



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudio de Postgrado  
E Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

PERFIL COMPARATIVO DE LOS BIOMARCADORES p16, Ki67, AgVPH  
Y VALOR DIAGNÓSTICO-PRONÓSTICO EN LAS LESIONES  
HISTOLÓGICAMENTE NO CONCLUYENTES DE REACTIVAS  
CERVICALES Y LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

Trabajo de Investigación que presenta:  
DRA. ANA IBETH VARGAS RAZO

Para obtener el Diploma de la Especialidad:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aesor de Tesis:  
DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN

No. De Registro de Protocolo:  
47.2008



ISSSTE

2011



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

PERFIL COMPARATIVO DE LOS BIOMARCADORES p16, Ki67, AgVPH  
Y VALOR DIAGNÓSTICO-PRONÓSTICO EN LAS LESIONES  
HISTOLÓGICAMENTE NO CONCLUYENTES DE REACTIVAS  
CERVICALES Y LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. ANA IBETH VARGAS RAZO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR DE TESIS:  
ERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN

DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
47.2008

2011





---

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ  
COORDINADOR DE CAPADESI

---

DR. GUILLEBALDO PATIÑO CARRANZA

JEFE DE ENSEÑANZA

---

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO

JEFE DE INVESTIGACIÓN



---

DR. LUIS CISNEROS SOTELO  
PROFESOR TITULAR DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

---

DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN  
ASESOR DE TESIS



*“Me he imaginado estar en las orillas del mar tratando de buscar una piedra más redonda o una concha más grande, cuando frente a mí yace el gran océano esperando a ser descubierto”*

*Isaac Newton*

### AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por darle luz a mi vida y fortaleza tan necesaria en las adversidades; teniendo siempre un propósito que cumplir, realizándolo con el mayor amor posible y por poner en mi camino a la Anatomía Patológica.

A mis Padres, los dos grandes pilares en mi vida, gracias por confiar en mí, por apoyarme en cualquier situación favorable o desfavorable y por estar siempre a mi lado. Espero que la vida me permita darles tanto como ustedes me han dado.

A mi hermana Anayeli, por su apoyo incondicional, por transmitirme la inmensa alegría por la vida, sonreír ante dificultades que es cuando más uno debe de luchar y por el orgullo de tener una gemela.

A mis hermanos Lupita y César, por su apoyo y confianza, a Juanita y Sergio por ser parte de la familia y gracias por darnos los sobrinos más maravillosos del mundo: Ricardo, Rodrigo, Sergio y ahora Marco Antonio.

Con el tiempo el Hospital se convirtió en mi segunda casa, agradezco a todo el personal del Servicio de Patología porque con ustedes tuve muchas experiencias, aunque se termine esta etapa de mi vida, los recordaré.

Finalmente al Dr. de la Torre por el tiempo que dedico a las revisiones de este trabajo y sus comentarios, los cuales permitieron enriquecerlo, al Dr. Sánchez por su colaboración y a la Dra. López Mariscal, por su asesoría desinteresada en la elaboración estadística del Índice Kappa algo totalmente nuevo para mí, que inicio muy difícil y terminó siendo interesante.

## ÍNDICE:

	Pág.
1.- Resumen.....	8
2.- Abstract.....	9
3.- Glosario de abreviaturas.....	10
4.- Introducción.....	11
5.- Objetivos.....	15
6.- Material y Métodos.....	16
7.- Resultados y Análisis de Resultados.....	19
Índice Kappa	
Casos de Inmunohistoquímica	
Relación de casos de Inmunohistoquímica y Revisores	
Diagnóstico final por mas de dos Revisores	
8.- Discusión.....	41
9.- Conclusiones.....	42
10.- Anexos.....	43
11.- Referencias Bibliográficas.....	46

## 1.- RESUMEN:

El estudio histopatológico se ha considerado tradicionalmente el indicador más confiable de la presencia o ausencia de la enfermedad. no obstante deben considerarse los siguientes factores que influyen en su eficacia: las limitaciones de la colposcopia para seleccionar las zonas de la lesión probable, las lesiones por VHP muestran un espectro amplio y la separación entre LIEBG y atipia reactiva o entre LIEBG y LIEAG puede ser muy subjetiva en ciertos casos, las lesiones simuladoras histológicas (límitrofes) pueden provocar falsos positivos, la certeza por parte del observador y la eventual discordancia entre diferentes observadores. De acuerdo a esto, nuestro **objetivo** principal es identificar las lesiones histológicamente no concluyentes (AL) de reactivas cervicales (Cambios Reactivos) y LIEBG por medio de la concordancia de tres patólogos y establecer un perfil comparativo por biomarcadores, para algunas de estas lesiones, de este modo obtener un diagnóstico certero entre lesión reactiva o neoplasia, y con esto establecer el pronóstico de la enfermedad.

**Material y métodos:** se seleccionaron tres grupos de veinte casos cada uno, correspondientes a: Cambios reactivos, Atipias límitrofes y LIEBG, se valoró cada caso por tres Patólogos Revisores, los cuales dieron un Diagnóstico Visual convencional y un Diagnóstico en base a Puntaje, con esto se recurrió a medidas de concordancia, índice kappa. Posteriormente se seleccionaron dieciséis casos para estudio de Inmunohistoquímica realizándose los biomarcadores Ki67, p16 y AgVPH, para establecer la relación entre el diagnóstico por los tres Patólogos Revisores y la Inmunohistoquímica, obteniendo el valor pronóstico de la lesión. **Resultados:** Hubo una mala concordancia entre los Patólogos Revisores, con un resultado menos malo a favor del Diagnóstico Visual. Con la concordancia de más de dos diagnósticos visuales o globales de cada revisor, se reclasificaron los casos, lo cual demostró un sobrediagnóstico de LIEBG. Los casos valorados por inmunohistoquímica solamente uno fue positivo a AgVPH, 12 casos negativos a LIEBG ya que fueron negativos a p16, AgVPH y Ki67 positivo menor de 30% y finalmente en los tres casos restantes no fue posible valorar la inmunohistoquímica debido a falta de bloque de parafina o se desprendió el tejido; por lo que en nuestros casos es poco probable que progresen a lesión de alto grado o carcinoma invasivo.

## 2. - ABSTRACT:

The histopathological study has been traditionally considered the most reliable indicator of the presence or absence of the disease. but the following factors influence its effectiveness: the limitations of the colposcopy to select suspicious areas of lesion, VHP intraepithelial lesions show a broad spectrum and the separation between LIEBG and reactive atypia can be very subjective in some cases, histological simulators may cause false positives, the histological interpretation is highly subjective and the lack of concordance between several observers is a well known problem. Accordingly, our main **objective** was to identify intraepithelial lesions histologically inconclusive and to compare them with reactive cervical changes and LIEBG through the concordance of three pathologists and establishing a comparative profile for biomarkers, trying to define an accurate diagnosis between reactive lesion or intraepithelial squamous lesion. **Material and methods:** We selected three groups of twenty cases each, corresponding to: reactive changes, borderline squamous atypias and low grade intraepithelial squamous lesion, They were assessed individually by three reviewers, a visual conventional diagnosis and a diagnosis by score were recorded, this is resorted to measures of Kappa concordance index. Subsequently sixteen discordant cases were selected for study of immunohistochemistry with biomarkers Ki67, p16, and VPH antigen. We compared between the histological diagnosis by the three reviewers pathologists and immunohistochemistry.

**Results:** There was a poor and weak consistency among reviewers with the spontaneous visual diagnosis. With the agreement of more than two visual or global diagnosis of each reviewer, the cases were reclassified and an over-diagnosis of LIEBG was revealed. Of the cases assessed by Immunohistochemistry only one was positive for AgVPH, 12 cases histologically negative to LIEBG were also negative to p16, AgVPH and with Ki 67 positivity of less than 30%. Three remaining were not evaluated due to lack of paraffin block. The results of immunohistochemistry un our cases revealed that in spite of the histological discrepancies it is unlikely that they progress to a high-grade lesion or invasive carcinoma.

### 3.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AL	Lesiones histológicamente no concluyentes, atipia limítrofe
CaCU	Carcinoma cervicouterino
CR	Lesiones reactivas, cambios reactivos
DX	Diagnóstico
Dx Inicial	Diagnóstico Inicial
IHQ	Inmunohistoquímica
LIE	Lesión intraepitelial escamosa
LIEBG	Lesión Intraepitelial escamosa de Bajo Grado
LIEAG	Lesión Intraepitelial escamosa de Alto Grado
L	Leve
M	Moderado
S	Severo
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
1	Revisor 1
2	Revisor 2
3	Revisor 3
P16	Antígeno p16
VPH	Virus Papiloma Humano
AgVPH	Antígeno de VPH
Ki67	Marcador de proliferación celular Ki67

#### 4.- INTRODUCCIÓN:

A nivel mundial, una mujer muere de cáncer cérvico uterino cada dos minutos. Es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo, después del cáncer de mama. En México, es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres con aproximadamente 6,000 muertes anuales, y muere una mujer cada 2 horas. El carcinoma cervicouterino y las lesiones precancerosas son la consecuencia más grave de una infección por VPH oncogénicos, siendo una importante causa de muerte y de impacto físico y emocional en la mujer y en la familia<sup>15</sup>.

