

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

Hospital Juárez de México

**CITOLOGÍA CERVICO-VAGINAL.
CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA.
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE DOS AÑOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA LA DRA.

DIOCELINA VIRUETTE PONTIGO

DIRECTOR DE TESIS: Dra. Eva Guadalupe López Pérez

ASESOR DE TESIS: Dr. Axel Ramírez Varela



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS



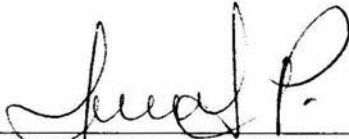
DR. JORGE ALBERTO DEL CAS SECRETARÍA DE SALUD
JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DRA. EVELIN CORTES GUTIERREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

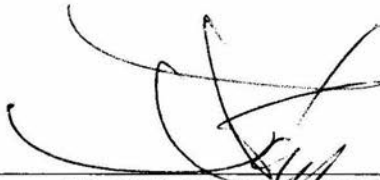


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Diocelina



DRA. EVA GUADALUPE LOPEZ PEREZ
DIRECTOR DE TESIS



DR. AXEL RAMIREZ VARELA
ASESOR DE TESIS

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM-971/04.07.01

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por el orgullo de pertenecer a esta Institución

A mis padres, Diocelina y Rogelio, por enseñarme que sólo los soñadores descubren el significado de las estrellas...

A mi tío Felipe, por demostrarme el valor de la constancia

A mi tío Guille, por todo y por siempre

A mi mejor amigo y compañero, Francisco, por su infinita paciencia y apoyo

A mis amigos Guille, Merit y Victor por ser simplemente ellos

A mis maestros de la Facultad y de la Residencia, por transmitirme sus conocimientos

A ti por un día más a tu lado...

ÍNDICE

	Página
Introducción.....	1
Título.....	7
Planteamiento del problema.....	7
Planteamiento de hipótesis.....	7
Objetivos.....	7
Determinación de las variables.....	7
Tamaño de la muestra.....	7
Diseño del estudio.....	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Material y métodos.....	9
Resultados.....	10
Discusión.....	19
Bibliografía.....	22

INTRODUCCIÓN

El estudio de las células es por su propia naturaleza, una rama de la patología que requiere un aprendizaje metódico y un arte que precisa dedicación y afán. Para llegar a un diagnóstico concluyente analizando células descamadas espontáneamente de superficies epiteliales o cavidades corporales, o bien células extraídas de diferentes tejidos, el citopatólogo debe examinar cuidadosamente los datos disponibles.²

Al realizar esta práctica deben tenerse en cuenta los aspectos relativos a las técnicas empleadas en el laboratorio de citología y las alteraciones que modifican las células individuales o los grupos celulares.

Entre dichos aspectos de procedimiento que a veces tienen una importancia para llegar al diagnóstico preciso, cabe citar una información clínica suficiente; una técnica adecuada para obtener y etiquetar la muestra, la extensión, fijación y tinción de la muestra en condiciones óptimas y una evaluación citológica adecuada de la preparación.¹⁶

Uno de los aspectos de mayor importancia en la interpretación citológica es la adquisición de un conocimiento preciso de la composición normal del tejido examinado, de los elementos diagnósticos más habituales en citopatología, para no confundirlos con lesiones malignas. Este conocimiento debe tener en cuenta las diferentes situaciones fisiológicas y patológicas que se dan habitualmente en ese tejido específico.²³

La citología ginecológica ha experimentado cambios sustanciales durante las últimas décadas. Hoy en día es un hecho, incuestionable que la citología cervicovaginal contribuye eficazmente a detectar lesiones precancerosas y a disminuir significativamente la prevalencia del carcinoma del cuello uterino, aspectos que en un principio fueron controvertidos. La clasificación de las lesiones precancerosas y la terminología empleada para referirse a ellas han sufrido varias revisiones, desde la propuesta inicialmente por Papanicolaou hasta el sistema de Bethesda.^{18, 30}

La identificación citológica de las diferentes lesiones ha seguido constituyendo un reto para citopatólogos y citotecnólogos, enfrentados a una gama de diagnósticos diferenciales con gran trascendencia para el tratamiento de los enfermos.

El carcinoma del cuello uterino en nuestro medio es la primera causa de muerte en la mujer, se encuentra en determinadas áreas o núcleos sociales que no tienen una adecuada y temprana atención lo que determina que su morbilidad sea tan elevada.¹¹

Se han descrito ciertas características epidemiológicas significativas en cuanto a la presentación de esta neoplasia entre las cuales se pueden mencionar las siguientes, inicio de relaciones sexuales a temprana edad, embarazos a edad temprana, embarazos múltiples, múltiples parejas sexuales, parejas no circuncidadas.²⁷

El estudio citológico bien efectuado y realizado de manera constante en pacientes de alto riesgo, ha demostrado ser el medio más efectivo para diagnosticar más tempranamente las lesiones causadas por el virus del papiloma humano, displasias de alto grado, carcinoma in situ y carcinoma invasor.³⁰

De acuerdo a los parámetros aceptados para considerar un frotis sin alteraciones, a continuación enumeramos las características principales de las citologías cervico-vaginales.³²

Células escamosas

- 1) Células superficiales, se originan de la capa más superficial del epitelio plano estratificado no queratinizado. Estas son las células más comunes en la fase preovulatoria. El citoplasma es abundante(45-50 μm)claro y tiene forma poliédrica. Los bordes citoplasmáticos son irregulares pero definidos. Se tiñe generalmente orangofílico o eosinófilo y ocasionalmente cianófilo. Se pueden observar gránulos queratohialinos en el núcleo. El núcleo es pequeño(6-7 μm)tiene forma redonda u oval, lo que refleja la condensación de la cromatina. Muchas de las células superficiales contienen núcleos picnóticos, dato que es el criterio principal para considerar a una célula como superficial.
- 2) Células intermedias, se originan de la capa media del epitelio. Estas son las células más abundantes en la fase progestacional post-ovulatorio. El citoplasma es claro, transparente y poligonal mide 40-50 μm .Se tiñen de verde pálido y los rebordes citoplasmáticos son angulados. El núcleo es redondo u oval, grande(9-11 μm)tiene apariencia vesicular. Se caracteriza por tener un reborde nuclear, cromatina finamente granular y algunos cariosomas. Generalmente muestran citólisis por la presencia de bacilos de Doderlein en la fase progestacional.
- 3) Células parabasales, se originan de la capa más profunda del epitelio y en citologías de mujeres en edad reproductiva no es frecuente encontrarlas. Estas aparecen en la pubertad y en el período postmenopáusico y lactancia. El citoplasma es pequeño(15-30 μm)tienen bordes bien definidos, se tiñe de verde azulado, son poliédricas. El núcleo es redondo u oval (8-12 μm)e hiperromático. La cromatina es finamente granular.
- 4) Células basales. Están distribuidas en una sola capa y no son fácilmente identificables en citologías de mujeres sin patologías. Se identifican en los casos de hiperplasia de células basales y atrofia. El citoplasma es escaso y basofílico. El núcleo es oval o redondo, éstas comparten múltiples características con las células parabasales.

