



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**“LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE  
ALTO GRADO EN EL CUELLO UTERINO Y SU  
CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN  
ESPECÍMENES QUIRÚRGICOS”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. IXCHEL ANIC ZARAGOZA SERNA**



**ASESOR DE TESIS:  
DRA. MERCEDES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

**MÉXICO, D. F.**

**FEBRERO 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

Dr. José Francisco González Martínez  
Director de Enseñanza  
Hospital General de México O.D.

---

Dr. Avissáí Alcántara Vázquez  
Profesor Titular del Curso de Anatomía Patológica  
Hospital General de México O.D

---

Dra. Mercedes Hernández González  
Asesor de Tesis  
Hospital General de México O.D.

## **Agradecimientos**

A mis padres,

por haberme apoyado en todos los sentidos en este largo camino

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México,

Por dejarme entrar a sus aulas y formar parte de su historia

Al Hospital General de México,

Por enseñarme a amar a la patología

## Dedicatoria

A Sergio,

Por que sin ti nada de esto tendría el mismo valor

## Índice

Resumen.....	1
1. Introducción .....	2
2. Marco Teórico .....	5
2.1 Generalidades.....	5
2.2. Epidemiología del cáncer cervicouterino en México .....	5
2.3. Lesiones premalignas del CaCu .....	6
2.4. Etiología del CaCu .....	7
2.5. Biología Molecular del Virus del Papiloma Humano .....	8
2.6. Espectro morfológico de las lesiones escamosas de alto grado .....	8
- Citología .....	8
- Histología.....	9
- Colposcopia.....	10
3. Antecedentes .....	11
4. Justificación .....	13
5. Objetivo.....	14
6. Metodología .....	15
7. Resultados .....	16
8. Discusión .....	18
9. Conclusiones.....	21
10. Referencias.....	22
11. Anexos .....	27

## **RESUMEN**

Se determina la concordancia interobservador entre dos patólogos en el Hospital General de México evaluando especímenes quirúrgicos de cuello uterino diagnosticadas como escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG).

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyeron a dos patólogos adscritos al servicio de Anatomía Patológica (PAT 1 y PAT 2) quienes evaluaron en tiempos distintos 220 casos diagnosticados como LEIAG y se estimó la concordancia interobservador mediante el índice de kappa (k).

### **RESULTADOS**

Entre PAT 1 y PAT 2 se encontró un índice de concordancia interobservador del 90% (198 casos), un índice de concordancia absoluta de 0.86, un índice de concordancia específica de 0.92 y un índice de kappa de 0.44 (fuerza de concordancia mediana).

### **DISCUSIÓN**

La concordancia interobservador en LEIAG fue generalmente aceptable, lo que se correlaciona con los diversos estudios ya publicados., sin embargo, a pesar que los criterios estandarizados para diagnosticar LEIAG son conocidos, no se aplican estrictamente.

### **CONCLUSIONES**

Es necesario reforzar en el laboratorio de patología y los criterios establecidos para el diagnóstico de lesiones escamosas premalignas del cuello uterino, así mismo extender los conocimientos al personal en entrenamiento y construir lineamientos internos para que en caso de discrepancia, se vuelva a revisar un caso en específico para construir acuerdos interobservadores.

# LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN EL CUELLO UTERINO Y SU CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR EN ESPECÍMENES QUIRÚRGICOS

*"La vida es aquello que te va sucediendo mientras*

*tú te empeñas en hacer otros planes"*

*John Lennon*

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el primer lugar en incidencia causada por tumores malignos y el tercero en mortalidad relacionada con las neoplasias malignas en la población en nuestro país. En la población femenina, es la primera causa de muerte por neoplasias malignas, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad.<sup>1</sup>

El conocimiento de la historia natural de la enfermedad es muy importante en el desarrollo y perfeccionamiento de los programas de detección oportuna de cáncer cervicouterino. El tamizaje se planea en base a la lenta evolución de este padecimiento y permite el aprovechamiento máximo de los recursos y facilita el incremento de la cobertura.

