



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CENCIAS MEDICAS  
UNAN – MANAGUA  
HOSPITAL MILITAR ESCUELA “ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS”**

**TEMA: CORRELACION CITO – HISTOLOGICA ENTRE CITOLOGIA CERVICO VAGINAL DE BASE LIQUIDA Y BIOPSIAS DE CERVIX EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR. ALEJANDRO DAVILA BOLAÑOS”, EN EL II y III TRIMESTRE DEL AÑO 2016.**

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

**Autor:** Dra. Grethel Gutiérrez Toruño.  
Médico Residente de III Año de Anatomía Patología.

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

**Asesor Metodológico:** Dr. Christian Sánchez Castrillo.  
Jefe de investigación y posgrado, HMEADB.

Managua, Nicaragua, Febrero 2017.

## CONTENIDO

<b>1- Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>2- Marco Teórico.</b>	<b>4</b>
<b>3- Antecedentes.</b>	<b>24</b>
<b>4- Planteamiento del Problema.</b>	<b>27</b>
<b>5- Justificación.</b>	<b>28</b>
<b>6- Objetivos.</b>	<b>29</b>
<b>7- Diseño metodológico (material y método).</b>	<b>30</b>
<b>8- Resultados</b>	<b>35</b>
<b>9- Discusión</b>	<b>40</b>
<b>10-Conclusión</b>	<b>43</b>
<b>11-Recomendaciones</b>	<b>44</b>
<b>12-Bibliografía</b>	<b>45</b>
<b>13-Anexos</b>	<b>46</b>

## **DEDICATORIA**

- A mi Padres. David Gutiérrez Soto (Q.E.P.D) y Rosario Toruño, que la mejor herencia que han podido darme en vida han sido valores, principios, perseverancia, y el deseo a luchar para superarme, por todo el empeño que tuvieron para que yo pudiera salir adelante, por el amor incondicional, y por qué aun con tantas limitaciones que tenían dieron todo por mi realización como profesional y como persona.
- A mi adorada hija Soraya Gabriela Cornejo Gutiérrez, que aun a su corta edad ha aceptado y comprendido mis largas horas de ausencia durante todo este tiempo, y que gracias a Dios ha tenido la paciencia de esperar un poco más de atención mientras yo luchaba por hacer un sueño realidad.
- A mi hermana Soraya del C. Gutiérrez Toruño y a mi cuñado Jairo Centeno, por su apoyo incondicional, por el cariño, por la disponibilidad de ambos para ayudarme cuando más he necesitado.

## **AGRADECIMIENTO**

**Primeramente a Dios sobre todo**, quien ha estado a mi lado durante todo mi caminar, desde mis primeras letras y aun hasta estos días y los que me permita seguir, guiándome y bendiciéndome cada momento en mi vida, en lo buenos momentos y en los momentos más difíciles, en cada logro, en cada fracaso, en cada alegría y en cada tristeza, dándome fuerzas para seguir adelante a pesar de muchas debilidades y adversidades.

A mi familia por su apoyo incondicional en todo momento.

Agradezco de una manera muy especial a mi Tutora Dra. Ivette Pacheco Díaz, por su apoyo incondicional, por su paciencia, por su dedicación, sus enseñanzas, por su disponibilidad durante todos estos años, por esas largas horas a mi lado guiándome, orientándome, dirigiéndome en todo y en este proyecto tan importante al finalizar mi especialidad.

Al Dr. Christian Sánchez Castrillo, Jefe de investigación y posgrado, HMEADB por su buena disposición, por compartir sus conocimientos, por dedicarme horas de su valioso tiempo en la realización de este estudio.

Agradezco también a aquellos médicos de base del servicio, que durante todos estos años me dieron su apoyo, que dedicaron parte de su valioso tiempo para orientarme, enseñarme y para compartir sus conocimientos, gracias por su paciencia, y gracias por corregir mis deficiencias, mis dificultades y mis errores haciéndolo de una manera muy humana, muy profesional y sobre todo con mucho respeto, ética y cariño.

A mis compañeros que de una u otra manera me han apoyado durante todos estos años que hemos compartido juntos tratando de ser cada vez mejores con la ayuda mutua y el trabajo en conjunto.

A todas las personas que forman parte del personal del servicio de Patología, que de una u otra forma me apoyaron durante todos estos años y principalmente en la realización de este estudio.

## **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 cervico vaginal está basada en la citología convencional.

Las innovaciones tecnológicas no sólo están disponibles en ámbitos no médicos sino también médicos, y el área de la cito patología no es la excepción. 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 como Estados Unidos, Canadá y Gran Bretaña, todos países con tasas de cáncer cervico uterino bajas, nos deja el reto de empezar a cambiar también nuestros medios diagnósticos. No me mal entiendan, en la salud pública la tecnología debe ir de la mano de directrices de salud pública que potencien la tecnología y la citología cervico vaginal por si sola (convencional o de base líquida) sin normas de salud pública acordes siempre seguirá siendo una tragedia.

La citología de base líquida cervico vaginal tiene las siguientes 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: el costo económico más elevado que el de una convencional no ha permitido su implementación a gran escala y por tanto la experiencia diagnóstica (fuera de aquellos lugares que la utilizan de rutina) es limitada.

En nuestro hospital, la citología cervico vaginal fue implementada desde agosto del año 2015, y apenas estamos cumpliendo nuestro primer año, por lo que me pareció importante conocer nuestro desempeño diagnóstico y mejorar en aquellos aspectos que podamos modificar.

Dra. Ivette Esperanza Pacheco Díaz

Jefe del Servicio de Patología, HMEADB

## Resumen

A nivel mundial el cáncer del cuello uterino ocupa el segundo lugar en la incidencia del cáncer ginecológico, sigue siendo el más frecuente en los países en desarrollo. Nicaragua tiene la tasa general de mortalidad por cáncer Cérvico uterino más alta de todos los países centroamericanos, producto de una compleja epidemiología del sub-desarrollo, siendo la primera causa de morbimortalidad en la mujer nicaragüense. Siendo el cáncer cervico uterino un problema de gran incidencia en el país, se ha incluido una nueva prueba de tamizaje a parte de la Citología Convencional (CC), que es la Citología de Base Líquida (CBL), la cual ha venido a sustituir completamente la CC en otros países debido a los beneficios que se le atribuyen como el menor número de frotis insatisfactorios, la transferencia más representativa de células del dispositivo de recolección, el material celular uniformemente distribuido, la elección del uso de material celular residual para pruebas de papilomavirus humano (HPV), la reducción del tiempo de detección y posiblemente la mayor tasa de detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LEIAG).

Esta prueba de tamizaje se ha implementado recientemente en el servicio de Patología del HMEDADB y siendo un método de mayor costo que la CC, se ha considerado necesario evaluar la eficacia de la prueba cervicovaginal de base líquida con el siguiente estudio de Correlación Cito – Histológica entre la Citología Cervico Vaginal De Base Líquida y Biopsias de cérvix en Pacientes atendidas en el HMEDADB en el II Y III Trimestre Del Año 2016.

En el presente estudio, se evaluó 92 reportes cito-histológicos de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos en el estudio, en esta 92 pacientes se encontró una edad media fue de 38 años, se realizó una correlación entre los diagnóstico citológico con los diagnósticos histológicos y se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPPN e índice de Kappa. Encontrando una mayor correlación cito – histológica durante el tiempo transcurrido en que la biopsia de cérvix fue tomada durante los primeros 3 meses después de la toma de la CBL, la correlación disminuyó cual el tiempo de la toma de la biopsia de cérvix fue mayor a los 3 meses.

En los resultados finales obtuvimos:

**Sensibilidad 87.9%; especificidad 71.2%; VPP 63%; VPN 91.3% y un Índice de concordancia de Kappa 0.5**

Comparando nuestros resultados a los que establece la literatura, para valorar la eficacia de una prueba encontramos, según el valor del índice Kappa de 0.5 lo que traduce una correlación Moderada, estos resultados podemos relacionarlos a una curva de aprendizaje que ha ido mejorando a través del tiempo.

## INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino es una de las amenazas más graves para la vida de las mujeres, se calcula que actualmente en el mundo lo padecen más de un millón de mujeres, la mayoría de ellas no han sido diagnosticadas, ni tienen acceso a un tratamiento que podría curarlas o prolongarles la vida.

En el 2012 se diagnosticaron 528 000 casos nuevos, y 266 000 mujeres murieron de esta enfermedad, casi el 90% de ellas en países de ingresos bajos o medianos. Se prevé que sin atención urgente, las defunciones debidas al cáncer cervicouterino podrían aumentar casi un 25% durante los próximos 10 años (1).

El cáncer cervicouterino se presenta en todo el mundo, pero las tasas de incidencia más altas se encuentran en América Central y del Sur, África Oriental, Asia Meridional y Sudoriental y el Pacífico Occidental. En los tres últimos decenios, las tasas de cáncer cervicouterino han descendido en la mayor parte del mundo desarrollado, en gran medida como resultado de los programas de tamizaje y tratamiento. En cambio, en la mayoría de los países en desarrollo las tasas han aumentado o se han mantenido estacionarias, también existen grandes disparidades en el mundo desarrollado, donde las mujeres rurales y las más pobres corren mayor riesgo de cáncer cervicouterino invasor. La mayoría de las mujeres que mueren de cáncer cervicouterino, en particular en países en desarrollo, se encontraban en el apogeo de la vida. Hay datos científicos irrefutables de que refieren que el cáncer cervicouterino es una de las formas más prevenibles y tratables de cáncer si se detecta precozmente y se atiende eficazmente (1).

La sociedad americana de colposcopia y patología cervical (ASCCP) recomienda iniciar el screening en las mujeres de 21 años de edad. El test de Papanicolaou cada tres años para las mujeres de 21 a 29 años, y preferiblemente realizar co-test de Papanicolaou y de HPV conjuntamente cada 5 años en mujeres mayores de 30 años (2).

Nicaragua tiene la tasa general de mortalidad por cáncer Cervicouterino más alta de todos los países centroamericanos, producto de una compleja epidemiología del subdesarrollo, siendo la primera causa de morbimortalidad en la mujer nicaragüense. De todos los países de América Central y del Sur y del Caribe, Haití es el único que presenta una tasa normalizada según la edad, superior a la de Nicaragua, llegando a casi 60 casos por 100,000 mujeres al año (3).

Estudios llevados a cabo por el Centro Nacional de Radioterapia en Managua estiman que el cáncer cervicouterino se sitúa en segundo lugar como causa de muerte dentro del total de casos de cáncer registrados en nuestro país por un período de 4 años (2008 - 2012), reportándose un total de 1,710 casos de cáncer cervicouterino, de los cuales el grupo etáreo más afectado de las mujeres es entre 41 a 50 años.

