



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

**CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA ENTRE EL PAPANICOLAOU Y LA BIOPSIA
CERVICAL EN PACIENTES DE SEXO FEMENINO ENTRE LAS EDADES DE 18 A
45 AÑOS, DOMICILIADAS EN LIMA METROPOLITANO EVALUADAS EN EL
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA EN LOS MESES DE JULIO A
DICIEMBRE DEL 2018**

Nombre del Autor: Melissa Sue Velarde Rodriguez

Nombre del Asesor: Dra. Guiselle Gutiérrez Guerra

LIMA – PERÚ

2020

RESUMEN

La neoplasia de cuello uterino es una de las neoplasias más frecuentes en Perú, con una alta tasa de incidencia en mujeres jóvenes entre los 20 a 24 años de edad, debido a la infección por el Virus Papiloma Humano. La citología por Papanicolau, es el mejor método de tamizaje en mujeres sexualmente activas, permitiendo al citopatólogo brindar un diagnóstico oportuno y categorizar según el tipo de lesión intraepitelial cervical; siendo útil para el ginecólogo en el seguimiento y manejo de la paciente. Esto nos brinda disminuir la tasa de morbimortalidad en muchos países donde se ha implementado un programa nacional de prevención y detección. Es muy importante tener en cuenta la calidad de muestra obtenida para asegurar una celularidad adecuada y concluir con un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado. El Papanicolau es una prueba oportuna, rápida, no costosa, realizada por un profesional capacitado, muchas veces en los consultorios externos del servicio de Ginecología.

La finalidad de este proyecto es la correlación diagnóstica entre la citología cervicovaginal y el resultado del examen histopatológico final, realizando un estudio descriptivo retrospectivo; recolectando a través de láminas y reportes de los casos de citología e histología de pacientes mujeres entre las edades de 18 a 45 años, domiciliadas en Lima Metropolitano que fueron atendidas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en los meses de Julio a Diciembre del 2018.

La importancia de obtener una adecuada correlación diagnóstica entre ambos métodos, es identificar el mismo grado de lesión intraepitelial escamoso cervical, para concluir con un diagnóstico confiable, teniendo en cuenta que no todos los casos progresan a un carcinoma, y de esta forma realizar una terapéutica adecuada (seguimiento o procedimiento quirúrgico).

Palabras claves: papanicolau, biopsia cervical, cáncer cervical, lesión escamosa epitelial de bajo y alto grado.

INTRODUCCIÓN:

El papanicolau es una prueba de detección temprana de neoplasias intracervicales, al transcurrir el tiempo ha disminuido la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino. Las edades más frecuentes de Neoplasia intracervical es entre los 20 a 30 años y Cáncer de cuello uterino es entre los 30 a 40 años (1, 2,3).

El cáncer cervicouterino es la neoplasia más común en mujeres y la segunda causa de mortalidad en países subdesarrollados; causando un problema de salud pública, teniendo en cuenta que esta enfermedad puede ser detectada en etapas tempranas ya que es lentamente progresiva (3,4).

La citología exfoliativa juega un rol muy importante en el diagnóstico de la evaluación de los pacientes con lesiones pre-cancerosas, brindando un tratamiento oportuno y conservando la capacidad reproductiva de la paciente (5).

Actualmente, debido a la creciente incidencia de esta patología es necesario fortalecer las acciones dirigidas a la educación frente a la identificación de los factores de riesgo así como la realización de campañas de tamizaje. A nuestra disposición tenemos la prueba de papanicolau que nos permite identificar de una manera económica y rápida esta enfermedad en las pacientes (6).

En 1912, el término neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cuando Shottlander y Kermauner usaron el término carcinoma *in situ* (CIS) y usado también por Broders, en el año 1932 lo manifestó como precursor del carcinoma invasor, considerando una vía trascendental para entender la biología del cáncer (7).

En el año de 1961, se realizó el Primer Congreso Internacional de Citología Exfoliativa, donde se definió el Carcinoma Intraepitelial Escamoso como una lesión de células indiferenciadas que abarca todo el espesor del epitelio y el término de displasia son aquellas lesiones que no amerita el diagnóstico de Carcinoma Intraepitelial Escamoso.

Anteriormente se graduaba la displasia como leve, moderada, severa y CIS (9).

