



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**"CORRELACIÓN DE LA TINCIÓN DUAL CON MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS P16-
KI67 CON EL PAPANICOLAOU CONVENCIONAL Y LA CITOLOGÍA DE BASE LÍQUIDA PARA
DETECTAR LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. SHEILA ABIGAIL RAMÍREZ SÁENZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ANATOMÍA PATOLÓGICA

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

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

437.2017

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



ISSSTE



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. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT**
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN
JEFE DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y ASESOR DE TESIS

RESUMEN

El cáncer de cérvix es el tercer cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo y se estima que cada año se diagnostican 500 000 casos nuevos en el mundo. Es responsable de 190 000 muertes anuales, de las cuales 78% ocurren en los países en desarrollo. Son los países latinoamericanos los que informan las tasas de incidencia más altas. Dentro de éstos, México ocupa el primer lugar de mortalidad por esta enfermedad.

Múltiples estudios epidemiológicos han concluido que el factor definitivo en la etiología del cáncer de cérvix es la infección por algunos tipos del virus del papiloma humano (VPH). Los tipos del VPH que se encuentran con mayor frecuencia son 16, 18, 31, 33 y 35. Actualmente mediante técnicas de biología molecular más sensibles, la detección se ha optimizado, hasta obtener 99.7% de positividad al VPH en las muestras analizadas. Si bien se han resuelto muchas interrogantes sobre la etiología del cáncer cervicouterino y se encuentran en desarrollo alternativas terapéuticas y de prevención, lograr altas coberturas de detección temprana a través del estudio citológico Papanicolaou, garantizando un nivel adecuado de calidad de los procedimientos de los laboratorios de citología, así como del tratamiento y seguimiento de las mujeres afectadas, constituirá el eje fundamental del Programa de Prevención y Control del Cáncer cervicouterino.

Dado que el cáncer invasor del cuello uterino es una de las causas más frecuentes de muerte en mujeres de países en desarrollo y sus tasas de incidencia en México se encuentran entre las más altas del mundo es de importancia la detección de lesiones premalignas con métodos rápidos, confiables y de bajo costo para las instituciones ya sea como complemento o sustituto de métodos convencionales poco específicos, en este caso, citología con tinción de Papanicolaou. El objetivo de este trabajo es comparar los resultados obtenidos con tinción dual de inmunohistoquímica p16-Ki67 (CINtec ®) con los obtenidos mediante citología de base líquida, procedentes de una sola mujer y siempre que cuente con un resultado previo de PCR positivo, para genotipos VPH 16, 18 o el grupo restante de 12 genotipos de alto riesgo (Pool).

Se estudiaron 1850 laminillas con extendidos celulares cervicales en base líquida de tinción dual con inmunomarcadores p16-ki67 (CINtec ®) y 1850 laminillas con extendidos celulares cervicales en base líquida teñidas con Papanicolaou convencional, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, obtenidas en el periodo enero 2014 – diciembre 2015.

SUMMARY

Cervical cancer is the third most common cancer among women worldwide and it is estimated that 500,000 new cases are diagnosed worldwide each year. It is responsible for 190,000 deaths annually, of which 78% occur in developing countries. It is the Latin American countries that report the highest incidence rates. Within these, Mexico occupies the first place of mortality for this disease.

Multiple epidemiological studies have concluded that the definitive factor in the etiology of cervical cancer is infection by some types of human papillomavirus (HPV). The types of HPV that are found most frequently are 16, 18, 31, 33 and 35. Currently using more sensitive molecular biology techniques, the detection has been optimized, until 99.7% of HPV positivity was obtained in the samples analyzed. Although many questions about the etiology of cervical cancer have been resolved and therapeutic and prevention alternatives are being developed, achieve high coverage of early detection through the Papanicolaou cytological study, guaranteeing an adequate level of quality of laboratory procedures. Of cytology, as well as the treatment and follow-up of the affected women, will constitute the fundamental axis of the Program of Prevention and Control of Cervical Uterine Cancer.

Since invasive cancer of the cervix is one of the most frequent causes of death in women in developing countries and its incidence rates in Mexico are among the highest in the world it is important to detect premalignant lesions with rapid methods, reliable and low-cost for institutions either as a complement or substitute for conventional non-specific methods, in this case, pap smear cytology. The aim of this study is to compare the results obtained with dual immunohistochemical staining p16-Ki67 (CINtec®) with those obtained by liquid base cytology, from women with a positive PCR test for high risk HPV in our institutional screening program.

We studied 1850 slides with cervical cell smears in dual-stained liquid base with immunomarkers p16-Ki67 (CINtec ®) and 1850 slides with liquid-based cervical cell smears at the Pathology Department of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, obtained in the period January 2014 - December 2015.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermano por el amor y comprensión que me han brindado siempre.

A mis profesores por su paciencia y enseñanzas.

A mis compañeros de especialidad y personal del Servicio de Patología por su apoyo y amistad.

A todos mis amigos que me siguieron en el camino.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	12
6. HIPÓTESIS	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS	14
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
9. RESULTADOS	17
10. DISCUSIÓN	22
11. CONCLUSIÓN	24
12. ANEXOS	25
13. BIBLIOGRAFÍA	29

1. INTRODUCCIÓN

La citología cervicovaginal con tinción de Papanicolaou contribuye eficazmente a detectar lesiones premalignas y disminuir significativamente el carcinoma del cuello uterino, en los últimos años el uso de técnicas moleculares e inmunohistoquímica promete mayor certeza al diagnóstico de estas lesiones (1). Al tratarse de propuestas nuevas con técnicas de inmunocitoquímica se requiere todavía más evaluaciones para comprobar lo anterior.

En la literatura hay estudios de correlación entre la citología e inmunocitoquímica donde se ha observado falta de congruencia (2) en los resultados y gran variabilidad en su expresión.

Por lo tanto se pretende analizar la correlación entre la citología de base líquida con tinción de Papanicolaou y la inmunocitoquímica con marcación dual p16-Ki67 en muestras procesadas en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (HRLALM) y obtenidas entre junio de 2015 y agosto de 2016 y con resultado positivo a la prueba de detección de VPH de alto riesgo mediante la prueba de PCR.

2. ANTECEDENTES

El cáncer de cérvix es el tercer cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo y se estima que cada año se diagnostican 500 000 casos nuevos en el mundo. Es responsable de 190 000 muertes anuales, de las cuales 78% ocurren en los países en desarrollo. Son los países latinoamericanos los que informan las tasas de incidencia más altas. Dentro de éstos, México ocupa el primer lugar de mortalidad por esta enfermedad. Múltiples estudios epidemiológicos han concluido que el factor definitivo en la etiología del cáncer de cérvix es la infección por algunos tipos del virus del papiloma humano (VPH). Los tipos del VPH que se encuentran con mayor frecuencia son 16, 18, 31, 33 y 35. Actualmente mediante técnicas de biología molecular más sensibles, la detección se ha optimizado, hasta obtener 99.7% de positividad al VPH en los tumores analizados.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de cérvix es el tercer cáncer más común en todo el mundo y sus tasas de incidencia en México se encuentran entre las más altas por lo que es de importancia la detección de lesiones pre malignas con métodos rápidos, confiables y de bajo costo para las instituciones. Una de las pruebas de tamizaje es la citología cervical, que consiste en la obtención de células del endocérvix y exocérvix para la aplicación de tinción de Papanicolaou y observación microscópica para interpretar cambios o alteraciones en la morfología de las células, algunas otra pruebas de tamizaje como p16-Ki67 (CINtec ®) permiten confirmar presumiblemente la presencia o ausencia de lesiones precancerosas, aunque en la actualidad existen estudios que ponen en duda su utilidad como método de cribado. Por ello es importante conocer los métodos de detección oportuna de lesiones pre malignas de cérvix que existen y evaluar su utilidad para el diagnóstico de estas lesiones, valorando tiempo, costos y eficacia.