El 40.2% de estos casos corresponde o se encuentra en el estadio clínico II y el 34.6% en el estadio clínico III. En cuanto al tipo histopatológico, el cáncer epidermoide se presenta en mayor porcentaje que cualquier otro tipo histológico (92%). (3).

En Nicaragua, el Programa Nacional de Detección Oportuna (DOC), no ha tenido el impacto esperado, debido a la baja cobertura asociada y a la ausencia de mecanismos que permitan el control de calidad y seguimiento de los casos de la población, que asciende a 5.483,447; además, el 40% de esta población vive en regiones rurales aumentando hasta el 60% en algunos departamentos (3).

Las lesiones intraepiteliales conforman un conjunto de anormalidades consideradas como precursoras del cáncer cervicouterino, el reconocimiento de dichas lesiones data desde 1886, cuando John Williams refirió los cambios observados en el epitelio adyacente a los carcinomas escamosos invasores del cérvix, mismo que fue descrito en 1990 por Cullen . En 1925 George Papanicolaou diseñó el primer sistema para la notificación de resultados de la prueba de citología cervical, posteriormente en 1958 Reagan uso el término displasia para nombrar todo el conjunto de anomalías citológicas. A finales de 1967 Richard introdujo el término Neoplasia Intraepitelial cervical, basado en el concepto de que las lesiones precursoras del carcinoma escamoso representa diferentes fases de la misma enfermedad.

En 1988 con el fin de unificar la terminología se estableció el sistema de Bethesda en el que se originó el concepto de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado (4).

Los exámenes de citología convencional (CC) han reducido con éxito el cáncer de cuello uterino, pero pruebas más recientes como la citología de base líquida (CBL) y la prueba del papiloma virus humano han mejorado en gran manera la detección del Cáncer cervicouterino (5).

La citología de base líquida (CBL) se introdujo a mediados de los años noventa como una técnica alternativa para procesar muestras cervicales. Desde entonces, muchos países del mundo occidental han cambiado del método de citología convencional (CC) a citología de base líquida (CBL), aunque en contraste con los

resultados de varios estudios que comparan los beneficios de CBL con CC, se propone que la CBL tiene muchos más beneficios sobre el CC, como el menor número de frotis insatisfactorios, la transferencia más representativa de células del dispositivo de recolección, el material celular uniformemente distribuido, la elección del uso de material celular residual para pruebas de papilomavirus humano (HPV), la reducción del tiempo de detección y posiblemente la mayor tasa de detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LEIAG).

Se ha demostrado que las muestras preparadas a partir de material residual de CBL mejoran el diagnóstico en el 14,3% de los casos, varios estudios han demostrado una mayor sensibilidad de la CBL sobre CC, mientras que otros estudios muestran una sensibilidad y especificidad disminuida o igual, también se ha demostrado una mayor detección de anomalías glandulares en preparaciones de CBL (5).

## **MARCO TEORICO.**

El fin de la citología cervicovaginal es la detección temprana de cáncer o de lesiones precancerosas, como producto agregado se pueden identificar microorganismos, bacterias, hongos, parásitos, pero ese no es el fin principal de la citología (6).

Actualmente hay tres tipos diferentes de pruebas de detección del cáncer del cuello uterino:

- Citología convencional (prueba de Papanicolaou) y citología de base líquida.
- Inspección visual tras la aplicación de ácido acético (IVAA).
- Pruebas de detección de tipos de VPH de alto riesgo.

### **Historia del Origen de la citología Cervico vaginal.**

La citología cervico vaginal convencional con la tinción de Papanicolaou se introduce en 1943, esta presentaba una tasa alta de falsos negativos, que va de 0-90%. En los carcinomas escamosos la tasa de falsos negativos va de 20-30%; y en las lesiones de alto grado es de un 20%. Aún en los mejores laboratorios la tasa de falsos negativos va de 5-6%. Esto quiere decir que la citología convencional no es una prueba 100% sensible ni específica, pero a pesar de todo ha sido la mejor prueba de diagnóstico para detección del cáncer hasta hace unos años (6).

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

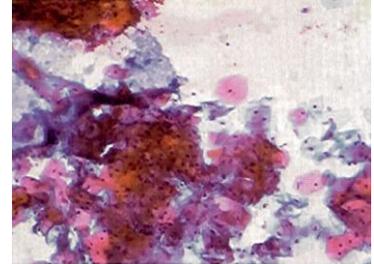
- 1950 a 1980: hubo una reducción importante en la mortalidad producto del cáncer de cérvix, ya que comenzó a detectarse en estadios más tempranos.
- 1980 ha la actualidad: comienzan a aparecer artículos sobre la falla del Papanicolaou en la detección de cáncer, el Congreso de los EEUU reunió a patólogos, ginecólogos, citopatólogos y salubristas para resolver el problema y así fue como nació en 1988 el sistema Bethesda que estandarizó todos los criterios diagnósticos a nivel mundial; y se incluyó una nueva prueba de citología que fue la citología de base líquida. (7)

Muchos consideran que la evolución de la calidad de la muestra es el indicador más importante para el sistema BETHESDA, las versiones anteriores de este sistema consideraban tres categorías de calidad: satisfactoria, insatisfactoria y una categoría intermedia denominada inicialmente menos que optima, reemplazada en 1991 por satisfactoria pero limitada por algunas condiciones.

El sistema de Bethesda 2001 elimina esta categoría intermedia en parte porque genera confusión entre los médicos tratantes en cuanto al seguimiento adecuado frente a dichos hallazgos y también por la variabilidad de los informes de los laboratorios en cuanto a lo que se considera una muestra satisfactoria pero limitada. A fin de brindar una apreciación más clara de la calidad de las muestras, en la actualidad se las califica de satisfactorias o insatisfactorias (7).

#### **Preparado convencional (con tinción de Papanicolaou).**

Se toma una muestra de endocérnix, exocérnix y se extiende en una lámina, se fija con alcohol o citospray. Los extendidos convencionales de buena calidad contienen un mínimo aproximado de 8000 y 12000 células epiteliales escamosas bien conservadas que se observan con claridad (7).



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 (7).

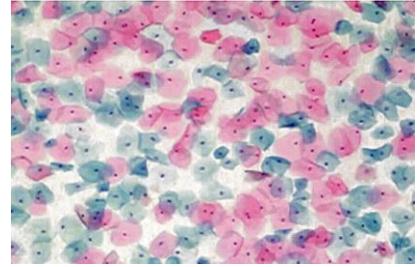
No obstante cabe incluir a las células metaplásicas en el cálculo de la celularidad de las células escamosas. Es importante considerar que este cálculo de la celularidad no es un criterio rígido (7).

La toma de la citología por el método convencional: en general la muestra exocervical por lo accesible del epitelio escamoso no ha presentado mayor dificultad, en cambio la muestra endocervical debe tener un método sencillo y práctico que proporcione células endocervicales en calidad y cantidad adecuadas. El 90% de las lesiones precancerosas de cérvix tiene lugar en la Zona de Transformación (ZT). El epitelio columnar, endocervical representa el límite superior de la zona de transformación, por consiguiente es ampliamente aceptado que la presencia de células endocervicales en el extendido es el parámetro más importante que indica que la muestra es representativa de la zona de transformación.

El propósito es utilizar un instrumento que sea el ideal para la muestra endocervical disminuyendo de esta manera el porcentaje de falsos negativos altos en algunos centros. Es así como la espátula de ayre y el cepillo endocervical son los considerados ideales. Actualmente se utiliza la espátula de ayre modificada en donde la misma se utiliza de ambos lados para la recolección del exo y endocérnix (3).

### **Preparado en citología líquida.**

La muestra se toma de la misma manera que la CC, pero con un citocepillo el cual una vez tomada la muestra se introduce el extremo del cepillo dentro de un vial, que contiene un líquido de fijación y preservante (8).



Las técnicas con base líquida se han creado para mejorar la preparación del frotis de la citología convencional y permitir un diagnóstico más preciso, estas nuevas técnicas mejoran la sensibilidad y especificidad para la detección temprana de las lesiones precanceroso del cérvix. (7).

El sistema de citología en base líquida que en EEUU, se encuentra registrado bajo el nombre de SurePath de la compañía Tripath Imaging, Inc. Burlington, NC, el cual ha sido registrado en Latinoamérica bajo el nombre de Monocapa. Este sistema incluye procesos para citología exfoliativa cervical (Ginecológico) y para otros líquidos corporales (no-Ginecológico). En Estados Unidos ambos sistemas de muestras permiten la conservación a largo plazo de células diagnósticas y el hacer otras pruebas si se observan células anormales en el material original. En estudios realizados se encontró que el sistema de Thin prep fue 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. (7)

En la actualidad la mayoría de los estudios describen que el uso de SurePath resulta en un incremento de las tasas de extendidos clasificados como atípicos y que incrementa la tasa de detección en un 14% de las lesiones de alto y bajo grado. Mientras que la implementación del ThinPrep no resulto en mayores alteraciones en cuanto a la clasificación citológica de los extendidos convencionales y no afecto las tasas de detección de las lesiones cervicales (8).

Se considera que la citología líquida (CBL), 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 20,000 células tienen en realidad celularidad escamosa baja a intermedia. En estos casos la celularidad total se calcula contando las células intermedias. 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 (7).

### **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 (8).

En el sistema automatizado SurePath los viales conteniendo la muestra se colocan en la máquina 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 una gradilla 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 (9).

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 máquina realiza 2 enjuagues con agua buferada en cada lámina, luego coloca 1cc de hematoxilina en cada lámina y se mantiene por 2 minutos, se enjuaga nuevamente en tres momentos con alcohol Blend Rinse y posteriormente se aplica a cada lámina 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

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 diagnóstico por el equipo de citotecnólogos y patólogos (9).

### **ThinPrep:**

En este método el espécimen cervical es recolectado usando un cepillo el cual es enjuagado en un vial con metanol con el objetivo de preservar la célula. La célula se libera al empujar el cepillo hacia el fondo del vial, lo cual obliga a las partículas a separarse del mismo y luego se agita el líquido con el objetivo que se mezclen con el metanol. Luego el cepillo se descarta. En el laboratorio las células se aíslan del líquido por una filtración al vacío de donde son transferidos a la lámina usando una presión por adherencia (8).

### **Método de diagnóstico de la Citología Cervicovaginal:**

Desde Papanicolaou hasta nuestros días la nomenclatura citológica es un tema básico que ha preocupado a los cito patólogos y a los diferentes profesionales que practican o se benefician de métodos citológicos.