El diagnóstico definitivo de carcinoma cervicoterino únicamente se establece mediante estudio histopatológico,<sup>1</sup> éste también provee las bases para determinar el tratamiento y seguimiento de las pacientes que desarrollan alguna



lesión premaligna en el cérvix, cada apreciación es subjetiva y difiere entre e intra observadores.<sup>2</sup> Los problemas en la apreciación histológica se han ido complicando por el incremento en la incidencia de infección por virus del papiloma humano, sin embargo, aplicando criterios estandarizados, la discrepancia entre distintos observadores debe ser reducida dentro de un mismo equipo de trabajo.<sup>3</sup>

El sistema Bethesda, método utilizado para reportar lesiones cervicales, es el resultado del consenso realizado en 1988 por el Instituto Nacional de Cáncer de Estado Unidos de Norte América, para estandarizar los diagnósticos utilizados en los laboratorios de citología.<sup>4</sup> Este método fue desarrollado para simplificar resultados ambiguos en los resultados de muestras citológicas cervicales. Un importante aspecto de esta clasificación es que contiene pocas categorías diagnósticas, mas que grados de displasia o de neoplasia intraepitelial lo que disminuye la discordancia entre distintos observadores.<sup>5</sup> De acuerdo a esta clasificación, se han propuesto dos categorías para ubicar las lesiones intraepiteliales cervicales, las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) y lesiones intraepiteliales de grado alto (LEIAG); la primera comprende la infección por virus del papiloma humano (VPH) con o sin neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I, clasificación de Richart) o displasia leve (clasificación de la OMS); dentro de la segunda se agrupan NIC II o displasia moderada y NIC III o displasia grave/carcinoma in situ.<sup>6</sup>

Se han realizado múltiples estudios previamente en los cuales se evalúa la correlación interobservadores utilizando la clasificación de Bethesda y la de Richart, teniendo resultados ambiguos ésta última y concisos la primera.<sup>7,8</sup>

Con el fin de determinar el grado de concordancia observada, se utiliza el índice de concordancia kappa ( $\kappa$ ).<sup>9</sup> En caso de acuerdo perfecto la proporción de concordancia será 1, si la concordancia observada es igual a la esperada kappa vale 0; y en el caso de que el acuerdo observado sea inferior al esperado el índice kappa es menor que cero. Generalmente se acepta que un valor de 0-0.75 sugiere concordancia excelente, de 0.4 a 0.75 aceptable y menor a 0.4 la concordancia es pobre.<sup>10</sup>

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 GENERALIDADES**

Existen cerca de 490 mil casos de cáncer cervicouterino reportado cada año en el mundo, 80% de los casos se presentan en países en desarrollo, se estima que en Latinoamérica existen 72 mil casos por año. Además, ocupa el segundo lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres, solo siendo superado por el cáncer de mama. La frecuencia de la enfermedad varía en distintas partes del mundo, observándose en mayor proporción en países socioeconómicamente subdesarrollados, en los cuales, a diferencia de los países de primer mundo y del resto de la población mundial, ocupa el primer lugar como causas de muerte en mujeres.<sup>11</sup>

### **2.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICOUTERINO EN MÉXICO**

En 2001, el CaCu ocupó en México el primer lugar entre los tumores malignos en la población femenina, con un total de 4 512 defunciones y una tasa de mortalidad de 18.3 por 100 000 mujeres de 25 y más años. Por otra parte, del total de casos nuevos de neoplasias malignas, registradas durante ese año, 24.4% correspondieron a CaCu. De esa cifra, 47% de los casos se presentaron en mujeres de 35 a 54 años de edad.

La edad es factor de riesgo para morir por cáncer del cuello uterino y la etapa crítica en la que el riesgo de morir aumenta en forma destacada, es la reproductiva. Los factores de riesgo asociados en forma más consistente son: la infección por el virus del papiloma humano, el antecedente de dos o más parejas sexuales, la paridad vaginal de 12 o más partos, el inicio de las relaciones sexuales antes de los 14 años y la menarca después de los 17 años de edad.<sup>12</sup>

### 2.3 LESIONES PREMALIGNAS DEL CaCu

En países desarrollados, debido a la aplicación masiva de programas de detección oportuna de CaCu y a los avances terapéuticos en esta área en las dos últimas décadas se ha disminuido considerablemente la tasa de mortalidad por este padecimiento, pero se ha incrementado la frecuencia de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) que se considera la lesión precursora del CaCu.

