



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN-MANAGUA
HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS**

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA:

**«CONCORDANCIA CITO-HISTOLOGICA EN PATOLOGIAS DE CUELLO UTERINO
DE LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR.
ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS” DE ENERO 2018 A DICIEMBRE DEL AÑO 2019».**

**AUTOR: Ariatna Danae del Carmen Pérez Rivera.
Médico Residente de III año de Patología.**

**TUTOR: Dra. Grethel Gutiérrez Toruño.
Médico Especialista en Patología**

**ASESOR METODOLOGICO: Dra. Ivette Esperanza Pacheco Díaz.
Médico Especialista en Patología**

Managua, Nicaragua 19.03.2021.



**República de Nicaragua
Ejército de Nicaragua
Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”
Sub Dirección Docente**

TRIBUNAL EXAMINADOR

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEÓN

DRA. ARIATNA DANAÉ DEL CARMEN PÉREZ RIVERA

No. cédula: **241-160793-0000R**, culminó la Especialidad de **PATOLOGÍA**

en el año Académico: **2018-2021**

Realizó Defensa de Tesis: **“CONCORDANCIA CITO-HISTOLÓGICA EN PATOLOGÍA DE CUELLO UTERINO DE LAS PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS, DE ENERO 2018 A DICIEMBRE DEL AÑO 2019”**

En la ciudad de Managua, miércoles 24 de marzo del año dos mil veintiuno.

Dra. Vilma Isabel Pérezvalle Téllez

Nombre y apellidos

Firma del Presidente

Dr. Narciso Elías Osorio Ríos

Nombre y apellidos

Firma del Secretario

Capitán Dra. María Lastenia Rivas Barahona

Nombre y apellidos

Firma del Vocal

Coronel

DR. DAVID SALVADOR ZAMORA TÓRREZ

Sub Director Docente

Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”

DEDICATORIA:

“(…) A mi madre fuente de sabiduría, de valores y espíritu; porque su sola presencia constituye un hermoso remanso y estímulo constante para la consecución de mis metas”.

AGRADECIMIENTOS:

Deseo expresar mi agradecimiento a Dios y a mi familia por su apoyo incondicional a lo largo de este trayecto.

A mi tutora Dra. Gutiérrez, por su asesoría en la presente investigación y a través de ella, a todos los docentes por sus enseñanzas, guía y orientaciones para mi desarrollo profesional.

A mi jefa de servicio Dra. Ivette Pacheco y mi Coordinadora Docente Dra. María Lastenia Rivas por su paciencia, dedicación y apoyo a través de estos 3 años.

A mis compañeros de residencia, en especial a Lupita y Chavita, por ser como una segunda familia, disfuncional de vez en cuando.

A Itchel que ha sido un referente de lucha, una vencedora más de esa larga lucha que es el cáncer.

A mis abuelos (Q.E.P.D), gracias por sus enseñanzas, valores y todo el calor humano brindado desde mi niñez, sé que desde el cielo celebran.

A la Facultad de Medicina del HMEDAB por haberme permitido formarme en sus aulas, compartiendo ilusiones y anhelos. Con constancia, dedicación y esfuerzo.

¡Gracias!

OPINION DEL TUTOR:

*“El test de Papanicolaou, es un triunfo y una tragedia”
... Leopold Koos, Cito patólogo*

La prueba de Papanicolaou, llamada así por el pionero de la citología y detección temprana del cáncer, Georgios Papanicolaou, no es más que la citología cervico vaginal, la cual fue catalogada por el Dr. Leopold Koos, como un triunfo por su notable contribución como prueba de detección temprana, pero una tragedia por la imperfección de la prueba debido a la tasa de falsos positivos (especificidad) y falsos negativos (sensibilidad).

La interpretación citológica es subjetiva, y la misma depende en gran medida de la experiencia del examinador, lo cual juega un rol importante. En los países en vías de desarrollo como el nuestro, la experiencia en la citología cervicovaginal está basada en la citología convencional.

La citología de base líquida introducida en algunos países, como los Países Bajos, desde los años 80 y ya usada de forma de rutina actualmente en otros países como Estados Unidos, Canadá y Gran Bretaña, estos últimos con tasas de cáncer cervicouterino bajas, nos motivó a empezar a cambiar también nuestros medios diagnósticos. La citología de base líquida cervicovaginal tiene muchas ventajas: las células se transfieren a la lámina en un proceso estandarizado, las células están distribuidas homogéneamente en la superficie entera, la sangre, el moco y las células inflamatorias son eliminadas de la preparación, el material biológico residual puede ser utilizado para biomarcadores como el Virus del Papiloma Humano (VPH) y p16, u otros marcadores infecciosos sin necesidad de tener que tomar otra muestra a la paciente. Por supuesto, también tiene desventajas: la principal es su costo económico más elevado que el de una citología convencional es por ello que no ha permitido su implementación a gran escala y por tanto la experiencia diagnóstica ha sido imitada, (fuera de aquellos lugares que la utilizan de rutina).

En nuestro hospital, la citología líquida cervicovaginal fue implementada desde agosto del año 2015, ya tenemos 5 años de experiencia con el screening de esta citología, sin embargo, no podemos dejar evaluar nuestro desempeño diagnóstico, las mejoras o deficiencia que hemos tenido a lo largo de estos años, identificar como podemos mejorar en aquellos aspectos que podamos modificar.

Dra. Grethel Gutiérrez Toruño.

Médico Patóloga del Servicio de Patología, HMEADB.

RESUMEN:

Se ha demostrado, durante estos últimos 50 años, la eficacia de la citología cervicovaginal en la prevención del cáncer cervical, contribuyendo, sin duda, a una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad por cáncer de cérvix. Sin embargo, se ha demostrado que la prueba está relacionada con una tasa significativa de falsos negativos, cuya frecuencia varía según autores desde el 6 al 55%. Al mismo tiempo, pocos estudios han relacionado la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou con el diagnóstico histológico mediante biopsia cervical dirigida por colposcopia, la cual constituye el método de referencia para medir la verdadera prevalencia de la enfermedad precancerosa o precozmente maligna del cáncer cervical.

El presente trabajo de investigación se caracterizó por ser de tipo descriptivo, prospectivo. Como objetivo general nos planteamos «**Establecer la Concordancia Cito-histológica en Patologías de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de enero 2018 a diciembre del año 2019**». La muestra la constituyeron aquellas pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, siendo un total de **437** usuarias.

Las $\frac{3}{4}$ partes de las pacientes (**72.1%**) se hallan en los grupos etarios de 20-29 años (**36.2%**) y de 30-39 años (**35.9%**).

La mayoría de las usuarias pertenecía al tipo de cobertura del Instituto Nicaragüense de Seguro Social (INSS) (**94.7%**). En el informe de las citologías con método de base líquida los diagnósticos que mayormente predominaron fueron Lesión escamosa intraepitelial asociadas a infección por virus del papiloma humano (**42.1%**), seguidos por los Negativos para células malignas (**35.7%**) y las Anomalías de células escamosas de origen indeterminado (**11.4%**). Mediante la biopsia Colposcópica se reportaron también un elevado número de lesiones de bajo grado (**33.2%**), seguido por los hallazgos benignos (cervicitis, atrofas, pólipos endocervicales, epitelio normal, etc.) (**31.6%**).

El índice de correlación de Kappa Cohen entre ambas pruebas fue del **0.74**, para un nivel de concordancia moderado. La variable que más influyó al analizar el grado de correlación fue el tiempo de toma de la biopsia colposcópica posterior a la toma de la citología líquida. Obteniendo una mayor correlación cito-histológica en aquellos casos con biopsia tomada durante los primeros 3 meses (**0.42**).

En los resultados finales obtuvimos:

Sensibilidad 78%; Especificidad: 64.5%; Concordancia: 73.5%; VPP 82.6%; VPN: 57.1%; Tasa de Falsos Positivos: 35.5%; y una Tasa de Falsos Negativos: 22.4%.

INDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. JUSTIFICACION.....	6
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
V. OBJETIVOS.....	8
VI. MARCO TEORICO.....	9
VII. DISEÑO METODOLOGICO.....	27
VIII. RESULTADOS.....	31
IX. ANALISIS Y DISCUSIÓN.....	36
X. CONCLUSIONES.....	43
XI. RECOMENDACIONES.....	44
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	46
XIII. ANEXOS.....	49

INDICE DE ANEXOS

Nº	DENOMINACIÓN
1	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
2	TABLAS DE SALIDA DE LOS RESULTADOS
3	GRÁFICOS DE SALIDA DE LOS RESULTADOS

I. INTRODUCCIÓN.

El cáncer Cervicouterino sigue siendo el segundo más frecuente en las mujeres en países en vías de desarrollo, cada año se registran 500,000 nuevos casos de cáncer del cuello uterino y 275,000 defunciones resultantes, frecuencia que diverge de la de los países desarrollados. En Nicaragua para el año 2015 se habían diagnosticado 984 nuevos casos de cáncer cérvico-uterino, falleciendo 424 pacientes, obteniendo, así como resultado la tasa más alta de mortalidad de todos los países centroamericanos (1).

Uno de los avances en el tratamiento de la neoplasia del cérvix ha sido la identificación de lesiones precursoras, las cuales se han integrado en diferentes clasificaciones desde la propuesta por Papanicolaou hasta el actual sistema Bethesda, desarrollado en 1988 para unificar la terminología, facilitando la comunicación entre el clínico y el patólogo o el citopatólogo; con ello se originó el concepto de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) y de alto grado (LEIAG). En las LEIBG se incluyeron las infecciones por virus del papiloma humano y la displasia leve o NIC I, mientras que la displasia moderada y severa o NIC II, III, así como el carcinoma in situ, se agruparon en las LEIAG. La citología, colposcopia y otros tipos de biopsia han llegado a ser sistemas complementarios para las pacientes con patología cervical (2,3).

La citología cervicovaginal es actualmente la técnica de tamizaje más efectiva para la prevención y detección de lesiones precancerosas y malignas del cérvix. Sin embargo, todavía existe un cierto grado de discordancia en la correlación citohistológica. Por este motivo el Colegio Americano de Patólogos propone diversos métodos para el control de calidad en los laboratorios de citología.

Uno de estos métodos consiste en comparar los diagnósticos de las citologías y biopsias con la finalidad de valorar la correlación cito-histológica en los distintos grados de lesión intraepitelial escamosa, así como intentar conocer las causas de falsos positivos, sobrediagnósticos y subdiagnósticos. Es importante hacer referencia que ninguna prueba de tamizaje, es 100% efectiva, por esto mismo, el reporte de la citología cervicovaginal como anormal, deberá ser remitida a estudios complementarios: colposcopia y biopsia dirigida (4).

Es un desafío para los profesionales de la salud el diagnóstico del cáncer de cuello uterino, por tratarse de una enfermedad asintomática y sin manifestaciones al examen ginecológico en estadios iniciales, pero con alto porcentaje de cura cuando el diagnóstico se realiza en esos momentos. Ante esta problemática la medicina trabaja en poner en práctica métodos de diagnóstico de la enfermedad en el estadio pre-invasivo, por dicho motivo nos proponemos en este estudio de investigación determinar la correlación cito-histológica de la citología de base líquida y las biopsias Colposcópicas en las usuarias que asisten al Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, optimizando así los recursos e insumos para un diagnóstico más preciso.

II. ANTECEDENTES.

Se han realizado diversos estudios para correlacionar la prueba de tamizaje de citología cervicovaginal con la biopsia histopatológica, reportando diversos resultados entre estos métodos diagnósticos.

En el servicio de Patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” se realizó un estudio de correlación cito-histológica entre la citología cérvico-vaginal de base líquida y biopsias de cérvix, elaborado por Gutiérrez Toruño (2016), concluyendo que de los 92 reportes cito-histológicos los diagnósticos de mayor relevancia fueron negativos para malignidad (50%), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (26%), ASCUS (20%), el tipo de biopsia más frecuente fue la colposcopia (70.5%), resultando los diagnósticos histológicos concordantes con los citológicos, ya que más del 50% correspondían a hallazgos benignos en el diagnóstico definitivo. Asimismo, las muestras que se tomaron dentro de los primeros 3 meses (63%) posterior a la toma de citología tuvieron una mayor correlación cito-histológica (5).

Cordero Sánchez (2016), realizó un estudio de Correlación entre citología cervical y la histopatología de las biopsias por colposcopia en 200 pacientes con patologías de cuello uterino atendidas en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” de Enero 2013 a Diciembre 2014, concluyendo que los informes de la mayoría de Papanicolaou fueron clasificados como atipias escamosas de origen indeterminado y lesiones de bajo grado. Mediante colposcopia se reportaron también un elevado número de lesiones de bajo grado. En el estudio histopatológico, las lesiones fueron clasificadas con mayor frecuencia como VPH, lo que se correlacionó con los diagnósticos citológicos. De igual forma, se pudo establecer el grado de correlación directa entre los resultados de la citología cervical y de biopsias por colposcopia, obteniendo una correlación entre el margen de 47% a 54% aproximadamente (6).

Sequeira (2017), en el Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paíz, realizó un trabajo de investigación de tipo descriptivo y corte transversal, donde se incluyó a 45 pacientes a quienes se les realizó citología cervicovaginal, colposcopia y biopsia. La correlación entre el reporte histológico, citológico y colposcopia, reflejó que un 29% de las biopsias tenían alteración, y el 85% de estas eran lesiones de bajo grado y 15% lesiones de alto grado. No hubo correspondencia entre los reportes de citología y colposcopia (7).

Vindel Hernández (2013), elaboro un estudio de *Correlación cito-Histológica de las lesiones cervicales en el Hospital "Dr. Roberto Calderón Gutiérrez" en el período de Octubre del 2011-Diciembre 2012*. La citología reportó lesión de bajo grado en 42%, el 30% de las lesiones resultaron en atipia escamosa de origen determinado, el 20.6% de los casos correspondieron a lesiones de alto grado. En cuanto a la histología ésta reportó 30 casos de NIC I, 22 casos de condiloma, 10 casos fueron NIC II, 13 casos fueron NIC III, carcinoma de células escamosas invasor 2 casos y 15 casos fueron negativos reportando cervicitis. Al evaluar la correlación entre los hallazgos cito- histológico se encontró que ésta fue de un 68% (8).

