UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“CONCORDANCIA CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA EN ATIPIAS CELULARES CÉRVICOUTERINAS”

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” –INCAN-, 2009-2018

Tesis
Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Emerson Salomón De la Rosa Márquez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2019

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

El bachiller:

1. EMERSON SALOMÓN DE LA ROSA MÁRQUEZ 201310423 2683563940308

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"CONCORDANCIA CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA EN ATIPIAS CELULARES CÉRVICOUTERINAS"

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN-, 2009-2018

Trabajo asesorado por el Dr. Alberto García González y revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, a los diez días de octubre del dos mil diecinueve

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

USAC
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. EMERSON SALOMÓN DE LA ROSA MÁRQUEZ 201310423 2683563940308

Presentó el trabajo de graduación titulado:

"CONCORDANCIA CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA EN ATIPIAS CELULARES CÉRVICOUTERINAS"

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN-, 2009-2018

El cual ha sido revisado por el Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo, y al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los diez días de octubre del año dos mil diecinueve.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo
Profesor Revisor

USAC
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Vo.Bo.
Dr. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 9 de octubre del 2019

César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. EMERSON SALOMÓN DE LA ROSA MÁRQUEZ ----------

Presenté el trabajo de graduación titulado:

"CONCORDANCIA CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA EN ATIPIAS CELULARES CÉRVICOUTERINAS"

Estudio descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." –INCAN-, 2009-2018

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Alberto García González

Revisor: Dr. Jaime Alberto Bueso Lara

Reg. de personal 11,048

Dr. Alberto García González
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 7805

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2,943

USAC
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

Vo.Bo.
Dr. César Oswaldo García García, Coordinador

ACTO QUE DEDICO

A Dios, quien en su infinita bondad y misericordia me permitió culminar una meta más en mi vida, y porque su eterna providencia, me ha permitido adquirir ciencia para velar por la vida y salud de sus criaturas, a fin de que pueda procurar mayores beneficios a los que sufren.

A mi madre, Ana, quien ha dado todo por mí, y cuyo amor, cariño y bondad me han impulsado cada día de mi vida, con profundo agradecimiento a sus sacrificios y esfuerzos por situarme ante una nueva dimensión humana y profesional.

A mi hermana, Josselyn, por sus palabras de aliento, risas y ayuda que me animaron a seguir adelante en tiempos difíciles.

A mis abuelos maternos, Irma Yolanda y Manuel de Jesús, por su amor y cariño, a pesar de la distancia siempre los llevo en mi mente y corazón.

A mi hermano, Luis Javier, por su apoyo durante este proceso.

A la memoria del Dr. Augusto César Amaya Arango, cuyo ejemplo, trayectoria y dedicación, inspiraron el largo camino que inicio hoy.

A los Doctores Alberto García González y Jaime Alberto Bueso Lara, por su apoyo, consejos y compromiso para hacer realidad este logro.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, alma máter, que me permitió formarme en sus aulas como profesional de la medicina, y a todos aquellos catedráticos cuya entrega, dedicación y trayectoria, inspiraron el amor hacia las ciencias médicas.

A todos mis amigos con aprecio.

Responsabilidad del trabajo de graduación

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegará a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la concordancia citológica, colposcópica e histopatológica ante el diagnóstico de atipia celular en frote cervicouterino, en pacientes atendidas en el INCAN de 2009 a 2018. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo y retrospectivo, realizado en 233 expedientes clínicos. Se utilizó prueba de independencia de Chi cuadrado (X_i^2) y coeficiente de Kappa ponderado (k_w) para determinar la asociación y grado de concordancia entre métodos diagnósticos, respectivamente. Para el análisis de datos se empleó estadística descriptiva. **RESULTADOS:** Las pacientes afectadas presentaron una mediana de edad de 45 años; 33.05 % (77) residía en el departamento de Guatemala; 48.1 % (112) pertenecía a la población ladina, y 81.97 % (191) refirió hasta dos parejas sexuales. El hallazgo colposcópico normal fue predominante en los tres tipos de atipias. Los hallazgos histopatológicos fueron normales en 58.16 % (82) y 40.54 % (15) de los casos de atipias escamosas de significado indeterminado y atipias escamosas que no descartan lesión de alto grado, respectivamente; mientras 58.18 % (32) de los casos de atipias glandulares presentaron lesiones histológicas significativas. La asociación fue significativa entre colposcopía-histopatología (X_i^2=66.14, p<0.05) y citología-histopatología (X_i^2=16.3, p<0.05), y no significativa entre citología-colposcopía (X_i^2=2.37, p>0.05). El grado de concordancia entre citología-colposcopía (k_w=0.04) y citología-histopatología (k_w=0.20) fue insignificante, y entre colposcopía-histopatología (k_w=0.42) fue moderado. **CONCLUSIONES:** Ante el diagnóstico de atipia celular de significado indeterminado en frote cervicouterino, la concordancia entre citología, colposcopía e histopatología es insignificante, debido al espectro de anormalidades colposcópicas e histopatológicas que abarcan dichos términos citológicos.

