una herramienta importante en el diagnóstico y manejo de actualidad.

Actualmente existen un sin número de estudios que validan este procedimiento en cada uno de los órganos sometidos a examen histopatológico, cada uno de ellos con sus respectivos valores estadísticos.

## **MARCO TEÓRICO.**

En nuestro diario vivir, el patólogo es un profesional cuya actividad es desconocida o poco entendida; sino el que se encarga del estudio de la muerte, es decir “la persona que realiza las autopsias”, las cuales constituyen sólo una parte de la práctica médica del patólogo. Sin embargo, los patólogos tienen una relación íntima con el paciente vivo por medio de las nuevas técnicas, como lo es la realización e interpretación de las biopsias por congelación.

Dentro de las indicaciones para las biopsias por congelación se menciona:

- Tiene como fin brindar al cirujano información diagnóstica de utilidad para que pueda determinar modificaciones en la conducta intraoperatoria, lo cual incluye aspectos como la valoración de márgenes quirúrgicos, la confirmación o descarte de implantes tumorales en la cavidad abdominal, la valoración histológica de la viabilidad del órgano en un trasplante, la confirmación de malignidad en neoplasias (condicionando la realización de una cirugía más compleja), y la determinación de presencia de infección.
- Determinar la idoneidad de una muestra a fin de establecer un diagnóstico cuando el procedimiento quirúrgico demande dificultades técnicas.
- Planeación de futuros exámenes haciendo la valoración preliminar del tejido y definiendo a partir de ello la necesidad de realizar estudios adicionales como la citometría de flujo antes de fijar el tejido.
- En el diagnóstico de patologías hematolinfoides la biopsia por congelación sirve para determinar si el tejido recolectado es suficiente y representativo de la lesión, o si se requiere más tejido para un diagnóstico histopatológico o el empleo de la citometría de flujo.
- Finalmente, en pacientes críticamente enfermos con lesiones pulmonares en los cuales no se tiene claridad sobre el diagnóstico, la biopsia por congelación puede orientar al clínico al brindarle categorías diagnósticas provisionales.

Las contraindicaciones de la biopsia por congelación son:

- La sola curiosidad del médico tratante o el interés por un diagnóstico rápido por parte del paciente.
- Por las condiciones inherentes al procedimiento es necesario tener en cuenta además el tamaño de la lesión a examinar. Por un lado están las lesiones pequeñas, en las que el procedimiento puede afectar las condiciones del tejido, lo cual da como resultado una limitada cantidad de muestra o, en el peor de los casos, ningún material para establecer un diagnóstico definitivo.
- Otro es el caso cuando la lesión es muy grande y macroscópicamente benigna. Por ejemplo, un quiste seroso gigante del ovario en el que se quiere descartar malignidad requeriría un muestreo significativo para descartar al menos una categoría borderline. En este tipo de lesiones, el diagnóstico definitivo solamente puede ser dado en los cortes de parafina en los que se asegura un muestreo amplio y suficiente del espécimen quirúrgico. No ofrece ningún beneficio adicional para el paciente, y en cambio genera un gran incremento de costos.
- No es conveniente este tipo de procedimiento en casos de sospecha de enfermedades con potencial riesgo biológico como la tuberculosis, en la que la biopsia por congelación no inactiva el agente infeccioso [3].

Para la toma de la muestra se deben evitar áreas de tejido necrótico, o hemorrágico; en lesiones quísticas sin componente proliferativo, el informe basado en el examen macroscópico puede ser suficiente. La impronta o raspado suave del tumor es un buen complemento diagnóstico que debe hacerse en todo tumor, siendo en muchos casos decisiva para el diagnóstico o ser diagnóstica por sí sola. El equipo de congelación con la ayuda de un técnico calificado debe estar en óptimas condiciones operativas, puesto que un buen corte histológico es fundamental y es el primer paso para un diagnóstico adecuado.

Los patólogos asignados a la unidad de congelación deben mantenerse en constante actividad y aprendizaje, y así adquirir la experiencia necesaria. En grandes series se señala la posibilidad de diagnósticos falsos positivos de hasta 0.5%.

El porcentaje de diagnósticos falsos negativos es alrededor del 1% (se debe a que la muestra no ha sido representativa, o el patólogo no ha hecho la selección adecuada). La cifra de diagnósticos diferidos oscila alrededor de 3.5 – 4%, y varía según los distintos órganos.

El Dr. Alfonso Chang Kooseng, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú, efectuó una revisión de los diagnósticos emitidos en las biopsias realizadas en todo el año 1993, confrontándolos con los diagnósticos definitivos. Durante dicho período se realizaron 1903 biopsias por congelación, un promedio de 8 biopsias diarias, con una ocurrencia de 14 diagnósticos falsos positivos (0.7%), 29 falsos negativos (1.5%), y 49 diagnósticos diferidos (2.5%); no obstante, estas cifras se encontraban dentro del rango de ocurrencia en las mejores instituciones de los Estados Unidos de Norteamérica [4].

En este sentido, la biopsia por congelación es un método rápido que evita la degradación del tejido y por lo tanto, permite su conservación para un análisis posterior. La concordancia entre la biopsia por congelación y el diagnóstico histológico final está entre el 96,5% al 99%.

Las diferencias entre la biopsia por congelación y la biopsia convencional (también denominada definitiva o con tejido fijado en formol e incluida en parafina) se derivan del procedimiento: en la biopsia convencional el tejido u órgano se fija en formol por un período de 24 a 48 horas, se realiza un análisis macroscópico y posteriormente se hacen cortes para seleccionar las regiones del tejido con sospecha de alteraciones histológicas.

En el Hospital Universitario Mayor de Bogotá, Colombia, para las biopsias por congelación del tracto genital femenino se puede afirmar que la exactitud de la biopsia por congelación para todos los tumores que afectan el tracto genital femenino, varía entre el 91,5% y el 97,4%; además, presenta una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99% para las lesiones no benignas.

Las principales dificultades se encuentran en los tumores mesenquimales, donde el recuento mitótico es crítico y de difícil identificación, y en los tumores mucinosos en los que se necesitan múltiples cortes para una mejor evaluación, por lo que en estos dos tipos de tumores disminuye la precisión de la biopsia por congelación.

Entre las principales indicaciones de la biopsia por congelación en muestras de tracto gastrointestinal y peritoneo, se encuentran la evaluación de los márgenes de resección, el diagnóstico del tipo histológico de los tumores y la determinación de la extensión de la lesión.

La biopsia por congelación en muestras de estómago se realiza tanto para la evaluación de márgenes como para el diagnóstico, ya sea en tumores o en otro tipo de enfermedades, entre ellas la hipergastrinemia asociada a tumor carcinoide; en el caso de diagnóstico sirve para confirmar o descartar durante la cirugía la presencia de un cáncer gástrico cuando las biopsias previas fueron negativas. La biopsia por congelación también se emplea para la evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en pacientes con cáncer gástrico y de acuerdo con sus resultados, se considera la posibilidad de realizar una gastrectomía conservadora.

La principal indicación de la biopsia por congelación en muestras de colon y recto, es la evaluación de los márgenes de resección por adenocarcinoma; otro uso es en la evaluación de la enfermedad de Hirschsprung, donde hay una excelente correlación entre la biopsia por congelación y la biopsia convencional con fijación del tejido.

En cuanto a peritoneo, la biopsia por congelación se emplea para el diagnóstico de implantes de tumores ováricos en la superficie peritoneal y de carcinomas metastásicos, tales como el adenocarcinoma de ovario, de páncreas y de colon, el carcinoma seroso papilar de ovario, el carcinoma urotelial y el carcinoma de células escamosas.

Sin embargo, hay algunas dificultades en la evaluación de la metástasis en peritoneo de alguno de estos tumores, ya que la necrosis grasa, los quistes benignos, la fibrosis, las calcificaciones distróficas, los nódulos hialinizados, los granulomas de cuerpo extraño y los procesos inflamatorios se pueden confundir con la metástasis.

Una de las situaciones en las que se recomienda la biopsia por congelación en muestras de vesícula biliar, es cuando en una colecistectomía laparoscópica se evidencian lesiones mucopolipoides o lesiones tumorales en vesículas engrosadas, ya que se puede tratar de un cáncer de vesícula. En caso que éste se confirme en la biopsia por congelación, se requerirá la realización de una cirugía abierta para realizar la resección del tejido afectado y de esta forma se disminuya la posibilidad de recurrencia posquirúrgica temprana y de metástasis.

En el caso de melanoma, los resultados de la biopsia por congelación tienen baja concordancia con los de la biopsia convencional; además, no ofrece detalle histológico y se pueden alterar los factores pronósticos, entre ellos la atipia citológica y la profundidad de la invasión. Ello se presenta por la distorsión que genera la congelación, y como resultado algunos hallazgos benignos se pueden interpretar inadecuadamente. Por el contrario, para las lesiones no melanocíticas, la biopsia por congelación tiene una concordancia hasta del 90% con la biopsia convencional; sin embargo, hay controversia en las indicaciones para recomendarla [5].

Dentro de los artefactos para la interpretación de la biopsia por congelación se mencionan aquellos que se producen por el procedimiento quirúrgico, la orientación del corte, la fijación inadecuada del tejido, los problemas con el procesamiento del tejido y por la deposición de material extraño, entre otros.

### **BIOPSIAS POR CONGELACIÓN GINECOLÓGICAS:**

**OVARIO:** El manejo quirúrgico de las lesiones de ovario varía considerablemente en dependencia de la naturaleza de la lesión.

Dado que los estudios de imagen prequirúrgicos y los niveles de marcadores tumorales séricos están fuera del valor límite en proporcionar una categorización de las lesiones ováricas, la evaluación transquirúrgica patológica es comúnmente requerida para un diagnóstico primario.

Sukumaran Renu et al, realizaron un estudio retrospectivo cuyo objetivo era evaluar la exactitud de las biopsias por congelación en el diagnóstico de masas ováricas y analizar las causas de discrepancias diagnósticas; los diagnósticos de 233 casos de masas ováricas sometidas a biopsia por congelación se compararon con sus diagnósticos definitivos correspondientes.