4. JUSTIFICACIÓN

Se espera encontrar una correlación diagnóstica entre resultados obtenidos por citología en base líquida teñidas con Papanicolaou vs inmunocitoquímica con marcación dual p16-Ki67 (CINtec®) en muestras de cérvix y cuyo resultado en alguno de las dos pruebas sea positivo para lesión intraepitelial, sea de alto o bajo grado. Esto permitiría considerar la posibilidad de su uso complementario en nuestro Programa de Prevención de Cáncer Cervicouterino.

5. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este trabajo es comparar los resultados obtenidos con tinción dual de inmunohistoquímica p16-Ki67 (CINtec®) con la Citología de Base Líquida en la misma muestra.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar la tinción dual con inmunomarcadores p16-Ki67 (CINtec ®) con la citología cervical de base líquida para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales premalignas de cérvix.
- b) Determinar la eficacia de la tinción dual con inmunomarcadores p16-ki67 para detectar lesiones premalignas de cérvix.
- c) Establecer una relación entre los hallazgos obtenidos en ambas pruebas, mediante la intensidad de la tinción, la extensión y el grado de atipia celular.
- d) Establecer si existen beneficios para el diagnóstico de lesiones premalignas de cérvix, con el uso conjunto de ambas pruebas.

6. HIPÓTESIS

La inmunomarcación dual con p16-Ki67 (CINtec ®) en citología cervical de base líquida es igual de útil que la citología en base líquida sola.

Los resultados obtenidos por la inmunomarcación dual con p16-Ki67 (CINtec ®) y los reportados con tinción de Papanicolaou convencional son equivalentes para una misma muestra.

Los resultados positivos en inmunomarcación dual con p16-Ki67 (CINtec ®) son específicos para lesiones premalignas de cérvix.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional y transversal. Para comparar los resultados obtenidos con tinción dual de inmunohistoquímica p16-Ki67 (CINtec®) con los obtenidos mediante tinción convencional de Papanicolaou, se estudiaron un total de 3700 laminillas con extendidos de células cervicales por el método de citología de base líquida (ThinPrep® Pap test); 1850 laminillas de tinción dual con inmunomarcadores p16-Ki67 (CINtec®) y 1850 laminillas de Citología de Base Líquida. Este grupo se seleccionó a partir de un resultado previo de PCR positivo, para genotipos VPH 16, 18 o el grupo restante de 12 genotipos de alto riesgo (Pool). Se recabó información procedente de publicaciones de 10 años de antigüedad en relación con el tema de lesiones premalignas de cérvix, cáncer cervicouterino y métodos empleados para su diagnóstico.

Se incluyeron todos aquellos extendidos de pacientes que reunieron los siguientes criterios: sexo femenino, tener entre 18 y 85 años de edad y contar con un estudio de PCR positivo para VPH en nuestro laboratorio. Se excluyeron aquellos extendidos celulares cervicales con celularidad insuficiente (de acuerdo con los criterios del Sistema Bethesda 2014, ver anexo 1), extendidos de citología cervical con tinción dual p16-Ki67 (CINtec®) que carezcan de su equivalente con tinción convencional de Papanicolaou y aquellos extendidos de pacientes con tratamiento previo de radioterapia y/o diagnóstico anterior de carcinoma in situ o invasor cervical.

Se consultaron bases de datos electrónicas de información procedente de publicaciones de 10 años de antigüedad relacionadas con el estudio y se llevó a cabo una programación semanal para evaluar las muestras, al final reportadas de acuerdo al Sistema Bethesda (2014) como: muestra inadecuada (I), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas sin descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H), negativo a lesión intraepitelial cervical o malignidad (NILM), lesión cervical intraepitelial de bajo grado (LIEBG), lesión cervical intraepitelial de alto grado (LIEAG) y atipia glandular cervical (AGC). Se excluyeron de este estudio resultados citológicos de carcinoma invasor o carcinoma in situ. Al final los resultados se registraron y se concentraron en una base de datos para llevar a cabo el estudio estadístico final.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- I. Cada laminilla con extendido celular cervical en base líquida de tinción dual con inmunomarcadores p16-Ki67 (CINtec®) deberá contar con un extendido en base líquida teñido con Papanicolaou convencional.
- II. Deberá contarse con estudio previo positivo de PCR, sea para genotipos VPH 16, 18 o el grupo restante de 12 genotipos de alto riesgo (Pool).
- III. Se incluirán todos aquellos extendidos de pacientes que reúnan los siguientes criterios:
 - a. Ser de sexo femenino
 - b. Tener entre 18 y 85 años de edad
 - c. Contar con un estudio de PCR positivo para VPH en nuestro laboratorio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- I. Se excluirán aquellos extendidos celulares cervicales que cuenten con celularidad insuficiente de acuerdo con los criterios del Sistema Bethesda 2014.
- II. Extendidos de citología cervical con tinción dual p16-ki67 que carezcan de su equivalente con tinción convencional de Papanicolaou.
- III. Se excluirán todos aquellos extendidos de pacientes que cuenten con las siguientes características:
 - a. Contar con tratamiento previo de radioterapia.
 - b. Tener un diagnóstico anterior de carcinoma in situ o invasor cervical.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- I. Muestras no valorables:
 - a. Fallas en la técnica de tinción.
 - b. Escasa celularidad escamosa cervical y/o vaginal.
 - c. Mal estado del material a estudiar
 - d. Material no disponible para reevaluación.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

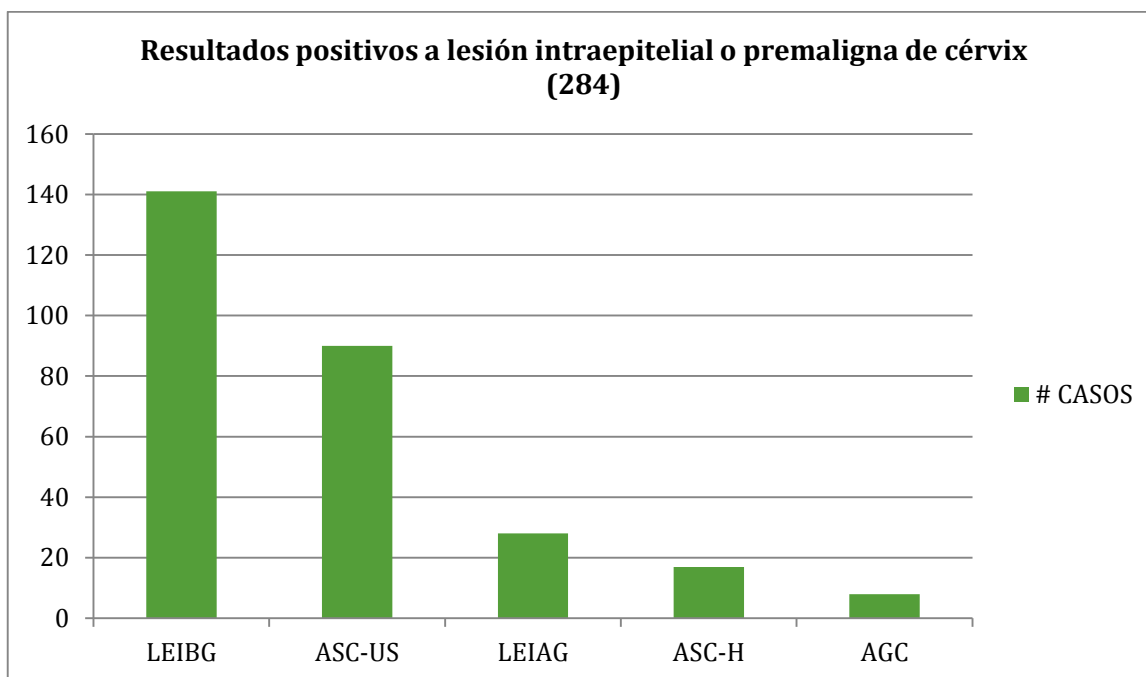
Se utilizó el programa Microsoft® Office para la elaboración de formatos para recolección de datos, elaboración de gráficos y el análisis estadístico de los resultados recabados.