La NIC involucra tres grados de displasia y el propio carcinoma in situ como un solo fenómeno dinámico que puede ser desencadenado por varios estímulos dentro de los cuales se conocen el estado nutricional, tabaquismo, infección por enfermedades de transmisión sexual, uso de anticonceptivos hormonales, lesiones inflamatorias cervicales, etc.<sup>13</sup>

Estas lesiones se inician en la zona de transformación del cuello uterino generalmente como lesiones unifocales que pueden permanecer confinadas a

este sitio durante un largo periodo. Es bien sabido que la mayoría de las lesiones de bajo grado sufren regresión o permanecen latentes de por vida. Se ha calculado que la progresión a un carcinoma invasor es del 7.5% para NIC I, 15% para NIC II y del 25% para NIC III y de acuerdo a la historia natural de la enfermedad el NIC I se presenta en mujeres de 25 años en adelante y en carcinoma invasor en mujeres mayores de 50 años.<sup>14</sup>

## 2.4 ETIOLOGÍA DEL CaCu

Es bien sabido en base a la amplia evidencia científica que la infección de VPH transmitida por vía sexual es el principal riesgo para el desarrollo de CaCu.<sup>15</sup> La infección por subtipos virales oncogénicos o de alto riesgo como 16, 18, 31, etc. se ha correlacionado en más del 99% de los casos de CaCu debido a que se ha puesto en evidencia la presencia del ADN del virus en las células afectadas.<sup>16</sup>

El papel de los factores sexuales y/o venéreos en la etiología del CaCu se ha establecido en base a numerosas observaciones clínicas, estudios epidemiológicos y virológicos que se iniciaron hace más de 150 años y que han proliferado hace 40 años.<sup>17</sup>

Hoy es más claro que algunos factores están estrechamente relacionados con la etiología del CaCu, como por ejemplo, el nivel socioeconómico bajo, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, múltiples parejas sexuales, tabaquismo, desnutrición, deficiencia de antioxidantes e inmunosupresión.<sup>1,13</sup>

## 2.5 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH es un virus DNA circular de doble hélice de aproximadamente 7.9 kilobases, el cual se encuentra asociado a histonas formando nucleosomas y una cápside dentro de la cual hay un virión icosaédrico. El genoma contiene áreas reguladoras que no codifican en las que se han identificado secuencias promotoras y estimuladoras, así como marcos de lectura abiertos organizados en regiones de expresión temprana (E) y tardía (L). Los primeros codifican para proteínas involucradas en la replicación, transcripción y permanencia del virus y la transformación celular; los segundos para proteínas de la cápside.

Durante la infección del epitelio cervical, el VPH infecta solo a las células que pueden dividirse, es decir, a las basales. En estas el virus permanece de forma latente y conforme ocurre la maduración del epitelio el virus se replica, transcribe y forma partículas virales, las cuales serán completas en presencia de proteínas especiales tales como las citoqueratinas, por los que el efecto citopático del virus solo se verá en estratos intermedios y superficiales.<sup>18</sup>

## 2.6 ESPECTRO MORFLÓGICO DE LAS LESIONES DE ALTO GRADO

### - Citología

Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado se observan en mayor frecuencia en las células parabasales o metaplásicas, es decir en células con escasa maduración. Las células pueden estar aisladas, en láminas o en grupos

pseudosinciciales El núcleo generalmente está aumentado mas de 4 veces en su tamaño normal, la cromatina se muestra grumosa, distribuida irregularmente (cromatina atigrada, en profase detenida). Hay reforzamiento e irregularidad de la membrana nuclear y el citoplasma, dependiendo de la agresividad de la lesión, se ve reducido en cantidad.<sup>19</sup>