Un definitivo avance ha supuesto las tres reuniones de expertos y representantes de sociedades internacionales y nacionales en el Instituto nacional de cáncer de Bethesda, en 1989, 1991, 2001, coordinadas por Diane Solomon (7). La sociedad española de Citología (ESC) extendió en 1990 el primer informe de Bethesda a la cito patología de endometrio, mama y vulva, la segunda edición del Atlas del Sistema de Bethesda (abril – mayo 2001) con participación de 400 expertos, representante de 44 organizaciones internacionales (7).

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 (7).

### **En él se contemplan varios aspectos:**

**Tipo de muestra:** se indica si es un extendido convencional o citología líquida.

**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 escamosa.

**Clasificación general:** (es lo que se reporta en el informe):

**Negativo para lesión Intraepitelial o malignidad:** si la muestra es negativa para lesión premaligna o malignas; sin embargo, engloba las categorías infecciosas (microorganismos), inflamatoria y atrofia.

**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.

**Microorganismos:** desde parásitos como Tricomonas vaginales hasta virus; pero esto es producto agregado.

**Otros hallazgos no neoplásicos:** (informe opcional):

- **Cambios celulares reactivos asociados a:**
  - Inflamación (incluso reparación típica)
  - Radiación
  - Dispositivo intrauterino (DIU)
  - Células glandulares poshisterctomía
  - Atrofia

**Otros hallazgos:**

- Células endometriales (en una mujer mayor o igual 40 años)
- Especificar si el resultado es “negativo para lesión escamosa Intraepitelial”

**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 acetoblanco y tomarle una muestra.
  - Lesión Intraepitelial escamosa de bajo grado (LEIBG) (incluye HPV/ Displasia leve / NIC I)

- Lesión Intraepitelial escamosa de alto grado: que va desde displasia moderada a carcinoma in situ (LEIAG) (incluye displasia moderada y severa; NIC 2 y NIC 3)
- Carcinoma escamoso.
- **Glandulares.**
  - **Atípicas:**
    - Células endocervicales (sin especificar (NOS) o especificar sin comentarios).
    - Células endometriales (sin especificar (NOS) o especificar en comentarios).
    - Células glandulares (sin especificar (NOS) o especificar en comentarios).
  - **Atípicas:**
    - Células endocervicales, sugestivas de neoplasia
    - Células glandulares, sugestivas de neoplasia
    - Adenocarcinoma endocervical in situ
    - Adenocarcinoma
    - Endocervical
    - Endometrial
    - Extrauterino
    - Sin especificar (NOS)

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. 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 (7).

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

Las lesiones se han clasificado de la siguiente manera:

Lesión Intraepitelial escamosa de alto grado: que va desde displasia moderada a carcinoma in situ (LEIAG).

## **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 (4).

**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 (4)

**Conización Con Asa Térmica:** Es un método quirúrgico ambulatorio en el que se realiza la conización cervical utilizando un equipo de electro cirugía, utilizando un electrodo de alambre fino por el que circula una corriente alterna de alta frecuencia y de bajo voltaje (4).

**Histerectomía:** Intervención quirúrgica que consiste en extirpar parcial o totalmente el útero, puede ser realizado por vía vaginal o abdominal (4).

## **CATEGORÍAS HISTOPATOLÓGICAS.**

Desde el punto de vista histopatológico las lesiones pre malignas y malignas se categorizan en: Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo (LEIBG), 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 para basal 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 (10).

### **Lesión escamosa de alto grado:**

Es una lesión escamosa intra epitelial 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. Presenta una proliferación de células escamosas con anormalidades 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 (10)

### **Sinónimos:**

- Neoplasia cervical Intraepitelial grado 2 (CIN 2)
- Neoplasia cervical Intraepitelial grado 3 (CIN 3)
- Displasia escamosa Moderada.
- Displasia escamosa Severa.
- Carcinoma escamoso In Situ (CIS). (10)

### **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%).

Los tipos de virus del papiloma humano (VPH) 16 y 18 demuestran la fuerte potencia carcinogénica, siendo el HPV 16 el principal agente causal del carcinoma de células escamosas y el HPV18 contribuye aproximadamente en igual proporción al adenocarcinoma (10).

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 HSIL (CIN 3) y progresión a la invasión La actividad sexual, especialmente el número de parejas sexuales, es un factor de riesgo fuerte 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 hombre con muchos contactos sexuales. (10)

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 identificado. 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 un estroma blando, desmoplasia y / o aumento de eosinofilia citoplasmática de células epiteliales. Cuando la invasión no se puede excluir en la biopsia porque el 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 pronóstica 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 (10).

La neoplasia intraepitelial es una lesión superficial el objetivo de la biopsia es remover un fragmento de tejido superficial con inclusión del epitelio y cierta cantidad del estroma subyacente. Se han establecido como Indicadores intermedios del Plan Nacional de Salud el aumento de la Cobertura de Citologías Cervicales, las que en el año 2003 fueron de 9.3% de las MEF, se plantea que ésta aumente a 11.5% de las MEF en el 2005, en el 2010 se espera que aumente a 17.3 y para el año 2015 se pretende que sea 23.8% de las MEF (11)

Para mejorar el programa de detección precoz del cáncer cervico uterino el MINSA estableció normas bajo las cuales se establecen pasos a seguir con cada paciente según la categoría diagnóstica (11).

## **II. 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 reglas, lineamientos, actividades, intervenciones y procedimientos, para la toma de citología cervico uterina, atención de lesiones pre-invasoras del cuello uterino y tratamiento del cáncer cervico uterino (11).

## **Detección oportuna del cáncer cérvico uterino.**

El Cáncer Cervico Uterino es el resultado final de una serie de alteraciones progresivas en las células epiteliales, y ocurre más a menudo en la Unión Escamo-Cilíndrica y Zona de Transformación del cuello uterino.

## **Citología cervical o Papanicolaou.**

Es el método de elección y la forma sencilla para la detección oportuna del Cáncer cervico Uterino. Es un examen simple, barato e inocuo.

### **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 48 hrs antes.
- Abstenerse de relaciones sexuales 48 hrs antes.

### **C. Consideraciones Especiales**

Dada la dificultad de acceso de algunas mujeres al programa de toma de citología, o su escasa motivación, las contraindicaciones para tomar la citología se deben minimizar y aprovechar el momento en que acude la usuaria para realizar el examen.

## **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.

**El tamizaje podría ser discontinuado a discreción del médico y la usuaria si cumplen los siguientes requisitos:**

- Mujeres con 5 o más frotis negativos previos sometidas a HTA por enfermedad benigna.
- En mujeres mayores de 65 años que previamente han sido tamizadas y con al menos 3 citologías negativas en los últimos 10 años.

**D. Frecuencia de la Prueba:**

La toma de la citología cervico 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.

En las instituciones del Sector Público la citología deberá practicarse gratuitamente, sin exclusión de ninguna usuaria que lo solicite por razones económicas o de edad, pudiéndose brindar el servicio a quien lo solicite con mayor periodicidad. Siempre debe evaluarse cada usuaria de forma individual.

**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 pre invasora 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).

Previa evacuación de vejiga, colocar a la usuaria en posición ginecológica.

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.

#### **Recordar:**

No realizar tacto vaginal antes de la toma de la muestra.

Usar especulo sin lubricante, si es necesario utilizar agua o solución salina, tratando de utilizar el tamaño Del especulo acorde a las características de la usuaria.

Limpiar el exceso de flujo con torunda de algodón o gasa impregnada con un poco de solución salina, suave y sin presionar, ni tocar el área del orificio endocervical.

Si al momento de tomar la citología se observa lesión cervical tumoral visible o Sintomatología de sangrados ínter menstruales (metrorragias), post-coito o post-menopaúsico, es preciso remitir la usuaria inmediatamente al ginecólogo/a sin esperar el resultado de la citología.

#### **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.

#### **E. 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. En caso de que la usuaria no llegue a su resultado, realizar visita a domicilio priorizando los casos positivos.

#### **F. Interpretación de los resultados de la Citología Cervical:**

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 Lesión Intraepitelial Y Células Malignas, la Unidad de Tamizaje le hará entrega del mismo, dando indicaciones sobre el siguiente control de acuerdo con los parámetros establecidos. En esta cita en la que se entrega el reporte de la citología, deberá brindarse consejería. Es de suma importancia motivar a las usuarias para que cumplan con regularidad sus citas dentro del esquema 1-1-1-3. Cuando el material es insuficiente o inadecuado para el diagnóstico y se reporta la citología como Insatisfactoria O Inadecuada deberá repetirse la muestra.

Si la citología reporta Negativo Para Lesión Intraepitelial Y Células 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:

- ASC-H
- ASC-US Persistentes
- LIE de Bajo Grado
- LIE de Alto Grado
- Carcinoma de Células Escamosas
- AGC
- Inflamación Severa Persistente
- Sospecha Clínica de Malignidad aun cuando la citología sea negativa. (11)

### **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.

Este procedimiento debe ser realizado en las unidades de salud que deben de contar con un ginecólogo/a debidamente entrenado y certificado como colposcopista por una institución autorizada, para que además de realizar la biopsia dirigida tenga la suficiente autonomía para orientar el tratamiento adecuado, de ser posible realizarlo él mismo o remitir a un nivel superior de complejidad.

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 de las áreas 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, cuando retirarlo, que puede realizar sus necesidades fisiológicas de manera normal y no tener relaciones sexuales por 1 a 2 días o mientras presente manchando.

### **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:

Negativa para neoplasia.

LIE de bajo grado: NIC I y/o VPH.

LIE de alto grado: NIC II, NIC III, In Situ.

Neoplasia micro invasora: escamocelular o adenocarcinoma.

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.

G. Indicaciones de conización diagnóstica:

Usuaris con LIE alto grado y/o:

- Micro invasión en la biopsia.
  - Colposcopia insatisfactoria.
  - Adenocarcinoma In Situ.
  - Discrepancia entre la citología, colposcopia y la biopsia guiada.
  - Legrado Endocervical (+).
- De acuerdo con la edad, paridad, estado de compromiso del vértice o del legrado del endocérnix residual, se dejará como tratamiento definitivo o se procederá a realizar la histerectomía abdominal total o ampliada.
- Posterior a la colposcopia se citará a la usuaria al mes para informarle de una forma amplia y adecuada, asegurando la comprensión de los resultados de las biopsias y alternativas de tratamiento, solucionando las dudas que surjan acerca de su enfermedad y tratamiento.
- De acuerdo con la edad, paridad, estado de compromiso del vértice o del legrado del endocérnix residual, se dejará como tratamiento definitivo o se procederá a realizar la histerectomía abdominal total o ampliada.
  - Posterior a la colposcopia se citará a la usuaria al mes para informarle de una forma amplia y adecuada, asegurando la comprensión de los resultados de las biopsias y alternativas de tratamiento, solucionando las dudas que surjan acerca de su enfermedad y tratamiento.