La relación del virus de papiloma humano (VPH) con las lesiones premalignas del cuello uterino quedó establecida a partir de 1976 cuando Meisels<sup>3</sup> demostró la presencia de lesiones planas en la mucosa del cérvix con características morfológicas (coilocitosis) semejantes a las de los condilomas de genitales externos y la demostración subsiguiente del VPH en las mismas mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

Actualmente se acepta el papel predominante del VPH en todas las variantes morfológicas de NIC o lesión intraepitelial escamosa, con diferentes patrones de alteración molecular demostrable mediante inmunohistoquímica o genética molecular. A partir de la década de los 80's sabemos que la presencia de genoma de VPH en las lesiones, aunque constante en las lesiones coilocíticas, se encuentra igualmente en la gran mayoría de las lesiones no coilocíticas. El predominio de 15 tipos principales de VPH de alto riesgo en tejidos de carcinoma epidermoide invasor de mujeres de diferentes regiones geográficas<sup>4</sup> y la escasa frecuencia (< 10 %) de VPH de bajo riesgo ha permitido considerar que hay dos tipos de enfermedad por infección por VPH: Aquella producida por VPH que no se encuentran en cáncer invasor y en consecuencia el riesgo de transformación cancerosa es mínima (enfermedad por VPH de bajo riesgo).

La otra corresponde a la producida por virus de mayor potencial oncogénico ya que se han encontrado en pacientes con cáncer (enfermedad por VPH de alto riesgo). Los tipos virales de alto riesgo son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, que deben ser considerados "oncogénicos" y los de bajo riesgo 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61. El tipo 16 y 18, son los más peligrosos y prevalentes, ya que provocan el 70% de los cánceres de cuello uterino. 16. En México se han detectado las variantes del VPH 18, 31, 35 y 45, algunos asociados con tipos histológicos del Cáncer Cervicouterino cuyo comportamiento es más agresivo.

El diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) traduce dos situaciones de riesgo diferentes en cuanto a progresión a cáncer y su valor de predicción es limitado. Entre 50 % y 85 % de las LIEBG se asocian a VPH de alto riesgo <sup>9</sup> demostrados por técnica de biología molecular (PCR, HC2 o ISH). El rango de positividad probablemente refleja la inconsistencia del diagnóstico morfológico de LIEBG y la diferente metodología. Solamente la identificación del tipo de VPH permite establecer el riesgo de progresión. Por otro lado el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) implica generalmente infección por VPH de alto riesgo y el significado pronóstico del diagnóstico morfológico es alto. En otras palabras el diagnóstico de LIEBG no implica necesariamente bajo riesgo y su significado puede ser tan malo como el diagnóstico de LIEAG en cuanto a riesgo de progresión se refiere, a menos que se identifique el tipo de VPH implicado<sup>12</sup>.

Se ha señalado la correspondencia limitada entre enfermedad por VPH de diferente riesgo y los patrones morfológicos especialmente la LIEBG. Dichas alteraciones histológicas de lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino se presentan como criterios mayores: Anisonucleosis, Pleomorfismo nuclear y Heterocromasia, y como criterios menores: mitosis suprabasales, mitosis anormales, proliferación de células basales, Engrosamiento epitelial, Papilomatosis y Paraqueratosis <sup>23</sup>.

El diagnóstico microscópico consiste en la combinación de diversas alteraciones primarias, mientras más de estas aparezcan en una lesión, la confiabilidad del diagnóstico será mayor. De esta manera a mayor intensidad de cambios mayor el grado de lesión. Cabe mencionar que para realizar el diagnóstico histológico hay alteraciones con mayor peso que otras, señaladas como criterios mayores pues su sola presencia es suficiente para clasificarlas como lesiones intraepiteliales, aún sin las otras <sup>11</sup>.

La coilocitosis es una alteración secundaria de infección por VPH, puede observarse o no en cualquier grado de lesión intraepitelial. Siempre debe graduarse en el contexto de la lesión histológica<sup>11</sup>.

La evaluación de una paciente con sospecha de lesión intraepitelial escamosa de cualquier grado (LIE) requiere, de acuerdo con consensos internacionales y de la misma Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994) <sup>1,2</sup>; Citología, Colposcopia y Biopsia. Estos procedimientos fundamentales pueden complementarse con apoyo de la biología molecular y la inmunohistoquímica. La citología y la colposcopia tienen variantes de mayor o menor aceptación (citología convencional, citología de base líquida, cervicografía, microcolpohisteroscopia). Sin embargo los procedimientos básicos y generalmente aceptados en la mayoría de los países son la

citología y colposcopia convencional así como el estudio histológico con tinción de Hematoxilina eosina. La sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos y de sus variantes es variable según el diagnóstico final que se pretende evaluar (infección por VPH, LIE o carcinoma invasor) y según la institución.

El estudio histopatológico se ha considerado tradicionalmente el indicador más confiable de la presencia o ausencia de enfermedad (LIE). No obstante deben considerarse los siguientes factores que influyen en su eficiencia:

1. La calidad, posibilidades y limitaciones de la colposcopia para seleccionar las zonas de lesión probable.
2. Las lesiones por VPH muestran un espectro amplio y la separación entre LIEBG y atipia reactiva o entre LIEAG y LIEBG puede ser muy subjetiva en ciertos casos.
3. Los simuladores histológicos de LIE pueden provocar falsos positivos difíciles de solucionar en base exclusivamente a opiniones individuales <sup>5,6</sup>
4. La interpretación es subjetiva y su certeza está definida por la experiencia del observador y los criterios que aplica así como de la calidad técnica de las preparaciones histológicas <sup>10</sup>
5. La concordancia entre observadores es mala en algunos patrones morfológicos:

La falta de correlación citohistológica o colpohistológica no necesariamente es por limitaciones de la citología o la colposcopia. Los factores mencionados pueden provocar una descalificación injusta de estos procedimientos al fallar el estudio histológico. El desarrollo tecnológico en las últimas décadas ha pretendido mejorar el desempeño de la citología y el estudio histopatológico para el diagnóstico de LIE. Afortunadamente la mejor concordancia, sensibilidad y especificidad se logran para la LIEAG aún sin técnicas de biología molecular o inmunohistoquímica. La mayoría de los falsos positivos en histología ocurren en el espectro de la LIEBG.

Conociendo las limitaciones del diagnóstico morfológico, citológico e histológico, se han considerado algunas recomendaciones que pretenden aliviar el subdiagnóstico y sobrediagnóstico en la citología y la histopatología:

A.- Utilizar nomenclatura que expresa la imposibilidad de asegurar la existencia de LIE en algunos casos, la terminología que se ha usado para los casos indefinibles ha sido: alteraciones sugestivas pero no concluyentes de lesión intraepitelial escamosa o atipia limítrofe (borderline atypia), atipia escamosa no diagnóstica, condiloma limítrofe <sup>6</sup>. Los casos que muestran alteraciones incompletas

y/o leves no deben clasificarse de manera definitiva, es recomendable la inmunohistoquímica (especialmente Ki-67 para sospecha de LIEBG y Ki-67 + p16 para sospecha de LIEAG) <sup>5</sup>, captura de híbridos (probable LIEAG?) y una segunda revisión por otro patólogo. Esta clasificación en el reporte debe provocar únicamente seguimiento clínico.

B.- Complementar el estudio histopatológico convencional con técnicas de inmunohistoquímica para Ki 67, p16 o de biología molecular (hibridación in situ).

C.- Utilización de criterios consensados por los expertos (Sistema Bethesda para la Citología), mejor capacitación de patólogos y histotecnólogos.

De acuerdo a lo anterior podemos afirmar que la inmunohistoquímica es útil para resolver los casos “dudosos” entre atipia reactiva vs LIEBG.

El uso de p16, un inhibidor de proliferación celular descubierto en 1993, se ha difundido para uso diagnóstico desde 2001 y se ha aceptado que es un buen marcador de infección por VPH de alto riesgo debido a que el bloqueo de pRb que produce la proteína E7 de VPH evita a su vez la retroalimentación negativa de la proteína 16. Se ha propuesto que mejora la concordancia interobservador <sup>7</sup> y se reporta positividad en el 90 a 100% de las LIEAG y 30% a 60% de las LIEBG. Sin embargo debe entenderse que es una demostración indirecta de la presencia de VPH y no la evidencia directa del agente casual. En histología es recomendable usarlo en conjunto con Ki-67 ya que las lesiones de alto grado revelan característicamente intensa proliferación, aún con p16 negativo <sup>8</sup>. Actualmente su principal aplicación es la resolución de casos histológicos ambiguos. Debido a que un grupo de las LIEBG son negativas a p16 su utilidad para distinguir estas de las atipias reactivas es limitada. Se ha planteado la conveniencia de utilizar Ki-67 para estas lesiones considerando que la tasa de proliferación es más alta en las LIEBG y debe haber positividad en al menos el 30 % de los núcleos con o sin positividad en células de capas altas. No obstante aún con Ki-67 hay lesiones difíciles de clasificar ya que de igual manera hay casos “límbrofes” con la inmunohistoquímica y los procesos regenerativos son todo un reto. Ki-67 es un marcador de proliferación celular medido en porcentaje y siempre deberá de utilizarse en conjunto con otros anticuerpos.

El antígeno contra VPH, reacciona con un antígeno estructural común presente en todos los papillomavirus independientemente a la especie del huésped (reacción cruzada) altamente relacionado con progresión a lesión de alto grado, siempre deben de valorarse estos anticuerpos de manera conjunta para evitar falsos positivos.

Con lo anterior se propuso un esquema, por parte de uno de los Patólogos Revisores para aplicar a cada caso con un puntaje establecido y de este modo revisar la concordancia entre patólogos para un Diagnóstico Visual y por Puntaje, así como seleccionar los casos que necesiten inmunohistoquímica de los biomarcadores Ki67, p16 y AgVPH, para tratar de definir con mayor precisión el diagnóstico. Con esto es importante, establecer consensos entre Patólogos que permitan identificar adecuadamente las LIE, para recurrir en menor grado a la Inmunohistoquímica y estudios de Biología molecular, debido al costo que estas implican.