A nivel internacional, Saha y Thapa (2013), realizaron un estudio en un hospital oncológico de Katmandú, Nepal, que incluyó 43 pacientes con citología cervical convencional, obteniendo 22 hallazgos benignos, 1 caso de atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS), 8 casos de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), 9 casos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y 3 casos de cáncer invasivo; además fueron sometidas a colposcopia y biopsia. Reportando una buena correlación entre los hallazgos de la citología cervical y los hallazgos histológicos: *sensibilidad (S) 75%; especificidad (E) 83,3%; valor predictivo positivo (VPP) 86,4% y valor predictivo negativo (VPN) 72,4%* (9).

Pinto y Barroso (2005) en Paraná, Brasil. Llevaron a cabo una revisión durante 5 años titulada **“Cervical Cancer Screening Program of Paraná : Cytohistological Correlation Results After Five Years”** en donde seleccionaron mil seiscientos casos cribados por citología, sometidos a colposcopia y sometidos a tratamiento. Obteniendo una correlación diagnóstica (citohistológica) durante el primer año de 53.34% y de 67.3% al final del estudio. Este estudio demuestra una mejora significativa en la concordancia entre los resultados citológicos e histológicos para el período de 5 años en comparación con el primer el primer año. (10).

Tritz M y Weeks A (2016), investigaron en 615 pacientes la etiología de los casos en que no correlacionan la citología cervical y la biopsia (69 pacientes, 11% del total de la muestra). La principal causa de discrepancia fue el muestreo de biopsia colposcópica (36 casos, 51%). De estos 36 casos, en 22 no fue biopsiada la zona de transformación; hubo 9 errores (13%) por interpretación de biopsia, 7 subdiagnosticados y 2 sobrediagnosticados. En 8 casos (11%) se presentaron errores de interpretación citológica (11).

III. JUSTIFICACION.

El cáncer cervicouterino es una causa preponderante de mortalidad femenina en todo el mundo. Esta enfermedad es totalmente prevenible y curable a bajo costo y con bajo riesgo, siempre y cuando se cuente con métodos para tamizaje en mujeres asintomáticas para hacer un diagnóstico oportuno. El presente trabajo de investigación surge de la inquietud de seguir evaluando la funcionalidad de los servicios clave en la prevención de la salud de la mujer, estos servicios tienen como meta contribuir a las acciones de prevención del cáncer cervicouterino, garantizando la eficacia y la efectividad en la detección de esta enfermedad, por lo que se pretende establecer la correlación entre el diagnóstico citológico y hallazgos histopatológicos de las biopsias tomadas, y a su vez conocer la sensibilidad y la especificidad de cada uno de los procedimientos, partiendo de que el diagnóstico histológico es el estándar de oro para la determinación del manejo a seguir en el tratamiento de las lesiones. Sin embargo, se han observado discrepancias entre los diagnósticos emitidos a través de la citología y reportes de biopsia, el estudio de la correlación entre ambas pruebas brinda una mayor información acerca de la calidad diagnóstica de la citología cervical en la detección oportuna del cáncer cervicouterino.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde 1930 se empezó a utilizar diferentes métodos para la detección oportuna del cáncer cervicouterino como es la inspección visual con ácido acético, sin embargo, este método fue reemplazado, debido a su baja especificidad, por la citología convencional, secundario a que las pacientes con anomalías citológicas requerían en un segundo tiempo una colposcopia para confirmar su diagnóstico generando incremento de los costos y disminución en la cobertura. El frotis de Papanicolaou se considera la técnica de referencia para el tamizaje, su sensibilidad depende en gran medida de los recursos involucrados en secuencia desde su toma, preservación, transporte y lectura adecuada para un diagnóstico altamente específico. En agosto del año 2015 nuestra institución hospitalaria introdujo como parte de sus insumos médicos el uso de la citología de base líquida, la cual ha resultado ser más eficaz en el diagnóstico citopatológico, con respecto al uso de la citología convencional. Sin embargo, por su reciente introducción consideramos preciso valorar la sensibilidad y especificidad de esta prueba, planteándonos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la correlación cito-histológica en Patologías de cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de enero 2018 a diciembre del año 2019?

V. OBJETIVOS.

Objetivo general:

Establecer la concordancia cito-histológica en patologías de cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de enero 2018 a diciembre del año 2019.

Objetivos específicos:

1. Determinar los grupos de edades y el tipo de cobertura más frecuente de las pacientes incluidas en el estudio.
2. Mencionar los diagnósticos encontrados en los estudios de citología líquida de acuerdo a la clasificación del Sistema de Bethesda para informar la Citopatología Cervicovaginal (2016).
3. Especificar los diagnósticos encontrados en los estudios de biopsias colposcópicas de cérvix uterino de las pacientes según la clasificación de las lesiones del cérvix de la OMS.
4. Evaluar la validez de la citología líquida como prueba diagnóstica en la patología de cérvix.
5. Determinar la concordancia existente entre hallazgos citológicos en relación a los histológicos (estándar de oro) mediante el índice de concordancia Kappa.
6. Determinar la influencia del tiempo que transcurre entre la toma de la citología y la biopsia colposcópica de cérvix uterino, en los resultados del índice de concordancia Kappa.

VI. MARCO TEORICO.

La citología cervical se ha convertido en la prueba estándar para la detección de cáncer cervicouterino y lesiones pre-malignas de cuello uterino, con la introducción de los frotis de Papanicolaou (Pap) en 1941, por ser un método de detección simple, y de bajo costo, demostrando que reduce la incidencia de cáncer cervicouterino y su mortalidad (12). En la actualidad la citología líquida (CLB) ha reemplazado a la prueba Papanicolaou convencional o en fresco, ofreciendo mayores ventajas prácticas ante la detección de anomalías cervicales.

Uno de los avances en el tratamiento de la neoplasia del cérvix ha sido la identificación de lesiones precursoras, las cuales se han integrado en diferentes clasificaciones desde la propuesta por Papanicolaou hasta el actual sistema Bethesda, desarrollado en 1988 por primera vez para unificar la terminología, facilitando la comunicación entre el clínico y el citopatólogo; con ello se originó el concepto de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) y de alto grado (LEIAG). En las LEIBG se incluyeron las infecciones por virus del papiloma humano y la displasia leve o NIC I, mientras que la displasia moderada y severa o NIC II, III, así como el carcinoma in situ, se agruparon en las LEIAG. La citología, colposcopia y biopsia han llegado a ser sistemas complementarios para las pacientes con patología cervical (12).

La neoplasia cervical intraepitelial (abreviado NIC o también CIN, (por las siglas en inglés de cervical intraepitelial neoplasm) es un crecimiento anormal y precanceroso de células escamosas en el cuello uterino (13).

Los cambios microscópicos iniciales que corresponden al desarrollo de una neoplasia cervical intraepitelial son las displasias del epitelio, es decir, la superficie que recubre el cuello uterino, lo cual es indetectable y asintomático en la mujer. Menos del 5% de las citologías de cuello uterino resultan en una displasia cervical. Son más frecuentes en las edades reproductivas, en particular entre 25 a 35 años (13).

Generalmente la Neoplasia Intraepitelial Cervical se descubre durante un examen ginecológico de rutina llamado Papanicolaou. El propósito de este examen es diagnosticar el trastorno en estadios iniciales mientras no haya aún progresado a un carcinoma invasivo y poder tratarlo con facilidad. Por razón de que estas células rara vez contienen glucógeno en sus superficies, durante la inspección con Lugol, el cuello uterino se aprecia yodo-negativas. Sin embargo, muchas de estas lesiones se tornan blanquecinas con la aplicación de ácido acético al 3-5% durante una colposcopia. La aparición de este tipo de lesiones en el cuello uterino es indicativo para una citología y referir su estudio a un patólogo. Cada año se realizan aproximadamente 50 millones de Papanicolaou (Pap) en mujeres de EEUU, de las cuales 3.5 millones (7%) son diagnosticadas con anomalías citológicas, por lo que requieren seguimiento y estudios adicionales (13).

La historia de la citología cervical se puede dividir en dos etapas:

- I. **1950 a 1980:** hubo una reducción importante en la mortalidad producto del cáncer de cérvix, ya que comenzó a detectarse en estadios más tempranos.
- II. **1980 a la actualidad:** comienzan a aparecer artículos sobre la falla del Pap en la detección de cáncer. El Congreso de los EEUU mandó a reunir patólogos, ginecólogos y salubristas para resolver el problema y así fue como nació en 1988 el sistema Bethesda que estandarizó los criterios diagnósticos a nivel mundial; y se creó la citología de base líquida (14).

Citología cervical

Preparado convencional. Se toma una muestra de endocérnix, exocérnix y se extiende en la lámina. Algunos médicos toman muestra de fondo de vagina. Los extendidos convencionales de buena calidad contienen un mínimo aproximado de 8000 y 12 000 células epiteliales escamosas bien conservadas que se observan con claridad (14).

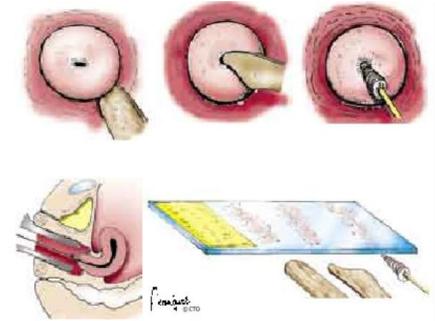


Figura 17. Triple toma de citología cervical.

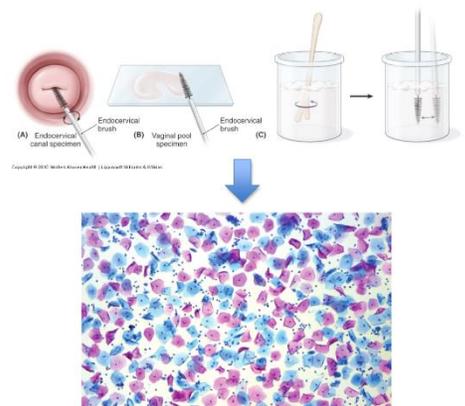
Nota: Esta cantidad mínima de células es un cálculo estimativo, los laboratorios no deben contar cada célula presente en los extendidos convencionales, esta cantidad mínima de células se aplica únicamente a células escamosas, es preciso descartar del cálculo en lo posible las células endocervicales y las escamosas completamente ocultas por diferentes factores. No obstante, cabe incluir a las células metaplásicas en el cálculo de la celularidad de las células escamosas. Es importante considerar que este cálculo de la celularidad no es un criterio rígido (14).

Preparado en citología líquida. La muestra se toma igual que la convencional, pero se fija en un frasco con líquido preservante.

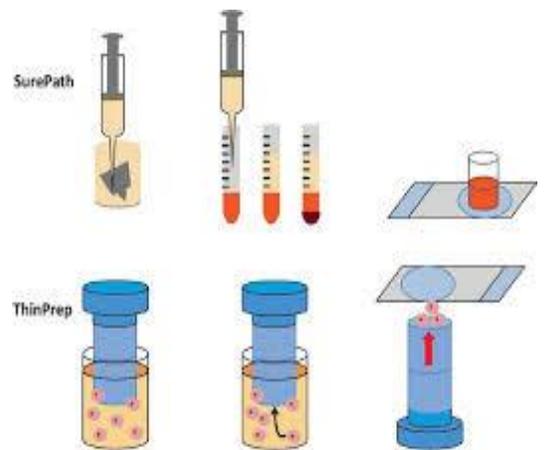
Las técnicas con base líquida se han creado para mejorar la preparación del frotis de Papanicolaou y permitir un diagnóstico más preciso, estas nuevas técnicas mejoran la sensibilidad, pero no eliminan los resultados falsos negativos del Papanicolaou (14).

Proceso de preparación de la citología Líquida:

- La citología de base líquida se realiza por dos métodos:



SUREPATH: En este método el espécimen cervical es recolectado utilizando un citocepillo con cabeza desprendible. La cabeza desprendible es colocada en un vial con un líquido preservante de etanol. En el laboratorio el líquido y las células son centrifugadas hasta alcanzar la separación de ambas de las células y el etanol. Las células están suspendidas en un gradiente de densidad seguido por una transferencia a la lámina usando un gradiente por gravedad (14).



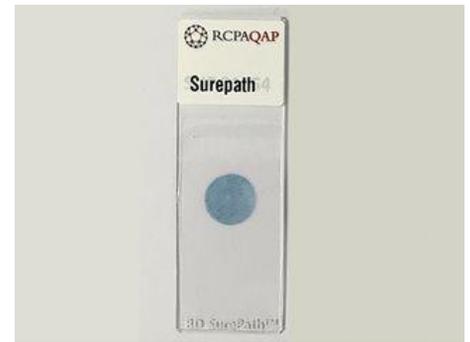
En el sistema automatizado SurePath los viales conteniendo la muestra se colocan en la maquina Multivial Vortorex (con capacidad para 12 viales) para homogenizar la muestra, con movimientos de vibración, disminuyendo así el tiempo de procesamiento global. Luego cada uno de estos viales es colocado junto a un tubo cónico y a una jeringa, en la máquina de Tripath Imaging, donde de manera automatizada la jeringa succiona la muestra del frasco y las coloca en cada tubo cónico correspondiente previamente rotulado, luego los tubos cónicos ya conteniendo la muestra se insertan en unas gradillas con tapa y se colocan en el centrifugador, donde se pasan por dos procedimientos o programas.

En el programa 1: este tiene un tiempo de 2 minutos y 15 segundos, con el cual se centrifuga para limpieza de la muestra, a 200 revoluciones por minuto.