### **Sistema de estadificación (FIGO 1994)**

Carcinoma Pre invasor

**Estadio 0:** Carcinoma in situ.

Carcinoma invasor.

**Estadio I:** Carcinoma estrictamente confinado al cuello uterino.

Estadio I.a: Carcinoma preclínico de cuello uterino, su Diagnóstico es sólo por microscopio.

**Todas las lesiones observables o mayores deben considerarse estadio Ib.**

I a. 1: La invasión medida  $\leq 3$  mm en profundidad y  $\leq$  de 7 mm extensión.

I a. 2: Extensión de la invasión estromal de 3-5 mm de profundidad, y con extensión horizontal  $\leq 7$  mm.

Estadio I.b: Lesión de mayor dimensión que el estadio Ia1, ya sea que se observe clínicamente o no.

I b. 1: Lesiones clínicas no mayor de 4 cm.

I b. 2: Lesiones clínicas mayores de 4 cm.

**Estadio II:** El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino pero no a pared pélvica, afecta tercio superior de vagina.

II a: No hay afección obvia parametrial, afecta tercio superior de vagina.

II b: Afección parametrial obvia sin llegar a pared pélvica.

**Estadio III:** El carcinoma se extiende hasta la pared pélvica, o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina, o los casos con hidronefrosis o exclusión renal.

III a: Tumor afecta tercio inferior de vagina, no se extiende a la pared pélvica.

III b: Extensión de parametrios hasta la pared pélvica o hidronefrosis o riñón no funcionante (excluido).

**Estadio IV:** El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o clínicamente involucra la mucosa de vejiga o recto.

IV a: Diseminación a órganos adyacente en la pelvis, vejiga y/o recto.

IV b: Diseminación a órganos a distancia.

### **Cáncer cérvico uterino etapa:**

I a. 1: El diagnóstico debe ser realizado a través de un cono biopsia con márgenes libres y en el que no se observe invasión de los vasos sanguíneos ni linfáticos.

1) Histerectomía total ampliada tipo I: La ooforectomía es opcional y debe posponerse para usuarias jóvenes.

2) Conización: La conización sola puede ser apropiada en usuarias que desean preservar su fertilidad.

3) Radiación intracavitaria sola (Braquiterapia): La radiación deberá reservarse para usuarias que no son candidatas quirúrgicas.

I a. 2:

1) Quirúrgico: Se recomienda la histerectomía radical tipo II con disección de ganglios linfáticos pélvicos debido al riesgo conocido de hasta un 10% de metástasis

de los ganglios linfáticos. Sin embargo, un estudio sugiere que la tasa de complicación de los ganglios linfáticos en este grupo de usuarias podría ser mucho menor y cuestiona si la terapia conservadora podría ser adecuada en usuarias en los que se presume que no tienen enfermedad residual después de la conización. La histerectomía radical con disección ganglionar puede también ser considerada para usuarias en las que la profundidad de la invasión del tumor sea incierta debido a un tumor invasor en los márgenes del cono.

2) Radiación intracavitaria sola (Braquiterapia): La radiación deberá reservarse para usuarias que no son candidatas quirúrgicas.

### **Cáncer cérvico uterino en etapa Ib1 y II a**

1) Histerectomía radical y linfadenectomía bilateral pélvica. En usuarias pre menopáusica realizar ooforopexia. Mujeres entre 40 y 45 años se dejan ovarios sin ascenderlo y en mayores de 45 años se aconseja practicar ooforectomía bilateral.

2) Radioterapia Radical: Teleterapia (Radioterapia Externa) combinada con Braquiterapia (Radiación intracavitaria).

3) Irradiación pélvica total postoperatoria más quimioterapia después de una histerectomía radical y una linfadenectomía bilateral pélvica se debe tomar en cuenta en aquellas usuarias con ganglios pélvicos positivos, compromiso mayor del 50% del estroma cervical, márgenes quirúrgicos positivo y enfermedad parametrial extensa o residual.

4) Radioterapia más quimioterapia con cisplatino o cisplatino /FU-5 para usuarias seleccionadas por un comité multidisciplinario.

### **Opciones de tratamiento estándar:**

1) Radioterapia Radical: Teleterapia (Radioterapia Externa) combinada con Braquiterapia.

2) Radioterapia más quimioterapia con cisplatino o cisplatino /FU-5 para usuarias seleccionadas por un comité multidisciplinario.

### **7.4. C. 5. Cáncer cérvico uterino en etapa IV b.**

No existe tratamiento estándar para usuarias con cáncer cérvico uterino en etapa IVb que proporcione paliación substancial, se deberá tomar en cuenta su estado general y sitios afectados.

**Opciones de tratamiento:**

1) Radioterapia Paliativa: La irradiación puede emplearse para paliar la enfermedad central o metástasis distantes. 2) Quimioterapia: Para usuarias seleccionadas por un comité multidisciplinario.

**7.4. C. 6. Cáncer cérvico uterino recurrente**

En algunos casos, ocurre que posterior al tratamiento inicial, se logra un periodo libre de enfermedad y luego reaparecen los síntomas o datos que reflejan nuevamente actividad tumoral, esto es lo que conocemos como Recurrencia. Persistencia se considera cuando no se logra el control de la enfermedad inicial o cuando estos síntomas aparecen antes del año de terminado el tratamiento inicial.

No hay tratamiento estándar para el cáncer cervicouterino recurrente que se ha extendido más allá de los límites de un campo radioterapéutico o quirúrgico. Todas las usuarias preferiblemente deben ser evaluadas por un comité multidisciplinario que permita elegir la mejor alternativa para ella.

En general se debe tener en cuenta:

- Localización de la recurrencia: Central, periférica o a distancia.
- Edad y estado general de la usuaria.
- Tratamiento previo tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial.

## **ANTECEDENTES.**

Debido a la reciente utilización de la citología de base líquida en nuestro país (SurePath) y únicamente en nuestro centro hospitalario no se cuenta con estudios previos sobre este tema de investigación en Nicaragua. Sin embargo existen estudios similares en otros países como en Turquía, Holanda, EEUU, Suecia, India, Brasil basados en la citología de base líquida en los que se demostró un aumento en el número de casos de detección de lesiones pre neoplásicas y neoplásicas aplicando esta nueva prueba diagnóstica.

- En el departamento de patología de los Países Bajos, octubre 2015, se realizó un estudio comparativo entre los dos métodos de citología líquida en SurePath y el Thinprep, donde concluyeron que el impacto de reemplazar CC por LBC como método de prueba primario depende del tipo de prueba de LBC utilizada. Solo el uso de SurePath se asoció con una mayor CIN II Detección, aunque simultáneamente aumentó la Detección de CIN I (2).
- 
- En el instituto médico de educación e investigación de Chandigarh, India en febrero 2015. Se realizó un estudio en el que se pretendía determinar la exactitud de las citología líquida versus la citología convencional utilizando pruebas de validación y se encontró que la técnica de citología de base líquida disminuye de forma significativa el porcentaje de muestras insatisfactorias, esta técnica ofrece mejor claridad, uniformidad en la extensión y un mejor manejo de las muestras hemorrágicas e inflamatorias y mantiene una sensibilidad y especificidad equivalente a la citología convencional (6).
- En el laboratorio de la universidad federal de Pernambuco, PE, Brasil, en julio del 2015. Se realizó un estudio comparativo entre las muestras de citología convencional y muestras de citología de base líquida, en el que se concluye que el uso del método de citología líquida reduce la cantidad de resultados insatisfactorio de un 4.38% a 1.71%, y el número de cambios diagnosticado se incrementó de 2.47% a 3.04%, el estudio confirmó que adoptar el método de citología líquida para diagnóstico de citología cervicales fue un avance ante el método de citología convencional, ya que con el método convencional se pueden producir pérdidas provocadas por el remuestreo de citologías inadecuadas, con el método de base líquida se elimina el obstáculo del remuestreo de las pacientes y mejora la calidad del sistema de salud pública del estado (8).

- En el hospital del condado de Galati de Rumania, diciembre 2014, se realizó un estudio en el que se utilizó ambas pruebas citológicas en la misma paciente, encontrando una concordancia diagnóstica del 75% y una discordancia del 25%, sobre todo en los casos de atipia escamosa glandular y en las lesiones de alto grado (11).
- En un estudio comparativo entre la citología cervical de tipo convencional y la citología cervical de base líquida en diciembre 2014, realizado en el servicio de ginecología del hospital Diyarbakir, Turquía. Concluyo que los resultados obtenidos en el estudio a pesar que los índices de anomalías de las células epiteliales son similares en ambas pruebas, las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado se observan con mayor frecuencia en la citología de base líquida. En esta técnica el número de muestras insuficientes para su análisis es mucho menor en comparación con la citología convencional, lo cual constituye una ventaja (12).
- En el servicio de Ginecología y Patología de la universidad de medicina de Turquía, se realizó un estudio donde se evaluó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de la citología cervicouterina y la colposcopia en pacientes con lesiones pre malignas y malignas del cérvix, reporto una significancia satisfactoria entre las citologías anormales y la histopatología de las colposcopías (13).
- En el Hospital de Oncología del Centro Nacional de México, en el año 2014, se realizó un estudio sobre la detección primaria del Cáncer cervicouterino, donde se evaluó la prueba del Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo, considerándola como una prueba eficaz y segura por su excelente sensibilidad, VPN y reproducibilidad óptima, principalmente cuando se combina con la citología de base líquida o biomarcadores con carga viral, con mayor sensibilidad y especificidad, reduciendo los falsos positivos para la detección de la neoplasia Intraepitelial cervical grado 2 o para lesiones mayores, con excelentes beneficios clínicos para la detección del cáncer cervicouterino y otras enfermedades relacionadas con la infección del VPH (14)

- En un estudio realizado en la Universidad de Medicina de Rumania, se evaluó la correlación entre los resultados obtenidos en las pruebas de citología cervicouterina tanto la CC y la CBL, los resultados obtenidos por la aplicación de ambos métodos en las mismas pacientes, fueron: el 78 del total de 104 (75%) casos analizados, los diagnósticos establecidos por los frotis convencionales han sido idénticos a los obtenidos en la CBL, en las LEIBG. Los diagnósticos han sido diferentes en 26 (25%) de los casos, por los errores inherentes en los diagnósticos en LEIAG por la CC que fueron corregido por CBL (15).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con el reciente uso de uso de la citología cervical de base líquida en Nicaragua y propiamente en nuestro Hospital Militar, tomando en cuenta que es un método con un alto costo comparado con la citología convencional y que para su proceso es necesario la utilización de equipo automatizado altamente costoso, es necesario determinar la sensibilidad de esta prueba y la efectividad diagnóstica que tiene este método correlacionando el resultado diagnóstico de la citología líquida con el diagnóstico histopatológico de las biopsias obtenidas de las misma pacientes, tomando como base el Gold estándar el diagnóstico histológico. Por tal razón se llega al siguiente planteamiento de problema y surge la pregunta:

¿Cuál es la eficacia de la citología líquida en la detección precoz de las lesiones preneoplásicas del cérvix de las pacientes a quienes se les efectuó el estudio histológico correspondiente (biopsia), en el servicio de ginecología del HMADB en el periodo comprendido entre los meses de abril a septiembre del año 2016?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Si bien es cierto las normativas nacionales establecen como prueba de elección para tamizaje de lesiones intraepiteliales y cáncer cervicouterino la citología cervical convencional, no existe un estudio que determine el grado de relación que guarda la prueba de citología líquida con las biopsias de cérvix, ni con el diagnóstico definitivo histopatológico, lo cual influye en el saber si se está realizando o no un diagnóstico temprano y adecuado de las patologías cervicales para su debido manejo.