Existen diversas patologías que provocan células con aspecto sospechoso que deben ser diferenciados de las células características de la displasia. Entre estas se encuentran los cambios regenerativos, la metaplasia escamosa, los cambios inflamatorios, atrofia, los cambios asociados con DIU, deficiencia de ácido fólico con displasia, entre otros.

El término empleado para designar a las lesiones borderline o precancerosas, es atípica, la cual es frecuentemente observada en el epitelio adyacente al carcinoma. Aunque no todas las lesiones evolucionan a carcinoma, se considera que estas si preceden al desarrollo de este.

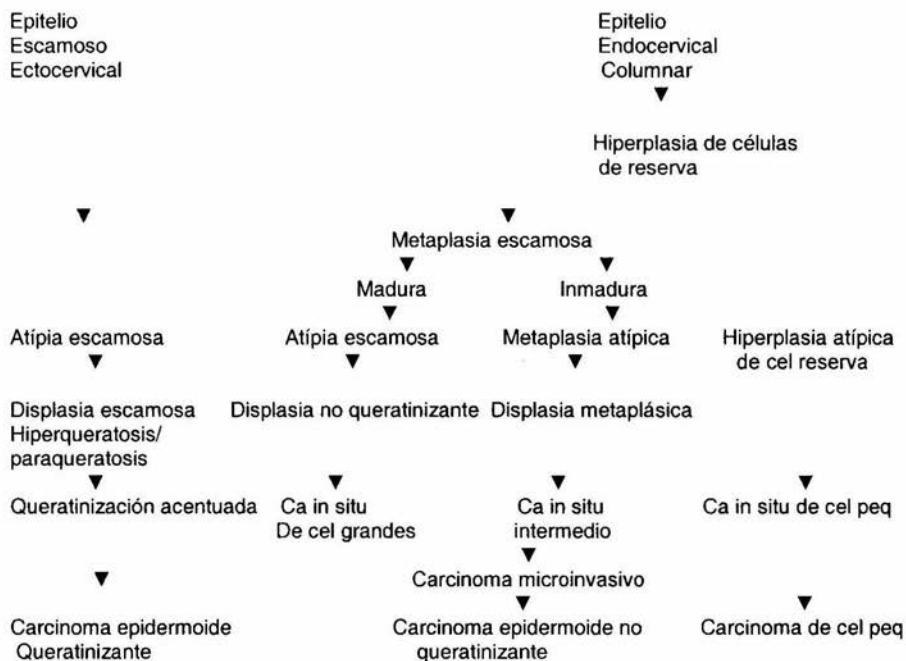
Diversas clasificaciones han sido empleadas para designar a estas lesiones. La definición de "displasia" (Palmer y Brux) es aquella lesión borderline o precancerosa del cérvix. Richart y Barron emplearon el término neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y ha sido adoptada universalmente. Inicialmente se habían descrito cuatro grados que posteriormente fueron simplificados en tres. ¹⁸

Como resultado de diversas reuniones, el Instituto Nacional de la Salud, propuso el término "Lesión intraepitelial escamosa", que actualmente es empleado en casi todos los centros hospitalarios que cuentan con Departamento de citología. La tabla 1 resume los diferentes términos empleados.

Tabla 1. Comparación entre las diferentes terminologías empleadas para designar las anomalías de las células epiteliales en la citología cervico-vaginal. ³²

Reagan et al	Hiperplasia atípica leve	Hiperplasia atípica moderada y marcada	Carcinoma in situ
Palmer y Brux	Displasia regular	Displasia irregular	Carcinoma intraepitelial
Borst	Epitelio atípico	Epitelio atípico marcado	Epitelio atípico marcado
Held	Epitelio anormal	Epitelio irregular	Epitelio escamoso atípico no invasivo
Fruhmann	Displasia grado I	Displasia grado II y III	Carcinoma in situ
Nieburgs	Displasia benigna	Displasia atípica	Carcinoma incipiente
Friedell et al	Hiperplasia cel Prickle	Anaplasia	Carcinoma in situ
Int. Agreement	Displasia de bajo grado	Displasia de alto grado	Carcinoma in situ
Richart	Neoplasia intraepitelial cervical grado 1	Neoplasia intraepitelial cervical grado 2	Neoplasia intraepitelial cervical grado 3
Patten (OMS)	Displasia leve	Displasia moderada	Carcinoma in situ Displasia severa y Ca in situ
Koss	Lesión borderline temprana	Lesión avanzada borderline	Carcinoma in situ
The Bethesda System	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

De acuerdo a la clasificación morfológica de la displasia o carcinoma in situ muchos Patólogos y citopatólogos han desarrollado un esquema de progresión de la lesión la cual comprende el concepto de la morfogénesis del carcinoma epidermoide queratinizante, no queratinizante y displasias. ³²



De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud el reporte de la citología cervicovaginal debe incluir:

- No diagnóstica
- Negativa con respecto a células malignas
- Necesario repetir el examen
- Displasia leve
- Displasia moderada
- Displasia severa
- Carcinoma in situ
- Carcinoma invasor
 - Epidermoide
 - Adenocarcinoma
- Células malignas de otros orígenes

En este protocolo utilizaremos la clasificación de Bethesda para clasificar a las citologías y de Richart para extrapolar el diagnóstico en el corte histológico, para evaluar la concordancia entre estas. Tal y como ha sido utilizado en la mayoría de los protocolos que hemos consultado.^{3, 5, 9, 12, 13, 29}

De acuerdo a lo anterior definiremos a cada una de las lesiones a clasificar.^{18, 21}

- 1) ASCUS Células epidermoides de significado incierto(ASC-US) o células escamosas atípicas que no excluyen Lesión Intraepitelial escamosa de alto grado(ASC-H).⁸

En estas las anomalías celulares son más llamativas que aquellas atribuibles a las lesiones inflamatorias, pero son cuantitativamente menores para diagnosticar lesiones cervicales intraepiteliales. (LCI). Debido a que en el ASCUS los cambios celulares son tan llamativos que pueden reflejar una lesión potencialmente maligna, que puede ser clasificada de manera errónea, debido a lo cual debe clasificarse como lesión de significado incierto. Los criterios citológicos son:

- Agrandamiento nuclear de 2 a 3 veces más de lo normal con un ligero incremento del radio núcleo/citoplasma
- Variación en el tamaño y forma nucleares, binucleación
- Hiperchromasia moderada con cromatina finamente granular
- Los bordes nucleares son angulados y regulares, sin embargo pueden observarse algunos muy bien limitados

- 2) Lesión intraepitelial cervical de bajo grado(LICBG)

Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado son equiparables a la Neoplasia Intraepitelial Cervical I, condiloma plano y displasia de bajo grado.¹⁹ Histológicamente se caracteriza por atipia nuclear en los dos tercios superiores del epitelio, no existe glucógeno, desorden en la maduración e interrupción parcial de la estratificación por el crecimiento anormal de las células. Aunque puede haber proliferación de las células basales y parabasales, están regularmente dispuestas, con conservación de la polaridad.