Se obtuvieron medidas de frecuencia y porcentaje de los resultados positivos en citología de base líquida para ASC-US, ASC-H, LIEBG, LIEAG y AGC que posteriormente se compararon con su resultado correspondiente a p16-Ki67 (CINtec®).

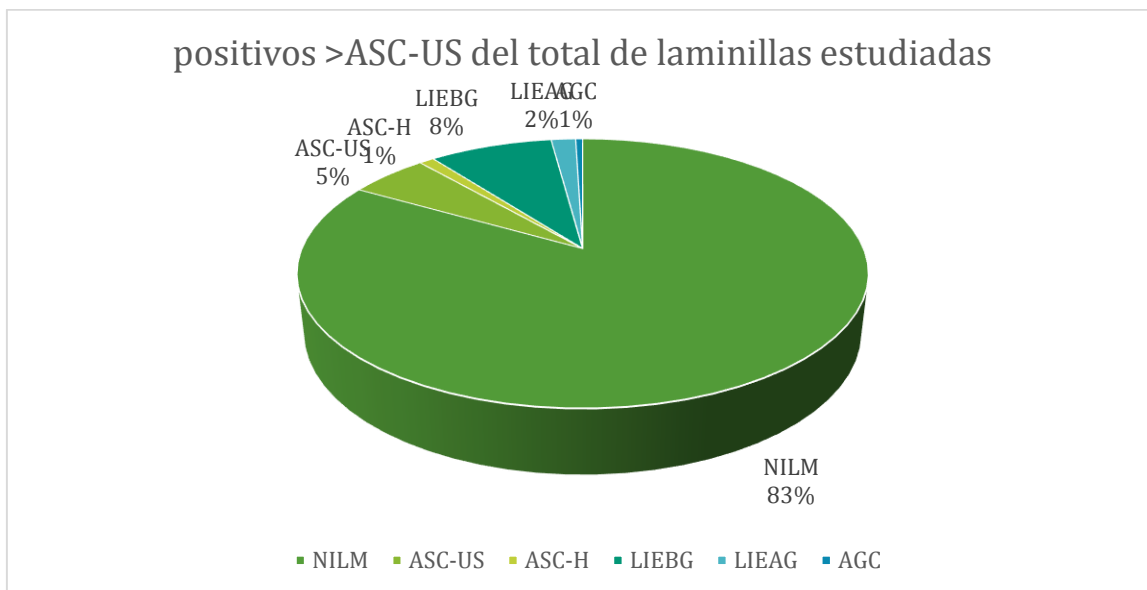
9. RESULTADOS

Se estudiaron 1850 laminillas con extendidos celulares cervicales en base líquida de tinción dual con inmunomarcadores p16-Ki67 (CINtec®) y 1850 laminillas con extendidos celulares cervicales en base líquida teñidas con Papanicolaou convencional, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, obtenidas en el periodo enero 2014 – diciembre 2015. Se estudiaron con apoyo de dos médicos adscritos del servicio de patología y un citotecnólogo experto en citología cervicovaginal. Los casos observados se diagnosticaron como: muestra inadecuada (I), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas sin descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H), negativo a lesión intraepitelial cervical o malignidad (NILM), lesión cervical intraepitelial de bajo grado (LEIBG), lesión cervical intraepitelial de alto grado (LEIAG) y atipia glandular cervical (AGC).

Se analizaron 1850 citologías de base líquida (ThinPrep® Pap test) teñidas con técnica de Papanicolaou, de éstas se descartaron 158 laminillas por considerarlas inadecuadas (I) o inexistentes (ver criterios de exclusión), una de ellas con resultado de carcinoma escamoso cuyo estudio p16-Ki67 (CINtec®) se catalogó como inexistente. De las 1692 laminillas restantes, 141 (8.3%) se diagnosticaron como LEIBG, 90 (5.3%) como ASC-US, 28 (1.6 %) como LEIAG, 17 (1 %) como ASC-H y 8 (0.4 %) como AGC, que corresponden al 16.7 % (284/1692) del total de las laminillas estudiadas.



Grafica 1. Resultados positivos a lesión intraepitelial o premaligna de cérvix.



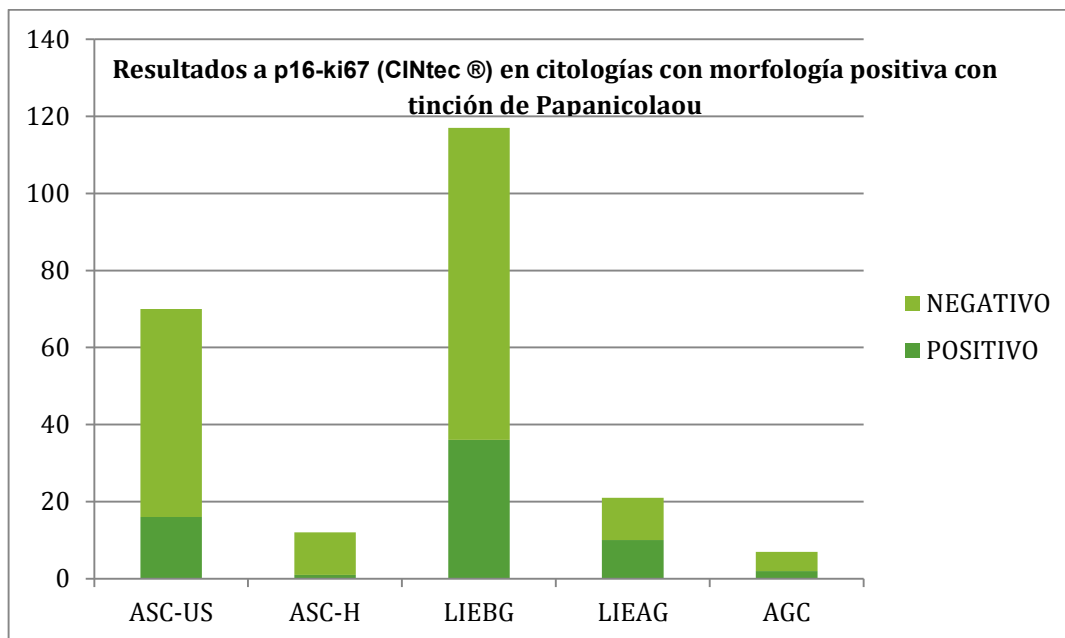
Grafica 2. Resultados positivos >ASC-US del total de laminillas estudiadas.

RESULTADOS EN CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS (ASC-US, ASC-H)

Del total de muestras diagnosticadas como ASC-US (5.3 %), 20 se descartaron por contar con un test de p16-Ki67 (CINtec ®) inexistente o considerado inadecuado, de las 70 restantes, 16 (22.8 %) resultaron positivas y 54 (77.1 %) negativas. En el caso de muestras diagnosticadas como ASC-H (1 %), 5 se descartaron por contar con un test de p16-Ki67 (CINtec ®) inexistente o considerado inadecuado, de las restantes 12, 1 (8.3 %) resultó positiva y 11 (91.6 %) negativas.