Por cual nos proponemos realizar este estudio de correlación entre la citología cervical de base líquida y la histopatología de la biopsias de cérvix de pacientes con lesiones cervicales atendidas en el Hospital Militar escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” (HMEADB) en el periodo comprendido del estudio.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la correlación citohistológica de la citología de base líquida con los resultados de biopsias existentes en pacientes con lesiones de cérvix y establecer la eficacia de esta prueba en el diagnóstico de estas lesiones.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1- Determinar las características sociodemográficas de las pacientes incluidas en el estudio.
- 2- Mencionar los diagnósticos encontrados en la citología líquida de acuerdo a la clasificación del Sistema de Bethesda.
- 3- Mencionar los diagnósticos encontrados en las diferentes tipos de biopsias de cérvix, de las pacientes a estudio según la clasificación de lesiones preneoplásicas de cérvix de la OMS.
- 4- Valorar el tiempo transcurrido desde la toma de la citología hasta el tiempo de toma de la biopsia de cérvix de las pacientes incluidas en el estudio.
- 5- Evaluar la eficacia de la prueba de citología de base líquida tomando como patrón de oro los resultados de las biopsias quirúrgicas a través del cálculo sensibilidad, especificidad y el Índice de Kappa especificada.

## **MATERIAL Y METODOS (DISEÑO METODOLÓGICO)**

**Lugar de estudio:** Hospital Militar escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

**Tipo de estudio:** El presente estudio es de tipo descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, donde se valoró la concordancia Citohistologica de la citología de base liquida con la histología de las biopsias realizadas posteriormente a las mismas pacientes en el periodo comprendido entre 1° de abril a septiembre 2016.

**Universo y muestra:** Todas las pacientes a quienes se les realizo una prueba de citología cervicovaginal de base líquida y con biopsia de cérvix en el período de abril a septiembre del 2016 en el HMEADB.

**Muestreo:** No probabilístico, por conveniencia, aleatoria simple constituida por 92 mujeres a quienes se les realizo una citología cervicovaginal de con base liquida y una biopsia posterior a la citología durante el periodo de Abril a Septiembre 2016. Para la selección de la muestra se revisó cada libro de registro de citología y luego se verifico en nuestro sistema aquellas pacientes a las cuales se les había realizado una biopsia de cérvix ya sea por colposcopia, cono e histerectomía en el servicio de ginecología del HMEADB.

**Área de estudio:** Servicio de Patología HMEADB.

### **Criterios de inclusión:**

- Todas las pacientes a quienes se les efectuó una citología de cérvix con el método de base liquida que posteriormente tengan una biopsia de cérvix de realizada entre abril y septiembre del 2016.

### **Criterio de exclusión:**

- Pacientes cuyo resultado de citología liquida y de biopsia no este registrado en sistema.
- Pacientes que tengan información incompleta en su registro o reporte de citología, biopsia quirúrgica.

- Pacientes cuyos reportes de biopsias tengan un diagnostico como inadecuado: moco sin fragmentos de epitelio.

#### **Técnica de recolección de la información:**

Para obtener la información se recurrió a la base de datos de nuestro registro en el sistema del servicio de Patología, de donde se tomaron los números de todas las biopsias de cérvix, que incluían biopsias por colposcopia, cono e histerectomías realizadas a pacientes en el HMEADB, en el período comprendido entre abril y septiembre 2016. Posteriormente se verificó que cada uno de las biopsias de cérvix obtenidas en el período de tiempo de estudio y que tuvieran un reporte previo de citología cervico vaginales con el método de base líquida. Se verificó el diagnóstico de ambos reportes tanto citológico como histológico que cumplieran específicamente con el criterio de inclusión. Luego se elaboró un instrumento de recolección de datos y una vez obtenida toda la información que se contempla en las variables de interés de acuerdo a los objetivos establecidos, se procede a elaborar la base de datos para el cruce de variables y obtener los resultados del estudio.

#### **Fuente de recolección de la información:**

- Los reportes de biopsias quirúrgicas de cérvix de las pacientes atendida en HMEADB. En el periodo comprendido en el estudio.
- Los reportes de citología cervicovaginal de las pacientes del estudio.
- Los libros de registro entrada de biopsias y de citología cervicovaginal del departamento de patología verificados posteriormente el sistema del servicio de patología de HMEADB.

### Operacionalización de Variables:

Objetivo	Variable	Definición Operacional	Dimensiones	Valores	Codificación.
1.	Edad.	Tiempo de vida de la paciente expresado en años, desde que nace hasta la fecha de ingreso de la citología.	-	# años	-
2	Diagnósticos de citología líquida.	Examinación Muestras de células de endocérnix y exocérnix obtenida por citología cervicovaginal con el método de base líquida.	-	Inadecuado. Negativo para lesión Intraepitelial o malignidad. ASCUS. AS-H. AGUS. LEIBG. LEIAG. Carcinoma Invasor. Adenocarcinoma.	1 2 3 4 5 6 7 8 9
3	Método de Biopsia.	Tipo de procedimiento por el cual se toma la biopsia.	-	Colposcopia. Cono. Histerectomía.	1 2 3
4	Tiempo de toma de biopsia	Tiempo transcurrido entre la toma de la citología y la realización de la biopsia	-	Menos de 3 meses Más de tres meses	1 2

<b>Objetivo</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Valores</b>	<b>Codificación</b>
5	Diagnóstico Histológico.	Examinación de biopsia obtenidas células de endocérvix y exocérvix.	-	Negativo. LEIBG. LEIAG.  Carcinoma Invasor.  Adenocarcinoma.	1 2 3  4  5
6	Correspondencia citohistologica	Correlacionar diagnostico citológico con diagnostico histológico.	-	Ausente. presente	1 2

### **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.

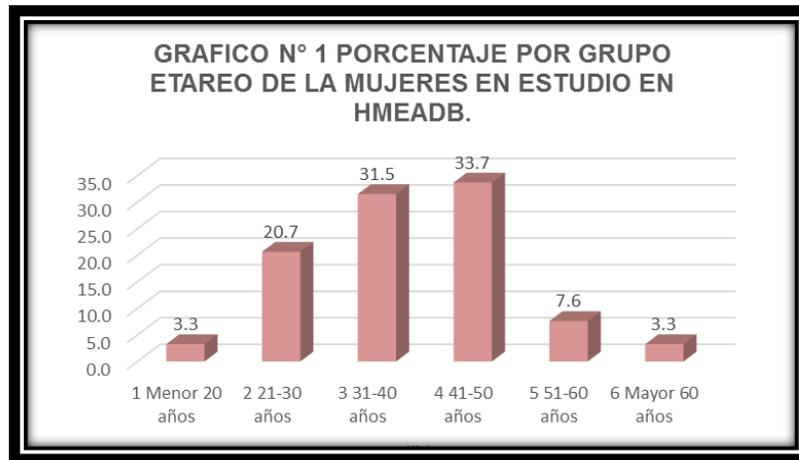
En cuanto a los resultados de la citología cervicovaginal se decidió reagrupar las diferentes categorías diagnósticas para el cálculo de la eficacia estimando la sensibilidad y especificidad de la pruebas, resultando así 2 simulaciones posibles:

En simulación se consideraran como “negativas”, las categorías “Negativa para malignidad” (microorganismos, los cambios celulares reactivos y la atrofia) y por tanto como “positivas” el conjunto de las demás categorías

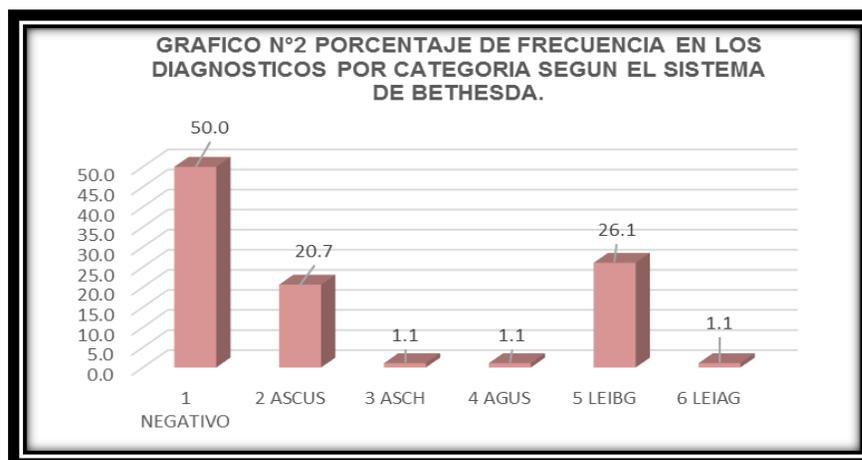
En una segunda simulación se consideraran como “negativas”, las categorías “Negativa para malignidad” (microorganismos, y como los cambios celulares reactivos y la atrofia), las atipias de significado indeterminado (ASC-US y ASC-H) “positivas” dentro de las lesiones de bajo grado y la categoría AGUS como positiva dentro de las lesiones del alto grado.