La exactitud global calculada fue de 91.85%. La sensibilidad para diagnósticos por congelación benignos, limítrofes y malignos fue de 99.20, 88.46 y 82.95% respectivamente. La especificidad correspondiente fue de 96.5, 99.23 y 99.30%. Hubo 19 casos discordantes, incluyendo 18 casos falsos negativos y un caso falso positivo. Concluyen que la biopsia por congelación es una herramienta diagnóstica importante para determinar la naturaleza de las masas ováricas, y que tienen ciertas limitantes en los tumores limítrofes [6].

Ratnavelu ND et al, en su estudio retrospectivo evalúan la exactitud de la biopsia por congelación como prueba diagnóstica (index test), para diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario en mujeres con masa pélvica sospechosa verificada con secciones en parafina (biopsia definitiva).

De 38 estudios, con 11,181 participantes (3,200 con cáncer invasor, 1,055 con tumores limítrofes y 6,926 con tumores benignos, determinados por secciones con parafina como estándar de referencia). La prevalencia media de malignidad fue 29% (IQR 23 – 36%, rango 11 – 63%). Valoraron la realización de la prueba usando dos umbrales para la prueba por congelación.

Un análisis adicional mostró que si las secciones congeladas mostraban componente benigno o cáncer invasor, el diagnóstico final era similar en el 94% y 97% de los casos respectivamente.

En casos donde el diagnóstico por secciones congeladas fue tumor limítrofe, en el 21% de los diagnósticos finales se encontraba un cáncer invasor [7].

Los tumores ováricos limítrofes tienen pronóstico favorable, comparados a los carcinomas invasores. La mayoría se presentan como un estadio I de la enfermedad. En estos casos el papel de las biopsias por congelación es el de determinar el tipo de cirugía a realizar. En general el procedimiento estadificador completo (disección ganglionar pélvica, paraaórtica, omentectomía y biopsias peritoneales), es opcional en tumores ováricos borderline, pero es un estándar en cánceres invasores de ovario.

El estudio retrospectivo realizado por K. K. Shih et al, tenía por objetivo determinar la incidencia del cáncer invasor en masas ováricas diagnosticadas como tumor limítrofe en el momento de una biopsia congelada. Se identificaron 120 pacientes, de los cuales 104 (86.7%) fueron reportados como tumor limítrofe por congelada, y confirmados por biopsia definitiva. En 15 pacientes (12.5%) el tumor limítrofe fue diagnosticado por congelada, pero reclasificado como carcinoma invasor por definitiva [8].

El carcinoma mucinoso de ovario histológicamente cuenta con aproximadamente el 11.6% de todas las neoplasias epiteliales primarias de ovario. Los reportes recientes sugieren que es 3% menor por la mejoría en los métodos para distinguir entre primarios gastrointestinales y primarios de ovario.

En el estudio llevado a cabo por Ashley-Ann Storms et al, toman como objetivo principal el diagnóstico por biopsia congelada de tumores mucinosos del ovario, tomando en cuenta sus características. Consistió en realizar una revisión retrospectiva de 73 tumores mucinosos de ovario consecutivos, enviados para biopsia por congelación.

De los 44 diagnosticados como limítrofe por congelada, 14 (32%) fueron malignos en el estudio definitivo (26% ovario, 7% gastrointestinales), y 8 (18%) fueron benignos.

De los 23 tumores benignos diagnosticados por congelada, 13% fueron elevados a diagnósticos limítrofe o maligno por biopsia definitiva. Tumores con diagnóstico maligno en congelada fueron 100% concordantes con diagnóstico definitivo. En conclusión se encontró un 34% de discordancia entre congeladas y definitivas [9].

**MAMA:** Las biopsias por congelación durante la cirugía por cáncer de mama pueden parcialmente reflejar el estatus del tratamiento quirúrgico y manejo. Ke Wang et al, realizaron un estudio que ayudó a investigar la aplicación de las tendencias cambiantes y factores que influyen la biopsia por congelación en el manejo de mujeres con cáncer de mama en China.

Se estudiaron los datos de 4,211 pacientes con cáncer de mama entre 1999 y 2008. De estas un total de 2,283 pacientes (54.22%) con cáncer de mama sometidas a biopsia por congelación. En el período de los 10 años del estudio el uso de las biopsias por congelación se asoció a un incremento en el número de biopsias de ganglios linfáticos centinela y cirugía conservadora de mama realizadas con diferencias regionales significativas observadas en esta tendencia ( $P < 0.05$ ). La educación, edad, ocupación, tamaño tumoral estimado por palpación y uso de medios de imagen de las pacientes, afectan el propósito del uso de la biopsia por congelación ( $P < 0.05$ ). Los hallazgos guían a la formulación de estrategias de control para cáncer de mama en China y otros países de bajo ingreso [10].

El uso de las biopsias por congelación de los márgenes quirúrgicos durante la cirugía conservadora de mama para cáncer de mama logra de manera confiable márgenes quirúrgicos limpios y previene reintervenciones. Tomofumi Osako et al, realizaron un estudio cuyo objetivo principal era evaluar el análisis de biopsia congelada del margen circunferencial completo intraoperatorio de lumpectomías en cirugía conservadora de mama. Se estudiaron un total de 1029 pacientes a las cuales se les realizó cirugía conservadora de mama con análisis por biopsia congelada entre junio 2007 y julio 2013.

Las superficies internas de los cortes de márgenes de lumpectomías fueron sometidos a biopsia por congelación durante la cirugía conservadora de mama. Los márgenes fueron definidos como positivos cuando las células cancerígenas estaban presentes dentro de 5mm del límite de los márgenes más externos de los especímenes.

De las 1029 pacientes, 312 (30.3%) tuvieron márgenes positivos después de lumpectomía inicial y se les realizaron resecciones adicionales durante la cirugía conservadora de mama. 14 pacientes (1.4%) fueron sometidas a mastectomía posterior a los resultados de las resecciones adicionales durante la primera cirugía. De 1015 pacientes que completaron la cirugía conservadora, 60 (5.9%) presentaron márgenes positivos en el examen patológico final. 1 paciente (0.1%) fue reintervenida después de la cirugía conservadora de mama, mientras las enfermedades residuales de otras 59 pacientes fueron juzgadas como mínimas. De 312 pacientes con márgenes positivos después de la lumpectomía inicial con análisis por congelación, 53 pacientes (16.9%) reportaron márgenes negativos en el estudio patológico final [11].

La cirugía de re – excisión para el tratamiento de carcinoma ductal in situ (CDIS) pone tensión en las pacientes y en los servicios de salud, sin embargo, la evaluación patológica intraoperatoria para CDIS permite la reducción en estas cirugías adicionales. El estudio realizado por Marquita R. Decker et al, examina la relación entre la evaluación patológica intraoperatoria y operaciones subsecuentes en pacientes con diagnóstico de CDIS.

De las 8259 pacientes con CDIS, 3509 (43%) requirieron una segunda cirugía, y se le realizó evaluación patológica transoperatoria a 20186 (26%). Es no tuvo un efecto estadísticamente significativo se le haya realizado o no cirugía de mama subsecuente (OR ajustado de 1.07, 95%IC 0.95 – 1.21; P=0.293). Concluyeron que el uso de biopsia por congelación durante mastectomía parcial no se asoció a reducción de cirugías subsecuentes de mama en mujeres con CDIS [12].

## **BIOPSIAS POR CONGELACIÓN DE TIROIDES:**

Uno de los pasos esenciales previos a la toma de muestra para congelación de algún nódulo tiroideo, es realizar la toma de muestra por exfoliación y extendido en una lámina para citología impronta, ya que este método es capaz de identificar diagnósticos con resultado maligno entre el 4% y 8% de los casos, siendo la mayoría carcinomas papilares, los cuales son confirmados mediante estudio histológico en el 96% al 100% de los casos.

El sistema Bethesda para informar los resultados citopatológicos de la glándula tiroides recomienda que cada informe comience con una categoría diagnóstica general.

La categoría IV que corresponde a las “neoplasias foliculares o presuntas neoplasias foliculares”, es muy variable, ya que las denominadas “lesiones foliculares” (término que abarca al bocio nodular o hiperplasia nodular, adenoma folicular y carcinoma folicular), tienen características citológicas que se superponen, demodo que no es posible distinguirlas a ciencia cierta por citología.

Muchos de estos casos son derivados para tratamiento quirúrgico, puesto que el diagnóstico definitivo depende la lobectomía ya que la invasión capsular o vascular constituye una característica *sine qua non* del carcinoma folicular [13].

En este punto la biopsia congelada podría ser una opción, sin embargo, debido a las limitaciones del proceso, tales como el seriado al azar de la lesión y la manipulación del tejido al fresco, no nos brinda la certeza de poder identificar el sitio específico donde observar la invasión capsular y vascular.

Las aspiraciones por aguja fina ofrecen una modalidad diagnóstica acertada para la evaluación inicial posterior al ultrasonido, y para evaluar la estratificación de riesgo. Sin embargo, la exactitud de esta en nódulos tiroideos grandes (>4 cm) continúa siendo un problema de debate.

La guía del 2015 para el manejo de nódulos tiroideos de la American Thyroid Association (ATA) indica que una tiroidectomía total es una operación oncológica apropiada para cánceres de tiroides de 4 cm y que una tiroidectomía complementaria debe ofrecerse si el diagnóstico se hizo mediante una lobectomía previa.

La guía también especifica que una biopsia congelada puede ocasionalmente confirmar malignidad en el momento de la lobectomía y permitir la conversión de esta a una tiroidectomía total si está indicada.

Mientras tanto, el papel de las biopsias por congelación es y continúa siendo debatido en la literatura, la mayoría enfocado en categoría citológica específica o incluyendo todos los nódulos tiroideos, independientemente del tamaño o diagnóstico citológico.

El papel de las biopsias por congelación en la evaluación de nódulos foliculares de tiroides ha sido muy debatido; unos defienden del potencial que ésta tiene para identificar lesiones malignas intraoperatoriamente. Esto permite reducir la necesidad de una tiroidectomía completa; por otro lado, los que se oponen argumentan que las lesiones foliculares en particular incrementa los costos y raras veces cambian el manejo transoperatorio.