La membrana basal y la polaridad se encuentran conservadas.⁹

La tinción de PAS es útil para identificar el grado de maduración, que se refleja a en las capas más superficiales del epitelio con mayor positividad en la membrana. La positividad del PAS en las lesiones intraepiteliales, no se identifica. El diagnóstico de lesión de bajo grado implica por definición el efecto citopático del virus del papiloma humano. Los criterios citológicos de estas lesiones incluyen:

- Presencia de células sueltas o aisladas, anomalías nucleares que se encuentra limitada a las células superficiales
- Agrandamiento nuclear al menos tres veces el tamaño de las células intermedias, con aumento en el radio núcleo/citoplasma
- Variación en el tamaño y forma nuclear
- Binucleación o multinucleación
- Hiperchromasia con cromatina finamente distribuida
- Nucleolo inconspicuo
- Membrana nuclear con ligeras irregularidades
- Bordes celulares bien definidos
- Daño citopático por virus del papiloma humano

3) Lesión intraepitelial cervical de alto grado(LICAG)

Equiparables a Displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ. ⁹ Los cambios histológicos característicos comprenden: proliferación de las células de las capas basales y parabasales, con pérdida de la polaridad, desorden en la maduración con distorsión de la estratificación, presencia de figuras mitóticas en el tercio inferior del epitelio, mitosis atípicas y atipia nuclear. Los criterios histológicos incluyen los siguientes:

- Las células se encuentran sueltas, formando láminas y como agregados sinciciales
- Anormalidades nucleares con citoplasma metaplásico denso o delicado, inmaduro
Ocasionalmente el citoplasma maduro se encuentra queratinizado
- Agrandamiento nuclear, pero al contrario de las lesiones de bajo grado, el área citoplasmática se encuentra notablemente reducida, con aumento notable del radio núcleo/citoplasma
- Células más pequeñas que en las lesiones de bajo grado
- Hiperromasia evidente, cromatina finamente granular
- Ausencia de nucleolo
- Rebordes nucleares irregulares

4) Carcinoma epidermoide

Se define como un tumor compuesto por células epidermoides, el Sistema Bethesda no los subdivide, sin embargo se considera como queratinizante y no queratinizante.

No Queratinizante(CENQ)

- Células sueltas o en grupos
- Tienen características de las células de la LICAG pero tiene además macronucleolo, distribución irregular de la cromatina
- Diatesis tumoral incluida la necrosis

Queratinizante(CEQ)

- Células sueltas o en grupos
- Variación en el tamaño y forma celular
- Núcleo con variación en el tamaño y forma
- Cromatina granular u distribuida de manera irregular
- Macronucleolos
- Diatesis tumoral

Para llevar a cabo un control de calidad se han llevado a cabo múltiples estudios de correlación cito-histológica, algunos tomando como base el estudio histológico como "estándar de oro"(sin este último estar exento de errores)en los cuales la validación de la citología se ha valorado de acuerdo al porcentaje de falsos negativos. Otros como es nuestro caso partiendo de las citologías positivas, sean estas falsos o verdaderos positivos. ^{5, 6, 12}

La correlación colposcópica¹³, citológica ¹⁷ e histológica debía llevarse a cabo en cada una de las pacientes cuando se trata de lesiones cervicales, lo que llevaría a largo plazo a una reducción de los falsos positivos y negativos de la citología repercutiendo en el diagnóstico oportuno. Representando también un método de control de calidad.

TÍTULO

CITOLOGIA CERVICO-VAGINAL. Correlación cito-histológica. Estudio retrospectivo de dos años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el porcentaje de correlación cito-histológica de las citologías positivas a células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), lesión intraepitelial cervical de bajo(LICBG) y alto grado(LICAG) y carcinoma epidermoide?

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

Dada la poca concordancia inter e intraobservador de la citología, proponemos valorar la correlación cito-histológica, basándonos en el diagnóstico de Lesión intraepitelial en la biopsia posterior a una citología positiva.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar el grado de concordancia entre la citología y el espécimen quirúrgico.

ESPECÍFICO

Determinar si existe correlación cito-histológica de citologías cervico-vaginales positivas, en el "Hospital Juárez de México", en un período comprendido de Enero del 2002 a Diciembre del 2003, con el estudio histológico (biopsia) respectiva.

DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES

CUALITATIVAS

El grado de displasia o lesión celular de acuerdo a la clasificación de Bethesda.

CUANTITATIVAS

Edad

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número de casos que resulten de la revisión retrospectiva en el archivo de los resultados en citología con diagnósticos positivos de ASCUS, LICBG, LICAG y Carcinoma epidermoide, en el período del 01 de enero del 2002 al 31 de enero del 2003.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal, retrospectivo, no experimental y original.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las citologías positivas en un período comprendido entre Enero del 2002 a Diciembre del 2003.

Todas las pacientes con citología positiva que cuenten con estudio histopatológico.

Todas aquellas pacientes que cuenten con expediente en el Archivo Clínico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todas las citologías cervico-vaginales con diagnósticos negativos.

Todas las citologías positivas que no cuenten con expediente en el Archivo Clínico.

Todos los casos de citologías positivas que no cuenten con estudio histopatológico.

Todos los casos que sean reportados en el estudio histopatológico como "inadecuado para diagnóstico"

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el período del estudio se registraron 12, 213 citologías de las cuales 9,278 citologías cervico-vaginales, examinadas en el Laboratorio de Citología del Departamento de Anatomía Patológica, del "Hospital Juárez de México" en un período de 2 años, se obtuvieron en total 100 casos positivos, a los cuales se les clasificó de acuerdo al Sistema Bethesda como ASCUS, Lesión intraepitelial de bajo y alto grado, carcinoma epidermoide. De los 100 (1.077%) casos positivos inicialmente censados, fueron excluidos 45 casos.

Solamente 55 cumplían con los criterios de inclusión, el espécimen quirúrgico fue obtenido por biopsia, conización o histerectomía. De éstos 55 casos solamente 44 contaban con colposcopia registrada en el expediente, al revisar este fue obtenida la edad de la paciente. De los 55 casos que cumplían con los criterios, 15 fueron excluidos debido a no contar con biopsia, resultado de citología en el expediente o se encontraban embarazadas y el diagnóstico-tratamiento fue programado posterior al embarazo. Un caso inicialmente incluido fue reclasificado como AGUS. En el reporte histopatológico se reportó como adenocarcinomas de colon infiltrante.

Los diagnósticos histológicos fueron reclasificados según Richart, como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) I, II y III, carcinoma epidermoide (los casos de carcinoma in situ fueron incluidos) y lesiones inflamatorias como cervicitis.