Posteriormente pasa una bomba de succionador, se colocan 12 puntillas para succionar el desecho de la muestra (14).

El programa 2, dura 10 minutos y se realiza a 800 revoluciones por minuto, el cual sirve para formar el botón celular concentrado y limpio en el tubo cónico, según el tamaño del botón celular que se haya formado se le agregan 2cc de agua buferada y se coloca nuevamente el Multivial Vortorex para agitar la muestra.

Luego se preparan las láminas para colocarlas en las placas metálicas para encubar las muestras en cada lámina por 10 minutos, luego se colocan las láminas en las gradillas de la máquina de tinción que está programada para procesar y teñir 48 muestras al mismo tiempo, se programa en la computadora del equipo para proceso de muestras ginecológicas, se selecciona la



acción de preparar y teñir muestra, en este proceso la maquina realiza 2 enjuagues con agua buferada en cada lamina, luego coloca 1cc de hematoxilina en cada lamina y se mantiene por 2 minutos, se enjuaga nuevamente en tres momentos con alcohol Blend Rinse y posteriormente se aplica a cada lamina 1cc de EA/OG (Orange) por 2 minutos. Se realiza un cuarto enjuague con 1cc de alcohol Blend, luego con alcohol 98% para deshidratar la muestra, se realizan 4 sumersiones en dos Etanoles, posteriormente pasa al tiempo 8 de montaje en Xilol, se aplica 1 gota de resina sintética, se coloca un cubre objeto 22x22 y se deja en secado, para su posterior lectura y diagnostico por el equipo de citotecnólogos y patólogos (14).

THIN PREP esta técnica disminuye el número de frotis insatisfactorios, consiste en tomar el frotis con cepillo endocervical y una espátula de plástico, en lugar de extender el material en una laminilla, la muestra celular se enjuaga dentro de un conservador líquido. Se envía la solución completa a un procesador y su ventaja es la obtención de preparados celulares con dispersión uniforme, superposición mínima y sin sangre, moco, o células inflamatorias (15).

El Thin prep es más sensible (73.6% en comparación con 67.3%) que el frotis convencional, con la misma especificidad (76.2% en comparación con 76.9%). Otros preparados para citología en monocapa con base líquida son: Auto Cyte, Pap Ned, Autopap, AutoSCREEN (14).



Se considera que la citología líquida, es aceptable cuando tiene un mínimo aproximado de al menos 5000 células escamosas bien conservadas que se reconocen adecuadamente. Algunos consideran que la citología líquida que contiene entre 5000 y 20000 células tienen en realidad celularidad escamosa baja a intermedia. En estos casos la celularidad total se calcula contando las células intermedias (14).

Deberían evaluarse al menos 10 campos microscópicos, generalmente de 40x, en un diámetro que incluya el centro de la preparación y un número promedio de células por campo calculado (14).

El sistema de Bethesda ha contribuido con alta eficiencia en la investigación del cáncer cervical, incorporación de nuevas tecnologías para su escrutinio y actualización de las estrategias en el control de pacientes (14).

En él se contemplan varios aspectos:

- a. Tipo de muestra: se indica si es un extendido convencional o citología líquida.
- b. Calidad de la muestra: el 100% de las lesiones de cérvix se originan de la zona de transformación, por lo que la muestra debe incluir esta área. La única forma de saber que la zona de transformación fue muestreada es por la presencia de células endocervicales. Si la paciente es mayor se ve metaplasia epidermoide.
- c. Clasificación general (es lo que se reporta en el informe):
- d. Negativo para lesión intraepitelial o malignidad: si la muestra es negativa.
- e. Otras categorías: se indica si hay células endometriales en la segunda fase del ciclo menstrual (después de la ovulación) en mujeres mayores de 40 años, porque esto indirectamente indica hiperplasia endometrial. Es normal encontrar células endometriales en los primeros 15 días del ciclo menstrual, por eso es importante poner en la solicitud de la citología la FUR.

- f. Microorganismos: desde parásitos como Tricomonas vaginales hasta virus; pero esto es producto agregado.
- g. Otros hallazgos: es importante anotar en la solicitud de la citología si la paciente ha recibido radiación o si tiene un DIU, porque hay anomalías celulares que se asocian a estos; y si no se indica el patólogo podría reportar células atípicas que no descartan lesiones de alto grado (ASC-H).
- h. Anomalías de células epiteliales:

✓ Escamosas

- **ASC-US:** células atípicas de origen epidermoide, pero de significado indeterminado. No se sabe si la célula es reactiva de un proceso inflamatorio, o si corresponde a displasia.
- **ASC-H:** no descarta una lesión de alto grado (displasia moderada o carcinoma in situ). Con esta categoría diagnóstica se hace una colposcopia para ver si la paciente presenta lesiones acetoblancoas y tomarle una muestra.

En otros países se hace una tipificación de HPV porque la colposcopia no está incluida en la consulta ginecológica y tiene un costo muy alto. Esta se realiza para detectar si la paciente tiene virus de alto riesgo (16 o 18) y si sale positivo se le hace colposcopia, si sale negativo se le da seguimiento de 6 meses a 1 año para ver si persiste la anomalía.

Algunos especialistas consideran que se puede sustituir la citología cervical por tipificación de HPV; pero esto les generaría ansiedad a las pacientes sin necesidad, ya que una persona puede tener tipificación positiva por virus 16 o 18 y no desarrollar la enfermedad (14).

La tipificación es importante en pacientes con ASC-US, lesiones de bajo grado a repetición, o displasia moderada.

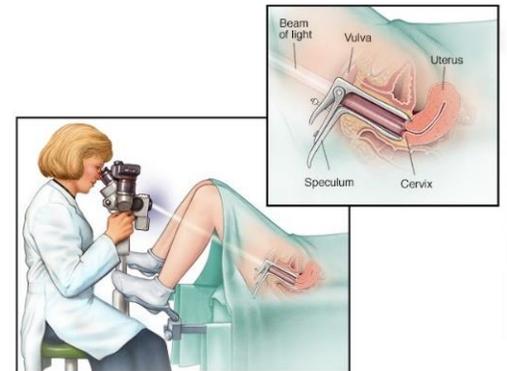
Las lesiones se han clasificado de la siguiente manera:

- ❖ Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIB)
- ❖ Lesión escamosa intraepitelial de alto grado: que va desde displasia moderada a carcinoma in situ (LEIAG).
- ❖ Carcinoma escamoso invasor.
- ❖ Glandulares: puede haber desde atipia de células glandulares hasta adenocarcinoma, donde se debe diferenciar si es de endocérvix o endometrio.

I. Tipos de Biopsia.

Las diferentes técnicas para la obtención de la muestra.

- ✓ **Colposcopia:** Procedimiento diagnóstico en el que se emplea un aparato con sistema óptico colposcópico de aumento, a través del cual se puede explorar vulva, vagina y cuello uterino, en busca de alteraciones celulares y se toma muestra de tejido de ser necesario (14).



El colposcopio fue diseñado por **Hans Hisselmann** en 1925 con la finalidad de detectar de forma precoz los cambios cervicales que preceden el desarrollo del CACU. Desde entonces, este instrumento se ha convertido en una herramienta clave para la prevención secundaria del CACU. En los últimos años, los colposcopios se han perfeccionado mejorando la resolución y adaptando accesorios que tienen la capacidad de obtener, almacenar y exportar vídeos e imágenes digitales. (14).



La evaluación colposcópica comprende los siguientes pasos:

- Visualización del cérvix y vagina con el colposcopio antes y después de la aplicación del ácido acético del 3 al 5%.

- Identificación del patrón colposcópico y definición de la colposcopia si es satisfactoria o no.
 - Toma dirigida de biopsia del / las área/s sospechosa/s de lesión.
 - Legrado endocervical si la colposcopia no es satisfactoria. (Excepto en el embarazo).
 - Colocación de tapón vaginal si es necesario, y explicarle a la usuaria como y cuando retirarlo.
- ✓ **Conización Cervical:** Procedimiento quirúrgico utilizada para la resección de una lesión Intraepitelial del cuello uterino, con una profundidad no menor a 5 mm y conteniendo toda la zona de transformación y la unión escamo columnar para su evaluación. Su función es diagnóstica y/o terapéutica (14).
 - ✓ **Conización con Asa Térmica:** Es un método quirúrgico ambulatorio en el que se realiza la conización cervical utilizando un equipo de electro cirugía, ocupando un electrodo de alambre fino por el que circula una corriente alterna de alta frecuencia y de bajo voltaje (14).
 - ✓ **Histerectomía:** Intervención quirúrgica que consiste en extirpar parcial o totalmente el útero, puede ser realizado por vía vaginal o abdominal (14).

INTERPRETACIÓN HISTOLÓGICA.

Se debe tener en cuenta el tejido enviado, es decir el número de muestras enviadas. Lo ideal es que se haga un muestreo de acuerdo a las manecillas del reloj y que las envíen separadas y rotuladas:

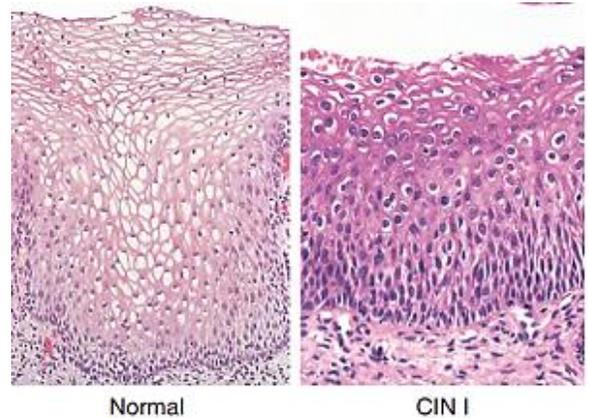
CATEGORIAS HISTOPATOLÓGICAS:

Desde el punto de vista histopatológico las lesiones pre-malignas y malignas se categorizan en: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), de alto grado (LEIAG), Carcinoma invasor y Adenocarcinoma.

✓ **Lesión escamosa Intraepitelial de bajo grado:**

Una lesión intraepitelial del epitelio escamoso que representa la manifestación clínica y morfológicamente de infección por VPH.

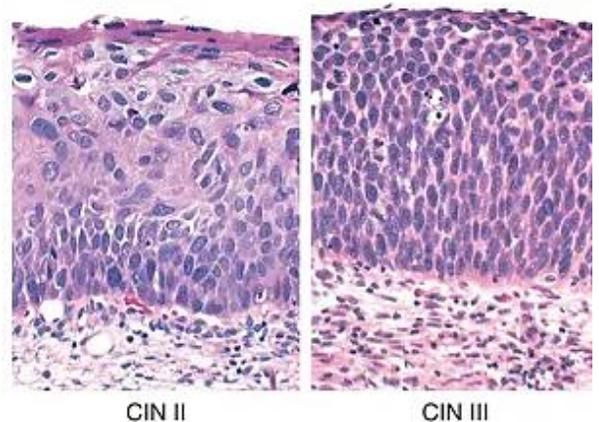
De bajo grado se refiere al bajo riesgo de concomitar o desarrollar un cáncer en el futuro. Los tipos de virus 16 y 18 se consideran que producen lesiones más grandes y de crecimiento más rápido.



Está caracterizada por una proliferación de células basales o tipo parabasal pero no se extiende más del primer tercio de todo el grosor del epitelio y la actividad mitótica esta confinada a esta zona y en la mayor parte de las lesiones de bajo grado las mitosis no son anormales (15).

✓ **Lesiones de alto grado:**

Es una lesión escamosa intraepitelial que conlleva un riesgo significativo de desarrollar un cáncer invasor sino es tratada. La mejor comprensión de la biología del virus del papiloma humano ha permitido agrupar bajo el término de lesión Intraepitelial de alto grado a los NIC II Y NIC III (15).



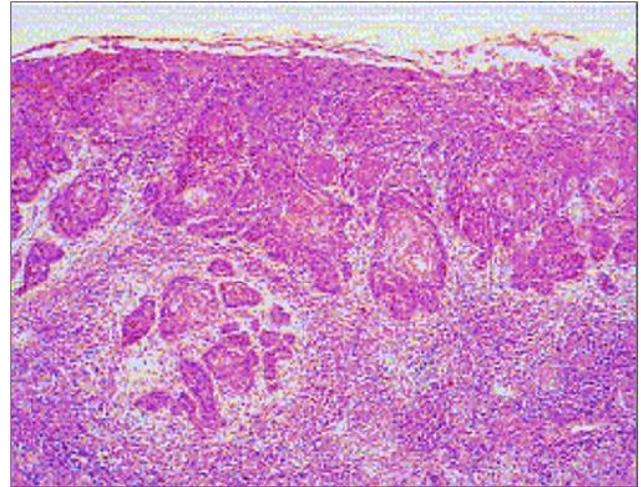
Presenta una proliferación de células escamosas con anomalías nucleares que incluyen tamaño nuclear aumentado, irregularidad de la membrana nucleares, incremento en la relación núcleo citoplasma y presencia de figuras mitóticas.

La proliferación de células se extiende hasta el tercio medio o tercio superficial de epitelio, las figuras mitóticas son más abundantes y anormales que en las lesiones de bajo grado y se ubican en el tercio medio y superficial del epitelio (15).

✓ **Carcinoma invasor:**

Es un tumor epitelial invasivo, compuesto por de células escamosas con varios grados de diferenciación.

Casi todos los cánceres cervicales son causados por la infección persistente con uno de alrededor de 15 tipos carcinogénicos de papiloma virus humano (VPH) y la proporción con histología escamosa es de aproximadamente el 70% (15).



Los tipos de virus del papiloma humano (VPH) 16 y 18 demuestran la fuerte potencia carcinogénica, siendo el VPH 16 el principal agente causal del carcinoma de células escamosas y el VPH 18 contribuye aproximadamente en igual proporción al adenocarcinoma (15).