PALABRAS CLAVE: concordancia, citología, colposcopía, histopatología, atipia celular.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 1
2. MARCO DE REFERENCIA 3
2.1 Marco de antecedentes 3
2.2 Marco referencial 6
2.2.1 Anatomía del cérvix 6
2.2.2 Factores de riesgo para displasia cervical 6
2.2.2.1 Factores demográficos 6
2.2.2.2 Factores conductuales 6
2.2.2.3 Factores médicos 7
2.2.3 Virus del papiloma humano 7
2.2.3.1 Tipos de VPH 7
2.2.3.2 Patogenia 8
2.2.4 Cáncer de cérvix 8
2.2.5 Epidemiología 8
2.2.6 Métodos diagnósticos para la detección temprana 9
2.2.6.1 Citología cervicouterina 9
2.2.6.2 Prueba de detección de ADN del VPH 10
2.2.6.3 Colposcopía 10
2.2.6.4 Biopsia cervical 12
2.2.7 Anormalidades en células epiteliales del cérvix 12
2.2.7.1 Atipias celulares escamosas 13
2.2.7.2 Atipias celulares glandulares 14
2.2.8 Histopatología del cérvix 15
2.2.8.1 Lesiones cervicales escamosas premalignas 15
2.2.8.2 Carcinoma cervical 16
2.3 Marco teórico 17
2.3.1 Paradigma epidemiológico de la caja negra en etiología del cáncer 17
2.3.2 Modelo epidemiológico de la multicausalidad 17
2.4 Marco conceptual 18
2.5 Marco geográfico 18
2.6 Marco institucional 18
2.7 Marco legal 19
3. OBJETIVOS 21
3.1 Objetivo general 21
3.2 Objetivos específicos 21
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS 23
4.1 Enfoque y diseño de investigación 23
4.2 Unidad de análisis y de información 23
4.2.1 Unidad de análisis 23
4.2.2 Unidad de información 23
4.3 Población y muestra 23
4.3.1 Población 23
4.3.2 Muestra 23
4.4 Selección de sujetos a estudio 23

4.4.1 Criterios de inclusión 23
4.4.2 Criterios de exclusión 23
4.5 Definición y operacionalización de variables 24
4.6 Recolección de datos 27
4.6.1 Técnicas 27
4.6.2 Procesos 27
4.6.3 Instrumentos 27
4.7 Procesamiento y análisis de datos 28
4.7.1 Procesamiento de datos 28
4.7.2 Análisis de datos 30
4.8 Alcances y límites de la investigación 36
4.8.1 Obstáculos 36
4.8.2 Alcances 36
4.9 Aspectos éticos de la investigación 37
4.9.1 Principios éticos generales 37
4.9.2 Pautas éticas para la investigación en salud 37
4.9.3 Categoría de riesgo 39
5. RESULTADOS 41
6. DISCUSIÓN 45
7. CONCLUSIONES 49
8. RECOMENDACIONES 51
9. APORTES 53
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 55
11. ANEXOS 65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1 Definición y operacionalización de variables 24
Tabla 4.2 Categorización y codificación de variables 67
Tabla 4.3 Contingencia para el cálculo de X_i^2 entre dos métodos diagnósticos 29
Tabla 4.4 Asociación entre citología y colposcopía 29
Tabla 4.5 Asociación entre colposcopía e histopatología 29
Tabla 4.6 Asociación entre citología e histopatología 30
Tabla 4.7 Ponderación por categoría para el cálculo del coeficiente de kappa ponderado entre citología y colposcopía 32
Tabla 4.8 Ponderación por categoría para el cálculo del coeficiente de kappa ponderado entre colposcopía e histopatología 32
Tabla 4.9 Ponderación por categoría para el cálculo del coeficiente de kappa ponderado entre citología e histopatología 32
Tabla 5.1 Características sociodemográficas de las pacientes a estudio 41
Tabla 5.2 Antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes a estudio 42
Tabla 5.3 Significancia estadística de la prueba de independencia de X_i^2 entre los métodos diagnósticos utilizados en las pacientes a estudio 43
Tabla 5.4 Grado de concordancia entre los diagnósticos citológicos, colposcópicos e histopatológicos en las pacientes a estudio 44
Tabla 11.1 Características sociodemográficas de las pacientes a estudio 71
Tabla 11.2 Antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes a estudio 72
Tabla 11.3 Asociación y concordancia entre citología y colposcopía 72
Tabla 11.4 Asociación y concordancia entre colposcopía e histopatología 72
Tabla 11.5 Asociación y concordancia entre citología e histopatología 73
Tabla 11.6 Distribución de los hallazgos colposcópicos según atipia celular cervicouterina ... 73
Tabla 11.7 Distribución de los hallazgos histopatológicos según atipia celular cervicouterina. 73
Tabla 11.8 Significancia estadística de la prueba de independencia de X_i^2 entre los métodos diagnósticos utilizados en las pacientes a estudio 73
Tabla 11.9 Grado de concordancia entre los diagnósticos citológicos, colposcópicos e histopatológicos en las pacientes a estudio 74
Tabla 11.10 Distribución de los hallazgos histopatológicos y colposcópicos según el tipo de atipia celular cervicouterina 75