- Histología

El aspecto típico de una LIAG es la proliferación parabasal de células inmaduras que ocupan mas allá de la mitad de todo el espesor del epitelio. Cuando ocupan hasta 2/3 se denominan NIC 2, mientras que si ocupan todo el espesor se les denomina NIC 3. Las células inmaduras presentan pérdida de la polaridad, sobreposición nuclear y anisonucleosis; el núcleo es oval o ligeramente alargado, orientado en forma vertical y no se observa nucléolo. El citoplasma es escaso, sobretodo en las capas basales. Pueden encontrarse mitosis anormales y atipia nuclear criterios que además del espesor afectado, influyen en la distinción entre una lesión y otra.<sup>20</sup> Según la nomenclatura de la OMS, la clasificación de *displasia moderada* y *displasia grave* provee mayor información en cuanto a criterios morfológicos para distinguir una de otra lesión, pero como ya se sabe, la aplicación práctica para fines de seguimiento y tratamiento no provee ninguna utilidad en su uso.

- Colposcopia

La colposcopia ha demostrado su utilidad para diferenciar las LIEBG de las LIAG. Estas últimas generalmente se disponen dentro de los límites de la zona de transformación, colposcópicamente se caracteriza por la presencia de un epitelio blanco ostión con bordes bien definidos, superficie irregular, gran relieve, originados a partir de la unión escamocolumnar, con patrón de mosaico y puntilleo irregular. Su traducción histológica habitual es la displasia severa y el carcinoma in situ. La prueba de Schiller suele ser iodo negativa.<sup>21</sup>



### 3. ANTECEDENTES

Diversos estudios han obtenido resultados aceptables, algunos sin determinación del índice de kappa. Sherman y colaboradores evaluaron especímenes citológicos con ambas clasificaciones (OMS; Bethesda), obteniendo una correlación en 42.8% de los casos y discordancia en un 23% de los casos.<sup>22</sup> Otro trabajo publicado por Pajtler y cols. demuestra que el Sistema Bethesda provee menor reproducibilidad diagnóstica y refiere que además, en el reporte de lesiones utilizando esta nomenclatura, se elimina la oportunidad de subclasificar las lesiones intraepiteliales en distintos grados de displasia, lo que refieren los autores es de mayor importancia en nulíparas jóvenes.<sup>23</sup> Young y cols. en un trabajo publicado por el Colegio Americano de Patólogos con 5 observadores tuvieron una correlación en el 35% de los casos (7/20 casos) teniendo mayor concordancia en lesiones premalignas de alto grado y en el diagnóstico de carcinoma invasor.<sup>8</sup> En otros estudios se ha puesto de manifiesto la utilidad de la aplicación del índice de kappa para evaluar la concordancia interobservador, confirmando que este indicador es el más adecuado para la valoración de este tipo de trabajos.<sup>24</sup> Un trabajo mexicano publicado por Lazcano-Ponce, en el que se evaluó citología cervical, se utilizó el coeficiente kappa, el cual arroja mayor concordancia en el diagnóstico de coilocitosis y de pobre a nula en Displasia Moderada ( $\kappa=0.04$ ), Displasia Grave ( $\kappa=0.02$ ) y en carcinoma in situ ( $\kappa=0.06$ ), sin embargo fue elevada en carcinoma invasor ( $\kappa=0.30$ ).<sup>25</sup>

La mayoría de los datos publicados ha demostrado que es mayor la correlación interobservador en lesiones premalignas intraepiteliales de alto grado e incluso en lesiones invasoras que en las de menor gradificación (LEIBG vs. Sin lesión). Todos los trabajos comprueban que la aplicación estricta de criterios estandarizados por los observadores disminuye el margen de variabilidad.<sup>26,27</sup>

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

A nivel mundial, en los últimos 40 años, las tasas de incidencia y mortalidad para el Cáncer Cérvico Uterino, han disminuido en la mayor parte de los países industrializados, pero de forma mucho menos significativa en los países en vías de desarrollo. En el caso de México se calcula que hasta el año 2004 se evitaron solamente el 13% de las muertes potencialmente prevenibles en 20 años de programa formal (Organización panamericana de la salud).