Las lesiones foliculares tradicionalmente son difíciles de diagnosticar en congeladas, puesto que la distinción histológica entre lesiones benignas y malignas se basa en la identificación de invasión capsular y/o vascular, y esto es difícil de evaluar en los especímenes al fresco.

Por ello, Craig A. Bolling et al, realizaron otro estudio en el que se busca investigar la utilidad de las biopsias congeladas trasoperatorias en pacientes con lesiones tiroideas foliculares, basándose en los lineamientos de la ATA del 2015. Del total de pacientes, 101 cumplieron con criterios de inclusión: 54 pacientes con lesión folicular de significado indeterminado (FLUS) y 47 con diagnóstico citológico de sospechoso para neoplasia folicular / neoplasia folicular.

La tasa de malignidad fue de 36%, pero solo el 14% fueron identificadas por biopsia congelada. Se brindó diagnóstico definitivo benigno o maligno por este método en solo un 21% de los casos, y el manejo operatorio fue alterado en 2 casos, secundario al uso de la biopsia por congelación.

Existió una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de indicación de tiroidectomía completa / total, basados en las características de alto riesgo indicadas por la ATA 2015, en comparación a las recomendaciones previas (28% vs. 5%,  $P < 0.001$ ). Concluyeron que este método ofrece una utilidad diagnóstica mínima en la evaluación de lesiones foliculares de tiroides [14].

## **BIOPSIAS POR CONGELACIÓN DE OTROS ÓRGANOS:**

### **Útero y trompa uterina:**

La mayoría de las consultas patológicas intraoperatorias en útero son realizadas para tomar decisiones basados en el diagnóstico de cáncer endometrial, la mayoría de los cuales son de histotipo endometriode. La probabilidad de metástasis a ganglio linfático en estos casos es muy baja.

En el estudio realizado por Mohamed Mokhtar Desouki et al, se evaluaron varios aspectos de la biopsia por congelación para especímenes por histerectomía. Primero compararon los diagnósticos patológicos emitidos por este método valorando histotipo / diagnóstico tumoral, grado tumoral e invasión miometrial, con los cuales, posteriormente se emitió el diagnóstico final, en secciones definitivas para determinar cuan confiable en la biopsia congelada en determinar con precisión estos factores patológicos definidos como “bajo riesgo”.

Analizaron aspectos específicos del procedimiento por congelación, incluyendo el valor diagnóstico del “examen macroscópico” del útero por sí solo, u obteniendo secciones al azar cuando la lesión macroscópica no es aparente. Se realizó examen macroscópico solo a 17 (8%) de los 250 casos, la especificidad y valor predictivo negativo en diagnóstico de cáncer fue del 100% y 85% respectivamente.

Entre los 64 casos donde la lesión macroscópica no era aparente y se examinaron secciones al azar, el diagnóstico final de carcinoma fue emitido en 20, de los cuales 3 (15%) tenían malignidad diagnosticable en las secciones al azar; la concordancia del diagnóstico final por congelación fue del 80% para grado tumoral; la determinación de la invasión miometrial fue problemática, con 36% de subestimación y 2.6% de sobreestimación.

Concluyeron que obteniendo secciones al azar en ausencia de lesión macroscópica no tuvo beneficio significativo y que los resultados negativos son más propensos a proveer datos inadecuados al cirujano. La biopsia por congelación es generalmente una herramienta confiable para determinar los parámetros patológicos de “bajo riesgo” que fueron evaluados cuando se localizó una lesión macroscópica [15].

Donna Coffey et al, demostraron que las masas anexiales, aparte de los tumores benignos o malignos de ovario, aunque menos frecuentes incluyen a los tumores de trompa uterina. La consulta intraoperatoria o biopsia por congelación constituye una herramienta diagnóstica importante para determinar la naturaleza de la neoplasia, ya que muchos tumores se presentan como masas anexiales o nódulos peritoneales. El diagnóstico por congelación tuvo una sensibilidad del 86%, especificidad cercana al 100%, valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo del 95% para malignidad [16].

### **Sistema Nervioso Central:**

La interpretación de la biopsia por congelación es uno de las tareas más desafiantes en el campo de la patología, sobre todo en las del sistema nervioso central, en las que se debe tomar en cuenta la correlación clínico radiológica para emitir el diagnóstico más acertado. Se complementa con toma de muestra por “squash method”. La consistencia blanda de la mayoría de los tumores primarios del SNC facilita preparados para extendidos, los cuales se han utilizado de manera exitosa en diagnósticos intraoperatorios, especialmente en astrocitomas, oligodendrogliomas y tumores de células pequeñas y redondas.

Los cortes por congelación son principalmente útiles para las neoplasias más rugosas y firmes como meningiomas, ependimomas y la mayoría de tumores metastásicos, de los cuales es difícil preparar un buen extendido para citología. Los estudios han demostrado que la combinación de ambas técnicas es más beneficiosa.

Radiya Al-Ajmi et al, en su estudio evalúan el grado de acuerdo entre las biopsias transoperatorias y el diagnóstico histopatológico final, incluido en parafina. Se revisaron un total de 261 casos, siendo el diagnóstico más común glioblastoma (grado IV), y meningioma (grado I – II), conformando el 45.6% de los casos. 53 casos fueron sujetos a acuerdo interobservador del diagnóstico histológico (ICC=0.9). de los 261 casos 224 mostraron fuerte acuerdo entre diagnóstico por congelada y diagnóstico definitivo (ICC=0.747).

Se encontró discrepancia entre ambos métodos en 8 casos. El desacuerdo no se relacionó a algún tumor en específico. Sin embargo en 3 de los casos la discrepancia fue en los grados de glioma. En 29 de los casos la opinión definitiva no fue emitida. En conclusión los resultados muestran de moderado a alto grado de acuerdo en los diagnósticos por congelación, no obstante, existen limitantes y algunas lesiones representan un reto diagnóstico [17].

### **Tracto gastrointestinal:**

El cáncer del ducto biliar (colangiocarcinoma CCA) es una malignidad rara, con incidencia de <6 casos por 100,000 personas en la mayoría de los países, y aproximadamente 8,000 personas en los Estados Unidos de Norteamérica son diagnosticados anualmente. Se desarrolla en cualquier parte del sistema ductal biliar y se clasifica en 3 tipos basados en su localización: intrahepático, perihiliar y distal. Los últimos dos tipos están agrupados como extrahepáticos. Juntos representan el segundo cáncer hepático más frecuente y más del 3% de todos los cánceres gastrointestinales.

En el estudio realizado por Shiraki T. et al, cuyo objetivo principal era evaluar los diagnósticos por congelación de márgenes del ducto biliar para colangiocarcinoma extrahepático.

Los diagnósticos fueron clasificados como negativos, limítrofes (neoplasia intraepitelial biliar 1 y 2, e indefinido para neoplasia), o positivos; las biopsias por congelación se compararon con los diagnósticos por cortes definitivos posoperatoriamente. El análisis de 100 márgenes del ducto reveló una tasa de concordancia entre congeladas y definitivas del 68% en todas las capas, del 69% en capa epitelial, y 98% en capa subepitelial. Concluyeron que la evaluación transquirúrgica del ducto biliar limítrofe en la capa epitelial puede ser sustancialmente considerada como negativo, en condiciones tales en que la congelada es comparable con la definitiva [18].

En cuanto al análisis de lesiones peritoneales, se utiliza frecuentemente en la identificación de lesiones peritoneales desconocidas, particularmente en la diferenciación de benigno versus maligno para guiar terapia quirúrgica. Mientras que los implantes tumorales hacen de esta una técnica imperfecta, se considera una herramienta indispensable para evaluar el manejo quirúrgico de los pacientes [19].

Mamoun Younes en su estudio acerca de las biopsias por congelación del tracto gastrointestinal refiere que los adenocarcinomas de apéndice son raros, que los síntomas usualmente son los mismos de una apendicitis aguda, por tanto, el diagnóstico de adenocarcinoma es raramente hecho prequirúrgicamente. En vista de esto, se ha recomendado que cualquier apéndice que muestre apariencia inflamatoria atípica deba ser enviada al fresco para diagnóstico por biopsia congelada.

Muchos de estos especímenes resultan ser benignas con algún grado de inflamación. Un diagnóstico primario de adenocarcinoma de apéndice por biopsia transoperatoria es indicación de hemicolectomía derecha, incluso si el margen apendicular es negativo.

Es importante evaluar el margen cuando están presentes carcinoides y adenomas del apéndice. Otras lesiones benignas encontradas en biopsias por congelación incluyen endometriosis, diverticulitis, cistadenoma mucinoso e hiperplasia mucosal [20].

**Piel:**

El papel de las biopsias por congelación de melanoma maligno y neoplasias melanocíticas atípicas es controversial. La exactitud de este método para evaluar márgenes de carcinoma basocelular es de aproximadamente 90% al 95% de los casos. En la mayoría de los casos los márgenes son negativos para lesión tumoral en la resección primaria; los tumores que no son completamente removidos en la excisión inicial son más propensos a estar localizados en regiones faciales cosméticamente importantes (órbita, frente, mejilla). Además, son lesiones recurrentes, o requieren técnicas reconstructivas para ser cerradas. En tales instancias, la biopsia por congelación es recomendada. Técnicas como la de Mohs, hacen uso de éste método para la valoración de márgenes [21].

Anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica, las malignidades de piel de tipo no melanoma resulta en 4.9 millones de casos y aproximadamente 11,000 muertes. Existen muchas opciones terapéuticas, una de ellas es la cirugía micrográfica de Mohs (MMS), la cual constituye la opción en cánceres recurrentes de piel y cánceres primarios que demandan preservación de tejido. Estudios previos en este tema mostraron tasa de concordancia del 94.9% al 99.7%. [22].

## **-ANTECEDENTES.**

A nivel mundial se han realizado numerosos estudios que validan el uso de las biopsias por congelación como herramienta indispensable para el diagnóstico y manejo quirúrgico de muchas patologías, sin embargo en nuestro país los estudios son escasos.