La etiología del cáncer cervical puede ser dividida en varias fases tales como la adquisición del virus de papiloma humano, la persistencia del virus, y la progresión a precursores de cáncer de cuello uterino (correspondientes aproximadamente a LEAG (NIC 3)) y progresión a la invasión. La actividad sexual, especialmente el número de parejas sexuales, es un factor de riesgo importante para la adquisición de VPH, sin embargo, los contactos únicos con los pacientes con cáncer de cuello uterino, puede resultar en la en un factor de riesgos para los hombres con muchos contactos sexuales (15).

El carcinoma de células escamosas invasor del cérvix varía en su patrón de crecimiento, tipo celular y grado de diferenciación, pocas de estas variaciones tienen algún impacto sobre la terapia o el pronóstico una vez que la etapa y el grado se han identifican.

La mayoría de los carcinomas exhiben crecimiento en forma de láminas y se infiltran como redes de bandas anastomosadas o células únicas con un estroma desmoplásico o inflamatorio moderado. La invasión estromal superficial puede estar asociada con aflojamiento del estroma, desmoplasia y / o aumento de la eosinofílica citoplasmática de células epiteliales.

Cuando la invasión no se puede excluir en la biopsia porque epitelio escamoso neoplásico muestra rasgos que se superponen de LEIAG, pero el estroma subyacente no está presente, la frase por lo menos LEIAG, carcinoma invasor no se puede excluir se sugiere.

La clasificación basada en el grado de pleomorfismo nuclear, el tamaño de los nucléolos, la frecuencia mitótica y la necrosis, todo lo cual se correlaciona con la tasa de crecimiento, puede transmitir cierto grado de información pronóstico relacionada con la sensibilidad tumoral a la quimioterapia o la radioterapia. Basándose en la extensión de la diferenciación escamosa, los tumores pueden clasificarse como moderadamente o mal diferenciados, o quizás más confiablemente en grado bajo y alto grado (15).

✓ **Biopsia:**

Constituye sin duda el método más exacto y seguro para establecer el diagnóstico de la neoplasia Intraepitelial cervical, es incorrecto iniciar tratamiento sin concluir previamente con un diagnóstico histológico de muestra tisulares obtenidas a través de biopsias dirigidas bajo de visión colposcópica y conización cervical (16).

Dado que la neoplasia Intraepitelial es una lesión superficial el objetivo de la biopsia es remover un diagnóstico histológico de muestras tisulares obtenidas a través de biopsias dirigidas bajo de visión colposcopia y conización cervical.

Para mejorar el programa de detección precoz del cáncer cérvico-uterino el MINSA estableció normas bajo las cuales se establecen pasos a seguir con cada paciente según la categoría diagnóstica (16).

NORMAS ESTABLECIDAS POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Constituye un cuerpo normativo establecido por consenso y aprobado por el Ministerio de Salud, que contiene un conjunto de indicaciones, recomendaciones, la caracterización de los servicios, intervenciones y procedimientos, para la toma de citología cérvico uterina. (16).

A. Indicaciones para el tamizaje (PAP)

Todas las mujeres que hayan iniciado su actividad sexual con énfasis en:

- Mujeres de 21 a 65 años con actividad sexual previa o actual.
- Mayores de 65 que no tengan citología reciente.
- Menores de 21 con historia clínica de riesgo.
- Toda mujer embarazada.

B. Recomendaciones a la usuaria:

- Que no esté menstruando.
- Evite el uso de tratamientos o lavados vaginales y relaciones sexuales 48 hrs. antes.

Características del Servicio:

En estos casos se puede tomar la citología si primero realizamos una suave y ligera limpieza del cuello uterino con una torunda de algodón o gasa impregnada con un poco de solución salina, sin presionar ni tocar el área del orificio endocervical, ya que el objetivo es retirar el exceso de secreción, sangre o esperma y nos permita tomar la muestra adecuada con células de la zona de transformación, que es nuestro objetivo.

Las usuarias portadoras de VIH/SIDA, se recomienda tomar la citología dos veces en el primer año después de realizado el diagnóstico de infección con VIH; si los resultados son negativos en ambas pruebas, la frecuencia puede ser anual, en caso contrario ante un resultado anormal, la usuaria debe ser referida a colposcopia.

En usuarias embarazadas no existe contraindicación para tomar la muestra de citología y es importante hacerle ver a la usuaria que no debe rechazar esta oportunidad, sin embargo, en situaciones especiales como amenaza de aborto, proximidad a la fecha probable de parto o si bien a pesar de las explicaciones la usuaria rehúsa tomarse la citología, se aconseja retrasar la toma hasta 8 semanas después del parto.

C. Frecuencia de la Prueba

La toma de la citología cérvico uterina debe realizarse en el esquema 1-1-1-3 (anual consecutiva por tres años y luego continua cada tres años de la última); esto significa que si el resultado de la primera citología es normal, se realiza una segunda citología al año y luego una tercer citología para eliminar los posibles falsos negativos, si esta tercera citología es normal se debe citar a la usuaria para otra citología en tres años y mantener esta periodicidad, en tanto el resultado de la citología continúe negativo.

En los casos en que la última citología haya sido tomada hace más de tres años se debe reiniciar el esquema 1-1-1-3. Las usuarias con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos severos deberán continuar con exámenes anuales.

Se recomienda citología cada año a usuarias de alto riesgo:

- Historia previa de ITS.
- Portadora de VPH o HIV.
- Fumadoras.
- Historia de múltiples parejas sexuales.
- Lesión preinvasora en cualquiera de los frotis previos.

Es muy común que muchos falsos negativos sucedan debido a la toma inapropiada de la muestra por lo que la persona que brinda la atención deberá de tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:

- ✓ Brindar consejería previa a la toma de la muestra, sobre la importancia del estudio.
- ✓ Informar a la usuaria los pasos del procedimiento, de las molestias que pudiera sentir.
- ✓ Obtener el consentimiento informado de la usuaria.
- ✓ El personal que toma la muestra debe registrar los datos completos que permitan la localización de cada usuaria, en el formato de solicitud de citología, con letra clara, e identificar adecuadamente la lámina.
- ✓ Asegurarse de que todos los instrumentos y suministros están disponibles: espéculo estéril, fuente de luz, fijador, espátula. Preparación de las láminas, tocarla solo por los bordes.
- ✓ Inspeccionar genitales externos, colocar espéculo, con el cérvix adecuadamente visible, fijar las hojas del espéculo para que el operador pueda tener las manos libres. Ajuste fuente de luz para ver claramente el cérvix.

Errores que deben evitarse:

- Identificación inadecuada de la lámina.
- Toma de muestra de las paredes o fondos de saco vaginal.
- Utilización de porta objeto sucio.
- Que el talco de los guantes contamine la laminilla o el especulo.
- La desecación de las células por excesivo tiempo de exposición al ambiente antes de la fijación de la muestra, que debe ser inmediata.
- Fijar la muestra con alcohol etílico con dilución menor al 70%.
- Extendido hemorrágico.

- Extendido grueso con distribución irregular de la muestra.
- No colocar, ni transportar muestras de citologías con muestras de biopsias.

D. Informe de los Resultados

Con el objeto de adoptar una terminología uniforme que pueda ser relacionada con las clasificaciones histopatológicas, se ha adoptado el Sistema Bethesda que ofrece al médico tratante información descriptiva que orienta la toma de decisiones para el manejo adecuado de las usuarias que acceden a los servicios de tamizaje. Deberá de entregarse el resultado en un periodo no mayor a un mes.

E. Interpretación de los resultados de la Citología Cervical

La conducta a seguir según los resultados de citología cervical en el primer nivel de atención de acuerdo con los resultados de la citología las conductas a seguir son:

Cuando el reporte de la citología es NEGATIVO PARA LESION INTRAEPITELIAL Y CELULAS MALIGNAS, la Unidad de Tamizaje le hará entrega del mismo, dando indicaciones sobre el siguiente control de acuerdo con los parámetros establecidos.

Si la citología reporta NEGATIVO PARA LESION INTRAEPITELIAL Y CELULAS MALIGNAS, pero se reporta ausencia de Células Endocervicales/Zona de Transformación (lo que significa que no se ha hecho un muestreo de esta zona de importancia). Deberá valorarse cada caso de forma individual, las características de la usuaria, accesibilidad y sus factores de riesgo, sobre la base de estos datos se decidirá si se repite la citología en 4-6 meses o al año siguiente.

Por lo tanto, los casos en que la citología reporta alteración idealmente deben ser referidos para evaluación por el médico ginecólogo/a, quien derivará al nivel necesario para su evaluación colposcópica, como son:

1. ASC-H
2. ASC-US Persistentes
3. LIE de Bajo Grado
4. LIE de Alto Grado

5. Carcinoma de Células Escamosas
6. AGC
7. Inflamación Severa Persistente
8. Sospecha Clínica de Malignidad aun cuando la citología sea negativa (16).

DIAGNÓSTICO

Dado que la citología de cuello uterino como parte del tamizaje nos brinda el diagnóstico presuntivo, se requiere de la evaluación histológica, para establecer un diagnóstico definitivo de las lesiones pre invasoras o invasoras, la colposcopia con biopsia dirigida es el método ideal para realizarlo.

Reporte de la Colposcopia.

Este reporte debe hacerse con los siguientes criterios:

- ✓ Para que un examen sea descrito como satisfactorio el colposcopista debe observar: la zona de transformación cervical entera, la unión escamo-columnar completa, cualquier anomalía en toda su extensión, de lo contrario se considerara insatisfactoria.
- ✓ Describir las causas por las cuales la colposcopia es insatisfactoria.
- ✓ En caso de colposcopia anormal, reportar los diferentes cambios, los relacionados con la presencia de lesiones virales.
- ✓ Se deberá hacer descripción de los diferentes hallazgos colposcópicos con su localización y extensión.
- ✓ Señalar los sitios de donde fueron tomadas las biopsias.
- ✓ Finalmente se debe hacer una impresión diagnóstica.

Conductas según resultados de Citología y Colposcopia

Resultado de las biopsias: La biopsia dirigida y el curetaje endocervical pueden reportar cualquiera de los siguientes resultados anatomopatológicos:

1. Negativa para neoplasia.
2. LIE de bajo grado: NIC I y/o VPH.

3. LIE de alto grado: NIC II, NIC III, In Situ.
4. Neoplasia micro invasora: escamocelular o adenocarcinoma.
5. Neoplasia invasora: escamocelular o adenocarcinoma.

Siempre debe haber una adecuada correlación entre la citología, la colposcopia y las biopsias para tener un diagnóstico definitivo y sobre esta base tomar una conducta.

La ausencia de esta correlación conlleva a realizar un cono diagnóstico ya sea con bisturí o asa térmica de acuerdo a las posibilidades de la institución.

VII. DISEÑO METODOLOGICO.

- **Tipo de estudio:** Se tratará de un estudio tipo descriptivo, prospectivo.
- **Área de estudio:** Servicio de Patología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, ubicado en el barrio Jonathan Gonzales del Distrito I, en la ciudad de Managua, República de Nicaragua.
- **Universo o población de estudio:** El universo del estudio estuvo comprendido por las pacientes a las que se le realizó pruebas de citología cervical de base líquida y biopsias colposcópica de cérvix de enero del 2018 a diciembre del 2019.
- **Muestra y tipo de muestra:** muestra no probabilística, por conveniencia, aleatoria simple constituida por 437 pacientes a quienes se les realizó una citología cervical de base líquida y colposcopia posterior.
- **Criterios de selección (inclusión y exclusión):**
 - **Criterios de inclusión:**
 - Todas las pacientes a quienes se les efectuó una citología de cérvix con el método de base líquida y que tengan biopsia colposcópica durante los periodos comprendidos de dicho estudio.
 - **Criterios de exclusión:**
 - Usuarías que tengan reporte de citología insatisfactoria.
 - Pacientes cuyos reportes de colposcopia tengan como diagnóstico inadecuado, por ejemplo: muestra insuficiente, muestra mucosoide o que carezcan de epitelio cervical.
 - Pacientes que pertenecen a otra red hospitalaria.

- **Técnica de recolección de la muestra:** Para obtener la información se recurrió a la base de datos de nuestro registro en el sistema del servicio de Patología, de donde se tomarán los números de todas las biopsias de cérvix realizadas durante el período ya descrito. Posteriormente se verificará que cada una de las biopsias cumplan con los criterios de inclusión de nuestra investigación. Así mismo, se elaborará un instrumento de recolección de los datos (**ver anexo, 1**), obteniéndose así una base de información para el cruce de variables.
- **Fuente de recolección de la información:** Los reportes de biopsias quirúrgicas de cérvix, reportes de citología cervical de las pacientes atendidas en dicha institución y libros de registro de entrada de biopsias y citología cérvico-vaginales del departamento de Patología, verificados posteriormente en el sistema del servicio en estudio.
- **Procesamientos de los datos:** Se utilizó el software SPSS 23 para la captura y análisis de los resultados. El análisis estadístico se efectuará de la siguiente manera: Se correlacionaron las variables para dar respuesta a cada objetivo específico. Se calcula la concordancia (el índice Kappa) entre cada citología y la biopsia correspondiente a partir de las variables del estudio.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	VALORES	CODIFICACION
1	Edad	Tiempo de vida de la paciente expresado en años.	-	Número de años	-
2	Cobertura	Grupo de categorías de cobertura de las pacientes.		INSS PAME PAMIN MA / FM	1 2 3
3	Diagnósticos de la citología quirúrgica	Examinación de las muestras de células endo y exocervicales obtenidas por citológica cervical con el método de base líquida	-	Inadecuado Negativo para lesión intraepitelial ASCUS AS-H AGUS LEIBG LEIAG Carcinoma invasor Adenocarcinoma	1 2 3 4 5 6 7 8 9
4	Método de biopsia	Tipo de procedimiento por el cual se toma la biopsia	-	Colposcopia Cono biopsia Histerectomía	1 2 3

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	VALORES	CODIFICACION
5	Tiempo de toma de biopsia	Tiempo transcurrido entre la toma de la citología y la realización de la biopsia	-	Menos de 3 meses Entre 3 y 6 meses Más de 6 meses	1 2 3
6	Diagnóstico histológico	Examinación de biopsias obtenidas de las células endocervicales y exocervicales.	-	Negativo LEIBG LEIAG Carcinoma invasor adenocarcinoma	1 2 3 4 5
7	Correspondencia histológica	Correlación diagnóstica citológica con el diagnóstico histológico	-	Ausente presente	1 2

VIII. RESULTADOS.

El presente estudio se realizó con el propósito de evaluar la validez y confiabilidad de las pruebas diagnósticas mediante la correlación cito-histológica. Este comprende una muestra de 437 mujeres atendidas en el HMEADB, en el período correspondiente de Enero 2018 a Diciembre del 2019.