RESULTADO CITOLOGÍA DE BASE LÍQUIDA	TOTAL	TOTAL %	NO. DE POSITIVOS A CINtec ®	% DE POSITIVOS A CINtec ®	NO. DE NEGATIVOS A CINtec ®	% DE NEGATIVOS A CINtec ®	CINtec ® INEXISTENTE O INADECUADO
ASC-US	90	5.3 %	16	22.8 %	54	77.1 %	20
ASC-H	17	1 %	1	8.3 %	11	91.6 %	5
LIEBG	141	8.3 %	36	30.7 %	81	69.2 %	24
LIEAG	28	1.6 %	10	47.6 %	11	52.3 %	7
AGC	8	0.4 %	2	28.5 %	5	71.4 %	1
	TOTAL=1692	TOTAL=100%					
CA INV	1	0.05 %	0	0 %	0	0 %	1
NEGATIVOS	1407	83.1 %					

Tabla 1. Resultados a p16-ki67 (CINtec ®) en citologías con morfología positiva con tinción de Papanicolaou.



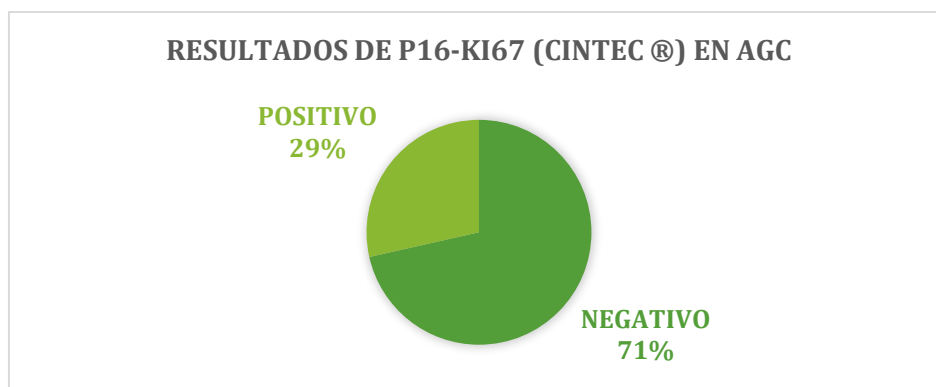
Grafica 3. Resultados a p16-ki67 (CINtec ®) en citologías con morfología positiva con tinción de Papanicolaou.

RESULTADOS EN LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL (LIEBG, LIEAG)

En resultados positivos a lesión intraepitelial, de las 141 diagnosticadas como LIEBG (8.3 %), 24 se descartaron por contar con un test de p16-ki67 (CINtec ®) inexistente o considerado inadecuado y de las 171 restantes, 36 (30.7 %) resultaron positivas y 81 (69.2 %) negativas al test de inmunocitoquímica. En el caso de las muestras diagnosticadas como LIEAG (28, 1.6 %), 7 se descartaron por contar con un test de p16-ki67 (CINtec ®) inexistente o considerado inadecuado y con las 21 restantes, 10 (47.6 %) resultaron positivas y 11 (52.3 %) negativas a p16-ki67 (CINtec ®) respectivamente.

RESULTADOS EN ATIPIA DE CÉLULAS GLANDULARES (AGC)

Se diagnosticaron 8 muestras como AGC (0.4 %), descartándose una por no contar con su test de p16-ki67 (CINtec ®). De las restantes 7, 2 (28.5 %) resultaron positivas y 5 (71.4 %) negativas.



Grafica 4. Resultados de p16-ki67 (CINtec ®) en AGC

RESULTADOS POSITIVOS A p16-ki67 (CINtec®) EN CITOLOGIAS Papanicolaou NEGATIVAS

De las 1850 laminillas de p16-ki67 (CINtec®) registradas en la base de datos del H.R. Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, se descartaron un total de 433 para este estudio por inexistentes, encontrarse dañadas o contar con resultado p16-ki67 (CINtec®) inadecuado. De las restantes 1417 laminillas valorables, resultaron positivas 214 (15.1 %), 65 (30.3 %) de estas muestras contaban con citología de base líquida positiva (16 ASC-US, 1 ASC-H, 36 LIEBG, 10 LIEAG y 2 AGC). Las restantes 149 (69.6 %) laminillas positivas a p16-ki67 (CINtec®) obtuvieron resultados morfológicos evaluados con citología de base líquida (ThinPrep® Pap test) negativa.

RESULTADOS CINTEC p16-ki67 (CINtec®)			
POSITIVOS n. 214 (15.1 %)	ThinPrep® Pap test POSITIVO (n. 65, 30.3 %)	ASC-US	16, 24.6
		ASC-H	1, 1.5%
		LIEBG	36, 55.3%
		LIEAG	10, 15.3
		AGC	2, 3%
	ThinPrep® Pap test NEGATIVO (n. 149, 69.6 %)		
NEGATIVOS n. 1203 (84.8 %)	ThinPrep® Pap test POSITIVO (n. 162, 13.4 %)	ASC-US	54, 33.3 %
		ASC-H	11, 6.7 %
		LIEBG	81, 50 %
		LIEAG	11, 6.7 %
		AGC	5, 3 %
	ThinPrep® Pap test NEGATIVO (n. 1041, 86.3 %)		
Total de p16-ki67 (CINtec®) n. 1417 (100 %)			

Tabla 2. Resultados de inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) y correlación con resultados positivos a lesión intraepitelial cervical y atipia de células escamosas y glandulares.

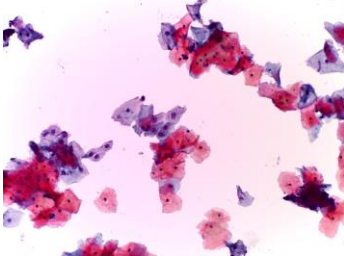
En los 1203 casos con resultado p16-ki67 (CINtec®) negativo, 162 contaban con citología de base líquida positiva, correspondiente al 57% del total de las citologías positivas del estudio, ya sea a células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas sin descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H), lesión cervical intraepitelial de bajo grado (LIEBG), lesión cervical intraepitelial de alto grado (LIEAG) o atipia glandular cervical (AGC).

OBSERVACIONES

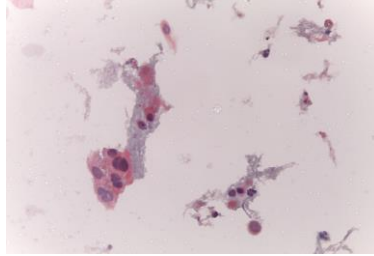
En aproximadamente el 30 % de las muestras descartadas por inadecuadas se observó una tinción p16 aberrante, difusa, en la periferia del extendido.

En un tercio de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) que resultaron negativas al test p16-ki67 (CINtec®), se observó negatividad en coilocitos y/o tinción ki67 positiva nuclear (ver tabla 3).

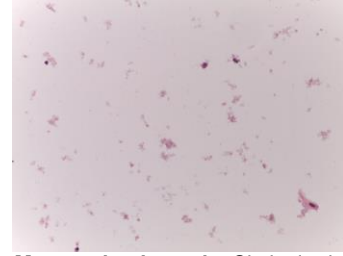
En laminillas de p16-ki67 (CINtec®) observadas que presentaban atrofia intensa, pero negativas a lesión intraepitelial, se identificó positividad p16 difusa en células inmaduras de estratos inferiores del epitelio.