Se compararon los diagnósticos citológicos e histológicos siguiendo el Sistema Bethesda como: NIC I como Lesión de bajo grado, NIC II y NIC III como Lesión de alto grado y Carcinoma epidermoide.³⁰

Definimos como diagnóstico citológico Verdadero-Positivo como: un diagnóstico citológico positivo con su correspondiente biopsia positiva.

Diagnóstico citológico de Falso-Positivo como un diagnóstico citológico con su correspondiente biopsia negativa.³¹

Se determinó el valor predictivo positivo, definido como la habilidad de la citología cervico-vaginal para predecir anormalidades en la biopsia cervical¹², calculada como:

$$\frac{\text{No. De verdaderos positivos}}{\text{No. verdaderos positivos} + \text{No. De falsos positivos}} \times 100$$

Los casos discordantes fueron revisados en citología y biopsia, siendo propuestas las posibles causas de discrepancias, sin ser este último el objetivo de nuestro estudio.

RESULTADOS

El rango de edad fue en mujeres de 18-79 años con una media de 52.2 años. De los 40 casos evaluados, 1(2.5%) fue diagnosticado como ASCUS, 18(45%) fueron interpretados como Lesión intraepitelial de bajo grado (LICBG), 16(40%) como Lesión intraepitelial de alto grado(LICAG), 2(5%) como carcinomas epidermoides queratinizantes y 3(7.5%) carcinomas epidermoides no queratinizantes.

Tabla 2. Relación de casos concordantes y no concordantes

DIAGNÓSTICO	No. CASOS	CONCORDANTES	DISCORDANTES
ASCUS	1	1	0
LICBG	18	5	13
LICAG	16	10	6
CARCINOMA EPIDERMÓIDE QUER	2	2	0
CARCINOMA EPI NO QUERATINIZANTE	3	3	0
TOTAL	40	21	19

En el único caso diagnosticado como ASCUS el diagnóstico fue de NIC I (Fig. 4), considerando un grado citológico dentro del rango de concordancia.

Los casos diagnosticados como Lesión intraepitelial cervical de bajo grado (Figs. 1, 2 y 3) que fueron concordantes con el estudio definitivo fueron 5(27.77%) y discordantes 13(72.22%). Estos fueron diagnosticados como cervicitis (6), NIC III (1), carcinoma epidermoide queratinizante(3), carcinoma epidermoide no queratinizante(1), carcinoma linfopitelial(1). Adenocarcinoma endometriode(1).

Tabla 3. Diagnósticos no concordantes de las LICBG

CITOLOGIA	BIOPSIA	NÚMERO	PORCENTAJE
LICBG	Cervicitis	6	46.15%
LICBG	NIC III	1	7.69%
ICBG	Ca. Epidermoide Q	3	23.07%
LICBG	Ca. Epidermoide n/Q	1	7.69%
LICBG	Ca linfopitelial	1	7.69%
LICBG	Adenocarcinoma endometriode	1	7.69%
TOTAL		13	100%

De lo anterior podemos señalar que el mayor porcentaje de error en el diagnóstico correspondió a los casos con lesiones inflamatorias en la biopsia. Un caso de LICBG (NIC I), en el cual existían 2 grados de diferencia con respecto al diagnóstico histológico final LICAG(NIC III) (Figs. 6, 8).

De los casos diagnosticados como carcinoma epidermoide queratinizante y no queratinizante, fueron interpretados como errores en el muestreo, ya que al ser revisados existían criterios para continuar denominándolos como LICBG. El caso de Adenocarcinoma endometriode fue evaluado como error de la interpretación.

Los casos diagnosticados como Lesión intraepitelial cervical de alto grado (Figs. 5, 7) fueron concordantes 10(62.5%). Los casos discordantes fueron 6(37.5%) de los cuales fueron diagnosticados como cervicitis (2), adenocarcinoma de endometrio(2), carcinoma epidermoide no queratinizante(2).

Tabla 4. Correlación cito-histológica de las LICAG

CITOLOGIA	BIOPSIA	NÚMERO	PORCENTAJE
LICAG	Cervicitis	2	33.33%
LICAG	Adc. de endometrio	2	33.33%
LICAG	Ca. Epidermoide Q	2	33.33%
TOTAL		6	100%

De los 2 casos discordantes de cervicitis, al ser revalorados en uno se encontraron criterios para continuar llamándolo LICAG, el otro fue valorado como error de interpretación (Figs. 11, 12).

De los casos diagnosticados como Adenocarcinoma de endometrio, uno fue diagnosticado como error de muestreo y el otro como error de interpretación.

De los 2 casos diagnosticados como carcinoma epidermoide queratinizante, en ambos se encontraron criterios suficientes para continuar llamándolos LICAG, por lo que fueron interpretados como error de muestreo.

Los casos diagnosticados como Carcinoma epidermoide queratinizante fueron concordantes en todos los casos (2) (Figs. 9, 10).

Todos los casos diagnosticados por citología como carcinoma epidermoide no queratinizante (3) fueron concordantes con el estudio patológico en el 100% de los casos.

En el caso de las pacientes (44) que contaban con colposcopia, solamente 36 de estas cumplían con los criterios de inclusión los resultados con respecto al diagnóstico histológico. Considerando concordantes aquellos diagnósticos histológicos de NIC I, II y III, dentro de una sola categoría. Como carcinoma epidermoide, considerando queratinizante y no queratinizante.

El valor predictivo positivo fue de 77.5 para las lesiones intraepiteliales y carcinoma epidermoide. Fue calculado como $31/31+9 \times 100$.

Tabla 5. Correlación histológica-coloscópica

HISTOLOGICO	No. CASOS	CONCORDANTES	DISCORDANTES
Alt. Inflamatorias	7	7	0
NIC	18	6	12
Ca.epidermoide	9	5	4
Otros*	2	1	1
TOTAL	36	19	17

*Adenocarcinoma de endometrio, adenocarcinoma de colon.

Con los resultados anteriores concluimos que la colposcopia fue concordante con el diagnóstico histológico en 19 casos (52.77%) y no concordante en 17 casos (47.22%).