En el año 1968 Richart, determino una teoría donde había una diversidad de diferenciación del epitelio escamoso, donde nació la neoplasia intraepitelial cervical en tres grados de diferenciación, categorizándolo I, II y III, donde la categoría III incluye a displasia severa y CIS; en el año 1976, Meissel, asoció los cambios coilocíticos con la infección con un conocido virus que produce papilomas escamosos: el virus del papiloma humano, que emergió como una causa probable del cáncer de cérvix y de las lesiones intraepiteliales (8,9). Las lesiones del cuello uterino; como la categoría NIC I pueden regresar espontáneamente en un 57% de los

casos, la categoría NIC II puede regresar a un 42% y NIC 3 en el 32%; por lo tanto no siempre es progresiva (9).

Las lesiones precursoras de las neoplasias cervicales han sido clasificadas de múltiples maneras, siendo la última de ellas, formulada en el Sistema Bethesda en el año 2001, posteriormente en el 2014 se realizó una reunión de consenso para la actualización del Sistema Bethesda, que informa y se resumen en cuadro I – ANEXO I: (10)

I) Células escamosas atípicas con alteraciones citoplasmáticas y/o nucleares, clasificando en dos subcategorías: ASC-US (células escamosas con atipia de significado indeterminado) se refiere a alteraciones morfológicas discretas, sugestivas de una lesión intraepitelial de bajo grado y ASC-H (células escamosas con atipia que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado), sugerentes de lesión intraepitelial de alto grado, puede representar una verdadera lesión premaligna (11, 12,13). Las características citológicas para atipia son tres: alteración estructural del epitelio escamoso, aumento de la relación núcleo/ citoplasma y alteración nuclear como multinucleación, hiper cromasia y cromatina irregular (11); II) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), abarca VPH/displasia leve/CIN 1; III) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), abarca displasia moderada y grave, CIS, CIN 2 Y CIN 3 y IV) Carcinoma escamoso (11, 14,15).

A pesar de nuevas tecnologías, como las pruebas moleculares para el Virus de Papiloma Humano, la citología vaginal sigue siendo el método de tamizaje principal en países subdesarrollados ya que detecta los cambios tempranos de las células epiteliales escamosas, tiene una especificidad del 98% y una sensibilidad del 60 al 80% para lesiones de alto grado, además del bajo costo, la rapidez y el procedimiento ambulatorio (16).

Por esta razón, toda mujer mayor de dieciocho años y sexualmente activa debe realizarse la prueba de Papanicolau con un período que puede variar de uno a tres años, esta recomendación es dada por diversas sociedades científicas y organismos gubernamentales; debido a un factor de riesgo de promiscuidad y así infectarse con el virus de Papiloma humano causando una relación existente y la presencia de este tipo específico de neoplasia. Por lo cual, los programas de detección temprana han demostrado disminuir la tasa de Cáncer de cuello uterino en un 60-90% (17).

Es un método de gran ayuda, con una sensibilidad menor al 50%, quiere decir, que es una moneda al aire, sello o cara, quiere decir que un resultado NEGATIVO no significa que no tiene Cáncer, por eso lloraba la paciente, porque cumplía todos los años con su PAP y ahora se enfrentaba a un Cáncer de Cuello uterino, por ello en otros países complementan el despistaje, con una Colposcopia.

En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza se reciben una gran cantidad de citología cérvico-vaginal de pacientes mujeres sexualmente activa para despistaje de neoplasia maligna, según el resultado de la citología se hace el seguimiento ambulatorio del paciente, o si la indicación es el abordaje quirúrgico, se realiza el estudio morfológico, estableciendo el diagnóstico final y la necesidad de tratamientos adyuvante.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Correlacionar el diagnóstico citológico hecho por Papanicolau con el diagnóstico histológico obtenido por la biopsia de cérvix en pacientes de sexo femenino entre las edades de 18 a 45 años, domiciliadas en Lima metropolitano que fueron atendidas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en los meses de Julio a Diciembre del 2018.

ESPECÍFICOS

2. Determinar la lesión premaligna más frecuente en citología cérvico-vaginal.
3. Determinar la lesión premaligna más frecuente en la biopsia de cérvix.
4. Hallar la variabilidad intraobservador en los informes histopatológicos.
5. Conocer la sensibilidad y especificidad de la prueba del papanicolau.
6. Identificar el número de muestras de citología cérvico-vaginal correctamente tomadas en los pacientes del Hospital Loayza.

MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Estudio descriptivo de tipo observacional retrospectivo.

b) Población

La población de estudio son las pacientes de sexo femenino entre las edades de 18 a 45 años, domiciliadas en Lima metropolitano que tengan resultados de citología cervical y resultado de biopsia de cérvix en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre los meses de Julio a Diciembre del 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todas las láminas de Papanicolau deben estar informadas con su respectivo protocolo.
- Las láminas con diagnóstico final en base al estudio de la biopsia quirúrgica.

CRITERIOS EXCLUSIÓN

- Mala calidad de las láminas ocasionada por los factores propios del proceso de archivo y por defectos del procesamiento del tejido.
- Resultados de biopsias de cérvix que no tengan resultados de Papanicolau.
- Pacientes femeninas menores de 18 años y mayores de 45 años.
- Pacientes referidas de otras ciudades del Perú.

c) Muestra

Incluye todos los casos con diagnóstico final de la biopsia de cérvix que cuenten con resultados del Papanicolau.

d) Definición operacional de variables

VARIABLE	UNIDAD/CATEGORIA	ESCALA
Edad	Años	Numérica
Calidad de la muestra	Satisfactoria para evaluación Satisfactorio para evaluación, pero limitado Insatisfactorio para evaluación (especificar razón)	Nominal
Adecuación de la muestra	Dentro de límites normales Cambios celulares benignos (ver descripción) Anormalidades de células epiteliales (ver descripción)	Nominal
Cambios celulares Benignos y reactivos	Infección : Trichomonas vaginalis, Candida spp, otros Inflamación Atrofia Radiación Dispositivo intrauterino	Nominal
Anormalidades de células epiteliales	Células escamosas atípicas (ASC-US , ASC-H) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) Carcinoma escamoso	Ordinal
Resultado de la biopsia	Negativo NIC I NIC II NICIII CARCINOMA INVASOR	Ordinal

e) Procedimientos y técnicas

Materiales

- Historias clínicas de pacientes con resultados de citología cervical y biopsia de cérvix
- Archivo de láminas y bloques de parafina del HNAL

- Creación de base de datos electrónica en EXCEL para incluir la información recolectada.
- Laptop
- Hojas bond en tamaño A4 para los reportes de los estudios de citología e histología del servicio de Anatomía Patológica.

Metodología

Al inicio del presente trabajo se obtendrá el permiso para la revisión y recolección de historias por parte del área de archivo, y se verificará a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, cuyos resultados pueden ser obtenidos y verificados en la base de datos del servicio de Anatomía Patológica, los cuales serán ordenados y clasificados en una base de datos en Excel (número de citología, patología, edad y sexo, sin exponer el nombre del paciente). Se volverá a revisar las láminas por la tutora y mi persona, para correlacionar los diagnósticos finales del papanicolau y las biopsias respectivamente; y así determinar el rendimiento diagnóstico final que estará consignado en la ficha individual.

Instrumentos

- Base de datos de Anatomía Patológica.
- Historias clínicas
- Formato de recolección de datos
- Informes de los resultados patológicos.
- Microscopio óptico
- Lámina y bloque de parafina
- Coloración Papanicolaou
- Coloración Hematoxilina-Eosina

f) Aspectos éticos:

El proyecto de investigación se desarrollará mediante revisión de los informes patológicos finales de los resultados de Anatomía Patológica que se encuentran en la base de datos o uso de historias clínicas de los pacientes seleccionados, cabe señalar que cada procedimiento (Papanicolau) debe haber tenido en el momento del examen el consentimiento informado por el paciente, garantizando confidencialidad y actuando con profesionalismo. Además, contar con el permiso de archivo y del área de investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y contar con la aprobación del comité de ética.

Dado la forma retrospectiva del estudio, no presenta ningún riesgo de efecto adverso y/o daño al paciente, la confidencialidad del paciente se resguardará al crear códigos propios para la investigación.

El médico investigador debe de tener conocimientos técnicos y académicos para el uso de la información y resultados. De la misma manera, resguardar en todo momento los datos personales de cada resultado.

Todas las bases de datos generales para fines del presente estudio estarán protegidas por códigos de seguridad personalizados y serán de acceso limitado.

g) Plan de análisis:

El análisis de datos será descriptivo según los objetivos y tipos de variables.

El análisis estadístico de los resultados se va a trabajar con un intervalo de confianza del 95%.

Para la validez de los datos y medición del grado de correlación entre los resultados de la prueba del PAP y el resultado anatomo- patológico se usara el coeficiente de Cramer. El 0 corresponde ausencia de asociación y 1 en asociación perfecta.