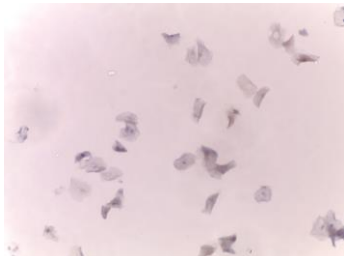
ASC-US. Citología de base líquida ThinPrep® Pap, muestra adecuada



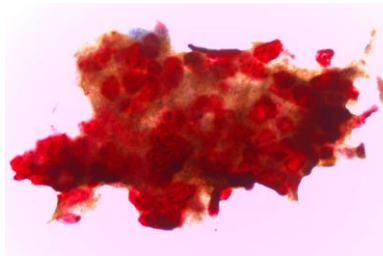
LIEAG. Citología de base líquida ThinPrep® Pap, muestra sub óptima con hallazgos positivos



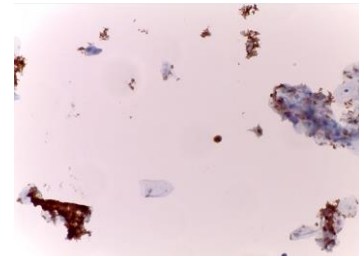
Muestra inadecuada. Citología de base líquida ThinPrep® Pap, extendido de abundantes detritus celulares



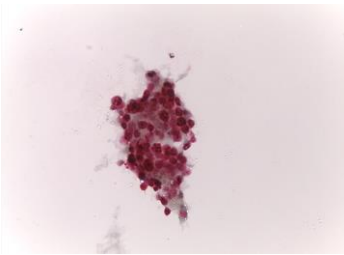
Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) negativa.



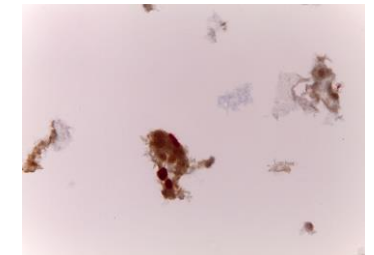
Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) positiva.



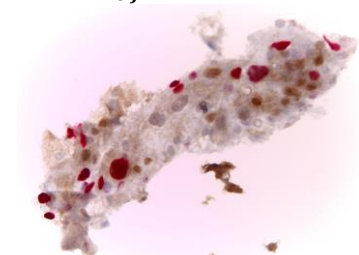
Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) inadecuada.



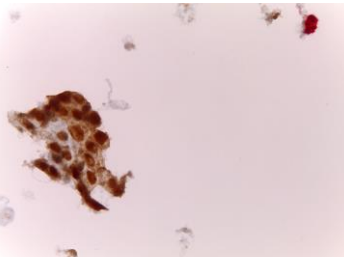
Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) con resultado equivoco.



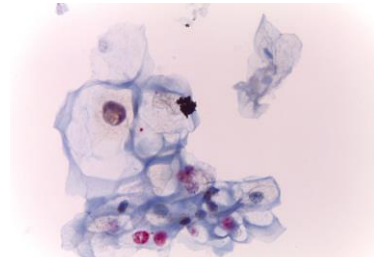
Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) positiva.



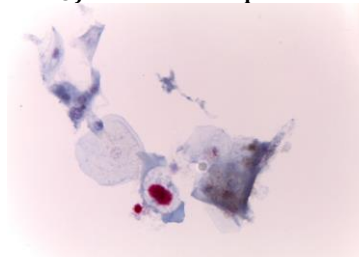
Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) con resultado equivoco.



Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) con resultado equivoco.



Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) negativa. Obsérvese coilocitos ki-67 positivos.



Inmunocitoquímica p16-ki67 (CINtec®) negativa. Obsérvese coilocitos ki-67 positivos.

Tabla 3. Patrones de marcación en citología de base líquida ThinPrep® Pap y p16-ki67 (CINtec®)

10. DISCUSIÓN

Como es bien sabido el diagnóstico de lesiones intraepiteliales cervicales varía entre observadores por lo que uno de los objetivos de la prueba evaluada en este estudio es estandarizar el diagnóstico de dichas lesiones mediante un test más reproducible, menos costoso y más específico, pero que sin embargo, como se ha demostrado, no es sensible para detectar algunas de estas lesiones.

AUTOR	OBJETIVO DEL ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Meenakshi Singh, et al. (3)	Determinar la sensibilidad y especificidad de la tinción dual con p16 ^{INK4a} y Ki-67 frente al HPV de alto riesgo (HR-HPV).	122 muestras de citología cervical ThinPrep: 23 NILM, 20 ASC-H., 22 LSIL, 22 HSIL, 17 ASC-H y 18 CAG.	La tinción dual positiva p16 / Ki-67 se observó en el 35 % (7/20) de ASC-US, 47.1 % (8/17) de ASC-H, 36.4 % (8/22) de LSIL, 86.4 % (19/22) de HSIL y 55.6 % (10/18) de AGC. No se observó en ningún caso de NILM.	La tinción dual para p16 ^{INK4a} y Ki-67 se detectó con frecuencia en HSIL y AGC, pero rara vez se detectó en casos de NILM.
Longatto Filho A, et al. (4)	Comparar la expresión de inmunocitoquímica p16 y Ki-67 en muestras de citología en base líquida negativas y equívocas que resultaron positivo a PCR.	199 muestras de citología de base líquida negativas y equívocas.	Entre las muestras citológicas negativas, 101 fueron HPV positivas y 55 HPV negativas. Del grupo HPV positivo, 58.4% (59/101) fueron positivos tanto para la inmunotinción p16 como Ki67, y 16.8% (17/101) fueron negativos para ambos. En el grupo HPV negativo, ambos marcadores fueron negativos en 74.5% (741/55).	La combinación de estos dos marcadores puede ser un implemento útil para el manejo de mujeres con citología equívoca.
MH Uijterwaal, et al. (5)	Analizar el rendimiento transversal y citológico de la tinción dual p16 / Ki-67 para la detección de NIC3 y NIC2 y comparar los resultados con la prueba de referencia de VPH.	256 muestras de Papanicolaou convencional con displasia leve o límite	La positividad general de p16 / Ki-67 fue del 44,1% (113/256). La positividad varió de 44.1% (15/34) en mujeres sin displasia, 58.8% (20/34) en mujeres con NIC1, 80.6% (25/31) en NIC2 a 100.0% (27/27) en mujeres con NIC3. La prevalencia de resultados positivos en las pruebas de p16 / Ki-67 en el grupo con HPV positivo fue de 78.9% contra 9.4% en la cohorte de HPV negativo.	La sensibilidad comparable de la citología con tinción doble para CIN3 +, combinados con una especificidad significativamente más alta, hace que la citología de tinción doble p16 / Ki-67 sea una alternativa viable a las pruebas de HPV para el diagnóstico.
Diya Das, et al. (6)	Estudiar el papel de la citología de base líquida y la inmunotinción dual para p16 / Ki-67 en la predicción de la presencia de lesiones significativas en casos de atipia citológica leve	53 casos que mostraron hallazgos citológicos anormales, de estos 1 se perdió durante el seguimiento	Un total de 35 casos (67%) fueron positivos en la tinción dual p16 / Ki-67, se observó en el 33 % (5/15) de ASC-US, 60 % (3/5) de ASC-H, 67 % (8/12) de LSIL y 100 % (10/10) de HSIL.	Esta inmunotinción dual puede ser potencialmente una herramienta útil en la clasificación de ASC-US y el grupo LSIL, considerando los altos valores de sensibilidad y especificidad