## **RESULTADOS**

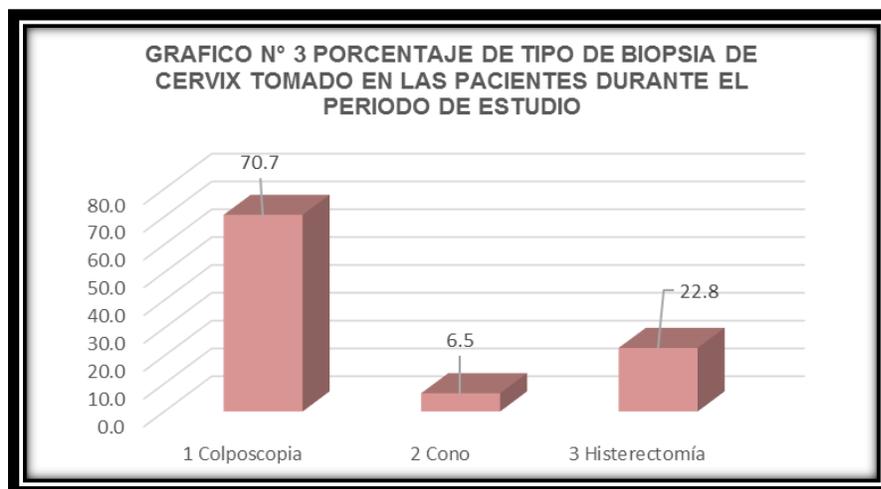
Se realizó el presente estudio en el servicio de Patología del HMEADB. En el periodo correspondiente a 1° de abril al 30 de septiembre del 2016, cuya muestra fue de 92 pacientes de las cuales en cuanto a los datos sociodemográficos se encontró que el rango predominante de edad del total de pacientes incluidas en el estudio fue el de 41 a 50 años, con promedio de 38 años.



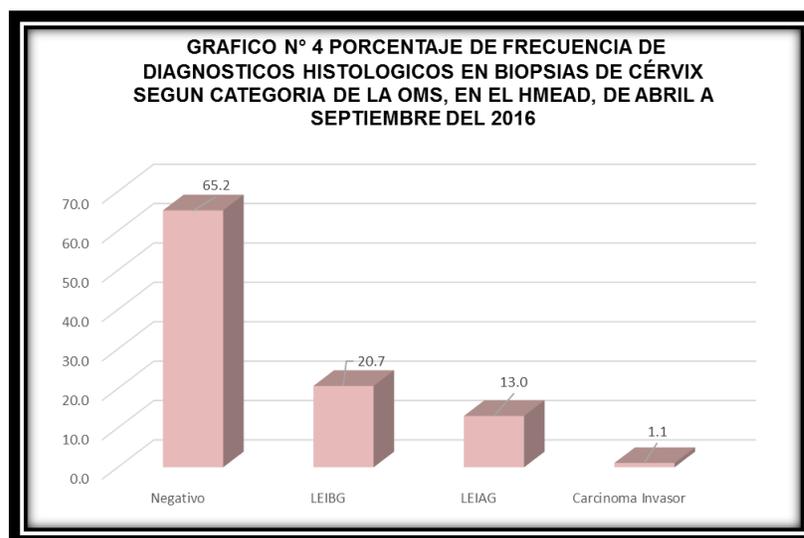
Con respecto a los resultados de los diagnósticos identificados en los reportes de citología cervico vaginal con el método de base líquida bajo la clasificación de las categorías con el sistema de Bethesda, se observó que predominaron los diagnósticos en la categoría de negativa para lesión o malignidad, con un 50%; seguido de la categoría de LEIBG en un 26.1%; luego los ASCUS con un 20.7%, LEIAG 1%, ASC-H y AGUS en un 1%, no se encontró en ningún reporte la categoría de Carcinoma escamoso invasor ni la categoría de adenocarcinoma.



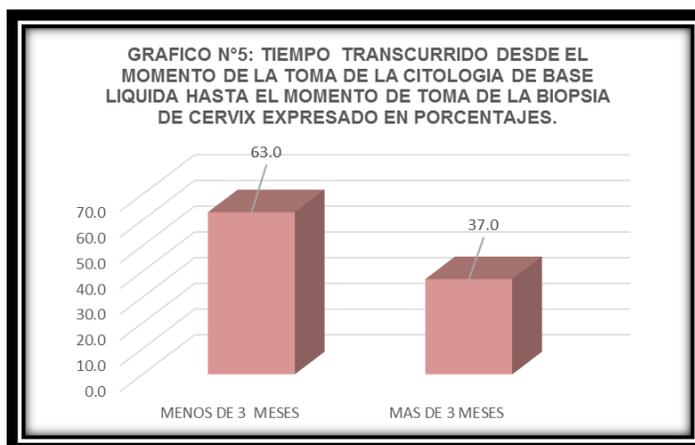
En cuanto al tipo de biopsia más frecuente encontrado en nuestro estudio, las colposcopias fueron las más frecuentes, con un porcentaje de 70.7%, seguido de las histerectomías en un 22.8% y en último lugar las cono con 6.5%.



En cuanto al porcentaje más frecuente de diagnósticos histológicos según la clasificación de la OMS, se encontró que la categoría más frecuente fue de Negativo con un 65.2%, seguido de las LEIBG con 20.7%, LEIAG con 13% y en la categoría de Carcinoma escamoso invasor en 1%.



En cuanto al tiempo transcurrido entre la toma de citología cervico vaginal en base líquida y la toma de la biopsia obtuvimos los siguientes resultados: De las 92 biopsias de cérvix tomadas posterior a la citología se encontró que el 63% de las biopsias fueron tomadas durante los primeros 3 meses posterior a la citología y un 37% de las biopsias fueron tomadas en 3 y 6 meses posterior a la toma de la citología.



En cuanto a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, e índice de Kappa, obtuvimos resultados diferentes tomando en cuenta el tiempo de toma de biopsia y los resultados fueron los siguientes:

- Durante el tiempo **menor a 3** meses de transcurrido entre la toma de la biopsia posterior a la citología de base líquida se encontraron los siguientes resultados:
  - Sensibilidad con un porcentaje de **94.4%**.
  - Especificidad con un porcentaje de **85%**
  - Valor predictivo positivo con un porcentaje de **73.9%**
  - Valor predictivo negativo con un porcentaje de **97.1%**
  - Índice de concordancia de Kappa **0.7**
  
- Durante el tiempo **mayor de 3 meses** transcurrido de toma de la biopsia posterior a la citología de base líquida se encontraron los siguientes resultados:
  - Sensibilidad con un porcentaje de **80%**.
  - Especificidad con un porcentaje de **42.1%**
  - Valor predictivo positivo con un porcentaje de **52.2%**
  - Valor predictivo negativo con un porcentaje de **72.7%**
  - Índice de concordancia de Kappa **0.2**

En general durante todo el periodo de estudio los resultados en total fueron los siguientes:

- **Sensibilidad con un porcentaje de 87.9%.**
- **Especificidad con un porcentaje de 71.2%**
- **Valor predictivo positivo con un porcentaje de 63%**
- **Valor predictivo negativo con un porcentaje de 91.3%**
- **Índice de concordancia de Kappa 0.5**

**TABLA N°1: PORENTAJE DE SENSIBILLIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO E INDICE DE KAPPA CALCULADO EN BASE A LA CORRELACION CITO-HISTOLOGICA Y AL TIEMPO TRANSCURRIDO DE TOMA DE LA BIOPSIA DE CERVIX DESPUES DE LA TOMA DE LA CITOLOGIA DE BASE LIQUIDA.**

<b>TIEMPO / MESES</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>KAPPA</b>
<b>Menos de 3</b>	94.40%	85.00%	73.90%	97.10%	<b>0.7</b>
<b>Mas de 3</b>	80.00%	42.10%	52.20%	72.70%	<b>0.2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>87.90%</b>	<b>71.20%</b>	<b>63.00%</b>	<b>91.30%</b>	<b>0.5</b>

En cuanto al índice de Kappa valorado por cada mes incluido en el estudio, encontramos:

Abril: valor de significancia moderado con 0.4.

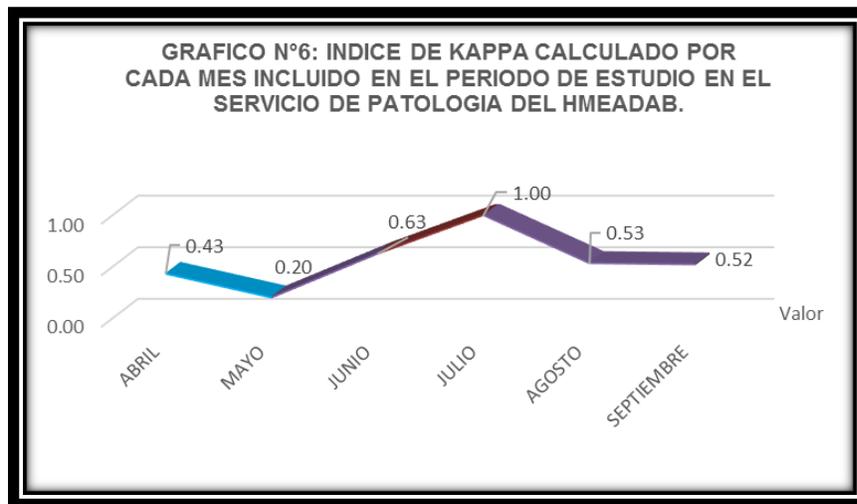
Mayo: valor de insignificancia de 0.2

Junio: valor de insignificancia de 0.6

Julio: valor de insignificancia de 1

Agosto y Septiembre: valor de significancia de 0.5

Obteniendose un índice total al final de todo el período de estudio un valor de significancia de 0.5 con un grado de acuerdo de moderado.



**Tabla N° 2: Márgenes de valoración del grado de acuerdo en función del índice de Kappa.**

Kappa	Grado de acuerdo
Menor de 0	Sin acuerdo
0-0.2	Insignificante
0.2-0.4	Bajo
<b>0.4-0.6</b>	<b>Moderado</b>
0.6-0.8	Bueno
0.8-1	Muy bueno

## **DISCUSIÓN**

La citología cervico vaginal es el único test de screening que ha resultado en la disminución de la incidencia y mortalidad de un tipo de cáncer, que es el cáncer cervico uterino. Sin embargo la interpretación citológica es subjetiva y la interpretación de la CBL en la mayoría de los casos está hecha en la experiencia diagnóstica de la CC, por lo que la prueba del Gold estándar se considera que es la biopsia (15)

En el presente estudio se analizaron 92 muestras de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de las cuales la edad predominante se encontraba entre los 31 a 50 años de edad, representando el 66% de la muestra en estudio. Esta edad es la que en las Normas Nacionales e Internacionales (5), hacen énfasis, en que debe realizarse el tamizaje de prevención del Cáncer cervicouterino lo cual es compatible con el cumplimiento de dichas normas. Además, tenemos que recordar que la población de cobertura mayoritaria del HMEADB son pacientes provenientes del Instituto Nicaragüense de Seguridad Social (INSS), y las mujeres que tiene acceso a la citología cervico vaginal lo hacen a través del uso de su propio seguro o por cobertura de su cónyuge, es decir, que nos estamos refiriendo a una población económicamente activa, del casco urbano de la ciudad de Managua. Según los datos del Centro Nacional de Radioterapia esta población también corresponde a la que sufre más frecuentemente el Carcinoma epidermoide cervicouterino (3).