#### **5.- OBJETIVO GENERAL:**

- Identificar las lesiones histológicamente no concluyentes (AL) de reactivas cervicales (CR) y LIEBG por medio de la concordancia de tres patólogos y establecer un perfil comparativo por biomarcadores, para algunas de estas lesiones, de este modo obtener un diagnóstico certero entre lesión reactiva o neoplasia, para establecer el valor pronóstico de la paciente.
- Contribuir a la disminución de la mortalidad por carcinoma cervicouterino

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Reevaluar las lesiones histológicamente no concluyentes (AL), de reactivas cervicales (CR) y LIEBG, por medio de la concordancia de al menos dos Patólogos Revisores.
- Establecer el valor de la Concordancia entre los tres Patólogos Revisores, por medio del Índice Kappa, para cada grupo establecido de lesiones histológicas en la valoración visual convencional y por Puntaje
- Realizar biomarcadores para algunas de las lesiones histológicamente no concluyentes (AL) y LIEBG
- Comparar los Resultados de los biomarcadores en la Inmunohistoquímica con el Diagnóstico Inicial y la Valoración de los tres Patólogos Revisores en las lesiones seleccionadas anteriormente.

## 6.- MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trató de un estudio transversal para determinar la precisión por medio de tres Patólogos revisores de tres tipos de lesiones cervicales: Cambios reactivos, Atipias limítrofes y Lesiones intraepiteliales de Bajo Grado, por lo que se buscaron 120 laminillas del archivo de Patología Quirúrgica, correspondientes a Patología Cervical, de los cuales se seleccionaron tres grupos de veinte casos cada uno, por medio de la técnica de Hematoxilina-eosina y con Diagnóstico previamente reportado de: 1) Lesiones reactivas cervicales (CR), 2) Lesiones limítrofes o histológicamente no concluyentes (AL) y 3) Lesiones intraepiteliales escamosa de bajo grado (LIEBG). Este diagnóstico previo se definió como Diagnóstico Inicial. Se pidió la valoración de cada caso a tres Patólogos revisores, por medio de un Diagnóstico Visual y después por medio de una valoración, previamente propuesta por uno de los Patólogos Revisores, de Criterios Histopatológicos por Puntaje, y de este modo determinar la concordancia de los tres grupos, utilizando el Índice kappa.

El sistema de puntaje fue establecido previamente por uno de los patólogos revisores (Fernando E. de la Torre) basado en las principales alteraciones señaladas en las descripciones clásicas de las lesiones intraepiteliales escamosas <sup>19, 20, 21, 22, 23</sup>.

De acuerdo a los casos de los Patólogos revisores se les realizó los biomarcadores Ki67, p16 y AgVPH, a 10 casos sospechosos de Lesiones limítrofes (AL) y a seis casos de LIEBG, para determinar el valor diagnóstico-pronóstico en dichas lesiones seleccionadas.

Para evaluar la eficacia de los biomarcadores se utilizaron los siguientes criterios:

P16-----esporádico, parcial o en banda completa

Ki67-----de acuerdo a porcentaje

AgVHP-----positivo o negativo

Análisis de datos.

Índice kappa, para determinar hasta que punto los observadores coinciden en su observación. La máxima concordancia posible corresponde a  $\kappa = 1$ . El valor  $\kappa = 0$  se obtiene cuando la concordancia observada es precisamente la que se espera a causa exclusivamente del azar. Si la concordancia es mayor que la esperada simplemente a causa del azar,  $\kappa > 0$ , mientras que si es menor,  $\kappa < 0$ . El mínimo valor de  $\kappa$  depende de las distribuciones marginales.

A la hora de interpretar el valor de  $\kappa$ , se dispuso de una escala como la siguiente, a pesar de ser arbitraria<sup>14</sup>.

<b>Valoración del Índice kappa</b>	
<b>Valor de k</b>	<b>Fuerza de la concordancia</b>
<0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.80 – 1.00	Muy buena

**Recursos:**

El material que se requirió se obtuvo del servicio de Anatomía Patológica de los estudios rutinarios, para las muestras de los tres grupos y de igual manera los biomarcadores Ki67, p16 y AgVPH:

- 1.- 60 casos de rutina de la Sección de Patología Quirúrgica del Servicio de Anatomía Patológica con sus respectivas laminillas de tejido de inclusión teñidas con hematoxilina-eosina y las laminillas que corresponden a los casos seleccionados para los biomarcadores de Ki67, p16 y AgVPH.
- 2.- El equipo del laboratorio y material para la tinción de Hematoxilina-eosina, así como los reactivos de los biomarcadores.

**Patólogos Revisores:**

Patólogo Revisor 1: Dra. Ana Ibeth Vargas Razo

Patólogo Revisor 2: Dr. Fernando E. de la Torre Rendón

Patólogo Revisor 3: Dr. Sergio Sánchez Pérez

Investigador Asociado para la valoración de la concordancia entre Patólogos, por medio del Índice kappa:

Dra. María Cecilia López Mariscal

Después de la resección quirúrgica, el tejido fue fijado en formol al 10% e incluidos en parafina. Se realizaron cortes a 2  $\mu$ m de grosor y fueron teñidos con Hematoxilina/Eosina (H&E). La inmunohistoquímica se hizo usando el sistema complejo biotina unida a peroxidasa estreptavidina, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Nuestro protocolo incluyó desparafinación con xilol, rehidratación en grado descendente de alcohol a agua, la recuperación de antígeno con Buffer citrato a pH 6.0 calentado a 95°C por 30 minutos, el peróxido endógeno fue bloqueado con peróxido de hidrógeno al 3% en metanol. Después de enjuagar con PBS, el primario fue incubado por una hora a temperatura ambiente en una cámara húmeda. Los anticuerpos utilizados fueron, los anticuerpo monoclonal de ratón: anti p16INK4a humano, clona E6H4.trfr (CINtec/Mtm), antígeno Ki67 (clona MIB-1, DAKO) y el antígeno de cápside para VPH (clona 2F11, DAKO).

1. Con la revisión de cada caso por medio de los tres Patólogos Revisores, se podrá llegar a un valor de concordancia, principalmente en lesiones limítrofes.
2. Una  $p < 0.05$  permitirá establecer que el valor de probabilidad entre Patólogos Revisores es semejante en el Resultado
3. Una  $p > 0.05$  permitirá establecer que el valor de probabilidad entre Patólogos Revisores difiere en sus Resultados.
4. Los biomarcadores podrían ser inespecíficos en las lesiones histológicamente no concluyentes (AL), de reactivas cervicales (CR) y LIEBG.
5. La pobre concordancia entre Patólogos Revisores apoya el uso de la Inmunohistoquímica para establecer el Diagnóstico definitivo de las lesiones histológicamente no concluyentes (AL), de reactivas cervicales (CR) y LIEBG.

## 7.- RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS:

<b>CASOS OBTENIDOS DEL ARCHIVO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL “LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS”</b>					
<b>LESIONES REACTIVAS CERVICALES</b>		<b>LESIONES HISTOLÓGICAMENTE NO CONCLUYENTES</b>		<b>LIEBG</b>	
No. Quirúrgico		No. Quirúrgico		No. Quirúrgico	
1	1521-10	1	4533-06	1	75-09
2	10409-08	2	3495-10	2	1064-09
3	1352-10	3	7450-06	3	1090-09
4	126-09	4	7348-06	4	1244-09
5	1227-10	5	2232-08	5	1679-09
6	823-09	6	2646-08	6	1687-09
7	831-09	7	3722-08	7	2013-09
8	924-09	8	5226-08	8	2973-09
9	1224-09	9	5692-08	9	3067-09
10	1533-10	10	5825-08	10	3095-09
11	2224-09	11	8605-08	11	3380-09
12	2229-09	12	10245-08	12	4863-09
13	2831-10	13	5644-08	13	4992-09
14	3589-10	14	2696-09	14	4997-09
15	5231-09	15	5768-09	15	5019-09
16	5366-09	16	5586-09	16	5031-09
17	2524-10	17	722-10	17	5495-09
18	5951-09	18	3690-10	18	1354-10
19	6744-09	19	6800-09	19	5686-09
20	7070-09	20	6817-09	20	6202-09