Los resultados que a continuación se presentan se organizan en seis apartados, los cuales se obtuvieron de fichas aplicadas a la muestra representativa de las pacientes seleccionadas para este estudio.

El primer apartado versa acerca de **“Los grupos de edades y el tipo de cobertura más frecuente”**, de las pacientes.

Dentro del perfil y particularidades de las participantes encuestadas este estuvo caracterizado de la siguiente manera: las $\frac{3}{4}$ partes de las pacientes (**72.1%**) se hallan en los grupos etarios de 20-29 años (**36.2%**) y de 30-39 años (**35.9%**) seguido por el grupo 40-49 años (**18.5%**), mientras que, los grupos de edad con menor porcentaje se ubican en los extremos ≤ 19 (**1.6%**) y ≥ 50 (**7.8%**). (Ver Anexo 2, Tabla 1).

La mayoría de las pacientes del estudio están esencialmente adscritas al Instituto Nicaragüense de Seguridad social (**94.7%**), seguido de las pacientes de la cobertura militar (**4.1%**). El servicio privado PAME sólo comprende 5 pacientes (**1,1%**). (Ver Anexo 2, Tabla 2.)

En el siguiente acápite se mencionan **“los diagnósticos encontrados en los estudios de citología líquida de acuerdo a la clasificación del Sistema Bethesda para informar la citología cervical”**.

Las pacientes con Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado asociadas a infección por el Virus del Papiloma Humano (**LEIBG-VPH**) son las más frecuentes, comprendiendo casi la mitad de la muestra (**42.1%**), seguidos por las pacientes con diagnóstico negativo para células malignas (**NCM=35.7%**) y en menos proporción las que tienen un diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (**ASC-US=11.4%**). (**Ver Anexo 2, Tabla 3.**)

En el próximo párrafo se pretenden **“Especificar los diagnósticos encontrados en los estudios de biopsias Colposcópicas de cérvix de las pacientes según la clasificación de las lesiones del cérvix de la OMS”**.

Los diagnósticos más frecuentes correspondían a Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (VPH y NIC I), estos abarcan más de la mitad de los casos (**51.7%**), seguido de las patologías benignas (epitelio normal, atrofia, cervicitis, metaplasia y pólipos = **31.6%**). En menos proporción encontramos la Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LIEAG=**14.9%**), y los carcinomas (**1.8%**). (**Ver Anexo 2, Tabla 4.**)

Este cuarto acápite aborda **“La validez de la citología líquida como prueba diagnóstica en la patología de cérvix”**.

Los parámetros de validez se consiguen a partir de una tabla de contingencia 2X2 separando los resultados negativos (benignos) de los resultados positivos (malignos). La tabla 6 de contingencia 2X2 para el cálculo de los parámetros de validez de la prueba “citología líquida” se consigue a partir de la tabla 5. (**Ver Anexo 2, Tabla 5 y 6.**)

En cuanto a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, e índice de Kappa, obtuvimos los siguientes resultados:

- **S = Sensibilidad= 78%** [=232/299]; (Rango de valores obtenidos en la literatura **80% a 95%**).
- **E = Especificidad= 64.5%** [= 89/138]; (Rango de valores obtenidos en la literatura **50% a 77%**).
- **C = Concordancia: 73.5%** [= 321/437] (Rango de valores obtenidos en la literatura **65% a 90%**).
- **VPP (valor predictivo positivo) = 82.6%** [= 232/281];
- **VPN (valor predictivo negativo) = 57.1%** [=89/156];
- **Tasa de FP (Falso Positivo) = 35.5%** [= 49/138];
- **Tasa de FN (Falso Negativo) = 22.4%** [=67/299]

En el penúltimo apartado se propone “**Determinar el grado de acuerdo de los hallazgos citológicos en relación a los histológicos (standard de oro) mediante el índice de concordancia Kappa**”

El test de chi-cuadrado de Pearson aplicado a los diagnósticos cito e histológicos agrupando los casos del estudio en 2 categorías: benigno y maligno (como en tabla 6) muestra que no hay independencia entre ambos diagnósticos, con una probabilidad de casi el 100% (nivel de significancia **p=0.000**). ¹ (**Ver anexo 2, tabla 7**).

Mientras el grado de acuerdo dado por el índice de concordancia Kappa es moderado. (**Ver anexo 2, tabla 8**).

¹ El nivel de significancia .000 significa que se puede rechazar la hipótesis nula de independencia entre ambos diagnósticos con una probabilidad de 100%.

El último acápite versa sobre “**La influencia del tiempo que transcurre entre la toma de la citología y la biopsia de cérvix, en la efectividad de los resultados de la prueba de citología líquida**”.

El tiempo de evolución natural de una infección por VPH hasta evolucionar a cáncer cérvico-uterino es del orden de 10 años, pero también esta misma infección, para los jóvenes menores de 21 años (7 casos en nuestro estudio) particularmente, tienen la probabilidad de desaparecer la lesión en los dos años que siguen a la infección.

En cuanto al tiempo transcurrido entre la toma de citología cérvico vaginal en base líquida y la toma de la biopsia obtuvimos los siguientes resultados:

- Subdividimos la muestra del estudio en subgrupos de pacientes cuyo lapso de tiempo transcurrido entre la fecha de toma de la biopsia y la de toma de la citología es < 3 meses, de 3 a <6 meses y \geq 6 meses.

La mayoría de los casos (**61.8%**) se encuentran en el lapso de tiempo menor de 3 meses, seguido por los casos que tienen un lapso de tiempo situado entre 3 y 6 meses (**27.7%**) y con un menor porcentaje de casos para aquellos con un tiempo de toma de biopsia mayor a los 6 meses (**10.5%**). (**Ver anexo 2, tabla 9**).

Además, se establecieron los índices de concordancia Kappa entre el diagnóstico citológico y el histológico según la agrupación de los casos en 3 categorías (**Ver anexo 2, tabla 10**).

Obteniéndose los siguientes resultados:

- En la agrupación de los casos del estudio en 3 categorías, los índices de concordancia de Kappa van decreciendo (aumentan las discrepancias entre ambos diagnósticos) mientras más se alarga el lapso de tiempo transcurrido entre la toma de ambas muestras:
 - De **0.423** a **0.346** en el caso de la agrupación de las pacientes en 3 categorías.

- Para finalizar, se puede notar que al agrupar los casos del estudio en 3 categorías el nivel de significancia de los índices de Kappa obtenidos en los dos primeros subgrupos de lapso de tiempo (<3 meses y los situados entre 3 meses y 6 meses, es mínimo (**.000**) -es decir que la probabilidad de que el índice de kappa encontrado sea verdadero es de **100%**. Mientras que en el subgrupo de lapso de tiempo mayor o igual a 6 meses, el nivel de significancia es **0.017**, lo que significa que la probabilidad de que el índice de Kappa encontrado sea el verdadero es del **98.3%**. (Ver anexo 2, tabla 11).

IX. ANALISIS Y DISCUSIÓN.

El Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, (HMEADB), es un centro hospitalario con autonomía jurídica y administrativa para cumplir los objetivos de atención médica y hospitalaria. Desde su apertura en sus nuevas instalaciones inició la prestación de servicios de atención en los aspectos de promoción, prevención, diagnóstico y rehabilitación de salud. El avance científico, los cambios tecnológicos y el incremento cuantitativo y cualitativo de la demanda de servicios hicieron del Hospital una institución muy dinámica, que determinó la inauguración de nuevos servicios, dentro de los cuales cabe destacar la integración de la citología líquida ginecológica y no-ginecológica, siendo el único hospital en Nicaragua que cuenta con el método aprobado por la FDA para el diagnóstico moderno de la citología cervicovaginal.

El diagnóstico de una lesión intraepitelial escamosa, se basa en dos métodos de investigación: la citología cervicovaginal y la histología con la biopsia cervical. Lo ideal es que haya una concordancia del cien por ciento entre ambos métodos, pero no es así. Una de las razones, es que la citología cervicovaginal, no es una prueba diagnóstica, sino un examen de tamizaje o escrutinio, en que tiene que disminuir la especificidad para aumentar la sensibilidad (15).

A su vez, la biopsia cervical que es el estándar de oro como prueba confirmatoria, está sujeta a error de muestreo, como también lo está la citología cervicovaginal con tinción de Papanicolaou.

Para Volk (17) existe discrepancia cito-histológica cuando hay diferencia de interpretación que puede afectar las decisiones para el tratamiento de la paciente, y según Joste (18) un par citológico es discordante cuando uno de los especímenes se informa como de lesión escamosa intraepitelial y en el otro el resultado se da dentro de límites normales.

Es conocido a nivel internacional, que el estudio de la concordancia entre estas diferentes pruebas conlleva a cumplir con diferentes estándares de calidad entre los laboratorios, por lo que se han definido algunos parámetros. Unos de los más reconocidos son los que propone La CLIA 88 de E.E.U.U (**Clinical Laboratory Improvement Amendments of 88**) los cuales requieren que los laboratorios comparen los reportes citológicos e histológicos, determinando así la causa de cualquier discrepancia en su interpretación. Sin embargo, cada laboratorio tiene un método diferente para realizar este control (19).

También se exige que todos los laboratorios de citología lleven registros estadísticos anuales, este registro debe documentar: el número de citologías revisadas, el número de especímenes de acuerdo al tipo de muestra, el volumen de casos por diagnóstico, el número de casos insatisfactorios, el número de citologías con reportes histológicos discrepantes, el número de citologías negativas que fueron reclasificadas como anormales y finalmente el número de citologías que reporten LEI, carcinoma u otra neoplasia que no tengan un seguimiento histológico (19).

En la presente investigación se analizaron **437** fichas de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Determinar los grupos de edades de las pacientes es vital, debido a que la mayoría de los diagnósticos observados (**LEIBG**) se encuentran en grupos etarios entre los 20-39 años, como observamos en nuestro estudio, donde más de la $\frac{3}{4}$ de nuestra muestra está comprendida por dichos grupos (**20-29 años (36.2%) y de 30-39 años (35.9%). (Ver anexo 3, grafico 1).**

Según las Normas Nacionales e Internacionales (16), a estas edades es donde se deben realizar de manera oportuna los estudios de tamizaje para prevención del Cáncer cervicouterino.

Además, debemos de recordar que la población de cobertura mayoritaria del HMEADB son pacientes provenientes del Instituto Nicaragüense de Seguridad Social (**94.7%**), es decir, que nos estamos refiriendo a una población económicamente activa, lo que explica por qué apenas el **1.6%** de pacientes de nuestra muestra son mujeres menores de 19 años. (**Ver anexo 3, grafico 2**).

En cuanto a los resultados del tamizaje de la citología de base líquida, según las categorías diagnósticas del sistema de Bethesda, las tres principales categorías fueron: LEIBG (**42.1%**), seguido por las categorías diagnósticas, negativo para células malignas (**35.7%**) y células escamosas atípicas de significado indeterminado (**11.4%**), lo cual es compatible con los resultados de otros estudios, tanto de citología de base líquida como de citología convencional, donde se concluye que estas categorías diagnósticas son las más frecuentes. (**Ver anexo 3, grafico 3**).

Al comparar nuestros datos obtenidos con los de Gutierrez Tourño (2016) observamos que los diagnósticos más frecuentes en su trabajo de investigación correspondían a los negativos para lesión intraepitelial (50%); seguido por LIEBG (26%) y ASCUS (20%) (5).

El diagnóstico citológico de ASCUS puede identificar a una mujer que tiene hasta un 40% de probabilidad de presentar una lesión escamosa intraepitelial, las cuales están asociadas hasta en un 70% a cambios citopáticos inducidos por el VPH. Es importante reiterar que las atipias de significado indeterminado constituyeron 50 casos de nuestra investigación (**11.4%**); de estos, 40 (**4%**) pacientes resultaron con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y solo 10 casos (**2.1%**) resultaron por biopsia definitiva: ***cervicitis crónicas y agudas, procesos reparativos y metaplasias escamosas***. Fenómeno que difiere con lo descrito en la literatura internacional, donde se menciona que el 60% de los ASCUS resultan en hallazgos no neoplásicos.

Sin embargo, observamos que en nuestro estudio que la mayoría de las atipias de significado indeterminado resultaron en LEIBG, por lo que al momento de agrupar las categorías en benignas o malignas, las atipias se colocaron por conveniencia dentro de las categorías de malignidad.

En la categoría de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado se incluye la infección por virus del papiloma humano, conociendo que es la infección de transmisión sexual más común a nivel mundial, ya que suele ocurrir en el 80% de mujeres activas sexualmente. A pesar de su alta prevalencia, muy pocas personas conocen que están infectadas, por que rara vez tienen síntomas y generalmente estas lesiones tienden a desaparecer. No obstante, los casos que ocurren en países en donde no hay programas de tamizaje en funcionamiento y la enfermedad ha estado presente durante periodos de tiempo más largos, son menos probables de regresar o desaparecer, y por ende evolucionar a lesiones de alto grado.