El estudio realizado por parte del Dr. Omar Morales Argüello, el cual consistía en un análisis descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, sobre las biopsias intraoperatorias, realizadas en el servicio de patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período comprendido entre 2008 y 2011; su objetivo principal consistía en determinar la concordancia diagnóstica existente entre biopsias congeladas y biopsias quirúrgicas definitivas, e incluyó todos los casos sometidos a este procedimiento, obteniéndose un total de 145 casos, cuya mayoría eran de sexo femenino, en grupo etario mayor de 40 años, los órganos más estudiados fueron los ovarios y las mamas, y la concordancia diagnóstica global fue de 92.4%; la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la biopsia por congelación fue de 66.7%, 100%, 100% y 98.7% respectivamente en Ovario y de 84%, 100%, 100% y 90.2% en la Mama; se recomendó la capacitación frecuente del personal involucrado en el proceso, la monitorización constante y realización de más estudios sobre el tema.

## **JUSTIFICACIÓN.**

En vista que existe gran cantidad de tejidos sometidos a biopsia por congelación, es necesario valorar el nivel de certeza en este tipo de diagnóstico, comparándolas con los hallazgos histopatológicos definitivos, para valorar el nivel de concordancia entre ambas técnicas, debido al impacto en el proceder quirúrgico transoperatorio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La biopsia por congelación o transquirúrgica es un procedimiento sumamente importante para medir la capacidad diagnóstica inmediata que tiene un hospital, con el objetivo de garantizar un manejo adecuado del paciente oncológico, posibilitando que el cirujano tome una decisión terapéutica al instante, en cuanto al procedimiento más indicado para el caso, mejorando de tal manera la calidad de vida del paciente. Sin embargo, este constituye la práctica más compleja que confronta el patólogo en su práctica diaria, requiriendo de una buena formación clínica y patológica, experiencia en el campo de la patología quirúrgica, capacidad para tomar decisiones rápidas y capacidad para emitir un diagnóstico rápido y seguro. En nuestro hospital las neoplasias ováricas, mama, glándula tiroides y en menor medida de otros órganos, son unas de las principales patologías estudiadas en biopsias transquirúrgicas, puesto que estas por su variedad, complejidad y evolución, merecen un diagnóstico inmediato para valorar la conducta quirúrgica y médica a seguir; y como patólogos, evaluar a corto plazo, los hallazgos en la biopsia definitiva y su reciprocidad con la biopsia transquirúrgica. Por tal razón nos planteamos la siguiente problemática:

**¿Cuál es la concordancia entre los diagnósticos de biopsias por congelación y definitivas en especímenes quirúrgicos recibidos en el servicio de patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período del 1 de enero 2016 al 31 de diciembre 2017?**

## **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la concordancia entre los diagnósticos de biopsias por congelación y definitivas en especímenes quirúrgicos recibidos en el servicio de patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, en el período del 1 de enero 2016 al 31 de diciembre 2017.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- 1- Definir las características sociodemográficas de los pacientes a quienes se les practicaron biopsias por congelación.
- 2- Determinar la correlación entre los diagnósticos por biopsia congelada y biopsia definitiva de especímenes ginecológicos.
- 3- Determinar la correlación entre los diagnósticos por biopsia congelada y biopsia definitiva de glándula tiroides.
- 4- Determinar la correlación entre los diagnósticos por biopsia congelada y biopsia definitiva en otros órganos.
- 5- Determinar la correlación general entre los diagnósticos por biopsias congeladas y biopsias definitivas recibidas.

## **DISEÑO METODOLÓGICO.**

**Lugar de estudio:** Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.

**Área de estudio:** Departamento de Medios Diagnósticos, Servicio de Patología.

**Tipo de estudio:** No experimental, de corte transversal, correlacional, retrospectivo [23].

**Universo y muestra:** El universo está constituido por 221 casos, de los cuales se seleccionó una muestra de 213 casos, los cuales cumplieron con criterios de inclusión y exclusión.

**Muestreo:** No probabilístico, por conveniencia.

### **Procedimiento:**

Procedente de quirófano se recibe pieza al fresco, realizándose primero una descripción macroscópica del espécimen, se localiza el sitio de la lesión, y se hace la toma de dos frotis para citología impronta, la cuales se tiñen con Papanicolaou y Diff-Quick; seguidamente se realizan cortes representativos del sitio, de la lesión, en número de uno o hasta 3 cortes máximo de ser necesario.

El tejido es puesto en moldes y cubiertos por gel congelante, luego es colocado en el criostato, a una temperatura de -35 a -40 °C, una vez congelado el tejido se realizan con el micrótomo cortes de 5 a 7 micras. Posteriormente, los cortes son colocados en láminas porta objetos, para su procesamiento y tinción con hematoxilina y eosina. Luego se coloca una lámina cubreobjetos y son entregadas al equipo de patólogos, conformado por al menos 2 especialistas.

Mientras el tejido está en proceso de corte y tinción, el equipo de patólogos recibe las citologías improntas, las cuales son examinadas para generar un diagnóstico preliminar.

Una vez examinado el tejido, se emite un diagnóstico histológico por congelación, se llama de inmediato al médico cirujano para reportar los resultados, y se realiza un reporte por escrito que se entrega al personal médico que trajo consigo el espécimen.

El resto del tejido es colocado en un recipiente adecuado, y fijado con formalina al 10%, para su estudio definitivo.

**Criterios de inclusión:**

- Casos sometidos a biopsia por congelación y con su respectivo estudio definitivo.
- Casos diagnosticados como diferidos, los cuales son procesados como malignos en la biopsia por congelación.
- Pacientes que sean atendidos en el HMADB bajo cualquier modalidad de atención.
- Que el caso de estudio corresponda al período de tiempo del 1 de Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2017.

**Criterios de exclusión:**

- Casos en los que se encuentren incompletos los diagnósticos por congelación y/o definitivos.
- Casos de biopsias congeladas de glándula tiroides diagnosticados como “neoplasia folicular”.

**Fuente de recolección de la información:**

Libros de archivos de los reportes de biopsias quirúrgicas, libros de ingreso (entrada) de biopsias, y la base de datos electrónica del servicio de patología.

**Métodos e instrumentos recolección de la información:**

Se llevó a cabo el llenado de las fichas de recolección de datos [ANEXO 1], en el sistema electrónico de patología.

**Métodos e instrumentos procesamiento de la información:**

Se creó base de datos electrónica en Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20, procesándose la información, obteniéndose la distribución de frecuencias, porcentajes, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y coeficiente kappa de Cohen para las variables. La información obtenida se presenta en textos, tablas simplificadas y gráficos procesados en Excel 2010.

**Consideraciones éticas:**

Por la naturaleza de este estudio, no hubo contacto directo con los pacientes cuyos especímenes fueron incluidos para análisis, por tanto no existe daño potencial a los participantes; además, la información personal obtenida de los archivos es estrictamente confidencial, de uso preciso para fines del estudio y no será revelada a otros sin un consentimiento. Este trabajo podrá ser presentado solamente si la autora está presente o que brinde su autorización.

## Operacionalización de Variables:

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	VALORES	CODIFICACIÓN
1.	Edad.	Tiempo de vida transcurrido en años de la paciente, desde que nace hasta la fecha de ingreso de la biopsia por congelación.	-	10 a 19 años. 20 a 29 años. 30 a 39 años. 40 a 49 años. 50 a 59 años. 60 a más.	1. 2. 3. 4. 5. 6.
	Género.	Conjunto características peculiares que definen a los individuos de una especie, dividiéndolos en masculino y femenino, los cuales hacen posible la reproducción, garantizando la diversidad genética.	-	Femenino. Masculino.	1. 2.
	Categoría.	Dícese del tipo específico de cobertura médica correspondiente a los pacientes cuyos órganos fueron sometidos a biopsia.	-	INSS (Instituto Nicaragüense de Seguridad Social).  PAME (Programa de Atención Médica Especializada).  CONVENIO (SERMESA, Hospital Carlos Roberto Huembes, Hospital Bautista).  EN (Cobertura Militar).	1.  2.  3.  4.
	Órgano.	Unidad funcional de un organismo multicelular, el cual constituye una unidad estructural, y tiene a su cargo funciones determinadas.	-	Ovario. Mama. Tiroides. Estómago. Epiplón. Mesenterio. Peritoneo. Útero. Cerebro. Vía biliar. Oído. Ganglios linfáticos. Apéndice cecal. Trompa uterina.	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14.

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	VALORES	CODIFICACIÓN
2.	Diagnósticos de biopsias por congelación de ovario.	Diagnóstico histopatológico en el tejido ovárico al fresco congelado y emitido en un tiempo menor de 20 minutos.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
	Diagnósticos de biopsias definitivas de ovario.	Diagnóstico definitivo realizado al estudiar el tejido ovárico previamente fijado en formol al 10%.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
	Diagnósticos de biopsias por congelación de mama.	Diagnóstico histopatológico en el tejido mamario al fresco congelado y emitido en un tiempo menor de 20 minutos.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
	Diagnósticos de biopsias definitivas de mama.	Diagnóstico definitivo realizado al estudiar el tejido mamario previamente fijado en formol al 10%.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
3.	Diagnósticos de biopsias por congelación de tiroides.	Diagnóstico histopatológico en el tejido tiroideo al fresco congelado y emitido en un tiempo menor de 20 minutos.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
	Diagnósticos de biopsias definitivas de tiroides.	Diagnóstico definitivo realizado al estudiar el tejido tiroideo previamente fijado en formol al 10%.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
4.	Diagnósticos de biopsias por congelación de otros órganos.	Diagnóstico histopatológico en el tejido de cualquier órgano al fresco congelado y emitido en un tiempo menor de 20 minutos.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.
	Diagnósticos de biopsias definitivas de otros órganos.	Diagnóstico definitivo realizado al estudiar el tejido de cualquier órgano previamente fijado en formol al 10%.	-	Benigno. Maligno.	1. 2.