TABLA2.- RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICOS VISUAL Y POR CRITERIOS DE CADA REVISOR

CASOS CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE LESIÓN REACTIVA											
CASO	QUIRÚRGICO	DX. REVISOR1 VISUAL	DX REVISOR1 CRITERIOS	DX REVISOR2 VISUAL	DX REVISOR2 CRITERIOS	DX REVISOR3 VISUAL	DX REVISOR3 CRITERIOS	CASOS DE IHQ	3REVISORES POR DX VISUAL	3REVISORES POR DX CRITERIOS	DEFINITIVO POR MAS DE DOS REVISORS
1	1521-10	CR	4	CR	1	CR	11		CR		CR
2	10409-08	LIEBG	8	CR	1	CR	11				AL
3	1352-10	CR	12	CR	3	CR	12		CR		CR
4	126-09	AL	6	CR	4	AL	10				AL
5	1227-10	AL	5	CR	5	LIEBG	10				CR
6	823-09	CR	4	CR	4	AL	9				CR
7	831-09	AL	13	CR	3	LIEBG	13				LIEBG
8	924-09	CR	6	CR	4	AL	10				CR
9	1224-09	CR	3	CR	0	CR	4		CR	CR	CR
10	1533-10	CR	5	CR	2	LIEBG	2			"CR"	CR
11	2224-09	CR	10	CR	2	LIEBG	10				AL
12	2229-09	AL	9	CR	4	AL	11				AL
13	2831-10	CR	7	LIEBG	4	LIEBG	6				CR
14	3589-09	CR	9	CR	0	LIEBG	9				AL
15	5231-09	CR	5	CR	3	LIEBG	9				CR
16	5366-09	CR	4	CR	6	CR	10		CR		CR
17	2524-10	AL	10	CR	6	LIEBG	12				AL
18	5951-09	AL	9	CR	2	AL	11				AL
19	6744-09	CR	7	CR	2	CR	6		CR	"CR"	CR
20	7070-09	LIEBG	12	CR	1	LIEBG	10				LIEBG
CASOS CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE LESIÓN LÍMITROFE											
CASO	QUIRÚRGICO	DX. REVISOR1 VISUAL	DX REVISOR1 CRITERIOS	DX REVISOR2 VISUAL	DX REVISOR2 CRITERIOS	DX REVISOR3 VISUAL	DX REVISOR3 CRITERIOS	CASOS DE IHQ	3REVISORES POR DX VISUAL	3REVISORES POR DX CRITERIOS	DEFINITIVO POR MAS DE DOS REVISORS
21	533-06	CR	13	CR	2	LIEBG	10				AL
22	3495-10	AL	7	AL	8	LIEBG	12	AL			AL
23	7450-06	AL	13	LIEBG	5	LIEBG	12	AL			LIEBG
24	7348-06	LIEBG	10	CR	7	AL	9	AL			AL
25	2232-08	AL	13	LIEBG	11	AL	14	LIEBG		LIEBG	LIEBG
26	2646-08	CR	13	AL	7	AL	7	AL			AL
27	3722-08	CR	5	CR	1	CR	9		CR		CR
28	5226-08	CR	10	CR	6	LIEBG	12				AL
29	5692-08	CR	11	CR	3	LIEBG	10				AL
30	5825-08	CR	6	CR	2	AL	6				CR
31	8605-08	CR	5	CR	2	AL	9				CR
32	10245-08	AL	12	CR	5	AL	11				AL
33	5644-08	AL	11	AL	7	LIEBG	9	AL			AL
34	2696-09	AL	17	LIEBG	12	LIEBG	9	LIEBG			LIEBG
35	5768-09	LIEBG	10	AL	7	LIEBG	3	AL			AL

36	5568-09	CR	8	CR	1	CR	11		CR		CR
37	722-10	CR	4	CR	1	LIEBG	10				CR
38	3690-07	CR	11	CR	3	LIEBG	13				AL
39	6800-09	LIEBG	10	CR	2	LIEBG	8				AL
40	6817-09	CR	12	CR	4	AL	12				AL

**CASOS CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE LIEBG**

CASO	QUIRÚRGICO	DX. REVISOR1 VISUAL	DX REVISOR1 CRITERIOS	DX REVISOR2 VISUAL	DX REVISOR2 CRITERIOS	DX REVISOR3 VISUAL	DX REVISOR3 CRITERIOS	CASOS DE IHQ	3REVISORES POR DX VISUAL	3REVISORES POR DX CRITERIOS	DEFINITIVO POR MAS DE DOS REVISORS
41	75-09	AL	10	CR	6	LIEBG	10				AL
42	1064-09	LIEBG	20	LIEBG	12	LIEBG	11	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG
43	1090-09	LIEBG	14	LIEBG	16	LIEBG	12	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG
44	1244-09	LIEBG	11	LIEBG	10	LIEBG	8	LIEBG	LIEBG		LIEBG
45	1679-09	LIEBG	9	LIEBG	9	LIEBG	13	LIEBG	LIEBG		LIEBG
46	1687-09	CR	4	CR	1	AL	8				CR
47	2013-09	LIEBG	6	LIEBG	10	LIEBG	11	LIEBG	LIEBG		LIEBG
48	2973-09	CR	5	LIEAG	15	LIEBG	9				LIEBG
49	3067-09	AL	7	CR	1	LIEBG	12				AL
50	3095-09	CR	2	CR	0	CR	13		CR		CR
51	3380-09	CR	2	LIEBG	1	AL	7				AL
52	4863-09	LIEBG	12	LIEBG	9	LIEBG	12	LIEBG	LIEBG		LIEBG
53	4992-09	CR	4	CR	0	CR	9		CR		CR
54	4997-09	CR	11	CR	2	LIEBG	15				AL
55	5019-09	CR	2	CR	1	CR	9		CR		CR
56	5031-09	LIEBG	12	CR	3	AL	6				AL
57	5495-09	CR	5	CR	1	CR	12		CR		CR
58	1354-10	LIEBG	10	AL	5	LIEBG	11				LIEBG
59	5686-09	CR	4	CR	1	AL	12				AL
60	6202-09	AL	13	LIEBG	11	LIEBG	12	LIEBG		LIEBG	LIEBG

**RESULTADOS:**

<b>16 CASOS</b>	<b>11CR</b>	<b>3CR</b>	<b>21CR</b>
	<b>6LIEBG</b>	<b>4LIEBG</b>	<b>25AL</b>
			<b>14LIEBG</b>
	<b>17CASOS</b>	<b>7CASOS</b>	<b>60CASOS</b>

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

**RESULTADOS:**

- En 17/60 casos, por valoración visual coincidieron los tres Revisores, de los cuales 11 son CR y 6 LIEBG.
- En 7/60 casos, en valoración por puntaje coincidieron los tres revisores, de los cuales 3 son CR y 4 LIEBG.

**VALORACIÓN ESTADÍSTICA: INDICE kappa**

**TABLA 3.- DIFERENCIA DEL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO VISUAL GLOBAL Y POR PUNTAJE DE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES Y DIAGNÓSTICO INICIAL**

DIAGNÓSTICO VISUAL E INICIAL						
	REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR3	DIAGNÓSTICO INICIAL	VALOR DE p:	
CAMBIOS REACTIVOS VISUAL	32 (53.3%)	40 (67.8%)	12 (20.0%)	20 (33.3%)	<0.05	
ATIPIA LIMÍTROFE VISUAL	15 (25.0%)	6 (10.2%)	16 (26.7%)	20 (33.3%)	<0.05	
LIEBG VISUAL	13 (21.7%)	13 (22.0)	32 (53.3%)	20 (33.3%)	<0.05	
VALOR DE kappa:	1-2: 0.315 (P<0.05)	1-3: 0.203 (p<0.05)	2-3: 0.175 (p<0.05)	1-I: 0.150 (p>0.05)	2-I: 0.284 (p<0.05)	3-I: 0.125 (p>0.05)
DIAGNÓSTICO POR PUNTAJE E INICIAL						
	REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR3	DIAGNÓSTICO INICIAL	VALOR DE p:	
CAMBIOS REACTIVOS PUNTAJE	10 (16.7%)	30 (50%)	1 (1.7%)	20 (33.3%)	<0.05	
ATIPIA LIMÍTROFE PUNTAJE	22 (36.7%)	22 (36.7%)	22 (36.7%)	20 (33.3%)	>0.05	
LIEBG PUNTAJE	28 (46.7%)	8 (13.3%)	37 (61.7%)	20 (33.3%)	<0.05	
VALOR DE kappa:	1-2: 0.213 (<p0.05)	1-3: 0.043 (>p0.05)	2-3: -0.050 (>p0.05)	1-I: 0.011 (>p0.05)	2-I: 0.175 (>p0.05)	3-I: -0.025 (>P0.05)

LIEBG: LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

1: REVISOR 1.

2: REVISOR 2.

3. REVISOR 3

I: DIAGNÓSTICO INICIAL

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

**CONCORDANCIA DE CADA CRITERIO HISTOPATOLÓGICO POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

**TABLA 4.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE ANISONUCLEOSIS POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

ANISONUCLEOSIS		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p<0.05	NO HAY	14 (23.3%)	42 (70.0%)	1 (1.7%)
	L	0	1 (1.7%)	12 (20.0%)
	M	45 (75.0%)	15 (25.0%)	47 (78.3%)
	I	1 (1.7%)	2 (3.3%)	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.178* (p<0.05)	1-3: 0.103* (p<0.05)	2-3: 0.029* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 5.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE PLEOMORFISMO NUCLEAR POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

PLEOMORFISMO NUCLEAR		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
P<0.05	NO HAY	24 (40%)	42 (70.0%)	2 (3.3%)
	L	0	0	19 (31.7%)
	M	34 (56.7%)	16 (26.7%)	39 (65.0%)
	I	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.090* (p>0.05)	1-3: 0.111* (p<0.05)	2-3: 0.046* (p<0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 6.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE HETEROCROMASIA POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES**

HETEROCROMASIA		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
P<0.05	NO HAY	42 (70.0%)	51 (85.0%)	4 (6.7%)
	L	0	0	26 (43.3%)
	M	17 (28.3%)	8 (13.3%)	30 (50.0%)
	I	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
VALOR DE: Kappa*				
		1-2: 0.182* (p>0.05)	1-3: 0.076* (p<0.05)	2-3: 0.030* (p<0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 7.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE MITOSIS ATÍPICAS POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

MITOSIS ATÍPICAS		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p>0.05	NO HAY	59 (98.3%)	60 (100%)	53 (88.3%)
	L	1 (1.7%)	0	6 (10.0%)
	M	0	0	1 (1.7%)
	I	0	0	0
VALOR DE: Kappa*				
		1-2: 0.0* (p>0.05)	1-3: -0.028* (p>0.05)	2-3: 0.0* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 8.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE MULTINUCLEACIÓN POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

MULTINUCLEACIÓN		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p>0.05	NO HAY	50 (83.3%)	50 (83.3%)	15 (25.0%)
	L	7 (11.7%)	9 (15.0%)	33 (55.0%)
	M	3 (5.0%)	1 (1.7%)	12 (20.0%)
	I	0	0	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.014* (p>0.05)	1-3: -0.045* (p>0.05)	2-3: -0.015* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 9.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE MITOSIS SUPRABASALES POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