Díaz-Amézquita (2006), en su trabajo de investigación consideró la colposcopia visual con el fin de tener un parámetro más que ayudará a incrementar la certeza diagnóstica entre la citología cervical y la biopsia definitiva. En dicho estudio predominaron las lesiones de bajo grado, las cuales se observaron en su mayoría en pacientes entre 26-35 años, como se reporta en la literatura; son lesiones que predominan en mujeres jóvenes y pueden presentar regresión en un 80-90%, razón por la que la autora menciona que no siguen un protocolo de biopsia, sino sólo vigilancia con citologías periódicas (20).

Sin embargo, en nuestra realidad consideramos que la importancia de hacer una detección temprana mediante la biopsia colposcópica en pacientes con citologías alteradas radica en que se hace un diagnóstico más oportuno, asimismo, se previene la perdida potencial de la paciente y se disminuye el estado ansioso de la misma al estarla sometiendo a varias tomas de citología cervicovaginal.

En Nicaragua las Normas dictan que la colposcopia se realice después de 3 resultados citológicos inflamatorios y en aquellos diagnósticos con reporte de lesiones pre malignas y malignas, mientras que las atipias citológicas deben ser referidas a un nivel de mayor resolución, para ser revaluadas para una nueva toma citológica y de acuerdo al resultado se realizará o no una inspección colposcópica con toma de biopsia.

En relación a los hallazgos de biopsias Colposcópicas, en nuestros resultados obtuvimos, en orden de frecuencia, en primer lugar Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (VPH y NIC I) (**51.7%**), seguido de los diagnósticos que engloban las patologías benignas (epitelio normal, atrofia, cervicitis, metaplasia y pólipos = **31.6%**), y por ultimo las lesiones de alto grado (LEIAG=**14.9%**) y, el carcinoma (**1.8%**), todo lo cual concuerda con lo reportado por la OMS en cuanto a la frecuencia de los diferentes diagnósticos. (**Ver anexo 3, grafico 4**).

Asímismo los resultados que obtuvimos concuerdan con los de estudios tales como el de Cordero Sánchez (2016) y Alejandrina Vindell (2013), donde las autoras mencionan que mediante la biopsia colposcópica se reportaron también un elevado número de lesiones de bajo grado asociadas a cambios citopáticos por VPH. (6, 8).

Al dividir los resultados en dos categorías (**benignos y malignos**) según los diagnósticos por citología y biopsia colposcópica, observamos que de los **437** casos en los que se realizó correlación citología-biopsia, **232** casos resultaron verdaderos positivos y **49** falsos positivos, la gran mayoría de los verdaderos positivos correspondían a lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y 8 casos a carcinoma invasor del cérvix. Los verdaderos negativos resultaron en **89** casos y falsos negativos **67** casos. Obteniendo así una **Sensibilidad 78%**; **Especificidad: 64.5%**; **Concordancia: 73.5%**; **VPP 82.6%**; **VPN: 57.1%**; **Tasa de Falsos Positivos: 35.5%**; y una **Tasa de Falsos Negativos: 22.4%**.

La literatura menciona que la tasa de Falsos Positivos y Falsos Negativos entre ambas pruebas no debe de sobrepasar el 20%. En un estudio de Meza G3 (2010), se publicaron índices de falsos negativos de la citología frente a la colposcopia de un 10 y 13%. En otro estudio realizado en el Centro Médico Povisa España por San Miguel P, Gómez C y cols (2015), se hizo una revisión de 342 citologías cervicovaginales las cuales tenían como diagnósticos lesión intraepitelial escamosa, de ellas, 217 contaban con biopsia. Hubo 124 casos verdaderos positivos, 33 subdiagnosticados y 60 falsos positivos sobrediagnosticados.

En nuestra investigación observamos que la proporción de falsos negativos es alta, esto indica que existen casos en los cuales no son detectables las lesiones patológicas del cérvix. Debemos tomar en cuenta los múltiples factores que intervienen en el estudio citológico que pueden dar como resultado falsos negativos, la literatura menciona que el 60% de estos resultados se deben a error en la muestra (toma, material insuficiente, poco componente endocervical, la calidad de la preservación, el personal involucrado desde auxiliares de enfermería hasta médicos especialistas) y el 40% a error de técnica y en la interpretación, por ejemplo aquellos falsos positivos que pueden deberse a errores de interpretación, como las cervicitis, cambios reparativos, radiación, quimioterapia y metaplasia.

Al asociar el diagnóstico citológico con el histológico se encontró una concordancia diagnóstica moderada (***índice de Kappa de 0.47***). De igual manera, identificamos, que los resultados de la sensibilidad diagnóstica obtenida varían dependiendo del tiempo transcurrido entre la CBL y la toma de la biopsia, ya que cuando el tiempo es menor a los 3 meses la sensibilidad y especificidad es más alta, que cuando el tiempo de toma es mayor; esto puede explicarse a que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, y el cuerpo es capaz de eliminarlas; así, la mayoría de mujeres menores de 21 años de edad eliminan la infección en 1 - 2 años y las mujeres mayores de 30 años, son las más propensas a persistir y las tasas de lesiones de alto grado serán más frecuentes en esas edades (14).

Una posible explicación del decrecimiento de la concordancia entre citología y biopsia con el aumento en el rango de tiempo transcurrido entre toma de la citología y toma de la biopsia puede deberse a que, cuando aumenta el rango de tiempo transcurrido entre citología y biopsia se van agravando las lesiones (a excepción tal vez de las 7 mujeres menores de 21 años de la muestra en las cuales puede desaparecer el VPH) y, por tanto, también aumenta en proporción la cantidad de Falsos Negativos y disminuye la cantidad de Falsos Positivos.

El efecto final sobre el grado de concordancia está indeterminado ya que depende a qué ritmo relativo crecen los Falsos Negativos (FN) y decrecen los Falsos Positivos (FP): Si el ritmo del crecimiento de los FN es superior al decrecimiento de los FP la tasa global de errores crece y decrece en proporción al índice de Kappa, es precisamente el caso del estudio (**Ver anexo 3, gráfico 9**). Si por el contrario el ritmo de decrecimiento de los FP es superior al del crecimiento de los FN la tasa global de errores decrece y crece en proporción el índice de Kappa. Los ritmos de variación de los FP y FN son imprevisibles a priori, el ritmo de variación del índice de Kappa es también imprevisible.

Lo único cierto es que mientras más decrece la proporción de errores, mejor es el grado de concordancia de ambos diagnósticos (citológico e histológico).

Comparando nuestro estudio con las últimas investigaciones realizadas con anterioridad en nuestro servicio, logramos establecer que el índice de concordancia es similar (**moderado**), a pesar de que hemos pasado por momentos que han frenado la productividad del servicio. Sin embargo, consideramos que la curva de aprendizaje avanza y nos hemos propuesto a mejorar cada día la calidad de los reportes y diagnósticos emitidos.

X. CONCLUSIONES

La interpretación citológica es subjetiva y la interpretación de la Citología de Base Liquida en la mayoría de los casos está hecha en la experiencia diagnóstica de la Citología Convencional, por lo que la prueba estándar de oro se considera que es la biopsia.

El tiempo de toma es uno de los factores que más influye al momento de correlacionar las variables, consideramos que las biopsias realizadas en los 3 primeros meses tienen una mayor correlación cito-histológica, que aquellas que son mayores a los 3 y 6 meses, donde el índice de concordancia Kappa decrece, y, por tanto, la discrepancia entre ambos diagnósticos es mayor.

XI. RECOMENDACIONES.

En base a los resultados obtenidos y a las conclusiones finales nos planteamos se deben considerar las siguientes recomendaciones.

1. Creación de un equipo multidisciplinario (**Unidad de Patología Cervical**), que integre la participación de ginecólogos, colposcopistas, citólogos y patólogos para mantener una conducta protocolizada en el tratamiento de las pacientes con patologías de cuello uterino.
2. Continuar en nuestro servicio, con los controles de calidad de todas las citologías diagnosticadas con resultados de atipia, lesiones neoplásicas intraepiteliales e invasivas, estableciendo que el diagnóstico de estas citologías sea valorado, por al menos, dos médicos patólogos para lograr un mejor control de calidad.
3. Realizar diagnósticos tripartitos, que impliquen una adecuada toma citológica, prueba de tipificación de VPH y hallazgos colposcópicos, en aquellas pacientes con reportes citológicos previos de inflamación consecutiva, ASC y LEI, en los cuales los resultados nos permitan tener una mejor concordancia cito-histológica.

4. Anexar una hoja de reporte colposcópico tal como lo establecen las normas tanto nacionales como internacionales, donde el médico que realice la colposcopia indique lo que observa al momento de realizar el procedimiento y la impresión diagnóstica que a él le sugiere la inspección.
5. Seguir evaluando a través de estudios prospectivos la correlación entre la citología cérvico-vaginal, la colposcopia visual y la biopsia histopatológica, y el nivel de concordancia, para que a su vez redunde en una mayor seguridad diagnóstica, así como en la planificación del seguimiento y/o tratamiento de estas pacientes.
6. Considerar que el tiempo de toma de biopsias entre las pruebas de tamizaje alteradas deben ser menor a los 3 meses.

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ferlay J, y cols. Observatorio Global del Cáncer: Cancer Today. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (2018). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Sarduy Nápoles Miguel R. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvicouterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2008 Ago [citado 10 Ene 2014].
3. De la Torre Rendón FE. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. Patología [Internet]. 2008 [citado 10 Ene 2014]; 46. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp2008/rlp084g.pdf>.
4. Carney CN. Control de Calidad en Citopatología: Sistema para el monitoreo simultáneo de la precisión, educación y pruebas de aptitud. Acta Cytol 1984; 28: 535-540.
5. Gutierrez Toruño. Correlación cito-histológica entre la citología cervico vaginal de base líquida y biopsias de cérvix. Tesis doctoral. Managua: Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Servicio de Patología; 2016.
6. Cordero Sanchez. Correlación entre citología cervical y la histopatología de las biopsias por colposcopia en pacientes con patologías cervicales. Tesis doctoral. Managua: Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, Servicio de Ginecología; 2016.

7. Vindell Alejandrina. Correlación entre los reportes citológicos de las lesiones cervicales con el resultado histopatológicos de la biopsia por colposcopia. Tesis doctoral. Managua: Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paiz, 2013.
8. Pérez María José, Correlación de los exámenes citológicos y biopsias en el diagnóstico de las lesiones de cérvix. Tesis doctoral. Managua: Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, septiembre 2014.
9. Saha, R. Thapa M. Correlación de la citología cervical con la histología cervical. Revista médica de la Universidad de Katmandú 2015; 3: 222-224.
10. Pinto A, Barroso G. Programa de detección de cáncer cervical de Paraná: Resultados de la correlación citohistológica a los cinco años. Citopatología diagnóstica 2005; 33: 279-283.
11. Tritz M, y cols. Etiologías para citología cervical no correlacionada y biopsias. Anatomía Patológica 2014; 103: 594-97.
12. Ferlay J, Gray F, Pisani P, Parkin DM. Incidencia del Cancer, Mortalidad y prevalencia mundial. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2005 [Citado 12 de Julio de 2010]; 55(2): [Aprox. 20].
Disponibile en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.55.2.74/pdf>.
13. De Palo G, Vecchione A. Neoplasia Intraepitelial del cuello uterino. En: De Palo G, editor. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Buenos Aires: Edit. Méd. Panamericana. 1992. p. 235-71.
14. Salamon Diane y cols. El Sistema de Bethesda para informar la citología cervical. Definiciones, criterios y notas aclaratorias. 1era Edición, Buenos Aires Journal, 2005.

15. Xiomara Isabel Ruiz Gazo. Concordancia Citohistológica, Tratamiento y Seguimiento de las Lesiones Escamosas Intraepiteliales del Cuello Uterino en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños. 2011.
16. Ministerio de Salud de Nicaragua. Documento: Norma Técnica de Prevención, Detección y Atención del Cáncer Cervico-uterino, 1era edición- Managua, 2016.
17. Volk E, Birdsong E. CAP Today Q&A, June 2001. Disponible www.cap.org/captoday/archive/2001/qa_0601.html 33.
18. Joste N E, Crum C P. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytologic experience with 1582 paired cases. Am J Clin Pathol 1995; 103:32-34.
19. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. Changes resulting from the Food and Drug Administration Modernization Act (FDMA).
Link to the FDMA 97:
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-105publ115/pdf/PLAW-1>.
20. Díaz-Amézquita. Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, México 2006.

XIII. ANEXOS.

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

FICHA DE RECOLECCIÓN:

N° de ficha _____

I. Numero de Citología:

II. Fecha de recibo de la citología y fecha de diagnóstico:

III. Numero de Biopsia Quirúrgica.

IV. Fecha de recibo de la Biopsia para estudio histológico y fecha de diagnóstico:

V. Datos sociodemográficos:

1. Edad: _____

2. Cobertura: _____

VI. Resultado de Citología.

1. Inadecuado. ____

2. Negativo para lesión Intraepitelial o malignidad. ____

3. ASCUS. ____

4. ASC- H. ____

5. AGUS. ____

6. LEIBG. ____

7. LEIAG. ____

8. Carcinoma Invasor. ____

9. AGU

10. Adenocarcinoma ----

VII. Resultados Histopatológico según Diagnostico de OMS.

1. Negativo para lesión Intraepitelial o malignidad. ____

2. LEIBG. ____

3. LEIAG. ____

4. Carcinoma Invasor. ____

5. Adenocarcinoma. ____

ANEXO 2: TABLAS DE SALIDA A LOS RESULTADOS

Tabla 1: Distribución de las pacientes del estudio según grupo etario

Grupo etario (años)	Frecuencia	Porcentaje
≤19	7	1.6
20-29	158	36.2
30-39	157	35.9
40-49	81	18.5
≥50	34	7.8
Total	437	100.0

Tabla 2. Distribución de las pacientes del estudio según categoría de atención.

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
COBERTURA MILITAR	18	4.1
INSS	414	94.7
PAME	5	1.1
TOTAL	437	100

Tabla 3. Diagnósticos citológicos encontrados según la clasificación de Bethesda para informar la Citopatología cervical (2016).