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	VALORES	CODIFICACIÓN
5.	Correlación diagnóstica.	Coefficiente de kappa de Cohen: medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos.	-	$K = \frac{\text{Pr}(a) - \text{Pr}(e)}{1 - \text{Pr}(e)}$ Pr(a): acuerdo observado. Pr(e): probabilidad hipotética.	k
	Prueba de independencia	Chi cuadrada: prueba estadística utilizada para probar la hipótesis nula que indica que dos criterios de clasificación son independientes cuando se aplican al mismo conjunto de entidades	-	$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$	$\chi^2$
	Sensibilidad.	Capacidad de una prueba para detectar la neoplasia maligna en sujetos que presentan dicha neoplasia.	-	S=Verdaderos positivos (a)/ Verdaderos positivos (a) + Falsos negativos (c)	S
	Especificidad.	Capacidad de una prueba para detectar la ausencia de neoplasia maligna en sujetos que no presentan dicha neoplasia.	-	E= Verdaderos negativos (d)/ Verdaderos negativos (d) + Falsos positivos (b)	E
	Valor predictivo positivo.	Probabilidad de tener la neoplasia maligna si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.	-	VPP=Verdaderos positivos (a)/ Verdaderos positivos (a) + Falsos positivos (b)	VPP
	Valor predictivo negativo.	Probabilidad de no tener la neoplasia maligna si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo.	-	VPN=Verdaderos negativos (d)/ Verdaderos negativos + Falsos negativos (c)	VPN

## **RESULTADOS.**

En el periodo de estudio se realizaron 221 Biopsias por congelación en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de las cuales 213 cumplieron con los criterios de inclusión; se excluyeron 8 casos.

Con respecto a las características sociodemográficas tomadas en cuenta para este estudio encontramos que el grupo etario más frecuente, con 50 casos (23.5%), se encontró en las edades comprendidas entre 40 a 49 años, seguida por los grupos de 30 a 39 años y 50 a 59 años, con 49 casos cada uno de ellos (23.0%) [ANEXO 2, TABLA 1].

En relación a la distribución por género, 200 casos correspondieron a pacientes del género femenino (93.9%), y 13 casos (6.1%) correspondieron a pacientes del género masculino [ANEXO 2, TABLA 2].

En lo que a cobertura hospitalaria se refiere, 125 casos pertenecían a la categoría INSS (58.7%), 39 casos eran PAME (18.3%), 35 casos eran de Convenio (16.4%) y 14 casos correspondían a cobertura Ejército de Nicaragua (EN) (6.6%) [ANEXO 2, TABLA 3].

Del total de la muestra estudiada, 112 casos (52.6%) correspondieron a ovario, 56 casos (26.3%) mama, 28 casos (13.1%) tiroides, y 17 casos (8.0%) correspondieron a otros órganos, dentro de los cuales mencionamos: estómago, epiplón, mesenterio, peritoneo, útero, cerebro, vía biliar, piel, ganglios linfáticos, trompa uterina y paratiroides [ANEXO 2, TABLA 4].

De las biopsias de ovario estudiadas, 94 casos fueron benignos, 12 casos malignos, 6 casos fueron falsos positivos (33.3%), y no hubo falsos negativos. Se encontró una sensibilidad ante la prueba diagnóstica de 100%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 66.7%, y valor predictivo negativo de 100%. La prueba de independencia Chi cuadrado fue de 70.18%, y el coeficiente kappa calculado fue de 0.77 [ANEXO 2, TABLA 5].

De acuerdo a los diagnósticos de mama 37 casos fueron malignos y 14 casos se reportaron como benignos, 4 casos falsos positivos (9.8%) y 1 caso falso negativo (6.7%). Se calculó una sensibilidad a la prueba diagnóstica de 97.4%, especificidad de 77.8%, valor predictivo positivo de 90.2%, y valor predictivo negativo de 93.3%. La prueba de independencia Chi cuadrado fue de 35.17 y la correlación calculada de acuerdo al coeficiente kappa fue de 0.78 [ANEXO 2, TABLA 6].

En cuanto a las biopsias de la glándula tiroides, encontramos que 17 casos fueron benignos y 10 casos malignos, no hubo falsos positivos, y se identificó 1 caso falso negativo (5.6%). Se calculó una sensibilidad ante la prueba de 90.90%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo de 94.44%. La prueba de independencia Chi cuadrado fue de 24.04 y la correlación calculada mediante el coeficiente kappa de Cohen fue de 0.92 [ANEXO 2, TABLA 7].

Lo referente a biopsias por congelación de otros órganos, encontramos que 10 casos recibieron un diagnóstico de benignos y 4 casos malignos, hubo un total de 3 casos falsos positivos (42.8%) y ningún caso falso negativo. Ante la prueba diagnóstica se calculó una sensibilidad de 100%, especificidad de 76.9%, valor predictivo positivo de 57.1%, y valor predictivo negativo de 100%. La prueba de independencia Chi cuadrado fue de 4.40 y la correlación diagnóstica entre medida por el coeficiente kappa fue de 0.60 [ANEXO 2, TABLA 8].

En general para la muestra seleccionada, 135 casos fueron reportados como benignos y 63 casos fueron malignos, con un total de 13 falsos positivos (17.1%) y 2 casos falsos negativos (1.5%). Se obtuvo una sensibilidad a la prueba diagnóstica de 96.9%, especificidad de 91.2%, valor predictivo positivo de 82.9%, y valor predictivo negativo de 98.5%. La prueba de independencia Chi cuadrado fue de 148.88 y coeficiente kappa de 0.84 [ANEXO 2, TABLA 9].

Los valores de la prueba de independencia Chi cuadrado y el índice de kappa para la prueba se presentan todos en el ANEXO 3, TABLAS 10 y 11.

## **DISCUSIÓN.**

Del universo de 221 casos, fueron excluidos 8, de los cuales 7 correspondían a glándula tiroides, con diagnósticos por congelación de “neoplasia folicular”; de estos, 6 fueron benignos (adenoma folicular) y 1 de ellos maligno (carcinoma folicular). Se toma la decisión de excluirlos del estudio, puesto que el diagnóstico en estos casos no puede realizarse mediante la técnica de congelación, y menos aún por impronta, siendo la condición *sine qua non* la presencia, ya sea de invasión capsular y/o vascular.

El último caso excluido corresponde a un apéndice cecal, cuyo diagnóstico por congelación fue diferido, con nota aclaratoria del patólogo en la que explicaba que no se pudo realizar corte para estudio histopatológico debido a la presencia de microcalcificaciones, sin embargo se le tomó muestra para impronta en la que se observó cierta atipia nuclear que podría ser de índole reactivo. El diagnóstico definitivo reportó un cistadenoma mucinoso con áreas de osificación y calcificación. Los márgenes quirúrgicos se encontraron libres de lesión. La presencia de calcificaciones en un tejido hacen no viables los cortes durante el proceso de congelación, derivando el caso hacia diagnóstico definitivo posterior a tratamiento adecuado de la pieza quirúrgica.

Los diagnósticos diferidos son definidos como la dificultad del patólogo para emitir un concepto de malignidad frente al espécimen u órgano que se está examinando. Es decir, ante cada diagnóstico diferido emitido por congelada, siempre existió como principal posibilidad que ésta se tratara de una patología maligna. Por tanto, en este estudio consideramos estos casos como tal. Además, la tasa diferida es un parámetro válido de garantía de calidad en diagnóstico.

De la muestra seleccionada (213 casos), 14 de los casos (6.5%) correspondían a diagnósticos diferidos, 8 de los cuales pertenecían a ovario (4%), 4 (2%) a mama, y 1 (0.5%) a tiroides, paratiroides y apéndice cecal, respectivamente. Esta cifra se encuentra por encima de lo esperado, puesto que en series internacionales varía entre 2.5% y 4%.

El 69.5% de los casos se presentaron en pacientes con edades comprendidas entre los 30 y 59 años, lo cual se corresponde a una mayor tasa poblacional con cobertura hospitalaria INSS, es decir, la mayoría de los pacientes son asegurados, pertenecen al programa oncológico (que también constituye parte del seguro social), o bien son muestras procesadas por convenios con hospitales externos.

El género predominante fue el femenino con un 93.9%, puesto que la mayoría de patologías estudiadas pertenecen al grupo de ginecológicas, llámense ovario y mama, no deben excluirse que las patologías tiroideas también son más frecuentes en este grupo de pacientes, lo cual contribuye al aumento global en esta categoría.

Por mucho, el órgano mayormente estudiado fue ovario (52.6%), esto debido a un incremento en la detección de estas patologías por medios de imagen, sin embargo, en vista que ni estos, ni los niveles de marcadores tumorales son suficientes para hacer una evaluación completa del tipo de tumor, se envían los especímenes para estudio transoperatorio. Esto se hace con la finalidad de categorizar la lesión y de esta manera tomar una decisión quirúrgica en dependencia del grado de malignidad de la lesión. De igual manera ocurre en los casos de patologías mamarias y de la glándula tiroides, que en orden, constituyen las categorías más frecuentes en este estudio.

En cuanto a los valores de parámetros de validez de la prueba de biopsia por congelación para ovario, van desde 66.7% para el VPP, y 100% para VPN, lo cual nos indica que existe una probabilidad del 66.7% de tener una neoplasia maligna de ovario si la biopsia congelada es positiva, y que la probabilidad de que no exista una neoplasia maligna de ovario si la biopsia congelada es negativa es del 100%. La sensibilidad y especificidad fueron de 100% y 94% respectivamente; indicándonos que somos capaces de detectar una neoplasia maligna por biopsia congelada cuando el tejido es neoplásico en un 100% de los casos, y que también somos capaces de detectar la ausencia de neoplasia mediante congelada en tejido no neoplásico en el 94% de los casos.

La prueba de independencia chi cuadrado para ovario fue de 70.18, con grado de libertad 1 y nivel de significancia 0.000, indicándonos que los resultados por congelada y definitiva no son independientes. El coeficiente de correlación kappa fue valorado como “bueno” (0.77), sin embargo el valor calculado se encontró por debajo de reportado en la literatura mundial, que va de 0.96 a 0.99 (“muy bueno”).

La tasa de FP fue de 33.3% y de FN de 0%. Es importante mencionar que dentro de estas patologías encontramos a los tumores serosos proliferativos atípicos de bajo grado (4 casos), que por congelación fueron diferidos. De acuerdo a los estudios mundiales son los que más limitantes tienen al momento de ser evaluados por esta técnica debido a la ambigüedad de las características histológicas encontradas, sin embargo, en estos casos el papel de las biopsias por congelación es el de determinar el tipo de cirugía a realizar, en general el procedimiento estadificador completo es opcional en tumores ováricos borderline, pero es un estándar en carcinomas. Además, los tumores borderline tienen la capacidad recurrir, y en ocasiones esta recurrencia puede ser en forma de carcinoma invasor, dependiendo del grado o estadio. Los otros dos casos corresponden a un teratoma quístico maduro con cistadenoma mucinoso, y un cistadenoma seromucinoso.