MITOSIS SUPRABASALES		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p>0.05	NO HAY	51 (85.0%)	57 (95.5%)	52 (86.7%)
	L	9 (15.0%)	3 (5.0%)	7 (11.7%)
	M	0	0	1 (1.7%)
	I	0	0	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.279* (p>0.05)	1-3: 0.019* (p<0.05)	2-3: -0.073* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, concordancia débil entre revisores 1 y 2

**TABLA 10.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE POLARIDAD NUCLEAR ALTERADA POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

POLARIDAD NUCLEAR ALTERADA		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p>0.05	NO HAY	20 (33.3%)	43 (71.7%)	2 (3.3%)
	L	23 (38.3)	14 (23.3%)	19 (31.7%)
	M	17 (28.3%)	3 (5.0%)	65.0%
	I	0	0	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.113* (p>0.05)	1-3: 0.0* (p>0.05)	2-3: 0.023* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 11.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE PARAQUERATOSIS o QUERATOSIS POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

PARAQUERATOSIS o QUERATOSIS		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p>0.05	NO HAY	34 (56.7%)	43 (71.7%)	53 (88.3%)
	L	20 (33.3%)	11 (18.3%)	7 (11.7%)
	M	5 (8.3%)	6 (10.0%)	0
	I	1 (1.7%)	0	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.237* (p<0.05)	1-3: -0.049* (p>0.05)	2-3: -0.109* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, concordancia débil entre revisores 1 y 2

**TABLA 12.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE MACRONUCLEOSIS POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

MACRONUCLEOSIS		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
p>0.05	NO HAY	30 (50%)	27 (45.0%)	11 (18.3%)
	L	27 (45%)	25 (41.7%)	38 (63.3%)
	M	3 (5%)	8 (13.3%)	11 (18.3%)
	I	0	0	0
<b>VALOR DE:</b>				
<b>Kappa*</b>		1-2: 0.225* (p<0.05)	1-3: 0.159* (p>0.05)	2-3: 0.073* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

**\*pobre concordancia entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, concordancia débil entre revisores 1 y 2**

**TABLA 13.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE CÉLULAS INMADURAS POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

CÉLULAS INMADURAS		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
P<0.05	NO HAY	20 (33.3%)	39 (65.0%)	50 (83.3%)
	L	24 (40.0%)	14 (23.3%)	8 (13.3%)
	M	15 (25.0%)	6 (10.0%)	2 (3.3%)
	I	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
<b>VALOR DE:</b>				
<b>Kappa*</b>		1-2: 0.273* (p<0.05)	1-3: 0.092* (p<0.05)	2-3: 0.056* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

**\*pobre concordancia entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, concordancia débil entre revisores 1 y 2**

**TABLA 14.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE ENGROSAMIENTO EPITELIAL POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

ENGROSAMIENTO EPITELIAL		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
P<0.05	NO HAY	3 (5%)	30 (50%)	17 (28.3%)
	L	39 (65%)	18 (30%)	40 (66.7%)
	M	18 (30%)	10 (16.7%)	3 (5.0%)
	I	0	2 (3.3%)	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.041* (p<0.05)	1-3: -0.023* (p>0.05)	2-3: -0.154* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

**TABLA 15.- DIFERENCIAS ENCONTRADAS DE PAPILOMATOSIS POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.**

PAPILOMATOSIS		REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3
P<0.05	NO HAY	46 (76.7%)	58 (96.75)	52 (86.7%)
	L	8 (13.3%)	2 (3.3%)	7 (11.7%)
	M	5 (8.3%)	0	1 (1.7%)
	I	1 (1.7%)	0	0
VALOR DE: Kappa*		1-2: 0.017* (p>0.05)	1-3: 0.163* (p<0.05)	2-3: 0.053* (p>0.05)

L: LEVE, M: MODERADO, I: INTENSO; 1: REVISOR 1, 2: REVISOR 2. 3: REVISOR 3

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

\*pobre concordancia entre revisores

## RESULTADOS DE LA CONCORDANCIA DE CADA CRITERIO HISTOPATOLÓGICO POR PUNTAJE ENTRE TRES MÉDICOS PATÓLOGOS REVISORES.

Se estudiaron 120 laminillas de diferentes pacientes de las cuales se seleccionaron en forma aleatoria 20 de cada diagnóstico según informes originales en el archivo de Patología Quirúrgica. Los diagnósticos fueron: Cambios reactivos (CR), Atipia limítrofe (AL) y Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIEBG).

Posterior a la revisión visual y por puntaje de las mismas laminillas por tres patólogos diferentes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), como se ve en la tabla 1, exceptuando en la AL por puntaje donde se encontraron los cuatro diagnósticos muy similares ( $p > 0.05$ ). La concordancia interobservador en el diagnóstico visual global resulto débil y pobre ( $p < 0.05$ ) y se encontró una nula concordancia entre los diagnóstico iniciales y de revisores ( $p > 0.05$ ) como se ve en la tabla 3.

Se obtuvieron los siguientes resultados en la evaluación de cada criterio histopatológico por puntaje, entre tres patólogos revisores:

Anisonucleosis.- se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 4.

Pleomorfismo.- se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 5.

Heterocromasia.- se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 6.

Mitosis atípicas.- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 7.

Multinucleación.- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 8.

Mitosis suprabasales.- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) y una concordancia pobre entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, con una concordancia débil entre revisores 1 y 2, como se ve en la tabla 9.

Polaridad Nuclear Alterada.- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 10.

Paraqueratosis o Queratosis.- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ) y una concordancia pobre entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, con una concordancia débil entre revisores 1 y 2, como se ve en la tabla 11.

Macronucleosis.- no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ) y una concordancia pobre entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, con una concordancia débil entre revisores 1 y 2, como se ve en la tabla 12.

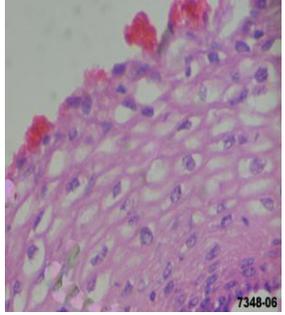
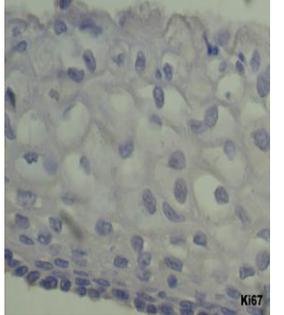
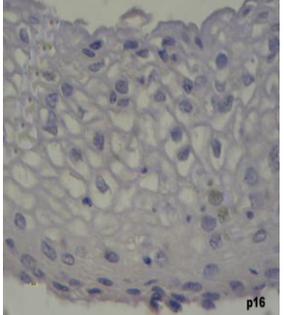
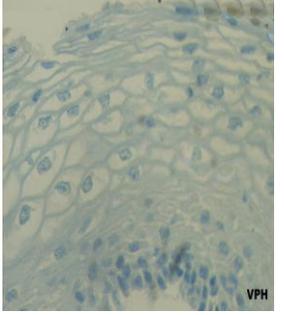
Células inmaduras.- se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) y una concordancia pobre entre revisores 2 y 3 y entre 1 y 3, con una concordancia débil entre revisores 1 y 2, como se ve en la tabla 13.

Engrosamiento epitelial.- se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 14.

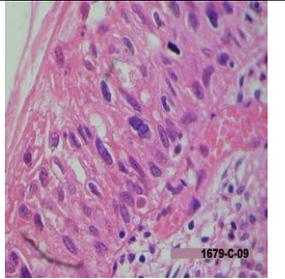
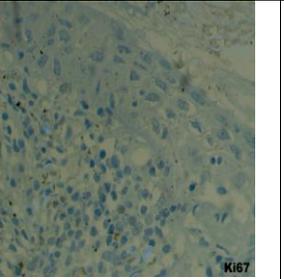
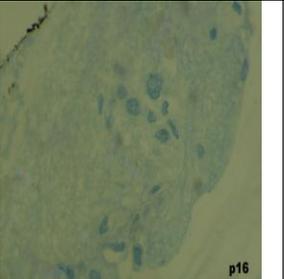
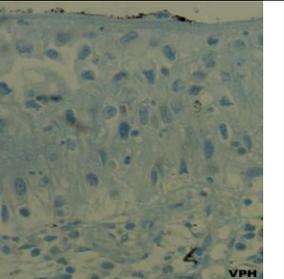
Finalmente, en la Papilomatosis se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) y una concordancia pobre interobservador, como se ve en la tabla 15.