El laboratorio de anatomía patológica representa un eslabón indispensable en la cadena de trabajo para la prevención y control del cáncer cervicouterino, pues al realizar el estudio de las piezas quirúrgicas provenientes de las Clínicas de Colposcopia, Servicios y Centros Oncológicos y emitir el diagnóstico definitivo de forma precisa y oportuna, puede favorecer o obstaculizar la toma de decisiones correctas y oportunas por los especialistas, para el manejo y seguimiento de las pacientes; además proporciona información para el registro de neoplasias, información epidemiológica para la evaluación del programa y para la elaboración de índices de Salud Pública, datos de correlación con pronóstico, sobrevida e índices de morbimortalidad. Un diagnóstico histológico certero provee la base para la justificación de cualquier tratamiento ya sea conservador o radical y solamente aplicando criterios morfológicos estandarizados y manteniendo un estricto control de calidad de los especímenes quirúrgicos se contribuirá al beneficio de mujeres afectadas por éste problema de salud nacional.

## **5. OBJETIVO**

Evaluar la concordancia diagnóstica interobservador en lesiones LEIAG en especímenes quirúrgicos de cuello uterino entre dos patólogos del Hospital General de México (HGM).

## 6. METODOLOGÍA

Estudio observacional, analítico y transversal que incluye 220 especímenes quirúrgicos cuello uterino diagnosticados inicialmente como lesiones de alto grado en el Hospital General de México.

El material evaluado se tiñó previamente con hematoxilina y eosina, algunos casos presentaron un nivel teñido con Ácido Periódico de Schiff (PAS) sin diastasa para la valoración de membranas basales.

Cada espécimen quirúrgico se reevaluó por dos patólogos, uno general (PAT 1) y el segundo con amplia experiencia en patología quirúrgica ginecológica (PAT 2). Se aplicaron criterios estandarizados para la clasificación de cada lesión en LEIAG (NIC II, NIC III), LEIBG (NIC I, VPH) y sin alteraciones o con reacción inflamatoria (cervicitis y/o regeneración). Se realizó la correlación estadística utilizando la fórmula de coeficiente de kappa para determinar el grado de concordancia interobservador.

## 7. RESULTADOS

De 220 casos reevaluados entre PAT 1 y PAT 2 se obtuvo una concordancia porcentual de 90%, es decir, solo en 22 casos se encontró discrepancia entre los dos observadores, lo que arroja una kappa de 0.44 (fuerza de concordancia mediana) (*Tabla 1*). Dentro de los 198 casos concordantes (90%) 195 casos fueron diagnosticados certeramente como LEIAG por ambos patólogos y solo en 3 casos (1.3%) no se realizó el diagnóstico de LEIAG por ninguno de los dos observadores sino que un caso fue diagnosticado como LEIBG y dos como carcinoma invasor (*tabla 2*).

De los casos discordantes entre ambos patólogos (*tabla 3*) seis casos se diagnosticaron LEIBG vs LEIAG, PAT1 diagnosticó dos casos como LEIBG y cuatro como LEIAG mientras PAT2 diagnosticó cuatro casos como LEIBG y dos como LEIAG.

Además, cinco casos se diagnosticaron como LEIBG vs SA/AI, PAT1 calificó cinco casos como SA/AI y ninguno como LEIBG mientras PAT2 diagnosticó cinco casos como LEIBG y ninguno de estos como SA/AI.

Otros seis casos discordantes fueron diagnosticados como LEIAG vs SA/IA, PAT1 determinó que solo 1 caso era LEIAG y 5 no presentaban ninguna lesión, mientras que PAT2 calificó 5 de estos especímenes como LEIAG y solo un caso lo determinó como negativo (SA/AI)

Por último y con mayor relevancia, hubieron cinco casos con discrepancia entre LEIAG vs Carcinoma invasor, PAT1 determinó que estos 5 casos solo se trataban de LEIAG mientras que para PAT 2 los mismos cinco casos mostraron criterios morfológicos de invasión.