Para las variables cualitativas que no se van a correlacionar se usara la prueba del chi cuadrado.

Los resultados serán expresados en tablas de 2 x 2 para determinar la sensibilidad y especificidad.

Se utilizara programa de Microsoft Excel 2010 para facilitar la comprensión y visualización de tablas y gráficos.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA:

1. Capote Negrín LG. Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2013; 121 (1): 43 – 52.
2. Capote Negrín LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience*.2015; 9: 577.
3. Valer V, Jara D, Asmat G, Tello D. Correlación clínico Patológica del cáncer cervical y precursores en una población de Lima periférica. *An Fac Med*.2005; 66(2):100–6.
4. Venegas Rodríguez GGVR. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino. 2017; Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/Prevencion_salud/guia_tecnica_cancer_cuello_uterio.pdf.
5. Agapito R, Cecilia K. Conocimientos y actitudes sobre cáncer de cuellouterino relacionados con la toma de papanicolaou en las usuarias del Centro de Salud San Fernando : julio-agosto 2014. Univ Nac Mayor San Marcos Programa Cybertesis PERÚ [Internet]. 2014 [citado 11 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3610>
6. Maugin C, Dalstein V, Pretet JL, Gay Schaal JP, Muller DR. Epidemiología de las infecciones de cuello uterino por papiloma virus. *Conocimientos recientes.Press Med* 2001; 30(20): 1017-23.
7. Takahashi M. Atlas Color Citología del Cáncer. 2 edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1982. p. 194.
8. Bonfiglio TA, Stoler MH. Human papilloma virus and cancer of the uterine cervix. *Hum Pathol* 1988; 19:621-2.
9. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history y of dysplasia of the uterine cervix. *JNCI* 1999; 91(3):252-8.
10. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. The reports of my demise have been greatly exaggerated. (After a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol*. 2015; 59 (2): 121 – 132.
11. Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3° ed. Switzerland: Springer. 2015.
12. Davey DD. Cytopathology update on atypical squamous cells. *J Low Genit Tract Dis*. 2005; 9 (2): 124 - 129.
13. Davey DD, Greenspan DL, Kurtycz DF, Husain M, Austin RM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: review of ancillary

- testing modalities and implications for followup. *J Low Genit Tract Dis.* 2010; 14 (3): 206 - 214.
14. Abdul-Karim FW, Powers CN, Berek JS, Sherman ME, Tabbara SO, Sidawy MK. En: Nayar R, Wilbur DC. Editors. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.* 3° ed. Switzerland: Springer. 2015. p.103-134
 15. American Society of Cytopathology [Internet]. Wilmington: The Bethesda System for reporting cervical. *Cytology 2014: Online atlas* [Actualizado junio 2015. Revisado: octubre 2017]. Disponible en: <https://bethesda.soc.wisc.edu/>.
 16. Possati-Resende JC, Fregnani JHTG, Kerr LM, Mauad EC, Longatto-Filho A, Scapulatempo-Neto C. The Accuracy of p16/Ki-67 and HPV Test in the Detection of CIN2/3 in Women Diagnosed with ASC-US or LSIL. *PLOS ONE.* 31 de Julio de 2015; 10(7):e0134445.
 17. Ondina Cerna L, Lezama S. Correlación entre citologías anormales y biopsias por colposcopia en la Consulta Externa del Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS. Durante el Período del 1 de Julio del 2001 al 31 de Agosto del 2003. *Rev Médica Los Post Grados Med UNAH.* Abril de 2006; 9(1):10410.

PRESUPUESTO

Presupuesto	Gatos en soles
Impresiones, copias, empastados y anillados.	150
Movilidad	100
Ficha de recolección de Información	20
Total	250

CRONOGRAMA

<u>Actividad</u>	<u>2020</u>		
	ABRIL	MAYO	JUNIO
Presentación de Protocolo de Investigación	x		
Recolección de datos	x		
Procesamiento de la información	x		
Elaboración de cuadros estadísticos		x	
Redacción preliminar de la investigación		x	
Revisión final			x
Redacción final y presentación			x