Diagnostico citológico	Frecuencia	Porcentaje
NCM	156	35.7
ASC-US	50	11.4
ACG	1	0.2
LEIBG (VPH)	184	42.1
LEIBG (NIC-I)	7	1.6
ASC-H	5	1.1
LEIAG (NICII-II)	6	1.4
LEIAG (CIS)	20	4.6
CARCINOMA	8	1.8
Total	437	100.0

NCM= Negativo para células malignas; ASC-US= células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGC= Células Glandulares Atípicas; LEIBG (VPH)= Lesión escamosa Intraepitelial de bajo grado-Virus del Papiloma Humana; LEIBG (NIC I)= Lesión escamosa Intraepitelial de bajo grado -Neoplasia Cervical Intraepitelial grado I; ASC-H= células escamosas atípicas- no es posible descartar lesión Intraepitelial de alto grado; LEIAG (CIS)= Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado –Carcinoma in situ; LEIAG (NIC II y LEIAG (NIC III)= Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado –Neoplasia Cervical Intraepitelial grado II y grado III.

Tabla 4. Diagnósticos histológicos de las pacientes según la clasificación de la OMS para las lesiones de cérvix.

Diagnóstico histológico	Frecuencia	Porcentaje
Atrofia / Epitelio normal	11	2.5
Cervicitis aguda y crónica	85	19.5
Metaplasia escamosa	12	2.7
Pólipo endocervical	30	6.9
LEIBG (VPH)	145	33.2
LEIBG (NIC-I)	81	18.5
LEIAG (NIC-II)	32	7.3
LEIAG (NIC-III)	16	3.7
LEIAG (CIS)	17	3.9
Carcinoma epidermoide	8	1.8
Total	437	100.0

LEIBG (VPH) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado-Virus del Papiloma Humana; LEIBG (NIC I) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado -Neoplasia Cervical Intraepitelial grado I; LEIAG (NIC II) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado-Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II; LEIAG (NIC III) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado- Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III; LEIAG-CIS = Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto grado-Carcinoma in Situ.

Tabla 5: distribución de los casos de estudio en categoría negativo y positivo según los resultados de histología y citología.

Categoría diagnóstica	Diagnóstico Citológico (Frecuencia)	Diagnóstico histológico (Frecuencia)
Negativo (benigno)	Negativo para células malignas NCM (156)	Atrofia, epitelio (exo o endo) histológicamente normal; Cervicitis aguda y crónica; Metaplasia escamosa madura e inmadura; Pólipo endocervical (138)
Positivo (maligno)	ASC-US, AGC, LIEBG (VPH); LIEBG (NIC I); ASC-H; LIEAG (CIS); LIEAG (NIC II) y LIEAG (NIC III), LIAG-CIS, CARCINOMA INVASOR, ADENOCARCINOMA. ⁽¹⁾ (281)	LIEBG (VPH); LIEBG (NIC I); LIEAG (NIC II); LIEAG (NIC III) LIEAG-CIS; CA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CÉRVIX, ADENOCARCINOMA. ⁽²⁾ (299)
Total	437	437

(1) Dx. Citológico: (ASC-US= células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGC= Células Glandulares Atípicas; (2) LIEBG (VPH) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado-Virus del Papiloma Humana; LIEBG (NIC I) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado -Neoplasia Cervical Intraepitelial grado I; LIEAG (NIC II) = Lesión escamosa Intraepitelial de alto grado-Neoplasia Intraepitelial cervical grado II LIEAG (NIC III) = Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado- Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III; LIEAG-CIS = Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto grado-Carcinoma in Situ.

(2) Dx. Histológico: LIEBG (VPH) = Lesión escamosa Intraepitelial de bajo grado-Virus del Papiloma Humano; LIEBG (NIC I) = Lesión escamosa Intraepitelial de bajo grado -Neoplasia Cervical Intraepitelial grado I; LIEAG (NIC II) = Lesión escamosa Intraepitelial de alto grado-Neoplasia Intraepitelial cervical grado II; LIEAG (NIC III) = Lesión escamosa Intraepitelial de alto grado-Neoplasia Intraepitelial cervical grado III; LEIAG-CIS = Lesión escamosa Intraepitelial de alto grado -Carcinoma in Situ.

Tabla 6: Validez de la prueba “citología líquida” para la detección temprana de lesiones del cérvix según las categorías negativo y positivo vistos en la tabla 5.

Diagnóstico Citológico	Diagnóstico Histológico		
	Negativo	Positivo	Total
Negativo	VN = 89	FN = 67	156
Positivo	FP = 49	VP = 232	281
Total	E- = 138 (sanos)	E+ = 299 (enfermos)	N = 437

***Fuente:** Análisis estadístico programa SPSS

Tabla 7. Concordancia entre los diagnósticos citológicos e histológicos al agrupar los casos en categoría benigna y maligna según tabla 6.

	Valor	Nivel de significancia
Índice de Kappa	0,47 (Moderado)	.000
# de observaciones validas	437	

***Fuente:** Análisis estadístico programa SPSS

Tabla 8: Escala de valoración del Kappa según el grado de acuerdo alcanzado.

Kappa	Grado de acuerdo
< 0.00	Sin acuerdo
0.00-0.20	Insignificante (pobre)
0.21-0.40	Bajo (Débil)
0.41-0.60	Moderado
0.61-0.80	Bueno
0.81-1	Muy bueno

***Fuente:** Análisis estadístico programa SPSS

Tabla 9: Tiempo transcurrido entre la fecha de toma de citología y la biopsia en las pacientes del estudio.

Tiempo transcurrido en meses	Frecuencia	Porcentaje
< 3 meses (0-89 días)	270	61.8
3 meses a 6 meses (90-179 días)	121	27.7
> 6 meses (>179 días)	46	10.5
Total	437	100.0

***Fuente:** Análisis estadístico programa SPSS

Tabla 10: índice de concordancia kappa según lapso de tiempo transcurrido entre la toma de la citología y la histología al agrupar los casos de la muestra en tres categorías.

Lapso de tiempo transcurrido	Número de casos	Índice de concordancia de Kappa	Nivel de significancia (aproximativo)
< 3 meses (0-89 días)	270	0.423	0.000
3 meses a 6 meses (90-179 días)	121	0.361	0.000
> 6 meses (>179 días)	46	0.346	0.017
Totalidad de la muestra	437	0.47 (*)	0.000

(*) El índice de kappa para toda la muestra es una especie de promedio de los índices obtenidos para los diferentes lapsos de tiempo establecidos entre la toma de la citología y de la biopsia.

Tabla 11: Tasas de FP, FN, Errores e índice de concordancia Kappa según el tiempo transcurrido entre la toma de la cito e histología al agrupar los casos de la muestra en 3 categorías diagnósticas.

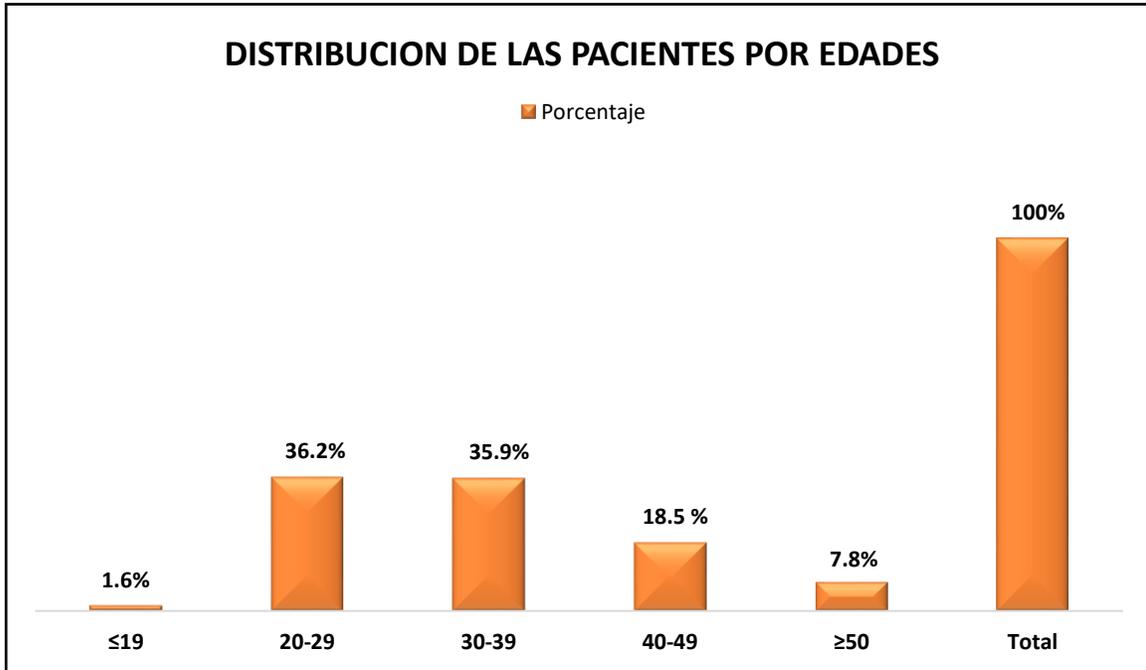
Tiempo transcurrido	Tasa de FP (%)	Tasa de FN (%)	Tasa error (% E) *	Índice de concordancia Kappa
<3 meses (270 casos)	20.3%	17.1%	23.7%	0.423
3 meses a 6 meses (121 casos)	31.6%	30.1%	30.6%	0.351
>6 meses (46 casos)	26.3%	39.1%	32.6%	0.333
Totalidad de la muestra (437 casos)	25.5%	22.4%	26.5%	0.47

*el porcentaje de errores (%E) es igual a la suma del número de Falsos Negativos y de Falsos Positivos entre el número total de casos considerados para cada rango de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos.

***Fuente:** Análisis estadístico programa SPSS

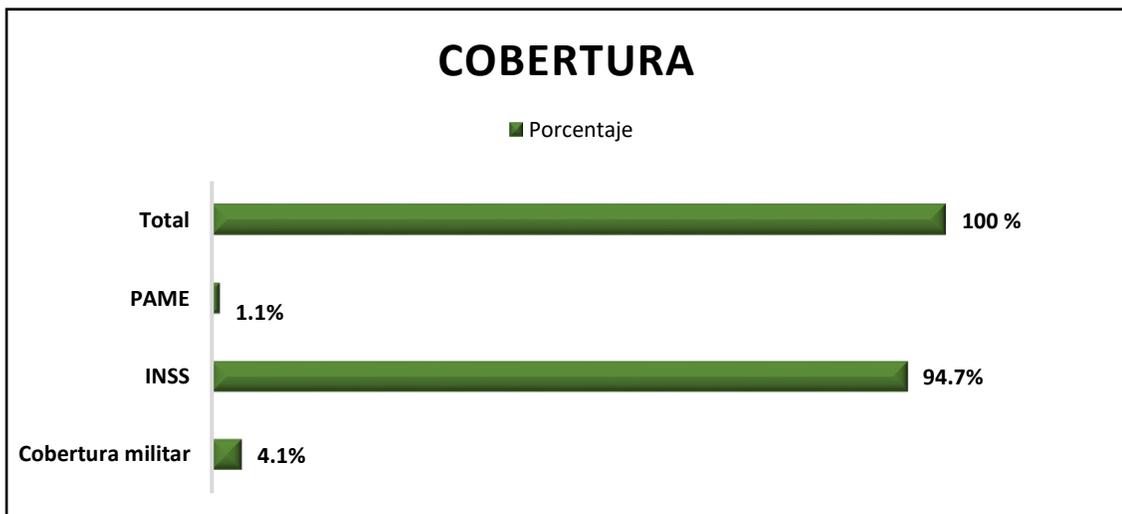
ANEXO 3: GRAFICOS DE RESULTADOS

Gráfico 1: Grupos etarios. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019»



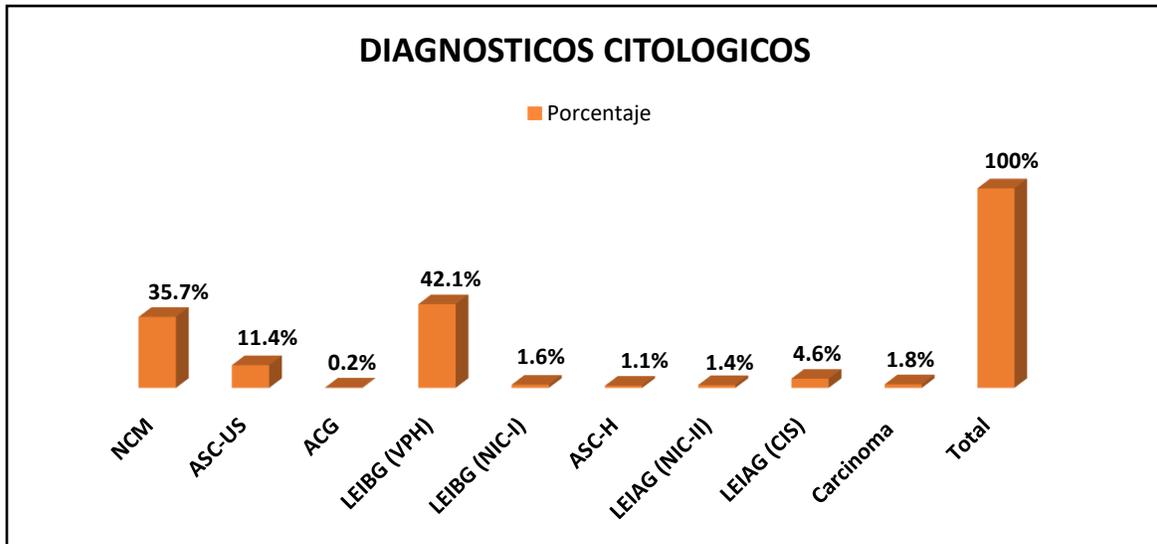
FUENTE: TABLA 1.