## 8. DISCUSIÓN

En la evaluación de los resultados se encontró que la concordancia interobservador en LEIAG fue mediana ( $K= 0.44$ ), sin embargo este dato estadístico está conforme a lo reportado en trabajos anteriores.<sup>3,7,8</sup>

Entre los casos discrepantes, se observa que hay igualmente variabilidad diagnóstica entre LEIBG vs LEIAG y entre AI/SA vs LEIAG (seis casos en cada uno) y en menor proporción entre AI/SA vs LEIBG y entre LEIAG vs carcinoma invasor (cinco casos cada uno); cabe mencionar que lo ya referido en la literatura indica que es mayor la proporción de errores entre SA/AI vs LEIBG y entre LEIBG vs LEIAG, lo que concuerda en nuestro trabajo sólo en lo que se refiere a SA/AI vs LEIBG y entre LEIBG vs LEIAG, probablemente debido a la discrepancia entre clasificar una lesión como NIC 1 vs NIC 2 o no tener criterios morfológicos bien establecidos para distinguir entre células escamosas con glucógeno en su interior contra el efecto citopático del virus del papiloma humano (coilocitosis).

El dato mayormente preocupante es el error diagnóstico entre AI/SA vs LEIAG, casos en los que se encontró que principalmente el desacierto consistió en confundir áreas de metaplasia escamosa inmadura (que se clasificó dentro de “sin lesión” o SA/AI) con carcinoma in situ o NIC 3, un dato ya anteriormente publicado en citología cervical.<sup>28</sup>



Con los resultados obtenidos se concluye que a pesar que los criterios estandarizados para diagnosticar este tipo de lesiones ya son conocidos, en este trabajo no se aplicaron estrictamente, lo que condicionó a subdiagnosticar LEIAG como LEIBG o incluso a diagnosticar imágenes de elementos sin lesión como LEIAG, lo que se manifestó en la moderada reproducibilidad del diagnóstico.

Se sabe que la histología es el estándar de oro para determinar la continuidad en el seguimiento de una paciente cuyo método de tamizaje evidenció la presencia de alguna alteración en el epitelio del cuello uterino.

Un gran número de estudios han demostrado los problemas en la variabilidad interobservador, ésta inconsistencia afecta la reproducibilidad de los diagnósticos tanto en histopatología como en citopatología cervical y merma la calidad de la atención de pacientes que se encuentran dentro de un programa de cáncer cervicouterino a nivel poblacional. También se ha reportado que en estos casos, la principal causa de discordancia entre observadores son los errores de muestreo.<sup>29</sup> Estos mismos problemas de concordancia se reflejan en este mismo estudio.

Se han descrito diversos factores que pueden influir en la variabilidad de un diagnóstico como la habilidad y experiencia de cada observador, así mismo, aunque hayan recibido el mismo entrenamiento, estas mismas causas pueden interferir en los acuerdos diagnósticos, sin embargo, estas características son inherentes en cada individuo y no son modificables.

También hay factores externos como hambre, clima de la habitación en la que se realiza la observación, ansiedad, cansancio, enfermedad, intensidad de la luz del microscopio y otros más que podrían limitar la concordancia en un diagnóstico determinado.<sup>2</sup>

Aún así, diversos trabajos no han encontrado diferencia estadísticamente significativa entre patólogos generales y patólogos con subespecialidad en patología ginecológica y mencionan que una mayor concordancia entre observadores se da en personal altamente capacitado y con mayor entrenamiento sin importar que cuenten con estudios de extensión certificados.<sup>30</sup>

En otros casos, aunque la discrepancia no tenga que ver con factores externos ni con características inherentes a los observadores, puede existir la posibilidad que el caso en particular realmente no tenga características histológicas típicas para encasillarla en alguna categoría diagnóstica. Para estos casos se han publicado diversos estudios donde se apoya el diagnóstico de lesión intraepitelial con la realización de inmunohistoquímica para evidenciar la sobreexpresión del inhibidor de la cinasa ciclina-dependiente p16, una proteína reguladora del ciclo celular y que ha demostrado una fuerte correlación con displasia del epitelio cervical.<sup>31</sup> Sin embargo la rentabilidad de la utilización de este marcador se ve influenciada por el elevado costo del anticuerpo, la técnica para su realización y el hecho de que el observador tenga el conocimiento suficiente para interpretar el espécimen.