Estos pueden presentar cierto grado de atipia reactiva, mal interpretándose como malignos al momento de estudiar el tejido por congelación, agregándole la distorsión que puede provocar, ya que el tejido se encuentra al fresco. En este grupo no se identificaron falsos negativos.

Los parámetros de validez para biopsia congelada de mama, van desde 90.2% para el VPP, y 93.3% para VPN, lo cual nos traduce que si la biopsia congelada es positiva, existe un 90% de probabilidad de que el espécimen tenga la neoplasia; y que si la biopsia es negativa, existe un 93% de que el espécimen estudiado no presente malignidad. Se calculó un 97.4% y 77.8% de sensibilidad y especificidad respectivamente.

Esto nos indica que la capacidad que tiene la biopsia congelada de mama para emitir diagnóstico positivo para malignidad en aquellos pacientes con malignidad es del 97%; sin embargo hay mayor error al emitir un diagnóstico benigno ante una congelada negativa.

La prueba de independencia chi cuadrado para mama fue de 35.17, con grado de libertad 1 y nivel de significancia 0.000, indicándonos que los resultados por congelada y definitiva no son independientes. La concordancia entre biopsia congelada y definitiva de mama fue clasificada como “buena” (0.78).

Las tasas para FP y FN en biopsias de mama fueron de 9.8% y 6.7% para cada uno de ellos. Dentro de los diagnósticos falsos positivos figuran dilatación de ductos y ectasia ductal; hiperplasia ductal tipo usual con metaplasia apocrina; enfermedad mamaria proliferativa benigna; y fibroadenoma complejo. Estas patologías fueron clasificadas inicialmente como “diferidas” (por tanto adquieren el valor de malignas para efectos del estudio).

En el primer caso, la paciente mostraba diagnóstico previo de carcinoma ductal infiltrante de mama, tratada con neoadyuvancia, mostrando respuesta clínica total, sin embargo se envía espécimen para valoración de márgenes quirúrgicos, el cual mostró macroscópicamente una pequeña lesión de 5mm de diámetro mayor, completamente alejada de los márgenes. En el estudio histopatológico se diagnosticaron márgenes libres de lesión tumoral y se difirió diagnóstico por antecedente de malignidad. En el estudio definitivo la pequeña lesión descrita correspondió a un pequeño fragmento de tejido mamario mostrando dilatación de ductos y ectasia ductal. Cabe mencionar que este caso era de cobertura “convenio”, por lo cual no fue posible el seguimiento patológico de la paciente.

En el segundo caso, la paciente mostró antecedente de carcinoma ductal infiltrante por BAAF, caso en el cual se encuentra indicada la biopsia congelada para valoración de márgenes y tipo histológico de ser posible.

Se envía tumorectomía para estudio transoperatorio, emitiendo diagnóstico diferido por tratarse de neoplasia maligna indiscutible por BAAF, pero con hallazgos histológicos poco evidentes. El diagnóstico definitivo del tejido estudiado fue de hiperplasia ductal de tipo usual con metaplasia apocrina. Sin embargo, en vista de un diagnóstico citológico positivo, se decide llevar a cabo mastectomía, en la cual se identificó el foco tumoral real, emitiéndose diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado, unifocal, con componente intraductal extenso (>50%) de bajo grado. El seguimiento de la paciente se llevó a cabo en este hospital.

El tercer caso se trata de una paciente perteneciente al Programa de Atención Médica Especializada (PAME), con antecedente de revisión de laminillas en la que se reporta hallazgos compatibles con enfermedad mamaria proliferativa con microcalcificaciones. La presencia de microcalcificaciones en el tejido mamario representa un hallazgo importante para la detección de procesos neoplásicos malignos, sobre todo si no se encuentran asociadas a otras lesiones, factor muy tomado en cuenta durante los estudios de imagen. Se envía tumorectomía, cuyo diagnóstico por congelada fue diferido, tomando en cuenta el factor de microcalcificaciones en el contexto neoplásico maligno. El diagnóstico definitivo emitido fue el de enfermedad mamaria proliferativa benigna. La paciente continúa bajo seguimiento ante tal hallazgo.

El cuarto caso correspondía a paciente con cobertura hospitalaria “convenio”, con antecedente de carcinoma ductal infiltrante, en la que se presentó lesión nodular, la cual fue enviada para estudio transoperatorio, emitiéndose diagnóstico diferido por congelada, tomando en cuenta el antecedente de malignidad, sin embargo, en el estudio histopatológico definitivo el diagnóstico fue de fibroadenoma complejo.

Como se puede observar, la biopsia por congelación tiene ciertas limitantes al momento de emitir diagnóstico, las cuales dependen sobre todo de la cantidad de tejido disponible para estudio, y la capacidad del médico tratante para enviar muestra representativa.

El caso falso negativo de mama se trató de diagnóstico por congelación de cortes histológicos mostrando extensas áreas de fibrosis, sin evidencia de células tumorales. Posterior a la fijación del tejido, se emitió diagnóstico definitivo de tejido mamario mostrando un foco microscópico de escasas células ductales de aspecto neoplásico. Cabe destacar que la paciente tenía antecedente de carcinoma ductal infiltrante. La categoría hospitalaria era “convenio”, por lo cual no se le pudo dar seguimiento patológico en estas instalaciones.

Una vez más vemos como este método es dependiente de la cantidad de tejido a examinar, y sobre todo, como los tejidos fijados conservan de mejor manera la arquitectura y características citológicas de las neoplasias, además si el foco neoplásico es muy pequeño, cabe la probabilidad que éste no sea incluido dentro del tejido inicialmente procesado para congelación.

Lo que respecta a las pruebas de validez para biopsia congelada en glándula tiroides, se calculó un VPP de 100% y un VPN de 94.4%, indicándonos que este procedimiento para glándula tiroides permite detectar en el 100% de los casos una neoplasia si el resultado es positivo, y es igual de buena para detectar la ausencia de malignidad si el resultado es negativo, en un 94%.

La sensibilidad fue de 90.9% y especificidad de 100%, lo cual nos indica que la biopsia congelada de tiroides tiene una capacidad de aproximadamente 91% para detectar una neoplasia de tiroides en pacientes portadores de malignidad, y todos los casos no neoplásicos en pacientes que no presentan malignidad.

La prueba de independencia chi cuadrado para tiroides fue de 24.04, con grado de libertad 1 y nivel de significancia 0.000, indicándonos que los resultados por congelada y definitiva no son independientes. El coeficiente de correlación kappa fue valorado como “muy bueno” (0.92), es decir, existe correspondencia elevada entre las biopsias congeladas y definitivas para este órgano.

En este punto es de necesidad mencionar que los diagnósticos de neoplasia folicular constituyen una “zona gris” en la evaluación de nódulo tiroideo, puesto que así como pueden tratarse de un bocio multinodular en fase hiperplásica, o bien un adenoma, también puede tratarse de un carcinoma folicular, por tanto es necesario el estudio del espécimen fijado para poder emitir el diagnóstico basados en los criterios de invasión ya mencionados. Es por esta razón que no incluimos dichos casos en esta categoría.

Además, para la glándula tiroides se encontró un 0% de FP, y 5.6% de FN. Como podemos observar no se identificaron casos falsos positivos, sin embargo hubo un caso falso negativo, el cual se trató de paciente con presencia de nódulo tiroideo, de la cual se recibió al fresco lóbulo tiroideo izquierdo e istmo, identificándose macroscópicamente dos nódulos de bordes regulares, el de mayor tamaño de 1.5 cm y el de menor tamaño de 0.7 cm de diámetro mayor. Se tomó muestra del nódulo de mayor tamaño, puesto que este se encontraba en contacto con el margen interno del espécimen. El diagnóstico por congelación fue de negativo para malignidad, nódulo folicular benigno; sin embargo, al realizar el estudio definitivo y muestrear todo el espécimen se llegó al diagnóstico de carcinoma micropapilar de tiroides unifocal, en istmo. De nuevo observamos la importancia del muestreo adecuado y de la pericia del patólogo al tomar la muestra del espécimen.

Las pruebas de validez para congeladas en la categoría de otros órganos emitió un VPP de 57.1% y un VPN de 100%, indicándonos que solamente somos capaces de diagnosticar las biopsias congeladas malignas en casi la mitad de los casos positivos para algún tipo de neoplasia maligna, y que diagnosticamos todos los casos no neoplásicos, si la biopsia congelada emite un diagnóstico negativo para malignidad.

La sensibilidad fue de 100% y especificidad de 76.9%, es decir que la biopsia congelada nos permite saber sin dificultad si el tejido es neoplásico entre todos los pacientes con malignidad, sin embargo es menos capaz de indicarnos la ausencia de malignidad entre los pacientes con patologías benignas.

La prueba de independencia chi cuadrado para otros órganos fue de 4.40, con grado de libertad 1 y nivel de significancia 0.000, indicándonos que los resultados por congelada y definitiva no son independientes. El grado de concordancia fue valorado como “bueno” (0.60), adquiriendo esta clasificación con el valor limítrofe menor.

La tasa de FP fue de 42.8% y no hubo casos FN. Dentro de los tres casos FP, el primero se trató de una biopsia de epiplón que por congelada resultó ser positivo para malignidad, neoplasia maligna pobremente diferenciada metastásica, el diagnóstico definitivo se emitió como fragmento de tejido fibroadiposo con infiltrado inflamatorio crónico, depósito de cristales con presencia de células gigantes tipo cuerpo extraño y dos ganglios linfáticos epiplóicos mostrando hiperplasia sinusal. Respecto a este caso, la paciente tenía antecedentes de adenocarcinoma de colon metastásico a hígado. Los procesos inflamatorios crónicos provocan cambios celulares reactivos que microscópicamente pueden confundirse con procesos malignos; la diferencia radica en las características nucleares de las células, las cuales se valoran de forma ideal con el tejido fijado.