Gráfico 2: Cobertura. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



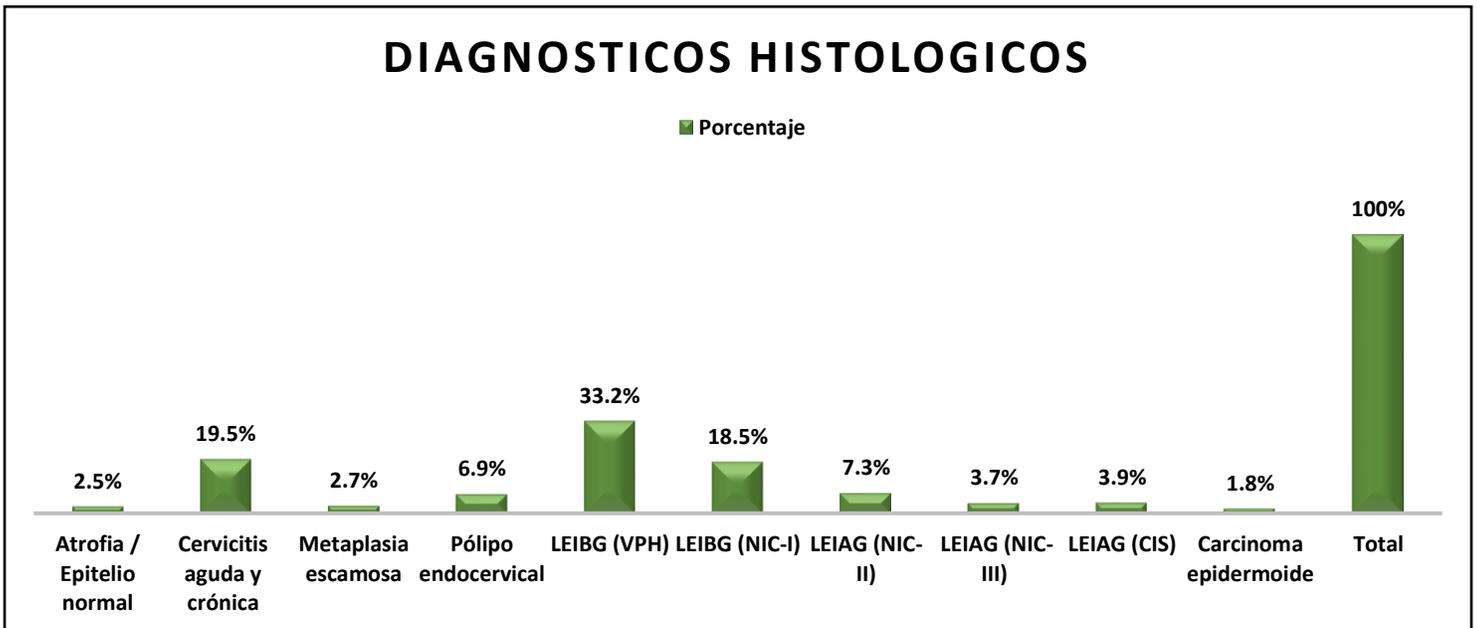
FUENTE: TABLA 2.

Gráfico 3: Diagnósticos Citológicos encontrados según la clasificación de Bethesda para informar la Citopatología cervical. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



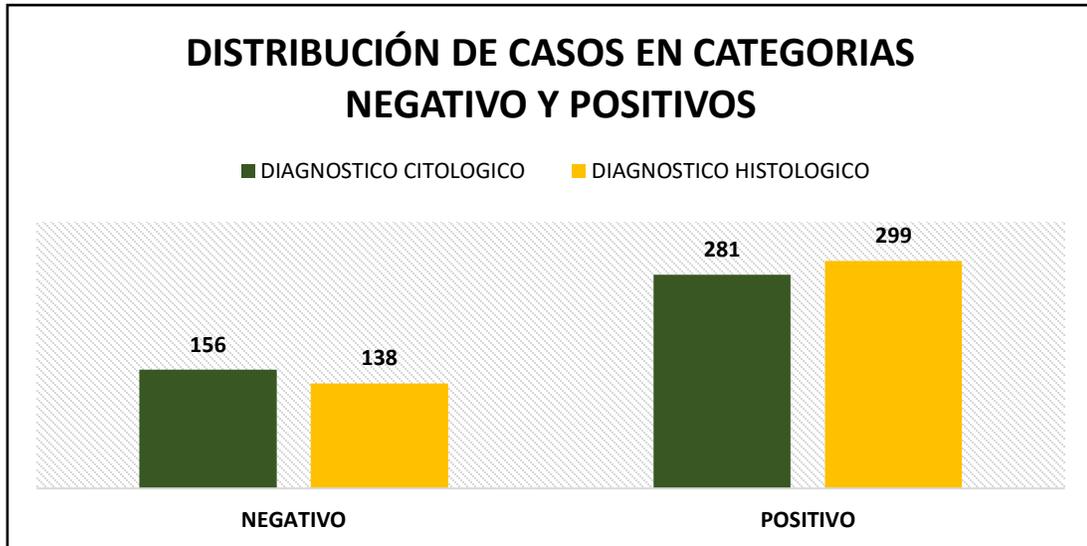
FUENTE: TABLA 3.

Gráfico 4: Diagnósticos Histológicos encontrados según la clasificación de la OMS. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



FUENTE: TABLA 4.

Gráfico 5: Distribución de los casos de estudio en Categoría Negativo y Positivo según los resultados de Histología y Citología. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



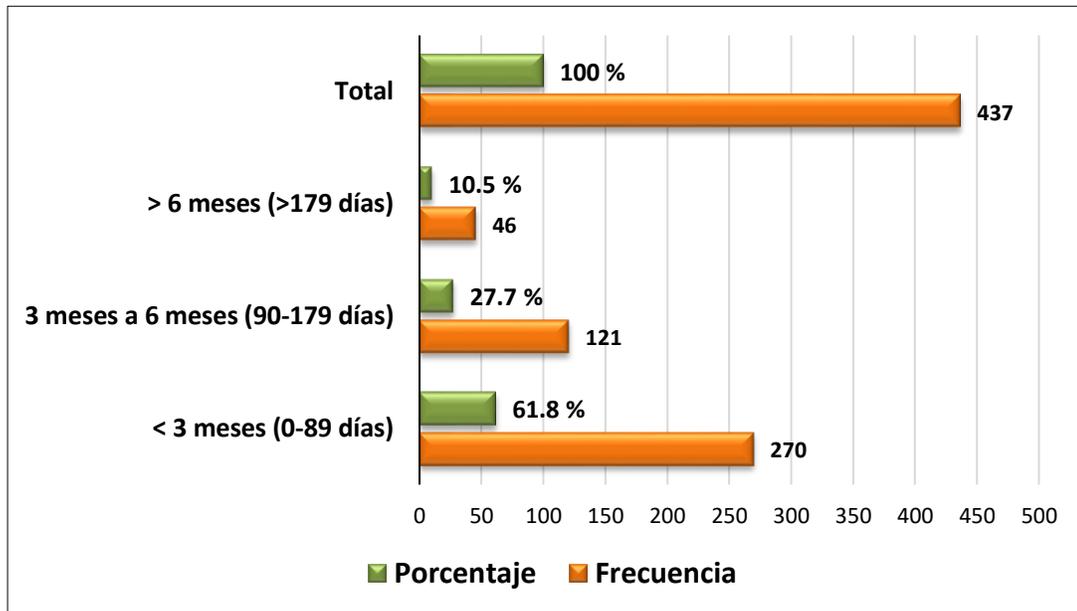
FUENTE: TABLA 5.

Gráfico 6: Concordancia entre los Diagnósticos Citológicos e Histológicos al agrupar los casos en categoría benigna y maligna. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



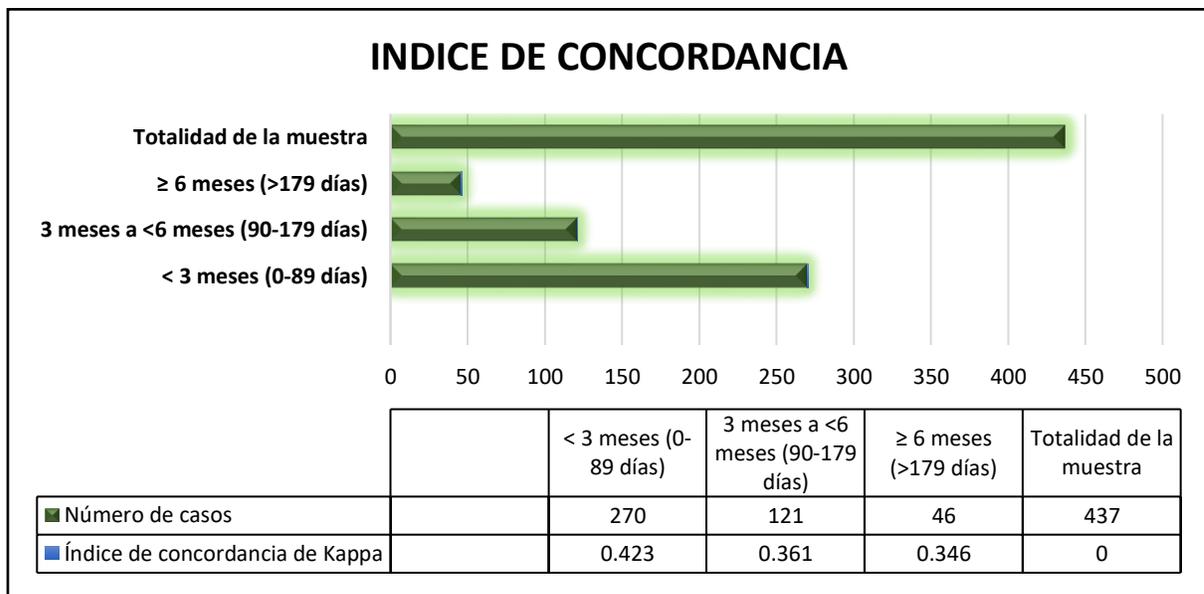
FUENTE TABLA: 7.

Gráfico 7: Tiempo transcurrido entre la fecha de toma de citología y la biopsia en las pacientes del estudio. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



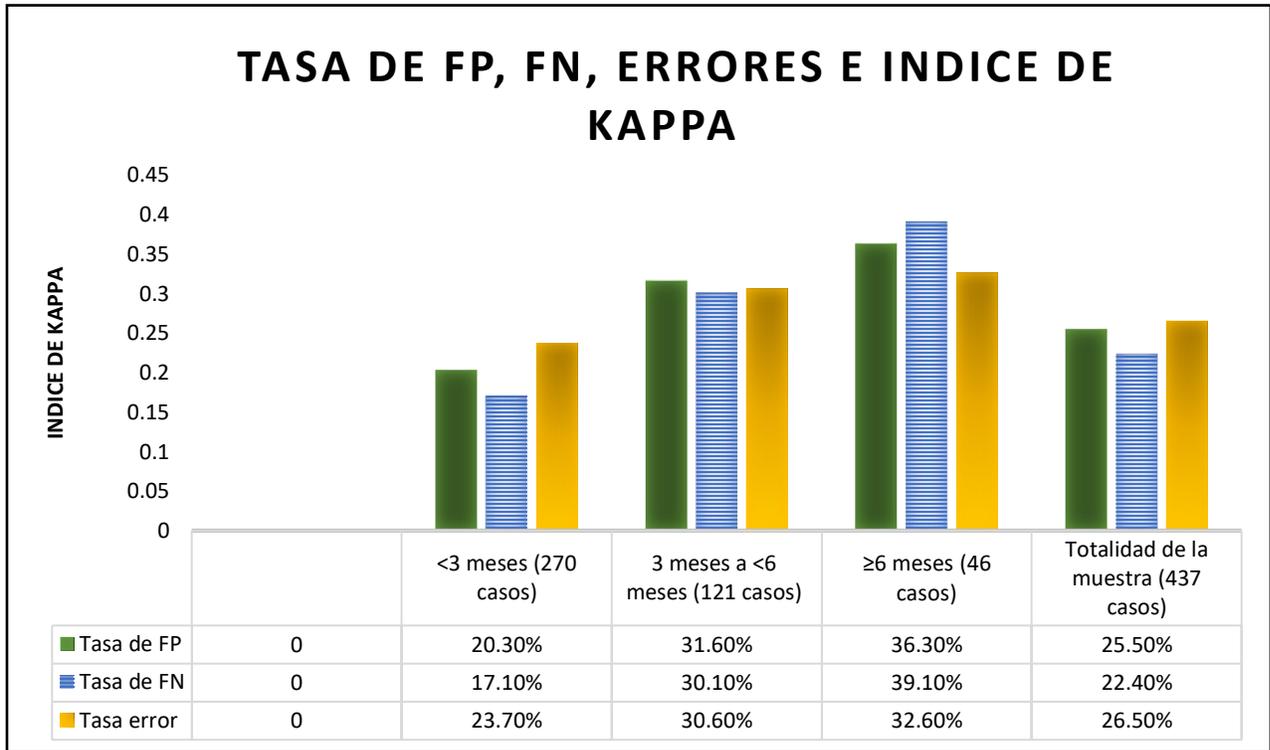
FUENTE: TABLA 9.

Gráfico 8: Índice de concordancia kappa según lapso de tiempo transcurrido entre la toma de la citología y la histología al agrupar los casos de la muestra en tres categorías. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



FUENTE: TABLA 10.

Gráfico 9: Tasas de FP, FN, Errores e índice de concordancia Kappa según el tiempo transcurrido entre la toma de la cito e histología al agrupar los casos de la muestra en 3 categorías diagnósticas. «Concordancia Cito-histológica en la Patología de Cuello uterino de las pacientes atendidas en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños, de enero 2018 a diciembre del año 2019».



FUENTE: TABLA 11.