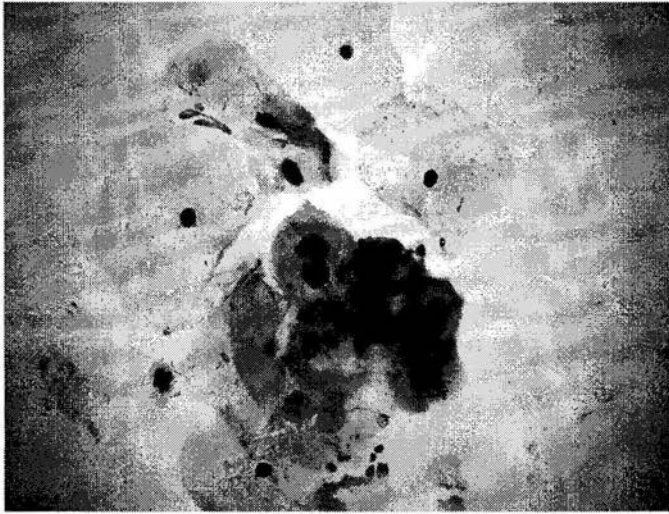


Fig. 1. Lesión intraepitelial cervical de bajo grado

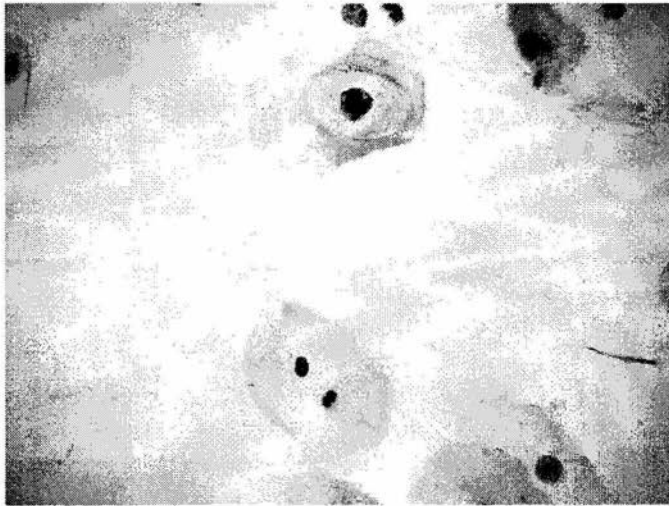


Fig. 2. Lesión intraepitelial cervical de bajo grado



Fig. 3. Lesión intraepitelial cervical de bajo grado

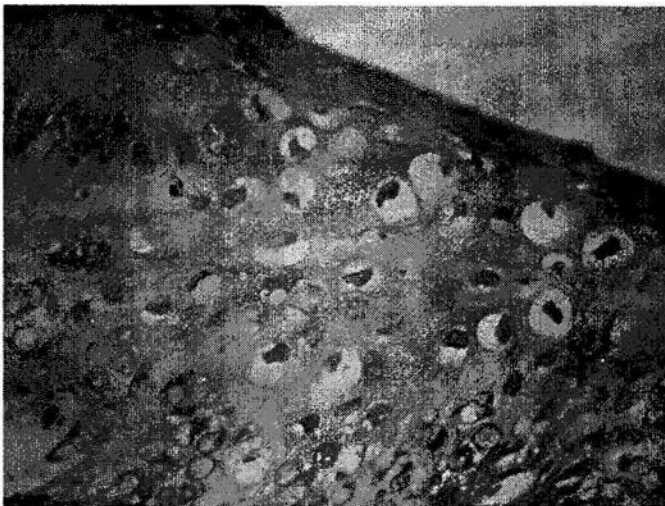


Fig. 4. Neoplasia intraepitelial cervical grado I

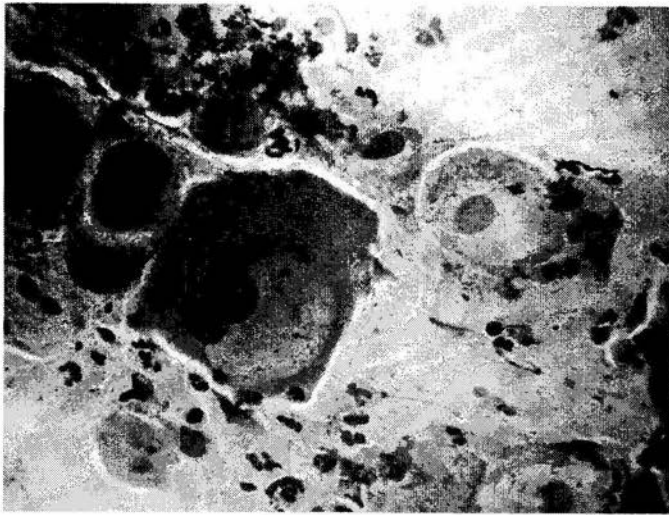


Fig. 5. Lesión intraepitelial cervical de alto grado

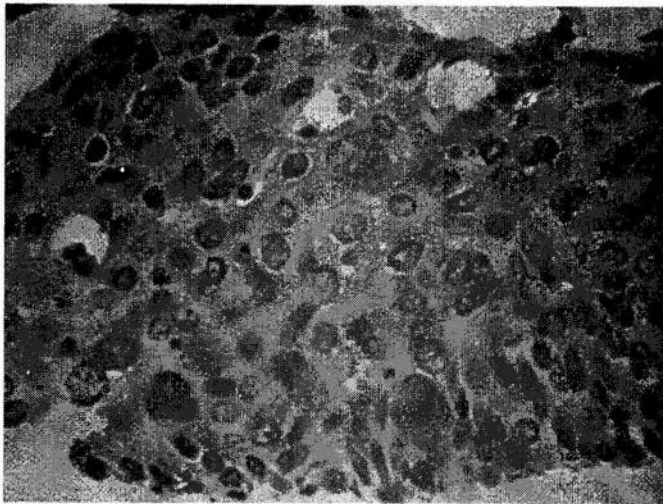


Fig. 6. Neoplasia intraepitelial cervical grado II

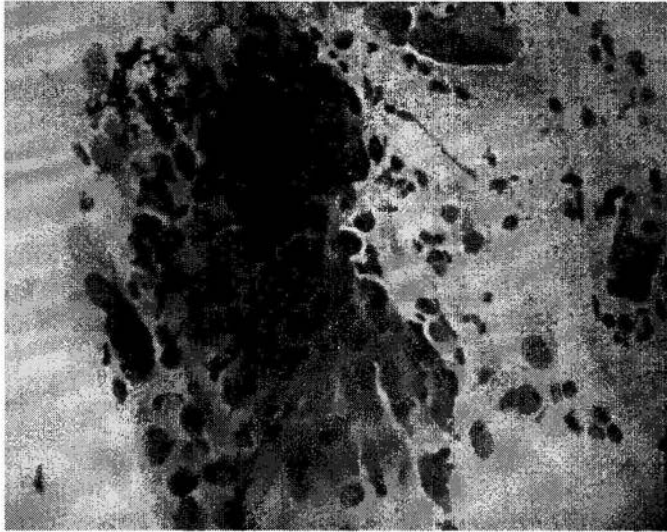


Fig. 7. Lesión intraepitelial cervical de alto grado

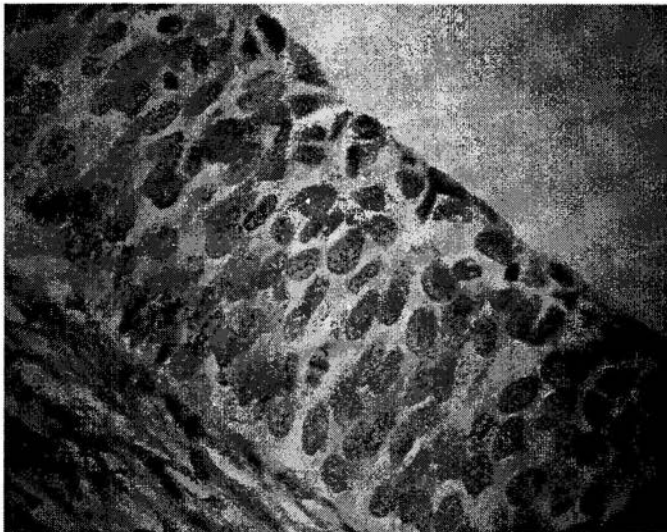


Fig. 8. Neoplasia intraepitelial cervical grado III

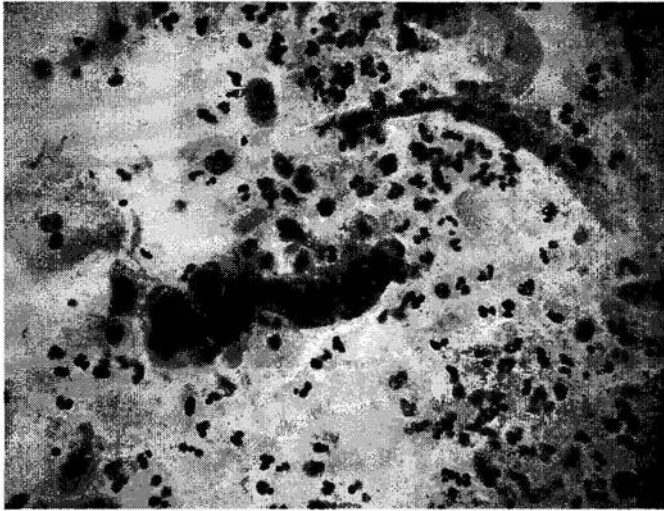


Fig. 9. Carcinoma epidermoide invasor (células fibroideas)

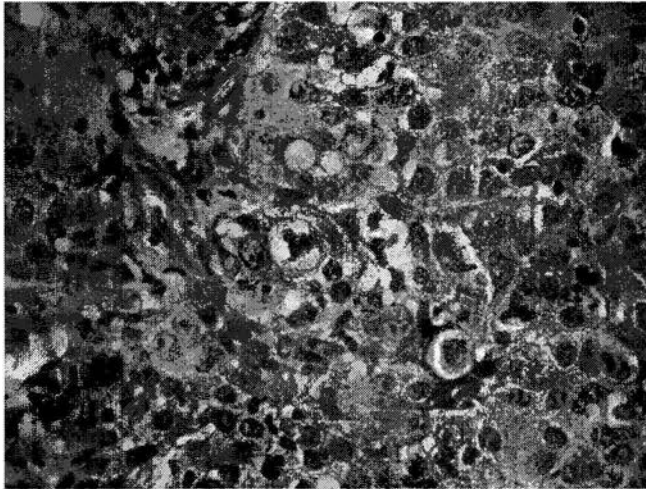


Fig. 10. Carcinoma epidermoide de células grandes

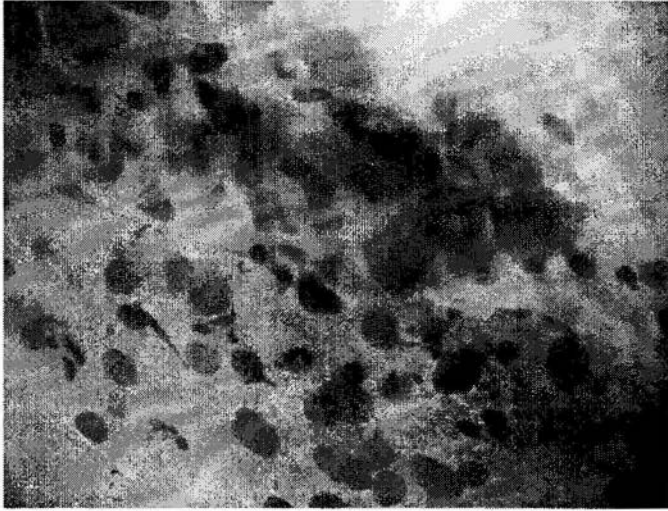


Fig 11. Grupos de células desprovistas de citoplasma, con discreto pleomorfismo, erróneamente interpretadas como Carcinoma in situ (NIC III)



Fig.12. Cervicitis crónica intensa activa

DISCUSIÓN

Desde que Konikov y cols, publicaron en 1969 ¹⁵, uno de los primeros trabajos de correlación cito-histológica de la displasia, carcinoma in situ y el carcinoma invasor del cuello uterino, diversos trabajos han sido publicados, desde entonces el reporte de la citología ha variado enormemente.

El Sistema Bethesda unificó criterios útiles para Patólogos y clínicos, facilitó el trabajo de los Citopatólogos y Citotecnólogos y dio un consenso para el manejo de las lesiones cervicales. ³⁵

Existen diversos estudios donde se analizan las discrepancias entre los diagnósticos la citología que proveen varias hipótesis sobre las posibles causas de estas. Las series publicadas son de Hospitales de concentración y en de períodos no menores de un año. Anteriormente sólo los Laboratorios de citología llevaban a cabo esta comparación de resultados, lo que se veía reflejado directamente en la mejora de la calidad de servicios.