El segundo caso se trataba de un útero enviado para estudio transoperatorio, el cual fue emitido con diagnóstico por congelación de positivo para malignidad, hallazgos compatibles con neoplasia sarcomatoide; el diagnóstico definitivo fue de leiomioma uterino atípico con extensos cambios degenerativos (fibrosis hialina, cambios mixoides y edema). La principal preocupación al momento de recibir un tejido para valoración de neoplasia mesenquimal es descartar la presencia de sarcoma como primera posibilidad, sin embargo en útero, la contraparte benigna (leiomiomas) puede presentarse de diversas formas, incluso mimetizando un leiomiosarcoma, sobre todo si es de gran tamaño y a éste se le asocia necrosis, cambios hialinos y hemorragia. Se destaca lo antes mencionado, acerca de la pérdida de las características arquitecturales de los tejidos cuando son analizados al fresco, lo cual se distorsiona, dando la apariencia de malignidad.

El cuarto caso falso positivo se trató de una glándula paratiroides en la que se reportó como diagnóstico por congelada diferido, con una nota que explica la presencia de hallazgos que parece corresponder a lesión paratiroidea en la cual no se puede distinguir si se trata de hiperplasia, adenoma o carcinoma. Al realizar el estudio definitivo, se emite diagnóstico de adenoma de células principales de glándula paratiroidea con necrosis central extensa. En este caso, no fue posible identificar invasión a cápsula o a vasos. Debido a que esta categoría es muy diversa, los valores de los indicadores de validez se ven afectados por a las características propias para cada tejido.

En general, categoría que abarca a todos los órganos estudiados, se calculó un VPP de 82.9% y un VPN de 98.5%, es decir que somos más capaces de indicar la ausencia de malignidad en pacientes con neoplasias benignas, en comparación con la detección de malignidad en la población con algún tipo de neoplasia maligna. Además, la sensibilidad de la biopsia congelada para el diagnóstico fue de 96.9% y especificidad de 91.2%, indicándonos que la prueba es más capaz de detectar malignidad en sujetos con algún tipo de neoplasia maligna, e comparación con la capacidad de identificar la ausencia de neoplasia maligna en pacientes que carecían de procesos neoplásicos malignos; sin embargo, ambos valores son buenos al momento evaluarlos, y se corresponde con lo evaluado en series internacionales. La tasa de FP fue de 17.1% y de FN fue 1.5%, valores más elevados que los recogidos en la literatura, que van de 0.7% al 1.5% para cada una de ellas.

La prueba de independencia chi cuadrado en general fue de 148.88, con grado de libertad 1 y nivel de significancia 0.000, indicándonos que los resultados por congelada y definitiva no son independientes. El grado de concordancia en general fue valorado como “muy bueno”, y es equiparable a los índices descritos en series internacionales, que son entre 0.96-0.99.

## **CONCLUSIONES.**

1. Las edades más frecuentes de estudio fueron las comprendidas entre los 30 y los 59 años, con aproximadamente el 70% de los casos, el sexo predominante fue el femenino, con un 94% de los casos, cobertura de atención hospitalaria mayormente atendida fue INSS, con casi el 59% de los casos, y el órgano predominantemente estudiado fue ovario, seguido por mama, con un 26% y 13% de casos respectivamente.
2. Se encontró un coeficiente de concordancia “bueno” para ovario, excelente sensibilidad y especificidad, además tanto las biopsias congeladas y definitivas demostraron no ser independientes una de la otra.
3. Se encontró un coeficiente de concordancia “bueno” para mama, adecuada sensibilidad y baja especificidad, las biopsias congeladas y definitivas demostraron no ser independientes una de la otra.
4. Se encontró un coeficiente de concordancia “muy bueno” para tiroides, adecuada sensibilidad y especificidad, las biopsias por congelación y definitivas demostraron no ser independientes una de la otra.
5. Se encontró un coeficiente de concordancia “bueno” para otros órganos (en el límite inferior), excelente sensibilidad y baja especificidad, tanto las biopsias congeladas y definitivas demostraron no ser independientes una de la otra.
6. Se encontró un coeficiente de concordancia “muy bueno” para casos en general, adecuada sensibilidad y especificidad, además tanto las biopsias congeladas y definitivas demostraron no ser independientes una de la otra.

## **RECOMENDACIONES.**

1. Elaborar flujograma de atención para la realización de biopsias por congelación a pacientes extrahospitalarios a fin de trabajar de una maneja más eficiente.
2. Concientizar a los médicos que solicitan una biopsia transoperatoria, sobre la necesidad del llenado completo (con letra clara y legible) de la hoja de solicitud de biopsia, la cual debe contener los datos clínicos y resultados de exámenes de relevancia que sirvan de apoyo al médico patólogo en el establecimiento de una entidad diagnóstica.
3. Promover a lo interno del servicio de patología, cursos de educación continua, con énfasis en el estudio de la patología maligna de ovario en biopsias por congelación.
4. Que los resultados de esta investigación sean un aporte o sirvan como línea de investigación para estudios futuros relacionados.
5. Crear un protocolo de biopsia por congelación, a fin de estandarizar la información requerida al momento de hacer la solicitud del estudio, para obtener mejores resultados transoperatorios.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Delgado JA. Realidad en biopsias por congelación. Universitas Médica. 2007; 48:37---45.
2. Yeison Carlosama-Rosero, et al. Biopsia por congelación: recomendaciones en la práctica clínica y dermatológica. Rev Colomb Cancerol. 2014;18(2):88---91.
3. Lester S. Manual of Surgical Pathology. 3a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 54---8.
4. Acta cancerológica – No 4 – 1995. La Biopsia por Congelación en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Dr. Alfonso Chang Kooseng.
5. Jiménez Tobón Guillermo Antonio, Biopsia por congelación. Medicina y laboratorio: Programa de Educación Médica Continua Certificada, Universidad de Antioquía Edimeco. Volumen 18, No. 3-4, 2012.
6. Sukumaran Renu, Thara Somanathan, Anitha Mathews, Jayasree Kattor, Suchetha Sambasivan, Rema Prabhakaran Nair. Role of Frozen Section in Intraoperative Assessment of Ovarian Masses: a Tertiary Oncology Center Experience. Division of Surgical Oncology, Regional Cancer Centre, Trivandrum, Kerala, India, 24 March 2014.
7. Ratnavelu NDG, Brown AP, Mallett S, Scholten RJPM, Patel A, Founta C, Galaal K, Cross P, Naik R. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD010360. DOI: 10.1002/14651858.CD010360.pub2.
8. K.K. Shih, K. Garg, R.A. Soslow, D.S. Chi, N.R. Abu-Rustum, R.R. Barakat. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor Gynecologic Oncology 123 (2011) 517 – 521.

9. Ashley-Ann Storms, Paniti Sukumvanich, Sara E. Monaco, Sushil Beriwal, Thomas C. Krivak, Alexander B. Olawaiye, Amal Kanbour-Shakir. Mucinous tumors of the ovary: Diagnostic challenges at frozen section and clinical implications. Magee Womens Hospital of UPMC, Division of Gynecologic Oncology, 300 Halket Street, Pittsburgh, PA 15213, USA.
  
10. Ke Wang, Yu Ren, Rong Huang, Jian-Jun He, Wei-Liang Feng, Ya-Nan Kong, Feng Xu, Lin Zhao, Qing-Kun Song, Jing Li, Bao-Ning Zhang, Jin-Hu Fan, Xiao-Ming Xie, Shan Zheng and You-Lin Qiao. Application of intraoperative frozen section examination in the management of female breast cancer in China: a nationwide, multicenter 10-year epidemiological study. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:225. <http://www.wjso.com/content/12/1/225>.
  
11. Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer Tomofumi Osako, Reiki Nishimura, Yasuyuki Nishiyama, Yasuhiro Okumura, Rumiko Tashima, Masahiro Nakano, Mamiko Fujisue, Yasuo Toyozumi, Nobuyuki Arima. *Int J Clin Oncol*. DOI 10.1007/s10147-015-0827-2.2013.
  
12. Marquita R. Decker, MD, MPH, Amy Trentham-Dietz, PhD, Noelle K. Loconte, MD, Heather B. Neuman, MD, MS, Maureen A. Smith, MD, MPH, PhD, Rinaa S. Punglia, MD, MPH, Caprice C. Greenberg, MD, MPH, and Lee G. Wilke, MD. The Role of Intraoperative Pathologic Assessment in the Surgical Management of Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol*. 2016 September ; 23(9): 2788–2794. doi:10.1245/s10434-016-5192-5.
  
13. Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas. *El Sistema Bethesda para informar la citopatología de tiroides. Definiciones, criterios y notas aclaratorias. Primera edición* Buenos Aires: Journal, 2011. ISBN 978-987-1259-55-7.

14. Craig A. Bollig, MD; David Lesko, BS; David Gilley, BS; Laura M. Dooley, MD. The Futility of Intraoperative Frozen Section in the Evaluation of Follicular Thyroid Lesions. *The Laryngoscope* VC 2017 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.
15. Mohamed Mokhtar Desouki, MD, PhD, Zaibo Li, MD, Omar Hameed, MD, and Oluwole Fadare, MD. Intraoperative Pathologic Consultation on Hysterectomy Specimens for Endometrial Cancer An Assessment of the Accuracy of Frozen Sections, “Gross-Only” Evaluations, and Obtaining Random Sections of a Grossly “Normal” Endometrium. *Am J Clin Pathol* October 2017;148:345-353. DOI: 10.1093/AJCP/AQX076.
16. Donna Coffey, MD; Alan L. Kaplan, MD; Ibrahim Ramzy, MD. Intraoperative Consultation in Gynecologic Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1544 – 1557.
17. Radiya Al-Ajmi, Hunaina Al-Kindi, Mina George and Kurien Thomas. Correlation of Intraoperative Frozen Section Report and Histopathological Diagnosis of Central Nervous System Tumors – A Six-Year Retrospective Study. *Oman Medical Journal* [2016], Vol. 31, No. 6: 414–420.
18. Shiraki T, Kuroda H, Takada A, Nakazato Y, Kubota K, Imai Y. Intraoperative frozen section diagnosis of bile duct margin for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2018;24(12): 1332-1342 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i12/1332.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i12.1332>.
19. Jayson R. Miedema, Heike V. Hunt. Practical Issues for Frozen Section Diagnosis in Gastrointestinal and Liver Diseases. Department of Pathology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA. *J Gastrointest Liver Dis* June 2010 Vol.19 No 2, 181-185.