## **9. CONCLUSIONES**

Es necesario una formación mas estricta y adiestramiento continuos en histopatología cervical con la finalidad de unificar criterios. Muchos autores recomiendan que se deben instalar protocolos bien definidos para disminuir la variedad diagnóstica entre los observadores. Uno de ellos es seguir un régimen bien supervisado de repetidas observaciones después del diagnóstico de anormalidades y se ha comprobado que parece ser el procedimiento mas efectivo para limitar cambios no detectados, estos mismos lineamientos se han aplicado en programas de tamizaje a gran escala en citopatología cervical teniendo resultados óptimos; así mismo se recomienda también la revisión en grupo para emitir un consenso y contribuir a la concordancia del diagnóstico. Es preciso contar con un entrenamiento continuo y de calidad para el personal encargado de la revisión rutinaria del material quirúrgico y establecer los criterios diagnósticos de forma estricta para encasillar algún tipo de lesión.

## 10. REFERENCIAS

1. Modificación a la **NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino**. En: Diario Oficial de la Federación; 31 de Mayo, 2007.
2. Wied GL, Keebler CM, Rosenthal D, Schenck U, Somrak T, Voijs P. **Intra- e interobserver variability**. En *Compendium on Quality assurance proficiency Testing and Workload Limitations in Clinical Cytology*. Chicago, Illinois: Tutorials of cytology; 1995. pp 15-27.
3. Woodhouse S, Stastny J, Styer P, Kennedy M, Praestgaard A, Davey D. **Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions**. Arch Pathol Lab Med 1999;123:1079-108
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M *et al*. **The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology**. JAMA 2002; 287: 2114-28
5. McCluggage W, Walsh M, Thornton C, Hamilton P, Caughley L, Bharucha H. **Inter an Intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesions using a modified Bethesda grading system**. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:206-210
6. Nelson JH Jr, Averette HE, Richart RM. **Dysplasia, carcinoma in situ, and early invasive cervical carcinoma**. Cancer J Clin 1984; 34: 306-27

7. Robertson A, Anderson J, Swanson J, Burnett R et al. **Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens.** J Clin Pathol 1989; 42: 231-238
8. Young N, Naryshkin S, Atkinson B, Ehya H, Gupsta P, Kline T et al. **Interobserver variability of cervical smears with squamous-cell abnormalities: A Philadelphia study.** Diagn Cytopathol 1994; 11:352-357
9. Moreno A, Cano V, García R. **Observaciones y mediciones.** En *Epidemiología clínica.* México: Interamericana Mac Graw Hill 2ª edición; 1994. pp: 69-97
10. Landis JR, Koch GC. **The measurement of observer agreement for categorical data.** Biometrics 1997; 33:159-74
11. Ferlay J. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 1998
12. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). México, DF: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
13. Guiliano A. **Cervical carcinogénesis: The role of cofactors and generation of the reactive oxygen species.** Salud Pública de México 2003; 45 suppl 3: S354-60
14. Barboza-Quintana O, Garza-Guajardo R. **Virus del Papiloma Humano (VPH).** En: Alonso-De Ruiz P, Lazcano-Ponce EC, Hernández-Ávila, eds. *Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, Prevención y Control.* 2ª ed. México, Editorial Médica Panamericana. 2005. p57-66
15. Palefsky JM, Holly EA. **Molecular biology and epidemiology of HPV and cervical cancer.** Cancer Epidemiol Biomark Prev 1995; 4:415:428