La citología cervico-vaginal ha demostrado ser una técnica muy eficaz, económica y rápida para la detección de lesiones precancerosas y cancerosas. Se han diseñado diversas técnicas para disminuir el porcentaje de falsos negativos y falsos positivos. ^{7, 22, 24} Para llevar a cabo un ejercicio control de calidad sobre los reportes histopatológicos, la citología y el estudio histológico comparados representa uno de los mejores marcadores de confiabilidad.

Tradicionalmente la biopsia ha sido considerada como el "estandar de oro", para verificar los hallazgos citológicos. Sin embargo se debe hacer hincapié en que debe de existir una correlación colposcópica, citológica y patológica. En el presente estudio la correlación con la colposcopia no fue posible debido a que un número reducido de pacientes, que cumplían con los criterios de inclusión en el protocolo contaba con colposcopia reportada en el expediente clínico. Sería de gran importancia llevar a cabo un estudio de correlación entre estas disciplinas. ²⁸

De los 100 casos positivos que inicialmente habían sido contemplados, nos llamó la atención que un gran porcentaje de estas pacientes, no contaba con el resultado de citología en el expediente lo que puede explicar el por que no se tomo biopsia a esta paciente ya que no existe un resultado positivo que apoye la toma de biopsia o el seguimiento de ellas.

El porcentaje de discordancia que nosotros reportamos es del 47.5%, que representa un porcentaje elevado, situación que se ve favorecida por el reducido número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Otro factor que elevó el grado de discordancia y que ha sido ampliamente reportada en la Literatura, son los falsos positivos con respecto a los errores de muestreo, como lo es en la mayoría de los casos. Ya que en un elevado porcentaje no existía muestreo de la zona de transformación tanto en la citología como en la biopsia. En este último los errores de muestreo son reportados en la Literatura como muy poco frecuentes ^{14, 33}, sin embargo en este estudio de las 100 pacientes iniciales en 34 no se encontró zona de transformación.