20. Mamoun Younes, MD. Frozen Section of the Gastrointestinal Tract, Appendix, and Peritoneum. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:1558 – 1564.
21. Megan J. Smith-Zagone, MD; Mary R. Schwartz, MD. Frozen Section of Skin Specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:1536 – 1543.
22. James T. Highsmith, MD, MS; M. Jason Highsmith, PhD; Gary D. Monheit, MD. Histologic Accuracy of Mohs Micrographic Surgery. American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. ISSN: 1076 – 0512. Dermatol Surg 2017;0:1 – 4. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001352.
23. Metodología de la Investigación; Roberto Hernández Sampieri et al; 3ª edición.

**ANEXOS.**

## ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**CORRELACIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y BIOPSIAS DEFINITIVAS DE OVARIO, MAMA, TIROIDES Y OTROS EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR. ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS”, EN EL PERÍODO DEL 1 DE ENERO 2016 AL 31 DE DICIEMBRE 2017.**

### **1. DATOS GENERALES (CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS):**

ÓRGANO:

FECHA (CONGELADA Y DEFINITIVA):

EXPEDIENTE:

CATEGORÍA:

NÚMERO DE QUIRÚRGICA (CONGELADA Y DEFINITIVA):

EDAD:

SEXO:

### **2. DIAGNÓSTICOS:**

CONGELADA:

DEFINITIVA:

### **3. OTROS DATOS DE RELEVANCIA:**

**ANEXO 2: TABLAS DE DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIAS, PORCENTAJES Y TABLAS DE CONTINGENCIA DE VARIABLES ANALIZADAS.**

**TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS Y PORCENTAJES DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y DEFINITIVAS DE ACUERDO AL GRUPO ETARIO**

<b>GRUPO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
10 a 19	4	1.9
20 a 29	35	16.4
30 a 39	49	23.0
40 a 49	50	23.5
50 a 59	49	23.0
60 a más	26	12.2
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>100.0</b>

**TABLA 2: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS Y PORCENTAJES DE ACUERDO AL GÉNERO.**

<b>GÉNERO</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Femenino	200	93.9
Masculino	13	6.1
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>100.0</b>

**TABLA 3: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS Y PORCENTAJES DE ACUERDO A LA COBERTURA HOSPITALRIA.**

<b>COBERTURA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
INSS	125	58.7
PAME	39	18.3
CONVENIO	35	16.4
EN	14	6.6
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>100.0</b>

**TABLA 4: DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS Y PORCENTAJES SEGÚN ÓRGANO ESTUDIADO.**

ÓRGANO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ovario	112	52.6
Mama	56	26.3
Tiroides	28	13.1
Otros órganos	17	8.0
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>100.0</b>

**TABLA 5: TABLA DE CONTINGENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y BIOPSIAS DEFINITIVAS DE OVARIO.**

		Diagnósticos por definitiva de ovario		Total
		Benigno	Maligno	
Diagnósticos por congelada de ovario	Benigno	94	0	94
	Maligno	6	12	18
	Total	100	12	112

**S=100%; E=94%; VPP=66.7%; VPN=100%; FP=33.3%; FN=0.0%.**

**TABLA 6: TABLA DE CONTINGENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y BIOPSIAS DEFINITIVAS DE MAMA.**

		Diagnósticos por definitiva de mama		Total
		Benigno	Maligno	
Diagnósticos por congelada de mama	Benigno	14	1	15
	Maligno	4	37	41
	Total	18	38	56

**S=97.4%; E=77.8%; VPP=90.2%; VPN=93.3%; FP=9.8%; FN=6.7%.**

**TABLA 7: TABLA DE CONTINGENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y BIOPSIAS DEFINITIVAS DE GLÁNDULA TIROIDES.**

		Diagnósticos por definitiva de glándula tiroides		Total
		Benigno	Maligno	
Diagnósticos por congelada de glándula tiroides	Benigno	17	1	18
	Maligno	0	10	10
	Total	17	11	28

**S=90.9%; E=100%; VPP=100%; VPN=94.4%; FP=0.0%; FN=5.6%.**

**TABLA 8: TABLA DE CONTINGENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y BIOPSIAS DEFINITIVAS DE OTROS ÓRGANOS.**

		Diagnósticos por definitiva de otros órganos		Total
		Benigno	Maligno	
Diagnósticos por congelada de otros órganos	Benigno	10	0	10
	Maligno	3	4	7
	Total	13	4	17

**S=100%; E=76.9%; VPP=57.1%; VPN=100%; FP=42.8%; FN=0.0%.**

**TABLA 9: TABLA DE CONTINGENCIA DE DIAGNÓSTICOS DE BIOPSIAS POR CONGELACIÓN Y BIOPSIAS DEFINITIVAS EN GENERAL.**

		Diagnósticos por definitiva en general		Total
		Benigno	Maligno	
Diagnósticos por congelada en general	Benigno	135	2	137
	Maligno	13	63	76
	Total	148	65	213

**S=96.9%; E=91.2%; VPP=82.9%; VPN=98.5%; FP=17.1%; FN=1.5%.**

**ANEXO 3: TABLAS DE SIGNIFICADO Y VALORES DEL ÍNDICE DE X<sup>2</sup> Y CONCORDANCIA KAPPA.**

**TABLA 10: TABLA DE SIGNIFICADO DEL ÍNDICE DE CONCORDANCIA KAPPA.**

KAPPA	GRADO DE ACUERDO
<0	Sin acuerdo
0 a <0.2	Insignificante
0.2 a <0.4	Bajo
0.4 a <0.6	Moderado
0.6 a <0.8	Bueno
0.8 a 1	Muy bueno

**TABLA 11: X<sup>2</sup> E ÍNDICE DE CONCORDANCIA DE LA PRUEBA POR CONGELACIÓN Y BIOPSIA DEFINITIVA DE ACUERDO A ÓRGANOS Y EN GENERAL.**

ORGANO	X <sup>2</sup>	KAPPA	VALOR
OVARIO	70.18	0.77	Bueno
MAMA	35.17	0.78	Bueno
TIROIDES	24.04	0.92	Muy bueno
OTROS ORGANOS	4.40	0.60	Bueno
GENERAL	148.88	0.84	Muy bueno

**ANEXO 4: DIAGNÓSTICOS DE CASOS FALSOS POSITIVOS, FALSOS NEGATIVOS Y CAUSAS DE DISCREPANCIA ENTRE LOS CASOS.**

**TABLA 12: DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS DE CASOS FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS.**

<b>ÓRGANO</b>	<b>DIAGNÓSTICOS FP</b>	<b>DIAGNÓSTICOS FN</b>
OVARIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tumor seroso proliferativo atípico de bajo grado (4).</li> <li>-Teratoma quístico maduro y cistadenoma mucinoso.</li> <li>-Cistadenoma seromucinoso.</li> </ul>	0
MAMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dilatación de ductos y ectasia ductal.</li> <li>-Hiperplasia ductal tipo usual con metaplasia apocrina.</li> <li>-Enfermedad mamaria proliferativa benigna.</li> <li>-Fibroadenoma complejo.</li> </ul>	-Pequeño foco de células de aspecto neoplásico (carcinoma ductal infiltrante).
TIROIDES	0	-Carcinoma micropapilar de tiroides.
OTROS ORGANOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ganglio epiplóico mostrando hiperplasia sinusal.</li> <li>-Leiomioma uterino atípico.</li> <li>-Adenoma de células principales de la glándula paratiroides.</li> </ul>	0
GENERAL	13	2

**TABLA 13: CAUSAS DE DISCREPANCIA ENTRE LOS CASOS CON DIAGNÓSTICOS DISCORDANTES.**

<b>TEJIDO U ÓRGANO</b>	<b>DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA CONGELADA</b>	<b>DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DEFINITIVA</b>	<b>CAUSA DE LA DISCREPANCIA</b>
OVARIO	Diferido.	Tumor seroso proliferativo atípico de bajo grado.	Mala interpretación.
OVARIO	Diferido.	Tumor seroso proliferativo atípico de bajo grado.	Mala interpretación.
OVARIO	Diferido.	Tumor seroso proliferativo atípico de bajo grado.	Mala interpretación.
OVARIO	Diferido.	Tumor seroso proliferativo atípico de bajo grado.	Mala interpretación.
OVARIO	Diferido.	Teratoma quístico maduro y cistadenoma mucinoso.	Mala interpretación.
OVARIO	Diferido.	Cistadenoma seromucinoso.	Mala interpretación.
MAMA	Diferido.	Dilatación de ductos y ectasia ductal.	Contexto clínico-patológico sospechoso.
MAMA	Diferido.	Hiperplasia ductal tipo usual con metaplasia apocrina.	Contexto clínico-patológico sospechoso.
MAMA	Diferido.	Enfermedad mamaria proliferativa benigna.	Contexto clínico-patológico sospechoso.

<b>TEJIDO U ÓRGANO</b>	<b>DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA CONGELADA</b>	<b>DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA DEFINITIVA</b>	<b>CAUSA DE LA DISCREPANCIA</b>
MAMA	Diferido.	Fibroadenoma complejo.	Contexto clínico-patológico sospechoso.
MAMA	Extensas áreas de fibrosis, sin evidencia de células tumorales.	Pequeño foco de células de aspecto neoplásico.	Mala interpretación. Error de muestreo.
TIROIDES	Nódulo folicular benigno	Carcinoma micropapilar de tiroides.	Error de muestreo.
GANGLIO LINFÁTICO	Neoplasia maligna pobremente diferenciada metastásica.	Ganglio epiplóico mostrando hiperplasia sinusal.	Mala interpretación.
ÚTERO	Hallazgos compatibles con neoplasia sarcomatoide.	Leiomioma uterino atípico.	Mala interpretación.
PARATIROIDES	Diferido.	Adenoma de células principales de la glándula paratiroides.	Mala interpretación.