## INMUNOHISTOQUÍMICA:

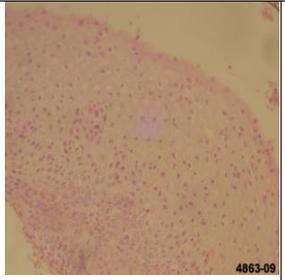
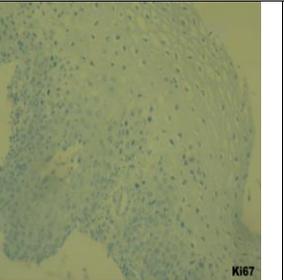
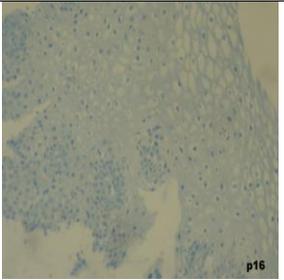
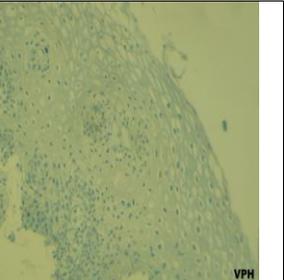
### 1. CASO 7348-C-06

						
	Ki67	POSITIVO <1%	P16	NEGATIVO	VPH	NEGATIVO

### 2.- CASO 1679-C-09

						
	Ki67	POSITIVO <1%	P16	NEGATIVO	VPH	NEGATIVO

### 3.- CASO 4863-C-09

						
	Ki67	POSITIVO <1%	P16	NEGATIVO	VPH	NEGATIVO

#### 4.- CASO 2013-C-09

	Ki67	POSITIVO FOCAL 10%	P16	NEGATIVO	VPH	POSITIVO INTENSO

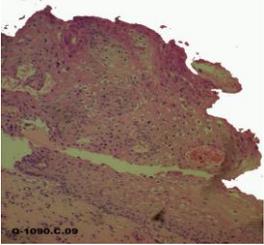
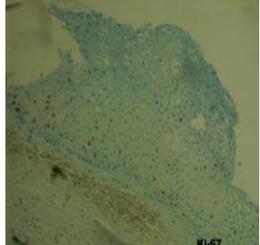
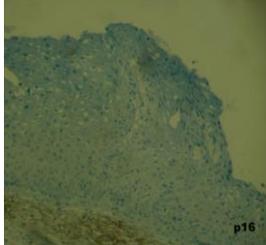
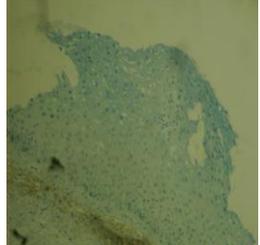
#### 5.- CASO 2232-C-08

	Ki67	POSITIVO <1%	P16	POSITIVO FOCAL EN CÉLULAS BASALES	VPH	NEGATIVO

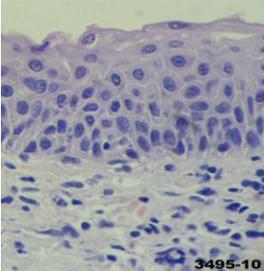
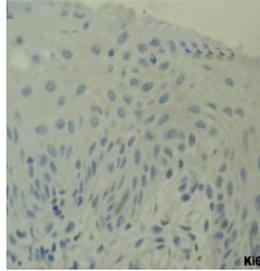
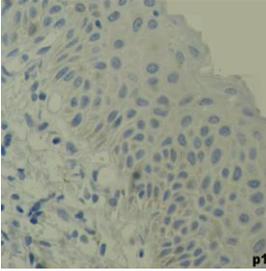
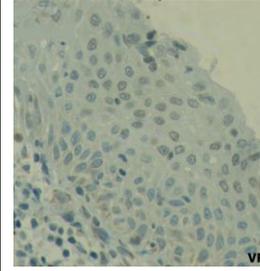
#### 6.- CASO 2696-C-09

	Ki67	POSITIVO 1/3 INFERIOR LINEAL DEL EPITELIO (25%)	P16	POSITIVO 2/3 INFERIORES LINEALES DEL EPITELIO	VPH	NEGATIVO

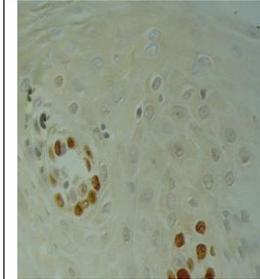
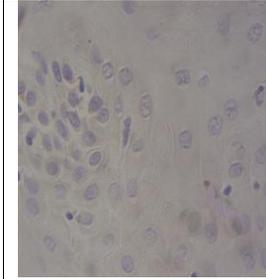
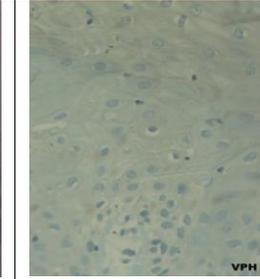
### 7.- CASO 1090-C-09

						
	Ki67	POSITIVO, 1/3 inferior lineal del epitelio (15%)	P16	NEGATIVO	VPH	NEGATIVO

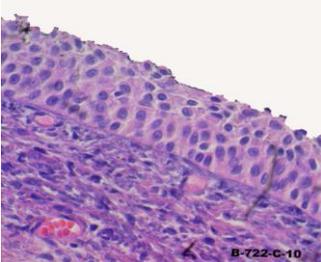
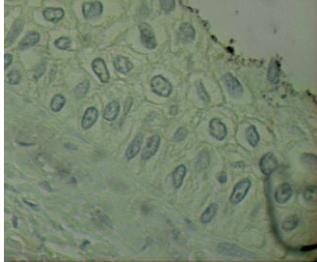
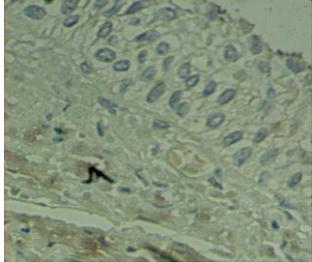
### 8.- CASO 3495-C-10

						
	Ki67	POSITIVO <1%	P16	NEGATIVO	VPH	NEGATIVO

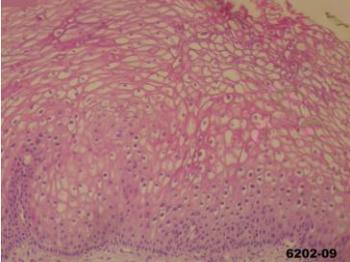
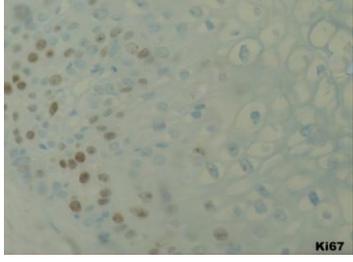
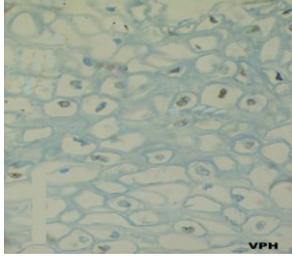
### 9.- CASO 7568-C-09

						
	Ki67	POSITIVO EN CÉLULAS BASALES (5%)	P16	NEGATIVO	VPH	NEGATIVO

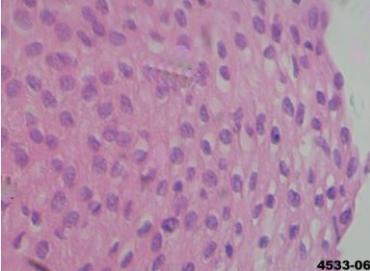
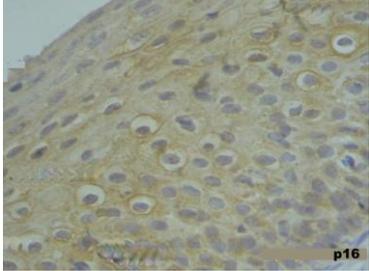
10.- CASO 722-C-10

		
	Ki67 POSITIVO <1%	P16 NEGATIVO

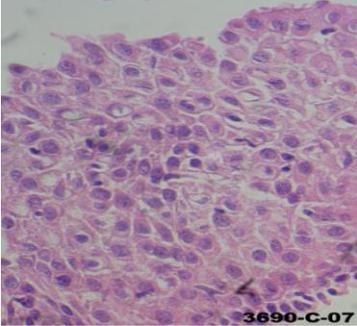
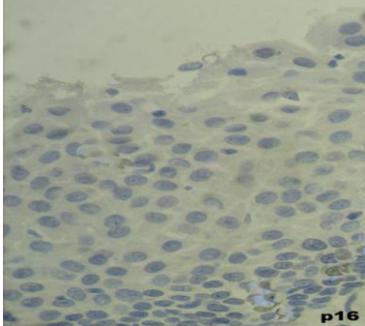
11.- CASO 6202-C-09

		
	Ki67 POSITIVO EN 1/3 INFERIOR LINEAL DEL EPITELIO (15%)	VPH NEGATIVO

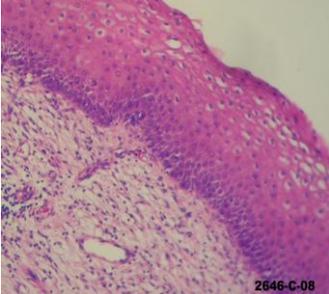
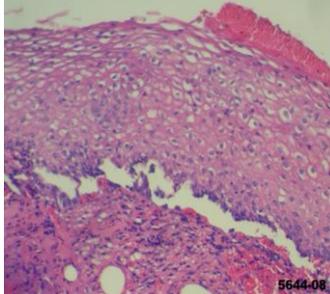
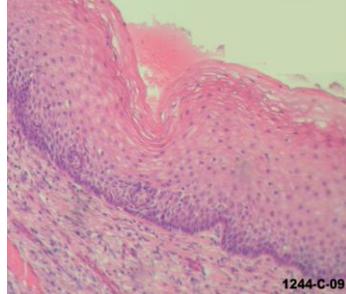
12.- CASO 4533-C-06

	
	P16 NEGATIVO

13.- CASO 3690-C-07

 <p>3690-C-07</p>	 <p>p16</p>	
	P16	NEGATIVO

CASOS SIN INMUNOHISTOQUÍMICA

 <p>2646-C-08</p>	 <p>5644-C-08</p>	 <p>1244-C-09</p>
14.- CASO 2646-C-08	15.- CASO 5644-C-08	16.- CASO 1244-C-09