El verdadero porcentaje no ha sido tema de estudio, por lo que puede tratarse de una omisión dentro de las causas de error. ²⁹

En este estudio no estamos valorando si se trata o no de una muestra adecuada para interpretación, no es el objetivo principal del estudio pero sin lugar a dudas influye en el resultado de los diagnósticos y afecta la sensibilidad y especificidad del método.

Algunos de los errores se deben a la interpretación⁴, que puede ser resultado del sobrediagnóstico o subdiagnóstico. Existe variabilidad inter e intraobservador que han sido demostrados en estudios previos. Este punto es importante y controversial ya que algunos estudios de correlación demuestran inaceptables rangos de error. Se pueden crear círculos de discusión para unificar criterios y revisar los casos con dificultad diagnóstica.

Otro problema es la identificación de células de metaplasia con o sin atípia o células con cambios reactivos benignos que pueden simular lesiones de alto y bajo grado o pueden representar procesos reactivos, aunque cada una tiene criterios específicos pueden resultar un problema diagnóstico. ^{18,21}

Existen casos de citologías con epitelios atróficos que muestran atípia, pero que en pocos casos se encuentran asociados a Lesiones intraepiteliales, más comúnmente representan cambios relacionados con la atrofia. ^{1,20}

La distinción precisa entre las proliferaciones epiteliales reactivas y las Lesiones de bajo grado son difíciles y presenta controversia entre los Patólogos y los Citopatólogos. ¹⁴

No encontramos errores relacionados con rastreo. No fueron evaluados los errores en la biopsia dado que consideramos como verdaderos positivos a todos los casos ejemplificados. Sin embargo si consideramos que existe un sobrediagnóstico de las Lesiones de bajo grado y falla en el reconocimiento de las Lesiones de alto grado. ²⁶

Anteriormente no se consideraba que existieran ciertos parámetros referente a las biopsias que nos ayudan a explicar la discordancia. Uno de éstos es la orientación de la biopsia, el tamaño, el sitio y si existía o no la zona de transformación. ⁶

Estamos acostumbrados a valorar biopsias en las que sólo pequeños fragmentos de epitelio se identifican, con escasa cantidad de estroma. Se sugiere que la biopsia sea reorientada y revalorada, ya que en casos es de suma importancia que exista continuidad en el epitelio cervical y sea visualizada la zona de transformación.

El tamaño de la biopsia también influye en las discrepancias. Deben de realizarse múltiples cortes profundos hasta excluir que se trate de una Lesión cervical.

El sitio de toma de la biopsia debe de ser en la zona de transformación, ya que es aquí en donde se originan las lesiones, y la ausencia de esta zona en las biopsias debe considerarse como "zona de biopsia inadecuada". ^{6,14}

En el caso de las Lesiones de bajo grado sería importante la realización de la hibridación in situ del VPH, que podría resolver gran parte de las discrepancias que existen sobre este diagnóstico. ²⁵

Los estudios sobre correlación citohistológica, tratan de explicar las discrepancias que existen, en la mayoría de los casos se debe a errores de muestreo, otros debido a falla en la interpretación o una combinación de éstos. Y esta fue la conclusión de este protocolo, dado que determinamos que el mayor porcentaje de Falsos positivos, fue debido a error en el muestreo de las lesiones durante la colposcopia, ya que aunque no llevamos a cabo un seguimiento de los Falsos positivos en la citología, en gran porcentaje de nuestros Verdaderos positivos, fueron requeridas varias biopsias para que el resultado fuera concluyente.^{3, 5, 33}

Un punto importante sería reportar al Colposcopista la presencia o ausencia de la zona de transformación. Dato que ayudaría para que verifique si las zonas con anomalías colposcópicas coinciden con las áreas de lesión y si existe en estas la zona de transformación.²⁸

El objetivo real de la comparación de los resultados cito-histológicos, aparte de beneficiar directamente a las pacientes, para un tratamiento eficaz y oportuno, representa un método de control de calidad inequívoco en el cual todos los estudios coinciden.^{3, 5}

Representa también un método de enseñanza para Residentes y Patólogos. Ya que si no solo se identifican las discrepancias, sino también los casos concordantes con sus biopsias.^{3, 33}

Finalmente debemos recordar que la citología Cervico-vaginal es un estudio de "tamizaje", excelente por su bajo costo, nula morbilidad relacionada con la toma, rapidez y el propósito principal es la Detección Oportuna del Cáncer (DOC) lo cual se evalúa al calcular el valor predictivo positivo del método, es decir la habilidad para predecir anomalías. Antiguamente se limitaba a poder establecer el diagnóstico de cáncer con escasas células que descaman espontáneamente, actualmente se detectan desde las lesiones tempranas (Lesión Intraepitelial) e incluso estas se gradúan (NIC I, II y III).

El valor predictivo positivo en este estudio es semejante al que se ha reportado en la literatura, lo cual es una forma de autoevaluarnos, por otra parte reconocemos que para establecer valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad es necesario otro estudio en el que se incluyan casos con diagnósticos negativos a malignidad y displasia.