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: Negativo 50 %, LEIBG 26 % y ASCUS 20%, 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 son siempre las más frecuentes; aunque en algunos otros ocupa un segundo lugar el ASCUS y un tercer lugar las LEIBG (12,13,15).

El procedimiento diagnóstico realizado, en algunos países como Turquía, en el año 2015, refleja que a las pacientes se les realiza colposcopia solamente en los siguientes casos: citologías con resultado de ASCUS y co-test de VPH positivo y LEIBG con test de VPH positivo o negativo (13).

En Nicaragua las Normas dictan que la colposcopia se realice después de 3 resultados citológicos convencionales inflamatorios y todas aquellas con lesiones pre malignas y malignas, mientras que aquellas pacientes con reportes de citología con atipia son referidas a un nivel de mayor resolución donde son evaluadas para una nueva citología cervico vaginal y de acuerdo al resultado evaluación colposcópica.

Esto explicaría el por qué a la mayor parte de las pacientes de nuestro estudio se les realizo colposcopia (70%) y los resultados negativos tanto citológico como

histológicos fueron de un 50% en ambos, por lo que podría ser recomendable tipificar el VPH inicialmente.

Además, pienso que la ventaja de hacer una pronta colposcopia en pacientes con citologías alteradas es que se hace un diagnóstico rápido, se previene la pérdida potencial de la paciente y se disminuye el estado ansioso de la misma al estarla sometiendo a varias tomas de citología cervicovaginal.

En cuanto al análisis de los resultados diagnósticos histológicos, de nuestro estudio los más frecuentes fueron: Negativo (65.2%), LEIBG (20.7%), LEIAG (13%); Carcinoma escamoso invasor (1%). Estos resultados son concordantes con otros estudios en los cuales la categoría Negativa, es la más frecuente (13).

La correlación cito-colpo-histológica también puede verse afectada por que no es la misma persona que toma todas las citologías cervico vaginales, no es la misma persona que toma todas las colposcopia y tampoco es la misma persona que realiza el diagnóstico cito-histopatológico.

Los resultados de la sensibilidad diagnóstica obtenida varió dependiendo del tiempo transcurrido entre la CBL y la toma de la biopsia, ya que cuando el tiempo fue menor a los 3 meses nuestra sensibilidad y especificidad fue más alta, que cuando el tiempo fue mayor; esto puede explicarse ya que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, y el cuerpo es capaz de eliminarlas y solo la persistencia de la infecciones por VPH conduce a cáncer cervico uterino; 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 mayor en ellas; aunque la mayoría de las lesiones relacionadas con el VPH progresan lentamente a cáncer cervicouterino, excepto en estados de inmunosupresión (14).

En un estudio realizado en el servicio de patología del HMEADB, donde se valoró 180 pacientes en el periodo de los años del 2007 al 2010, la correlación cito-histológica de la CC con las biopsias de cérvix se realizó de dos maneras en la primera correlación cito-histología fue con las LEIBG donde los resultados fueron los siguientes: sensibilidad de 61%, especificidad de 60%, VPP 44%, VPN 75%. La segunda correlación citohistológica de las LEIAG los resultados fueron los siguientes: sensibilidad 72%, especificidad 98%, VPP 87%, VPN 95% (4).

En otro estudio realizado en el HMEADB, en el servicio de Gineco – obstetricia se evaluó la correlación cito- histológica de la CC con diagnósticos encontrados en las biopsias de cérvix de 200 pacientes con lesiones premalignas y malignas atendidas en ese servicio, en el que se reportó que las lesiones citológicas por orden de frecuencia fueron lesiones atípicas de origen indeterminado (ASCUS) (47.5%), LEIBG (36%), LEIAG (12.5%) y Atipia Glandular AGUS (4%) y los diagnósticos

histológicos encontrados en orden de mayor frecuencia fueron LEIBG 53%, procesos inflamatorios (38%), y LEIAG (9%).

Comparando nuestro estudio con los dos estudios realizados anteriormente en el 2010 en y 2015 nuestros índices de concordancia son mejores, a pesar que hemos estado evaluando la introducción de una nueva prueba en la que actualmente tenemos una curva de aprendizaje la cual hemos proyectado mejorar en nuestro servicio. Grafico 6.

## **CONCLUSIONES**

De las 92 pacientes incluidas en nuestro estudio en el periodo correspondiente al 1° de Abril al 30 de septiembre del 2016, se obtuvo una media de edad de 38 años.

Los diagnósticos citológicos de mayor relevancia, reportados bajo el sistema de Bethesda fueron los siguientes: Negativo para malignidad 50%, LEIBG 26%, ASCUS 20%; las categorías restantes alcanzaron solamente el 1% cada una.

En el tipo de biopsia realizado a las pacientes fue la Colposcopia en un 70.7% la más frecuente, seguido de las Histerectomías con un 22.8% y por último el Cono con ASA de LEEP con un 6.5%.

Los diagnósticos Histológicos de mayor relevancia reportados con el sistema de la OMS fueron según el orden de frecuencia: Negativo 65%; LEIBG 20%; LEIAG % y el Carcinoma invasor 1%.

El tiempo que transcurrido desde el momento en que se toma la citología hasta que se le realiza la toma de la biopsia a las pacientes, consideramos que influyo directamente ya que la biopsias realizadas en los primeros 3 meses(63%) posterior a la toma de la citología tuvieron una mayor correlación cito – histología, mientras que las biopsias que se tomaron después de los 3 meses (32%) posteriores a la toma de la citología, cabe señalar que en ningún reporte se encontró un periodo de toma de biopsia mayor a los 6 meses.

La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y el grado de relación encontrados en el índice de Kappa tuvo mayor significancia en los primero 3 meses en que fue tomada la biopsia, disminuyendo cuando el tiempo fue mayor a 3 meses, con unos valores totales que fueron los siguientes: sensibilidad 87.9%; especificidad 71.2%; VPP 63%; VPN 91.3% y un índice de concordancia de Kappa 0.5. Que indica un grado de relación moderado al final de nuestro periodo de estudio. La variación kappa de en cada mes que corresponde a la curva de aprendizaje en la introducción de un método nuevo.

## **RECOMENDACIONES**

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

- Realizar en el servicio de Patología del HMEADB, un mejor control de calidad de todas las CBL diagnosticada con resultados de atipia o lesiones preneoplásicas intraepiteliales estableciendo que el diagnóstico de estas citologías sea valorado por dos médicos patólogos para lograr un mejor tamizaje de estas citologías y así obtener una mejor guía para el diagnóstico más exhaustivo de la lesiones pre maligna y malignas del cérvix uterino.
- Se recomienda ampliar este estudio por 1 año más donde podamos obtener una muestra mayoritaria y así poder comparar con el resultado actual y ver si en realidad se mejorado y superado la curva de aprendizaje.
- Se recomienda evaluar cambios en la guía de detección de estas lesiones, sugiriendo realizar conjuntamente con la CBL la tipificación de VPH, de manera que en las CBL con lesiones (bajo o alto grado) se realice conjuntamente tipificación de VPH y colposcopia; de igual manera aquellas pacientes que tienen 3 resultados de CBL con inflamación o ASCUS, realizarles la tipificación y si el resultado es positivo para VPH se le indicaría la realización de colposcopias sino seguimiento citológico.
- Es de suma importancia que a las solicitudes de biopsias colposcópicas se le anexe una hoja (reporte colposcópico) donde el medico que realice la colposcopia indique lo que observa al momento de realizar el procedimiento y la impresión diagnóstica que a él, le sugiere a la inspección.
- La citología cervico vaginal, tanto la CC como la CBL, son pruebas con limitaciones por si solas para a detención de lesiones pre malignas y malignas del cérvix uterino, por lo tanto es necesario hacer la complementación con la tipificación de VPH y la colposcopia para mejores resultados.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2ed. Washington, DC : OPS, 2016.
- 2- Mehmet SurKru Budak, Mehemet B. Senturi, Cihan Kaya, et al. Estudio comparativo entre la citología cervical de base líquida y convencional. Pol Ginecol. Turkey 2016, 87, 190,193.
- 3- Dra. Gabriela Yahoska Cordero Sánchez, correlación entre citología Cervical y la histopatología de las biopsias por colposcopia en pacientes con patologías cervicales. Hospital Militar escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños. Enero 2013 a Diciembre 2014.
- 4- Xiomara Isabel Ruiz Gazo. Concordancia Citohistologica, tratamiento y seguimiento de lesiones escamosas, intraepiteliales del cuello uterino en el Hospital Alejandro Davila Bolaños. Enero 2007 – Diciembre 2010.
- 5- Ministerio de Salud. Documento: NORMA TECNICA DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN Y ATENCIÓN DEL CÁNCER CERVICO UTERINO 1era Edición - Managua: Ministerio de Salud, 2006 130 p: fot, ilustr. ISBN: 99924-911-4-0. Ministerio de Salud, Normas técnica de prevención, detección, atención de cáncer cérvico uterino, 1era edición, Managua, Nicaragua, Servicios de Salud, 2006.
- 6- Vikrant Bhar Singh, Nalini Gupta, Raje Nijhawan, Radhika Srinivasan, Vanita Suri, Arvind Rajwanshi. Liquid based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears. Experience from the first 1000 split samples. Institute of Medical Education and Research, Chardigarh India. Feb-2015.

- 7- Diane Salomon, Ritu Nayar. El sistema de Bethesda para informar la citología cervical. Definiciones, criterios y notas aclaratorias. 1°. Ed. Buenos Aires: Journal, 2005. 224 p.; 23x16cm.
  
- 8- M.O.L.P Costa, S.A. Heraclio, A.V.C, Coelho, V.L. Acioly, P.R.E. Souza and M.T.S. Correira. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brasil. 2015; 48(9).
  
- 9- Referencias de los técnicos capacitados para elaborar y procesar la citología de base líquida por la empresa Macoy, que distribuye la maquinaria para citología líquida.
  
- 10-Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Roberte H. Young. WHO – OMS Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, 2014.
  
- 11-Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, Van Kemenade FJ, de Kok IM. Comparación de SurePath, ThinPrep y citología convencional Como método de prueba principal: SurePath se asocia con un aumento en CIN II + tasas de detección.
  