Morelva Toro de Méndez, et al. (7)	Examinar el patrón de inmunexpresión simultánea de p16 ^{INK4a} /Ki-67y establecer su posible utilidad clínica para la detección precoz del cáncer de cuello uterino	115 muestras citológicas: 11 NILM, 32 ASC-US, 62 LSIL y 10 HSIL.	Un total de 42/115 (36,5%) muestras celulares fueron positivas para la tinción dual de p16/Ki-67, siendo ésta positiva en el 70% (7/10) de HSIL, 44% (27/62) de LSIL y 25% (8/32) ASC-US. Ningún caso NILM mostró inmunopositividad	Esta metodología podría ser utilizada para detectar lesiones en cuello uterino que aún no han sido diagnosticadas o han pasado inadvertidas. Ningún caso NILM mostró inmunopositividad para p16 ^{INK4a} /Ki-67 En 40/115 casos (34,8%) hubo positividad tanto para infección por VPH oncogénico como para la tinción dual p16 ^{INK4a} /Ki-67
------------------------------------	--	--	---	--

Tabla 3. Publicación que evalúan la utilidad de inmunocitoquímica dual p16/Ki67.

En el caso atipias de células escamosas se detectaron positivas a p16-Ki67 (CINtec®) menos de la cuarta parte de estas y en el caso atipias glandulares el 28 % (lo que es de discutir, dado su poca asociación a virus de papiloma humano (VPH).

La prueba p16-Ki67 (CINtec®) resultó más útil para detectar lesiones de alto y bajo grado, al ser positiva en el 30.7 % y 47.6 % respectivamente, como lo publicado en la literatura, sin embargo, en este estudio se encuentra un porcentaje de positividad a p16-Ki67 muy por debajo de los resultados de la mayoría de investigadores, se tendrá que analizar a fondo las causas y determinar que tanto influyen en los resultados finales como por ejemplo la toma de la muestra y el manejo de la misma. Una gran cantidad de laminillas se descartaron por resultados inadecuados a p16-ki67 (CINtec®), como tinción débil a p16 o ki67, tinción difusa de p16 en detritus celulares y tinción p16 difusa en células periféricas del extendido, lo que considero importante documentar para evitar falsos positivos o negativos en el futuro.

Sin embargo, recordando que todas las muestras analizadas en este estudio son positivas a algún serotipo de VPH, el test de inmunocitoquímica p16-Ki67 (CINtec®) mostró 69.6 % de casos que morfológicamente se revelaron negatividad con la citología de base líquida con tinción de Papanicolaou, lo que pudiera ser de utilidad como complemento al estudio citológico tradicional.

11. CONCLUSIONES

Se concluye que hay poca correlación entre los diagnósticos aportados por la inmunocitoquímica con CINtec® y los aportados por la citología de base líquida ThinPrep® Pap al coincidir en menos de la mitad de los diagnósticos morfológicamente positivos, por lo que la inmunocitoquímica no debería reemplazar a la citología convencional como método de cribado y menos como estudio diagnóstico, en todo caso siempre complementando a la morfología.

En los casos de pacientes con antecedentes de PCR positivo a alguno de los serotipos del virus de papiloma humano es de ayuda el uso de inmunocitoquímica para detectar células alteradas genéticamente pero que a la vez no muestran cambios morfológicos, debe estudiarse si esto puede predecir la aparición de futuras lesiones o lesiones latentes que no se detectan mediante la citología con Papanicolaou.

Es importante llevar a cabo un adecuado control de calidad desde la etapa pre analítica para evitar el procesamiento de muestras hipocelulares, con abundante inflamación y/o detritus celulares y así evitar falsos positivos y /o negativos, así como es importante la adecuada conservación de estas células para su adecuado procesamiento y posterior análisis. En este estudio se descartaron gran cantidad de laminillas por considerarse inadecuadas, el objetivo principal en un futuro sería que disminuyera el número de muestras inadecuadas y se estableciera un control de calidad eficaz.

Dado lo difícil que es colocar un control externo para evaluar la técnica y la cantidad de variables que intervienen en el resultado considero útil este test como método de cribado complementario a la citología de base líquida y no como método diagnóstico individual.

12. ANEXOS

ANEXO 1

Calidad de la muestra, Sistema Bethesda 2014

SATISFACTORIA	INSATISFACTORIA
Presencia de células de la unión escamocolumnar*	Presencia de inflamación
Presencia de células anómalas	Presencia de citolisis
>5000 células escamosas	Presencia de hematies
Células escamosas bien conservadas	>75% células no se visualizan
> 2000 células escamosas en muestras con cambios atróficos por radioterapia, quimioterapia y/o histerectomía	

****No necesaria para considerarla adecuada.***

ANEXO 2

Resultados positivos a Citología de base líquida (ThinPrep® Pap test) vs p16-ki67 (CINtec®)