**TABLA 16.- RELACIÓN DE LOS 16 CASOS QUE SE LES REALIZÓ ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA:**

CASO	NUMERÓ DE QUIRÚRGICO	Ki67	p16	AgVPH	REVISOR 1	REVISOR 2	REVISOR 3	Dx MÁS DOS REVISORES	POF DE	Dx inicial	Dx IHQ
1.-	7348-C-06	positivo<1%	negativo	negativo	LIEBG	CR	AL	sin Dx		AL	negativo
2.-	1679-C-09	positivo<1%	negativo	negativo	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG		LIEBG	negativo
3.-	4863-C-09	positivo<1%	negativo	negativo	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG		LIEBG	negativo
4.-	2013-C-09	positivo focal 10%	negativo	positivo intenso	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG		LIEBG	LIEBG
5.-	2232-C-08	positivo<1%	negativo	negativo	AL	LIEBG	AL	AL		AL	negativo
6.-	2696-C-09	positivo25%	positivo focal	negativo	AL	LIEBG	LIEBG	LIEBG		AL	negativo
7.-	1090-C-09	positivo15%	negativo	negativo	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG		LIEBG	negativo
8.-	3495-C-09	positivo<1%	negativo	negativo	AL	AL	LIEBG	AL		AL	negativo
9.-	7568-C-09	positivo5%	negativo	negativo	LIEBG	AL	LIEBG	LIEBG		AL	negativo
10.-	722-C-10	positivo<1%	negativo	sin reactivo	CR	CR	LIEBG	CR		AL	negativo
11.-	6202-C-09	positivo15%	negativo	sin reactivo	AL	LIEBG	LIEBG	LIEBG		LIEBG	negativo
12.-	4533-C-06	sin reactivo	negativo	sin reactivo	CR	CR	LIEBG	CR		AL	negativo
13.-	3690-C-07	sin reactivo	negativo	sin reactivo	CR	CR	LIEBG	CR		AL	negativo
14.-	2646-C-08	no valorable	no valorable	no valorable	CR	AL	AL	AL		AL	no valorable
15.-	5644-C-08	no valorable	no valorable	no valorable	AL	AL	LIEBG	AL		AL	no valorable
16.-	1422-C-08	no valorable	no valorable	no valorable	LIEBG	LIEBG	LIEBG	LIEBG		LIEBG	no valorable

**RESULTADOS:**

1. Solamente 1/16 casos, resulto LIEBG en la valoración de los tres Revisores, Diagnóstico Inicial e Inmunohistoquímica.
2. 4/16 casos fueron LIEBG, con la valoración de los tres Revisores y Diagnóstico Inicial; tres de estos con panel de Inmunohistoquímica completo y negativo a LIEBG.
3. En los casos con Diagnóstico inicial: 10/16 son Atipias Limítrofes y 6 LIEBG
4. En el diagnóstico por más de dos Revisores: 4/16 son AL, 8/16 LIEBG, 3CR y 1 caso sin diagnóstico claro

**DIAGNOSTICO MODIFICADO POR MAS DE DOS PATÓLOGOS REVISORES (TABLA2)**

<b>LESIONES REACTIVAS</b>			
	<b>No. QUIRÚRGICO</b>	<b>DIAGNÓSTICO INICIAL (ORIGINAL)</b>	<b>DIAGNÓSTICO (DEFINITIVO) MÁS DE DOS REVISORES</b>
1	1521-10	Cervicitis crónica leve con metaplasia escamosa madura y acantosis glucogénica (Cono cervical)	<b>CR</b>
2	10409-08	Cervicitis crónica con metaplasia escamosa (cono cervical)	<b>AL</b>
3	1352-10	Cervicitis crónica leve con metaplasia escamosa madura y acantosis glucogénica (Cono cervical)	<b>CR</b>
4	126-09	Cervicitis crónica leve inespecífica con hiperplasia de células basales (biopsia de cérvix)	<b>AL</b>
5	1227-10	Cervicitis crónica leve con metaplasia escamosa madura (biopsia de cérvix)	<b>CR</b>
6	823-09	Cervicitis crónica moderada con acantosis glucogénica (biopsia de cérvix)	<b>CR</b>
7	831-09	Cervicitis crónica leve inespecífica con metaplasia escamosa madura (biopsia de cérvix)	<b>LIEBG</b>
8	924-09	Cervicitis crónica leve con acantosis glucogénica, metaplasia escamosa madura e hiperplasia de células basales focal (biopsia de cérvix)	<b>CR</b>
9	1224-09	Cervicitis crónica moderada con metaplasia escamosa e hiperplasia de células basales (cono cervical)	<b>CR</b>
10	1533-10	Cervicitis crónica con hiperplasia del epitelio escamoso metaplásico (B. exocervical)	<b>CR</b>
11	2224-09	Acantosis crónica leve con acantosis glucogénica (biopsia de cérvix)	<b>AL</b>
12	2229-09	Cervicitis crónica leve inespecífica con acantosis glucogénica (biopsia de cérvix)	<b>AL</b>
13	2831-10	Metaplasia escamosa madura (B. cervical)	<b>CR</b>
14	3589-09	Cervicitis crónica inespecífica con metaplasia escamosa madura (cono cervical)	<b>AL</b>
15	5231-09	Cervicitis crónica leve con metaplasia escamosa madura sin atipia y epidermización focal (biopsia de cérvix)	<b>CR</b>
16	5366-09	Metaplasia escamosa inmadura (biopsia cervical)	<b>CR</b>
17	2524-10	Cervicitis crónica (B. cérvix)	<b>AL</b>
18	5951-09	Cervicitis crónica leve con glucogenización (biopsia endocervical)	<b>AL</b>
19	6744-09	Metaplasia escamosa inmadura con cambios reactivos inflamatorios e hiperglucogenización del epitelio escamoso maduro (cono cervical)	<b>CR</b>
20	7070-09	Cambios regenerativos y metaplasia escamosa (pliegue endocervical)	<b>LIEBG</b>

**LESIONES HISTOLÓGICAMENTE NO CONCLUYENTES**

	No. QUIRÚRGICO	DIAGNÓSTICO INICIAL (ORIGINAL)	DIAGNÓSTICO (DEFINITIVO) MÁS DE DOS REVISORES
1	4533-06	Atipia limítrofe cervical, no concluyente de infección por VHP (B.cérvix)	<b>AL</b>
2	3495-10	Cervicitis crónica con alteraciones leves en epitelio escamoso en zona de transformación sugestiva pero no concluyente de infección por VPH (atipia limítrofe) (B.cérvix)	<b>AL</b>
3	7450-06	Cervicitis crónica con cambios sugestivos de atipia limítrofe (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
4	7348-06	Atipia limítrofe cervical, no concluyente de infección por VHP (B.cérvix)	<b>AL</b>
5	2232-08	Cervicitis crónica y aguda con cambios focales en el epitelio escamoso sugestivos pero no concluyentes de infección por VPH (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
6	2646-08	Cervicitis crónica con acantosis glucogénica y cambios focales sugestivos pero no concluyentes de infección por VPH (B.cérvix)	<b>AL</b>
7	3722-08	Cervicitis crónica con alteraciones leves en epitelio escamoso en zona de transformación sugestiva pero no concluyente de infección por VPH (atipia limítrofe) (B.cérvix)	<b>CR</b>
8	5226-08	Cervicitis crónica con acantosis glucogénica y cambios focales sugestivos pero no concluyentes de infección por VPH (B.cérvix)	<b>AL</b>
9	5692-08	Cervicitis aguda y crónica moderada con atipia reactiva secundaria sugerente pero no concluyente de infección por VHP (B. cérvix)	<b>AL</b>
10	5825-08	Cervicitis crónica con acantosis glucogénica y cambios focales sugestivos pero no concluyentes de infección por VPH (B.cérvix)	<b>CR</b>
11	8605-08	Lesión escamosa intraepitelial limítrofe (cambios sugerentes pero no concluyentes de lesión escamosa de bajo grado (B. cérvix)	<b>CR</b>
12	10245-08	Cervicitis crónica con hiperplasia difusa de epitelio ectocervical y paraqueratosis (IHQ) (B.cérvix)	<b>AL</b>
13	5644-08	Cervicitis crónica intensa con metaplasia escamosa madura extensa y cambios focales en el epitelio escamoso sugestivas pero no concluyentes de infección por VPH (B.cérvix)	<b>AL</b>
14	2696-09	Cambios limítrofes sugestivos de LEIBG (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
15	5768-09	Cervicitis crónica inespecífica (IHQ)(B.cérvix)	<b>AL</b>
16	5586-09	Cervicitis crónica con alteraciones leves en epitelio escamoso en zona de transformación sugestiva pero no concluyente de infección por VPH (atipia limítrofe) (B.cérvix)	<b>CR</b>
17	722-10	Cervicitis crónica con alteraciones leves en epitelio escamoso en zona de transformación sugestiva pero no concluyente de infección por VPH (atipia limítrofe) (B.cérvix)	<b>CR</b>
18	3690-07	Cambios limítrofes sugestivos de LEIBG. (B.cérvix)	<b>AL</b>
19	6800-09	Metaplasia escamosa inmadura con atipia leve sugestiva pero no concluyente de infección por VPH (atipia limítrofe). (B.cérvix)	<b>AL</b>
20	6817-09	Cervicitis crónica intensa con metaplasia escamosa madura extensa y cambios focales en el epitelio escamoso sugestivo pero no concluyente de infección por VPH. (B.cérvix)	<b>AL</b>