BIBLIOGRAFIA

1. Abati A, Jaffurs W, Wilder A: SQUAMOUS ATYPIA IN THE ATROPHIC CERVICAL VAGINAL SMEAR. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998, 84:218-225.
2. Alasio M, Alphantery C, Gras P: PERFORMANCE OF THE AUTOPAP PRIMARY SCREENING SYSTEM IN THE DETECTION OF HIGH RISK CASES IN CERVICOVAGINAL SMEARS. *Acta Cytol* 2001, 45:704-708.
3. Alfaro M, Barraza F, Flores H: CORRELACION CITOISTOLOGICA DE LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. *Patología Revista Latinoamericana*. Publicación en trámite.
4. Cramer H, Schlenk E: AN ANALYSIS OF DISCREPANCIES BETWEEN THE CERVICAL CYTOLOGIC DIAGNOSIS AND SUBSEQUENT HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS IN 1,260 CASES. *Acta Cytol* 1994,38:812.
5. Dibonito L, Falconieri G, Tomasic G: CERVICAL CYTOPATHOLOGY AN EVALUATION OF ITS ACCURACY BASED ON CYTOHISTOLOGIC COMPARISON. *CANCER* 1993, 72: 3002-3006.
6. Dodd L, Sneige N, Villarreal Y: QUALITY-ASSURANCE STUDY OF SIMULTANEOUSLY SAMPLED, NON-CORRELATING CERVICAL CYTOLOGY AND BIOPSIES. *Diagn Cytopathol* 1993, 9: 138-144
7. Gay J, Donaldson L, Goellner J: FALSE-NEGATIVE RESULTS IN CERVICAL CYTOLOGIC STUDIES. *Acta Cytol* 1985, 29: 1043-1046.
8. Gupta D, Kannan V, Komaromy G: ASCUS, MATURE METAPLASTIC TYPE CYTOLOGIC DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP. *Acta Cytol* 2001, 45: 192-196.
9. Hall S, Wu T, Soudi N: LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS: CYTOLOGIC PREDICTORS OF BIOPSY CONFIRMATION. *Diagn Cytopathol* 1994, 10: 3-9.
10. Hatem F, Wilbur D: HIGH GRADE SQUAMOUS CERVICAL LESIONS FOLLOWING NEGATIVE PAPANICOLAOU SMEARS: FALSE-NEGATIVE CERVICAL CYTOLOGY OR RAPID PROGRESION. *Diagn Cytopathol* 1995, 12: 135-141.
11. Howell S, App B, Theodor M: QUALITY ASSURANCE IN CYTOLOGY RESCREENING OF PREVIOUSLY NEGATIVE SMEARS FROM HIGH GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS. *Acta Cytol* 1997, 41: 1085-1090.
12. Jones B, Novis D: CERVICAL BIOPSY-CYTOLOGY CORRELATION A COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS Q-PROBES STUDY OF 22 439 CORRELATIONS IN 348 LABORATORIES. *Arch Pathol Lab Med*. 1996, 120: 523-531.
13. Joseph M, Cragg F, Wright C: CYTO-HISTOLOGICAL CORRELATES IN A COLPOSCOPIC CLINIC: A 1-YEAR PROSPECTIVE STUDY. *Diagn Cytopathol* 1991, 7: 477-481.

14. Joste N, Crum C, Cibas E: CYTOLOGIC/ HISTOLOGIC CORRELATION FOR QUALITY CONTROL IN CERVICOVAGINAL CYTOLOGY EXPERIENCE WITH 1,582 PAIRED CASES. *Am J Clin Pathol* 1995, 103: 32-34
15. Konikov N, Kempson R, Piskie V: CYTOHISTOLOGIC CORRELATION IN DYSPLASIA, CARCINOMA IN SITU, AND INVASIVE CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX. *Am J Clin Pathol* 1969, 51:463-469.
16. Krieger P, Cohen T, Naryshkin S: A PRACTICAL GUIDE TO PAPANICOLAOU SMEAR RESCREENING. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998, 84: 130-137
17. Kristensen G, Dorte K, Holund B: ANALYSIS OF CERVICAL SMEARS OBTAINED WITHIN THREE YEARS OF THE DIAGNOSIS OF INVASIVE CERVICAL CANCER. *Acta Cytol* 1991, 35: 47-50.
18. Kurman R, Solomon D: THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL, VAGINAL CYTOLOGIC DIAGNOSES. 2da. Edición. United States y America: Springer-Verlag, 1994, 30-60.
19. Lee K, Minter L, Crum Ch: KOILOCYTOTIC ATYPIA IN PAPANICOLAOU SMEARS REPRODUCIBILITY AND BIOPSY CORRELATIONS. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1997, 81: 10-15.
20. Luzzatto R, Poli M, Recktenvald M, Luzzatto L: HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION IN ATROPHIC SMEARS A CASE REPORT. *Acta Cytol* 2000, 44: 420-422.
21. Montes M, Cibas E, Dinisco S, CYTOLOGIC CHARACTERISTICS OF ABNORMAL CELLS IN PRIOR "NORMAL" CERVICAL/VAGINAL PAPANICOLAOU SMEARS FROM WOMEN WITH A HIGH GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999, 87: 56-58.
22. Morell N, Taylor J, Snyder R: FALSE-NEGATIVE CYTOLOGY RATES IN PATIENTS IN WHOM INVASIVE CERVICAL CANCER SUBSEQUENTLY DEVELOPED. *Obstet Gynecol* 1982 60: 41-45.
23. Murphy W: CYTOPATHOLOGY IN THE 21ST CENTURY A MEDICAL CONSULTATION OR A LABORATORY TEST. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998, 84 138-143.
24. Pairwuti S: FALSE-NEGATIVE PAPANICOLAOU SMEARS FROM WOMEN WITH CANCEROUS AND PRECANCEROUS LESIONS OF THE UTERINE CERVIX. *Acta Cytol* 1991, 35:40-46.
25. Richart R, Masood S, Syrjänen K: HUMAN PAPILOMAVIRUS IAC TASK FORCE SUMMARY. *Acta Cytol* 1998, 42: 50-58.
26. Renshaw A, Granter S: APPROPRIATE FOLLOW-UP INTERVAN FOR BIOPSY CONFIRMATION OF SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS DIAGNOSED BY CERVICAL SMEAR CYTOLOGY. *Am J Clin Pathol* 1997, 108: 275-279.

27. Scott D, Hagmar B, Maddox P: USE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS DNA TESTING TO COMPARE EQUIVOCAL CERVICAL CYTOLOGIC INTERPRETATIONS IN THE UNITED STATES, SCANDINAVIA, AND THE UNITED KINGDOM. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2002, 96: 14-20.
28. Simsir A, Ioffe O, Bourquin P: REPEAT CERVICAL CYTOLOGY AT THE TIME OF COLPOSCOPY IS THERE AN ADDED BENEFIT. *Acta Cytol* 2001, 45: 23-27.
29. Smith R: CYTOHISTOLOGIC DISCREPANCIES IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND VALUE OF REPEAT CERVICAL SMEARS TAKEN DURING COLPOSCOPY. *Diagn Cytopathol* 1998, 18: 317-318.
30. Solomon D, Davey D, Kurman R: THE 2001 BETHESDA SYSTEM TERMINOLOGY FOR REPORTING RESULTS OF CERVICAL CYTOLOGY. *JAMA* 2002, 287: 2114-2119.
31. Soost H, Lange H, Lehmacher W: THE VALIDATION OF CERVICAL CYTOLOGY SENSITIVITY, SPECIFICITY AND PREDICTIVE VALUES. *Acta Cytol* 1991, 35: 8-14.
32. Takahashi W: COLOR ATLAS OF CANCER CYTOLOGY. 3ra. Edición, Japan. Igaku-Shoin, 2000, 82-89.
33. Tritz D, Weeks J, Spires S: ETIOLOGIES FOR NON-CORRELATING CERVICAL CYTOLOGIES AND BIOPSIES. *Am J Clin Pathol* 1995, 103: 594-597.
34. Vooijs P, Elias A, Van der Graaf Y: RELATIONSHIP BETWEEN THE DIAGNOSIS OF EPITHELIAL ABNORMALITIES AND THE COMPOSITION OF CERVICAL SMEARS. *Acta Cytol* 1985, 29:323-328.
35. Wright T, Thomas J, Stewart L: 2001 CONSENSUS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF WOMEN WITH CERVICAL CYTOLOGICAL ABNORMALITIES. *JAMA* 2002, 287:2120-2129.