- 12- Nicoleta Simion, Irina-Draga Caruntu, Elena –Roxana Avadanei, Raluca Balan, Cornelia Amalinei. Conventional cytology versus liquid based cytology in cervical pathology: correspondences and inconsistencies in diagnosis, advantages and limits. University of Medicine and Pharmacy, Iassy Romania. Romanian Journal of Morphology & Embryology. 2014; 55(4).
  
- 13-Mert Ulaş Barut, Ahmet Kale, Umur Kuyumcuoğlu, Murat Bozkurt, Elif Ağaçayak, Server Özekinci, Talip Gul. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Department of

Obstetrics and Gynecology, Dicle University School of Medicine, Diyarbakır, Turkey, Department of Pathology, Dicle University School of Medicine, Diyarbakır, Turkey. Published: 2015.12.10.

14- Victor Manuel Vargas-Hernandez; Victor Manuel Vargas Aguilar y Jose María Tovar –Rodriguez. Detección primaria del Cáncer Cervicouterino. Dirección de investigación, Hospital Juárez de México D.F, México. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México. Julio 2015.

15- Nicoleta Simion, Irina-Drăga Căruntu, Elena-Roxana Avădănei, Raluca Balan, Cornelia Amălinei, Conventional cytology *versus* liquid based cytology in cervical pathology: correspondences and inconsistencies in diagnosis, advantages and limits. Department of Morphofunctional Sciences – Histology, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iassy, Romania. *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(4):1331–1337

## ANEXOS

**Tabla N°3: Correlación de los diagnósticos citológicos según as categorías del sistema de Bethesda con relación al grupo etáreo.**

		DE BETHESDA.					
		1 NEGATIVO	2 ASCUS	3 ASCH	4 AGUS	5 LEIBG	6 LEIAG
GRUPO ETAREO	1 Menor 20 años	1 1.1%	1 1.1%	0 0.0%	0 0.0%	1 1.1%	0 0.0%
	2 21-30 años	5 5.4%	6 6.5%	0 0.0%	0 0.0%	8 8.7%	0 0.0%
	3 31-40 años	13 14.1%	6 6.5%	1 1.1%	0 0.0%	9 9.8%	0 0.0%
	4 41-50 años	19 20.7%	5 5.4%	0 0.0%	1 1.1%	5 5.4%	1 1.1%
	5 51-60 años	5 5.4%	1 1.1%	0 0.0%	0 0.0%	1 1.1%	0 0.0%
	6 Mayor 60 años	3 3.3%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
	Total	46 50.0%	19 20.7%	1 1.1%	1 1.1%	24 26.1%	1 1.1%

**Tabla N°4: Correlación citohistologica de los diagnósticos de citología de base líquida con los diagnósticos histológicos divididos según el tiempo transcurrido de la toma de la biopsia después de la toma de la citología, cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el grado de relación del índice de KAPPA.**

CATEGORIAS	TIEMPO / MESES	Diagnóstico Histológico			SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	KAPPA	
		NEGATIVO	POSITIVO	TOTAL						
Diagnóstico citológico	Menos de 3	NEGATIVO	34	1	35		85.00%		97.10%	0.7
		POSITIVO	6	17	23	94.40%		73.90%		
		TOTAL	40	18	58					
	Mas de 3	NEGATIVO	8	3	11		42.10%		72.70%	0.2
		POSITIVO	11	12	23	80.00%		52.20%		
		TOTAL	19	15	34					
TOTAL	TOTAL	NEGATIVO	42	4	46		71.20%		91.30%	0.5
		POSITIVO	17	29	46	87.90%		63.00%		
		TOTAL	59	33	92					

## **FICHA DE RECOLECCIÓN:**

N° de ficha \_\_\_\_\_

I. Numero de Citología:

II. Fecha de recibo de la citología ----

III. Numero de Biopsia Quirúrgica.

IV. Fecha de recibo de la Biopsia para estudio histológico:

V. Datos sociodemográficos:

1. Edad: \_\_\_\_\_

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. Adenocarcinoma ----

VII. Tipo de Biopsia:

1. Colposcopia. \_\_\_\_\_
2. Cono \_\_\_\_\_
3. Histerectomía. \_\_\_\_\_

VIII. Resultados Histopatológico según Diagnostico de OMS.

1. Negativo para lesión Intraepitelial o malignidad. \_\_\_\_\_
2. LEIBG. \_\_\_\_\_
3. LEIAG. \_\_\_\_\_
4. Carcinoma Invasor. \_\_\_\_\_
5. Adenocarcinoma. \_\_\_\_\_

## EQUIPOS UTILIZADOS EN EL PROCESO Y TINCION DE CITOLOGIA BASE LIQUIDA.



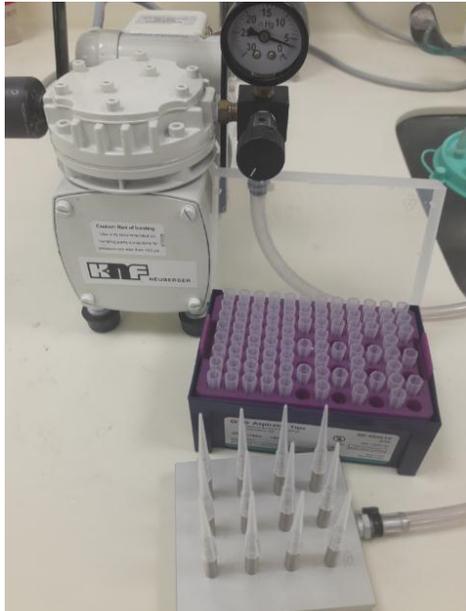
**Se colocan los viales en el Multi vial Vortexer para agitar la muestra con movimientos de vibración para que las células en el citocepillo se desprendan y se mezclen con el líquido de fijación contenido en el vial.**



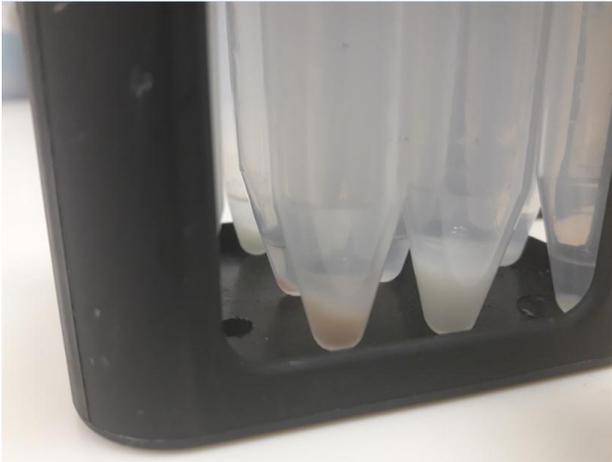
**Luego cada vial es puesto en una gradilla junto con un tubo cónico y una jeringa los cuales previamente rotulados se colocan uno de cada uno para cada vial, posteriormente se coloca en el equipo de TRIPATH IMAGING, en el que de manera automatizada hace que la jeringa se introduzca en el vial y extraiga la muestra contenida y la deposite en el tubo cónico específico para cada vial.**



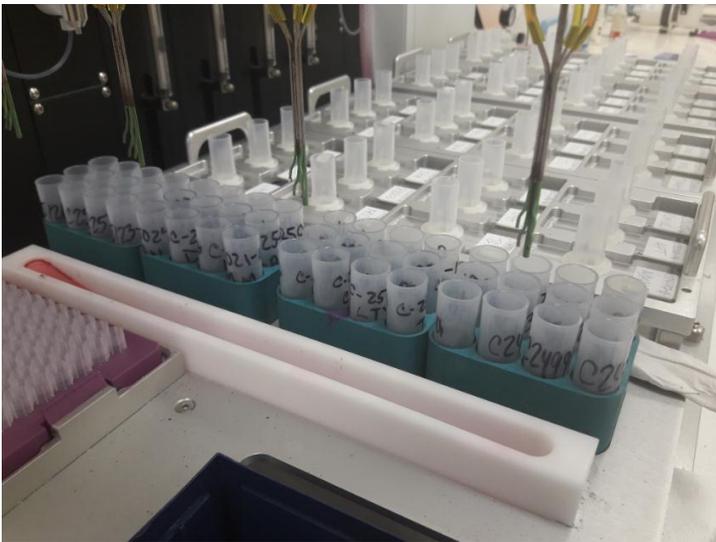
Una vez colocada la muestra en cada tubo cónico se colocan en el equipo de centrifugado y mediante 2 procesos en tiempos y a diferentes revoluciones este permite que se separen las células de todo desecho o contaminación contenido en la muestra y se forma el botón celular.



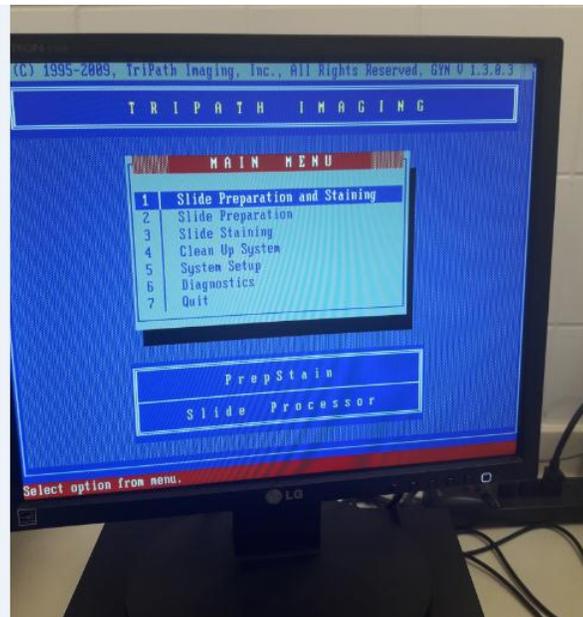
Luego a cada tubo cónico se le introduce una pequeña pipeta con la que se enjuaga cada tubo se extrae los desechos y se eliminan quedando solamente los desechos quedando solamente el botón celular.



**Botón Celular formado.**



**Una vez formado el botón celular, limpio de impurezas en el tubo cónico se procede a depositar parte de la muestra en cada lámina previamente rotulada para su proceso de enjuague y tinción, todo esto de manera automatizado.**



Posterior a la preparación y tinción, después de los enjuagues previos se encuba en Xilol, se aplica resina sintética, se le coloca un porta lámina 22x22 y se deja secar para su posterior revisión y diagnóstico por los patólogos o citotecnólogos del servicio.

**Set de tinción para citología cervico vaginal de tipo Convencional**



**Presentación de láminas de citología cervico vaginal de tipo convencional ya procesada y teñida todo esto de forma manual.**