<b>LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO</b>			
	No. QUIRÚRGICO	DIAGNÓSTICO (ORIGINAL)	DIAGNÓSTICO (DEFINITIVO) MÁS DE DOS REVISORES
1	75-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) asociada a VPH (B.cérvix)	<b>AL</b>
2	1064-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) asociada a VPH (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
3	1090-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) asociada con efecto citopático por VPH (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
4	1244-09	Condiloma ordinario (NIC I) ( Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
5	1679-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) (cono cervical)	<b>LIEBG</b>
6	1687-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (B.cérvix)	<b>CR</b>
7	2013-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
8	2973-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y cervicitis crónica, con hiperplasia de células basales.(cono cervical)	<b>LIEBG</b>
9	3067-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) con cambios citológicos compatibles con VPH (B.cérvix)	<b>AL</b>
10	3095-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (displasia leve) y endo y exocervicitis crónica. (B.cérvix)	<b>CR</b>
11	3380-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) Endocervicitis crónica. (B.cérvix)	<b>AL</b>
12	4863-09	NIC I, Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
13	4992-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Endocervicitis crónica quística. Metaplasia tubárica y epidermoide. (cono cervical)	<b>CR</b>
14	4997-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (B.cérvix)	<b>AL</b>
15	5019-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado con cambios citológicos secundarios a infección por VPH. Endocervicitis crónica agudizada con hiperplasia glandular. (B.cérvix)	<b>CR</b>
16	5031-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado con cambios citológicos secundarios a infección por VPH. (B. de cérvix)	<b>AL</b>
17	5495-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I), cérvix con datos de epidermización, cervicitis crónica y aguda intensa.(B. de cérvix)	<b>CR</b>
18	1354-10	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) (B.cérvix)	<b>LIEBG</b>
19	5686-09	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (NIC I) (B.cérvix)	<b>AL</b>
20	6202-09	Infección por papiloma virus (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) (B. de cérvix)	<b>LIEBG</b>

## **RESULTADOS DE MODIFICACIÓN DE DIAGNÓSTICO INICIAL POR DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (MÁS DE DOS REVISORES)**

- En la tabla de Cambios reactivos se obtuvieron los siguientes resultados: CR (11/20), AL (7/20) y LIEBG 2/20), con 55% a favor de Cambios reactivos. Los Cambios Reactivos seleccionados fueron: Cervicitis crónicas, metaplasia escamosa madura e inmadura, acantosis glucogénica e hiperplasia de células basales.
- En la tabla de Atipias limítrofes se obtuvieron los siguientes resultados: CR (5/20), AL (12/20) y LIEBG 3/20), con 60% a favor de Atipias limítrofes.
- En la tabla de LIEBG se obtuvieron los siguientes resultados: CR (5/20), AL (6/20) y LIEBG 9/20), con 45% a favor de LIEBG.
- La Valoración global implica 21/60 Cambios Reactivos, 25/60 atipias limítrofes y 14/60 LIEBG.

## 8.- DISCUSIÓN:

El estudio histopatológico se ha considerado tradicionalmente el indicador más confiable de la presencia o ausencia de enfermedad (LIE). No obstante deben considerarse los siguientes factores que influyen en su eficiencia: Los simuladores histológicos de LIE pueden provocar falsos positivos difíciles de solucionar en base exclusivamente a opiniones individuales<sup>5,6</sup>. La interpretación es subjetiva y su certeza está definida por la experiencia del observador y los criterios que aplica así como de la calidad técnica de las preparaciones histológicas<sup>10</sup>. La concordancia entre observadores es mala en algunos patrones morfológicos, en nuestro estudio se obtuvo una concordancia Pobre (<0.20) y Débil (0.21 – 0.40) entre revisores.<sup>14</sup> como se establece en la literatura<sup>11</sup>.

Se han establecido lesiones simuladoras del cérvix, tales como metaplasia escamosa, atipia escamosa reactiva, entre otras. De aquí lo que explica porque en los casos de Cambios reactivos dos de ellos en el diagnóstico definitivo resultaron LIEBG, ya que tenían un diagnóstico inicial de metaplasia escamosa.<sup>13</sup>

La sobreexpresión de la proteína p16, citoplásmico y nuclear es encontrado en lesiones preneoplásicas que muestran VPH de alto grado y también en carcinoma cervical invasivo.<sup>12</sup> En lesiones reactivas cervicales sin cambios típicos de VPH, no se ha demostrado reactividad.<sup>17</sup> En nuestros casos todos resultaron negativos, por lo que aparentemente no estuvo implicado un VPH de alto riesgo.

## 9.- CONCLUSIONES:

- 1) La concordancia fue mayor entre patólogos revisores para el diagnóstico Visual convencional que para el de puntaje. Por lo que consideramos que debieron definirse con mayor precisión los criterios de puntaje en un nuevo consenso para la valoración uniforme de cada criterio por parte de cada Patólogo Revisor.
- 2) No hubo delimitación de los campos de análisis en la laminilla a pesar que la mayoría fue en biopsia de cérvix y no en cono cervical. Esto pudo haber acentuado la falta de concordancia diagnóstica. No sabemos si todos los revisores vieron el mismo campo para la evaluación.
- 3) Estableciendo la similitud entre dos o más Revisores, hubo modificación en los diagnósticos iniciales, resultando que hay sobrediagnóstico de LIEBG.
- 4) La Inmunohistoquímica ayudo a definir los casos problemas histológicos en este material, ya que en todas las lesiones p16 fue negativo, por lo tanto, en estas lesiones VPH de alto riesgo no esta implicado. A pesar de que hubo LIEBG por los patólogos revisores, en estas lesiones convendría aplicar PCR o Hibridación *in situ*.
- 5) Ningún biomarcador por si solo es 100% confiable para el diagnóstico de infección por VPH, la situación ideal es el uso de los tres anticuerpos principales (Ki67, p16 y AgVPH).
- 6) Cabe mencionar que el Diagnóstico definitivo depende de la adecuada correlación Citológica, Colposcópica, Histológica y por Inmunohistoquímica, así como valorar de forma individual la recomendación a cada caso. Finalmente, el tratamiento entre lesión reactiva o LIEBG, es importante para el clínico pues de esto depende dar medicamento o vigilancia estrecha, sin embargo al no haber una buena concordancia entre Patólogos, queda una gran laguna por establecer criterios confiables de Diagnóstico.

## 10.- ANEXOS:

### VALORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO VISUAL (para cada revisor)

	CASO	DX HE
1	3589-09	
2	1352-10	
3	4533-06	
4	3690-07	
5	2696-09	
6	3722-08	
7	6800-09	
8	2232-08	
9	5586-09	
10	7348-06	
11	5644-08	
12	2973-09	
13	3095-09	
14	2224-09	
15	5686-09	
16	1354-10	
17	4992-09	
18	831-09	
19	924-09	
20	2013-09	
21	5825-08	
22	5226-08	
23	1521-10	
24	5692-08	
25	5031-09	
26	10409-08	
27	10254-08	
28	2229-09	
29	1090-09	
30	1687-09	

	CASO	DX HE
31	3067-09	
32	823-09	
33	7070-09	
34	75-09	
35	126-09	
36	1244-09	
37	1679-09	
38	4863-09	
39	3380-09	
40	1224-09	
41	6202-09	
42	5951-09	
43	1064-09	
44	8605-08	
45	1227-10	
46	5019-09	
47	5495-09	
48	5231-09	
49	7450-06	
50	3495-10	
51	722-10	
52	5768-09	
53	2646-08	
54	6817-09	
55	5366-09	
56	1533-10	
57	2524-10	
58	6744-09	
59	2831-10	
60	4997-09	

LL- lesión limítrofe  
LIEBG  
LR—lesión reactiva



## 11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer del cuello del útero. Diario Oficial de la Federación, Viernes 6 de marzo de 1998, México.
2. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino. Diario Oficial de la Federación, Jueves 31 de mayo de 2007, México.
3. Meisels A. y Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976; 20: 505-509
4. Muñoz N, Bosch FX, de SanJose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003 ;348 :518-527
5. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnosis: An ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127:805-815
6. Ishikawa M, Fujii T, Saito M; Nindl I et al. Overexpression of p16 INK4A as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:347-353
7. Agoff SN, Lin P, Morihara J et al. p16 INK4A expression correlates with degree of cervical neoplasia: A comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol* 2003;16:665-673
8. Curiel JJ. Biopsia del cuello uterino ¿es confiable y reproducible el diagnóstico histológico? Utilidad de p16 INK4A para lograrlo. *Ginecol Obstet Méx* 2007; 75:615-620.
9. Keating J, Cyiko A, Riethdorf S. Ki-67, ciclin E, and p16 INK4A are complimentary surrogate biomarkers for human papillomavirus related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001;25:884-891
10. Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L et al. p16 INK4A immunoexpression and HPV in situ hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2005;29:674-679
11. De la Torre, F. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología. Rev Latinoam* 2008; 46(4):332-42

12. Klaes, R. Benner A, Friedrich/ et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplásica. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1389-1399.
13. Simionescu, C. et al. Pseudo-tumoral lesions of the cervix. Romanian J Morphol Embriol 2005, 46 (3): 239-247.
14. Lopez I, Pita, S. Medidas de concordancia: el índice de kappa. Cad Aten Primaria 1999; 6:169-171.
15. Avances rumbo a la oficialización del día nacional del cáncer cérvico uterino. Journal Mex, periodistas de México. feb 3, 2011.
16. Lizano, et al. Infección del Virus Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Cancerología 2009; 4: 205-216.
17. Redman, R. The utility of p16 (ink4a) in discriminating between cervical intraepithelial neoplasia 1 and nonneoplastic equivocal lesions of the cervix. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132(5):795-9.
18. Benuto, R y Berumen, J. Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. Dermatología Rev Mex 2009; 53(5):234-42.
19. Richart R. M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin. Obstet Gynecol. 1967; 10: 748-784
20. Fu Y.S. y Reagan J.W. Pathology of the uterine cervix, vagina, and vulva. Major Problems in Pathology, Vol. 21, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1989
21. Kurman R.J., Norris H.J. y Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 4, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1992
22. Trejo O., Hurtado H, de la Torre F, Ojeda,J, Tamariz E, López.JL. Atlas de Patología Cervical. Edición independiente, 1999.
23. Crum CP, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Elsevier Saunders 2006 p. 267 a 354