	PAP	CINTEC		PAP	CINTEC
Laminilla			Laminilla		
P-535	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1414	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO
P-542	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1420	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO
P-548	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1421	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO
P-556	LIEAG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1433	LIEBG	NEGATIVO
P-558	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1436	ASC-US	NEGATIVO
P-561	LIEAG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1443	LIEBG	NEGATIVO
P-562	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1448	LIEBG	NEGATIVO
P-565	AGC	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1452	LIEBG	NEGATIVO
P-566	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1455	LIEBG	NEGATIVO
P-570	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1458	ASC-H	NEGATIVO
P-573	LIEAG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1468	LIEBG	NEGATIVO
P-574	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1472	LIEBG	NEGATIVO
P-575	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1474	LIEBG	NEGATIVO
P-579	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1497	ASC-US	POSITIVO
P-580	ASC-H	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1500	LIEBG	NEGATIVO
P-591	LIEAG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1506	AGC	POSITIVO
P-593	LIEAG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1517	ASC-US	NEGATIVO
P-595	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1527	ASC-US	POSITIVO
P-596	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1531	LIEBG	NEGATIVO
P-597	CA ESCAMO	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1538	ASC-US	NEGATIVO
P-598	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1543	ASC-US	NEGATIVO
P-606	ASC-US	POSITIVO	P-1550	LIEBG	NEGATIVO
P-608	LIEBG	NEGATIVO	P-1553	ASC-US	NEGATIVO
P-611	LIEBG	NEGATIVO	P-1566	LIEBG	NEGATIVO
P-616	LIEBG	NEGATIVO	P-1568	LIEBG	NEGATIVO
P-617	ASC-US	NEGATIVO	P-1572	LIEBG	NEGATIVO
P-619	AGC	NEGATIVO	P-1576	LIEBG	NEGATIVO
P-621	LIEBG	POSITIVO	P-1577	LIEAG	NEGATIVO
P-623	ASC-H	NEGATIVO	P-1580	ASC-H	NEGATIVO
P-630	LIEBG	NEGATIVO	P-1581	LIEAG	NEGATIVO
P-631	ASC-US	NEGATIVO	P-1582	LIEBG	NEGATIVO
P-633	LIEBG	NEGATIVO	P-1585	ASC-US	NEGATIVO
P-638	ASC-US	POSITIVO	P-1598	LIEBG	POSITIVO
P-641	ASC-H	POSITIVO	P-1599	LIEBG	NEGATIVO
P-648	ASC-US	NEGATIVO	P-1601	LIEBG	POSITIVO
P-650	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1602	LIEBG	NEGATIVO
P-654	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1604	ASC-US	NEGATIVO
P-657	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1608	LIEBG	POSITIVO
P-700	ASC-US	NEGATIVO	P-1623	LIEBG	POSITIVO
P-702	LIEBG	POSITIVO	P-1632	LIEBG	NEGATIVO
P-703	LIEBG	POSITIVO	P-1635	LIEBG	NEGATIVO
P-704	ASC-US	NEGATIVO	P-1646	ASC-US	NEGATIVO
P-705	LIEBG	POSITIVO	P-1652	LIEBG	NEGATIVO
P-706	ASC-US	NEGATIVO	P-1653	LIEBG	NEGATIVO
P-707	ASC-US	POSITIVO	P-1654	LIEBG	NEGATIVO
P-709	LIEBG	NEGATIVO	P-1656	LIEBG	NEGATIVO
P-713	ASC-US	POSITIVO	P-1666	LIEAG	POSITIVO
P-714	ASC-US	NEGATIVO	P-1669	LIEBG	NEGATIVO
P-716	LIEBG	NEGATIVO	P-1671	LIEBG	NEGATIVO
P-717	ASC-H	NEGATIVO	P-1684	AGC	NEGATIVO
P-725	LIEBG	POSITIVO	P-1685	LIEBG	NEGATIVO
P-730	LIEBG	NEGATIVO	P-1686	LIEBG	POSITIVO
P-734	LIEBG	POSITIVO	P-1692	LIEBG	NEGATIVO
P-739	ASC-US	NEGATIVO	P-1693	LIEBG	POSITIVO
P-749	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1754	ASC-US	NEGATIVO
P-751	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1757	LIEBG	POSITIVO
P-754	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1761	LIEBG	POSITIVO
P-759	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1762	ASC-US	POSITIVO
P-763	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1767	LIEBG	NEGATIVO
P-766	ASC-H	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1787	LIEBG	POSITIVO
P-771	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1788	LIEBG	NEGATIVO
P-772	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1789	ASC-US	POSITIVO
P-781	LIEBG	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1798	LIEBG	POSITIVO
P-792	ASC-US	INEXISTENTE O INADECUADO	P-1801	LIEBG	NEGATIVO
P-803	ASC-US	NEGATIVO	P-1802	LIEBG	NEGATIVO
P-806	LIEBG	NEGATIVO	P-1807	LIEBG	NEGATIVO
P-813	LIEBG	NEGATIVO	P-1810	LIEBG	POSITIVO
P-814	ASC-H	NEGATIVO	P-1811	LIEAG	NEGATIVO
P-862	ASC-US	NEGATIVO	P-1818	ASC-H	NEGATIVO
P-867	LIEAG	POSITIVO	P-1824	LIEBG	NEGATIVO
P-882	LIEBG	NEGATIVO	P-1826	LIEBG	NEGATIVO
P-883	ASC-US	NEGATIVO	P-1835	LIEBG	NEGATIVO
P-926	LIEBG	NEGATIVO	P-1838	ASC-US	NEGATIVO
P-936	LIEBG	POSITIVO	P-1839	LIEBG	NEGATIVO
P-940	LIEBG	POSITIVO	P-1842	LIEBG	NEGATIVO
P-945	ASC-US	NEGATIVO			
P-951	ASC-US	POSITIVO			
P-973	ASC-H	NEGATIVO			

ANEXO 3

Resultados positivos a inmunocitoquímica de base líquida p16-ki67 (CINtec®) vs ThinPrep® Pap test

Laminilla	CINTEC	RESULTADO PAP	Laminilla	CINTEC	RESULTADO PAP
P-154	POSITIVO	ASC-US	P-916	POSITIVO	NEGATIVO
P-172	POSITIVO	INADECUADA	P-919	POSITIVO	NEGATIVO
P-174	POSITIVO	NEGATIVO	P-921	POSITIVO	NEGATIVO
P-176	POSITIVO	LIEBG	P-931	POSITIVO	NEGATIVO
P-186	POSITIVO	LIEAG	P-932	POSITIVO	NEGATIVO
P-189	POSITIVO	NEGATIVO	P-936	POSITIVO	LIEBG
P-195	POSITIVO	LIEAG	P-939	POSITIVO	NEGATIVO
P-198	POSITIVO	NEGATIVO	P-940	POSITIVO	LIEBG
P-199	POSITIVO	LIEBG	P-947	POSITIVO	NEGATIVO
P-200	POSITIVO	LIEBG	P-949	POSITIVO	NEGATIVO
P-202	POSITIVO	NEGATIVO	P-951	POSITIVO	ASC-US
P-207	POSITIVO	ASC-H	P-970	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-208	POSITIVO	INADECUADA	P-974	POSITIVO	LIEBG
P-210	POSITIVO	NEGATIVO	P-977	POSITIVO	INADECUADA
P-212	POSITIVO	ASC-US	P-980	POSITIVO	NEGATIVO
P-221	POSITIVO	ASC-US	P-981	POSITIVO	NEGATIVO
P-223	POSITIVO	NEGATIVO	P-985	POSITIVO	NEGATIVO
P-230	POSITIVO	NEGATIVO	P-997	POSITIVO	NEGATIVO
P-232	POSITIVO	NEGATIVO	P-1000	POSITIVO	NEGATIVO
P-235	POSITIVO	ASC-US	P-1002	POSITIVO	NEGATIVO
P-237	POSITIVO	NEGATIVO	P-1004	POSITIVO	NEGATIVO
P-239	POSITIVO	NEGATIVO	P-1008	POSITIVO	ASC-US
P-240	POSITIVO	NEGATIVO	P-1009	POSITIVO	NEGATIVO
P-243	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1081	POSITIVO	NEGATIVO
P-244	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1084	POSITIVO	LIEBG
P-245	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1090	POSITIVO	INADECUADA
P-252	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1104	POSITIVO	LIEBG
P-268	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1108	POSITIVO	LIEBG
P-272	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1111	POSITIVO	LIEBG
P-276	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1115	POSITIVO	LIEBG
P-280	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1118	POSITIVO	NEGATIVO
P-287	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1124	POSITIVO	AGC
P-291	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1143	POSITIVO	LIEAG
P-293	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1150	POSITIVO	LIEAG
P-299	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1156	POSITIVO	NEGATIVO
P-300	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1158	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-305	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1271	POSITIVO	LIEBG
P-307	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1290	POSITIVO	NEGATIVO
P-309	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1295	POSITIVO	LIEAG
P-311	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1302	POSITIVO	NEGATIVO
P-312	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1303	POSITIVO	LIEBG
P-314	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1306	POSITIVO	LIEBG
P-317	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1320	POSITIVO	INADECUADA
P-320	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1322	POSITIVO	NEGATIVO
P-321	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1325	POSITIVO	NEGATIVO
P-324	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1348	POSITIVO	LIEBG
P-325	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1355	POSITIVO	NEGATIVO
P-333	POSITIVO	LIEAG	P-1372	POSITIVO	NEGATIVO
P-335	POSITIVO	LIEBG	P-1381	POSITIVO	LIEBG
P-359	POSITIVO	NEGATIVO	P-1388	POSITIVO	NEGATIVO
P-362	POSITIVO	NEGATIVO	P-1396	POSITIVO	LIEBG
P-364	POSITIVO	NEGATIVO	P-1442	POSITIVO	NEGATIVO
P-371	POSITIVO	LIEBG	P-1444	POSITIVO	NEGATIVO