Fecha de inicio: 01 de Abril 2020

Fecha probable de término: 31 de Junio 2020

ANEXOS

ANEXO 1- TABLA1

ESQUEMA DEL SISTEMA BETHESDA 2014
TIPO DE MUESTRA: Indicar si es un frotis convencional o en base líquida
ADECUACIÓN DE LA MUESTRA: <ol style="list-style-type: none">1. Satisfactorio para evaluación (describir la presencia o ausencia del componente endocervical o de la ZT y cualquier otro elemento limitante: sangre, inflamación)2. Insatisfactorio para evaluación (especificar motivo) o muestra procesada y examinada pero inadecuada para la evaluación de la anomalía epitelial debido a (especificar el motivo)
CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional): <ol style="list-style-type: none">1. Negativo para lesión o malignidad intraepitelial (cuando no hay ninguna evidencia celular de neoplasia)2. Otro: ver interpretación o resultado (ejemplo: células endometriales en una mujer mayor de 45 años).3. Anormalidades en células epiteliales: ver Interpretación/Resultado (especificar si es en células “escamosas” o “glandulares”)
INTERPRETACIÓN/RESULTADO <ol style="list-style-type: none">1. Negativo para lesión o malignidad intraepitelial: Cuando no existe evidencia morfológica de neoplasia. Incluye células escamosas y glandulares morfológicamente normales, así como la presencia de organismos patógenos y otros hallazgos no neoplásicos:<ol style="list-style-type: none">1.1.ORGANISMOS: Trichomonas vaginalis Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con Candida sp. Bacterias morfológicamente consistente con Actinomyces spp. Cambios celulares consistentes con infección por herpes simple tipo 2. Cambios celulares consistentes con infección por Citomegalovirus.1.2. HALLAZGOS NO NEOPLÁSICOS:<ol style="list-style-type: none">1) VARIACIONES CELULARES NO NEOPLÁSICAS<ol style="list-style-type: none">1.1.Metaplasia escamosa1.2.Cambios queratóticos (hiper y paraqueratosis)

1.3. Metaplasia tubal

1.4. Atrofia.

1.5. Cambios asociados a embarazo.

2) CAMBIOS CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS A:

2.1. Inflamación (incluye reparación típica).

2.2. Cervicitis folicular

2.3. Radiación

2.4. Dispositivo intrauterino (DIU)

3) CÉLULAS GLANDULARES EN MUJERES POSHISTERECTOMIZADAS

2. Otra.

Presencia de células endometriales en pacientes mayores o iguales a 45 años

3. Anormalidades en células epiteliales:

3.1. En células escamosas:

3.1.1. Células escamosas atípicas:

- Células con atipias de significado indeterminado (ASC-US)
- Células con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H)

3.1.2. Lesión intraepitelial escamosa (SIL/LIE)

- De bajo grado (LSIL / LIE-Bg) incluye: VPH/ NIC1 o displasia leve
- De alto grado (HSIL / LIE-Ag) incluye: NIC2 o displasia moderada/ NIC3 o displasia severa- carcinoma in situ (Indicar si se sospecha de invasión)

3.1.3. Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide.

3.2. En células glandulares:

3.2.1. Células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas (NOS o especificar en comentarios).

3.2.2. Células endocervicales o glandulares con atipias a favor neoplasia.

3.2.3. Adenocarcinoma endocervical in situ.

3.2.4. Adenocarcinoma endocervical invasor (también endometrial, extrauterino, NOS)

3.3. Otras neoplasias malignas: especificar

Anexo 2:

<p>“Concordancia diagnóstica entre la citología cérvico vaginal y los resultados de biopsia cervical en pacientes mujeres de 18 a 45 años, domiciliadas en Lima metropolitano evaluadas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en los meses de Julio a Diciembre del 2018”</p> <p>FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN</p>
<p>N° de ficha:</p> <p>Origen:</p> <p>Edad:</p>
<p>Informe de citología cérvico vaginal:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Tipo de frotis:2. Adecuación de la muestra:3. Categorización general:4. Resultados de Papanicolaou: (colocar sí o no) <p>Negativos para células malignas:</p> <p>Inflamación:</p> <p>Gardenerella:</p> <p>Candida sp:</p> <p>Trichomonas:</p> <p>Atrofia:</p> <p>Cambios regenerativos:</p> <p>Atipias:</p> <p>Atipia escamosa de significado indeterminado:</p> <p>Lesión escamosa intraepitelial:</p> <p>Bajo grado: alto grado:</p> <p>Infección por VPH:</p> <p>Carcinoma in situ:</p> <p>Carcinoma de células escamosas invasor:</p>
<p>Informe de histología cervical</p> <p>Resultados:</p> <p>Sugerencias</p>