16. Kuutsy LA, Holmes K, Crtchow CW, Stevens CE Paaonen J, Beckman AM, DeRoven AT *et al.* **A Cohort study of the risk of cervical intraepitelial neoplasia grade 2or grade 3in relation to papiloma virus infection.** N Engl J Med 1992; 327:1272-1278
17. Zur Hausen H. **Papillomavirus in human cáncer.** Cancer 1987; 59:1962-1966
18. Stoler MH. **HPV and cervical neoplasia: a model of carcinogénesis.** Int J Gynecol Pathol 2000;19: 112-134
19. Patten SF Jr. **Diagnostic cytopathology of the uterine cérvix.** Monograph in Clinical Cytology. BS Karger 1978: 116-222
20. **Uterus-cervix.** En: Rosai J ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9ª ed. USA, Editorial Mosby. 2004. p1523-1568
21. Coppleson M. **Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract.** Obstet Gynecol Clin North Am. 1987; 14:471-94
22. Sherman ME, Schiffman MH, Erozan YS, Wacholder S, Kurman RJ. **The Bethesda System. A proposal for reporting abnormal cervical smears based on the reproducibility of cytopathologic diagnoses.** Arch Pathol Lab Med 1992;116:1155-1158
23. Pajtler M, Audy-Jurkovic S, Milicic-Juhas V, Staklenac B, Pauzar B. **Interobserver variability in cytologic subclassification of squamous intraepithelial lesions--the Bethesda System vs. World Health Organization classification.** Coll Antropol 2006; 30:137-42

24. Malpica A, Matisic JP, Niekirk DV, Crum CP, Staerke GA, Yamal JM *et al.* **Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues.** *Gynecol Oncol.* 2005; 99:S38-52.
25. Lazcano E, Alonso P, Martínez C, Murguía L. **Concordancia diagnóstica en citología ginecológica.** *Rev Invest Clin* 1997; 49: 111-6
26. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Ferenczy A, Kurman RJ, Sadow D, Alvarez F, Pearson J, Sings HL, Barr E, Liaw KL. **Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists.** *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1854-60
27. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E *et al.* **Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia.** *BMJ* 1989; 28:707-10
28. Gupta S, Sodhani P. **Why is high grade squamous intraepithelial neoplasia under-diagnosed on cytology in a quarter of cases? Analysis of smear characteristics in discrepant cases.** *Indian J Cancer* 2004; 4:104-108
29. Howell LP, Zhou H, Wu W, Davis R. **Significance of subclassifying high-grade squamous intraepithelial lesions into moderate dysplasia/CIN II versus severe dysplasia/CIN III/CIS in the Bethesda System terminology.** *Diagn Cytopathol* 2004; 30:362-6

30. Parker MF, Zahn CM, Vogel KM, Olsen CH, Miyazawa K, O'Connor DM.  
**Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists.** *Obstet Gynecol* 2002; 100:277-80
31. Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, Trunk MJ, Ridder R *et al.*  
**Immunostaining for p16INK4a Used as a Conjunctive Tool Improves Interobserver Agreement of the Histologic Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia.** *Am J Surg Pathol* 2008; 24 [Epub ahead of print]



## 11. ANEXOS

Tabla 1. Indicadores de fiabilidad entre PAT 1 y PAT 2

Índice de concordancia absoluta	0.86
Índice de concordancia específica	0.92
Valor de $\kappa$ (kappa)	0.44
Fuerza de concordancia	Mediana

*Fiabilidad*= grado de reproducibilidad de los resultados para los mismos casos y situaciones cuando el indicador es utilizado por observadores diferentes

Tabla 2. Casos concordantes

Diagnóstico	Número de casos
LEIAG	195
LEIBG	1
INV	2
IA/SA	0

Tabla 3. Casos Discordantes

Dagnóstico	Número de casos
SA/AI vs LEIBG	5 Pat 1: 0 LEIBG, 5 SA/AI Pat 2: 5 LEIBG, 0 SA/AI
LEIBG vs LEIAG	6 Pat 1: 2 LEIBG, 4 LEIAG Pat 2: 4 LEIBG, 2 LEIAG
SA/AI vs LEIAG	6 Pat 1: 1 LEIAG, 5 SA/AI Pat 2: 5 LEIAG, 1 SA/AI
LEIAG vs carcinoma invasor	5 Pat 1: 5 LEIAG, 0 INV Pat 2: 0 LEIAG, 5 INV
LEIBG vs carcinoma invasor	0
SA/AI vs carcinoma invasor	0