Laminilla	CINTEC	RESULTADO PAP	Laminilla	CINTEC	RESULTADO PAP
P-383	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1447	POSITIVO	NEGATIVO
P-387	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1495	POSITIVO	NEGATIVO
P-390	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1497	POSITIVO	ASC-US
P-391	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1506	POSITIVO	AGC
P-392	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1507	POSITIVO	NEGATIVO
P-393	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1527	POSITIVO	ASC-US
P-396	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1598	POSITIVO	LIEBG
P-400	POSITIVO	LIEAG	P-1600	POSITIVO	NEGATIVO
P-422	POSITIVO	ASC-US	P-1601	POSITIVO	LIEBG
P-430	POSITIVO	LIEAG	P-1608	POSITIVO	LIEBG
P-473	POSITIVO	LIEAG	P-1623	POSITIVO	LIEBG
P-474	POSITIVO	LIEAG	P-1629	POSITIVO	NEGATIVO
P-478	POSITIVO	NEGATIVO	P-1640	POSITIVO	NEGATIVO
P-479	POSITIVO	NEGATIVO	P-1647	POSITIVO	NEGATIVO
P-480	POSITIVO	NEGATIVO	P-1649	POSITIVO	NEGATIVO
P-486	POSITIVO	NEGATIVO	P-1661	POSITIVO	NEGATIVO
P-487	POSITIVO	NEGATIVO	P-1665	POSITIVO	NEGATIVO
P-516	POSITIVO	LIEBG	P-1666	POSITIVO	LIEAG
P-601	POSITIVO	NEGATIVO	P-1676	POSITIVO	NEGATIVO
P-603	POSITIVO	NEGATIVO	P-1677	POSITIVO	NEGATIVO
P-605	POSITIVO	NEGATIVO	P-1679	POSITIVO	NEGATIVO
P-606	POSITIVO	ASC-US	P-1681	POSITIVO	NEGATIVO
P-620	POSITIVO	NEGATIVO	P-1682	POSITIVO	NEGATIVO
P-621	POSITIVO	LIEBG	P-1686	POSITIVO	LIEBG
P-624	POSITIVO	NEGATIVO	P-1693	POSITIVO	LIEBG
P-638	POSITIVO	ASC-US	P-1718	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-641	POSITIVO	ASC-US	P-1722	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-642	POSITIVO	NEGATIVO	P-1734	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-693	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1757	POSITIVO	LIEBG
P-698	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE	P-1761	POSITIVO	LIEBG
P-702	POSITIVO	LIEBG	P-1762	POSITIVO	ASC-H
P-703	POSITIVO	LIEBG	P-1766	POSITIVO	NEGATIVO
P-705	POSITIVO	LIEBG	P-1768	POSITIVO	NEGATIVO
P-707	POSITIVO	ASC-US	P-1787	POSITIVO	LIEBG
P-710	POSITIVO	NEGATIVO	P-1789	POSITIVO	ASC-US
P-713	POSITIVO	ASC-US	P-1791	POSITIVO	NEGATIVO
P-722	POSITIVO	NEGATIVO	P-1795	POSITIVO	NEGATIVO
P-723	POSITIVO	NEGATIVO	P-1798	POSITIVO	LIEBG
P-725	POSITIVO	LIEBG	P-1800	POSITIVO	INADECUADA
P-734	POSITIVO	LIEBG	P-1808	POSITIVO	NEGATIVO
P-810	POSITIVO	NEGATIVO	P-1810	POSITIVO	LIEBG
P-812	POSITIVO	NEGATIVO	P-1829	POSITIVO	INADECUADA
P-815	POSITIVO	NEGATIVO	P-1832	POSITIVO	NEGATIVO
P-817	POSITIVO	INADECUADA	P-1837	POSITIVO	NEGATIVO
P-819	POSITIVO	INADECUADA	P-1852	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-825	POSITIVO	NEGATIVO	P-1856	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-829	POSITIVO	NEGATIVO	P-1857	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-838	POSITIVO	NEGATIVO	P-1858	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-847	POSITIVO	NEGATIVO	P-1859	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-855	POSITIVO	NEGATIVO	P-1863	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-866	POSITIVO	NEGATIVO	P-1864	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-867	POSITIVO	LIEAG	P-1865	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-898	POSITIVO	INADECUADA	P-1866	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE
P-899	POSITIVO	NEGATIVO	P-1867	POSITIVO	INADECUADA O INEXISTENTE

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Third edition 2015:103-178.
2. Singh, Meenakshi et al. "Immunocytochemical colocalization of P16 (INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma." *Cancer cytopathology* 120 1 (2012): 26-34 .
3. Singh, Meenakshi, Daniel Mockler, Ali Akalin, Stephanie C Burke, Annie Laurie W Shroyer and Kenneth R. Shroyer. "Immunocytochemical colocalization of P16 (INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma." *Cancer cytopathology* 120 1 (2012): 26-34
4. Longatto Filho, A, Uttagawa, ML , Shirata, NK , et al. Expresión inmunocitoquímica de p16INK4a y Ki-67 en citologías negativas y equívocas de Pap para detectar el virus del papiloma humano oncogénico . *Int J Gynecol Pathol.* 2005 ; 24 : 118 - 124
5. Uijterwaal, MH et al. "Pruebas de citología de Papanicolaou Papary / disliararia leve con p16 / Ki-67 con doble prueba de citología: estudio de resultado transversal y longitudinal". *British Journal of Cancer* vol. 110,6 (2014): 1579-86. doi: 10.1038 / bjc.2014.34
6. Das, Diya et al. "Papel de p16 / Ki-67 inmunotinción dual en la detección de precursores de cáncer cervical". *Journal of cytology* vol. 35,3 (2018): 153-158. doi: 10.4103 / JOC.JOC_4_17
7. Toro De Mendez, Morelva; Ferrandez Izquierdo, Antonio; Llombart-Bosch, Antonio. Tinción dual inmunocitoquímica de p16INKa/Ki-67 para la detección de lesiones del cuello uterino asociadas a infección por el virus del papiloma humano. *Invest. clín, Maracaibo, v. 55, n. 3, p. 238-248, sept. 2014*
8. Lee S, Kim H, Kim H, Kim C, Kim I. The Utility of p16INK4a and Ki-67 as a Conjunctive Tool in Uterine Cervical Lesions. *Korean J Pathol.* 2012; 46(3):253–260. doi:10.4132/KoreanJPathol.2012.46.3.253
9. Gertych, Arkadiusz et al. "Automated Detection of Dual p16/Ki67 Nuclear Immunoreactivity in Liquid-Based Pap Tests for Improved Cervical Cancer Risk Stratification." *Annals of Biomedical Engineering* 40.5 (2012): 1192–1204. PMC. Web. 4 Nov. 2017.
10. Zamora A: Infección por virus del papiloma humano en mujeres y hombres mexicanos. Identificación por el sistema de captura de híbridos. *Rev Hosp Met.* 2000; 1(1): 9 - 13.
11. Canedo PAM, Alcántara VA, Ortiz HC: Expresión de p16INK4a en biopsias de cérvix uterino. Utilidad en el diagnóstico diferencial entre cervicitis crónica reactiva, neoplasia intraepitelial cervical de bajo y alto grado y carcinoma invasor. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2006; 51 (2).
12. Wentzensen N, Follansbee S, Borgonovo S, et al. Human papillomavirus genotyping, human papillomavirus mRNA expression, and p16/Ki-67 cytology to detect anal cancer precursors in HIV-infected MSM. *AIDS.* 2012; 26(17):2185–2192.
13. Alarcón L. Expresión de marcadores de proliferación y regulación en lesiones premalignas y carcinoma cervical con infección por virus del papiloma humano. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Doctorado en Ciencias Químico-biológicas. 2006.
14. Raab, S. Cytologic-Histologic Correlation. *CancerCytopath.* 2011; 293-309.