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 5.1 Hallazgos colposcópicos según el tipo de atipia celular cervicouterina..... 42
Gráfica 5.2 Hallazgos histopatológicos según el tipo de atipia celular cervicouterina 43

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AGC	por sus siglas en inglés: atipia de células glandulares
ASCUS	por sus siglas en inglés: atipia de células escamosas de significado indeterminado
ASC-H	por sus siglas en inglés: atipia de células escamosas que no descarta lesión de alto grado
X_i^2	Chi cuadrado
k_w	Índice de Kappa ponderado
LIEAG	Lesión intraepitelial de alto grado
LIEBG	Lesión intraepitelial de bajo grado
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
VPH	Virus del papiloma humano

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer de cérvix constituye un gran problema para la salud pública, porque anualmente se registran más de 500 000 casos nuevos, y de estos el 78 % corresponde a países de ingresos bajos y medianos.[1-3] De las muertes por cáncer de cérvix registradas a nivel mundial, nueve de cada diez ocurren en estos países. Centro América ocupa el sexto lugar a nivel mundial de mayor frecuencia en cáncer de cérvix, con una incidencia de 23.5 y mortalidad de 8.9 por 100 mil habitantes.[2] Como parte de esta región, Guatemala reporta una tasa de incidencia de 39.6 y mortalidad de 16.8 por 100 mil, cifras elevadas para la región.[3] Se considera que estas estadísticas se deben en parte a factores financieros y culturales; pero principalmente a la falta o deficiencia en programas de detección regular y tratamiento precoz, porque el intervalo de 10 a 20 años entre lesiones preinvasivas y cáncer ofrece un adecuado periodo para realizar tamizajes.[1]

El frote cervicouterino es el método de tamizaje más utilizado a nivel mundial, por su especificidad que se aproxima al 98 % y sensibilidad del 50 a 60 % por diversos factores, sin embargo se compensa al realizar dicho método con regularidad.[4]

Con el propósito de aumentar la sensibilidad del frote cervicouterino se crearon por sus siglas en inglés los siguientes términos: ASCUS (atipia celular escamosa de significado indeterminado), ASC-H (atipia celular escamosa que no descarta lesión intraepitelial de alto grado) y AGC (atipia celular glandular), pero el reporte de estas atipias celulares, no permite discriminar a los casos verdaderamente negativos para malignidad citológica, provocando discrepancia y confusión con los hallazgos colposcópicos e histopatológicos, porque al realizar estos procedimientos, indican negatividad para lesiones premalignas, lo cual obliga al clínico a realizar conizaciones cervicales innecesarias en la mayoría de casos, que conllevan un elevado costo económico, empleo de recursos y de afectación de la paciente (ansiedad y riesgo de complicaciones) sin obtener algún beneficio.[3-5]

A pesar que dichas atipias en conjunto se presentan aproximadamente en un 10 % de las citologías, son las que más repercusiones clínicas tienen para la paciente, porque detectan de un 10 % (ASCUS) a 50 - 60 % (ASC-H y ACG) lesiones mayores a nivel histológico.[5] Pero el uso indiscriminado estos términos en la citología ha obligado a la realización de pruebas más invasivas, muchas veces innecesarias especialmente en los casos de ASCUS cuyos hallazgos en su mayoría (50 - 60 %) corresponden a cambios benignos.[6]

Con el propósito de evitar la confusión y error diagnóstico, se ha estudiado la concordancia entre la citología, colposcopía e histopatología, para determinar el manejo clínico a seguir.

En Guatemala, como en la mayoría de países, se utiliza el frote cervicouterino para el tamizaje de lesiones preinvasivas en el cérvix y se emplean los mismos términos citológicos.[3] El Instituto de Cancerología (INCAN) es el mayor centro de referencia para la detección y tratamiento del cáncer de cérvix, realizando anualmente más de 20 000 frotes, y presenta el mismo problema respecto al manejo clínico de las atipias celulares.[3,7] Por lo cual surge la pregunta: ¿Existe concordancia citológica, colposcópica e histopatológica ante el diagnóstico de atipia celular en frote cervicouterino?

El presente estudio proporciona datos colposcópicos e histopatológicos, necesarios para realizar un análisis de concordancia entre los métodos diagnósticos utilizados en pacientes con atipias celulares en frote cervicouterino, atendidas en el INCAN de enero de 2009 a diciembre de 2018.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

En Canadá en el año 2003, se utilizaron datos del programa de tamizaje citológico de 1986 a 2000 en la provincia de Columbia Británica, para llevar a cabo un estudio analítico retrospectivo en 84 244 casos de pacientes a quienes se les realizó frote cervicouterino, colposcopía y biopsia cervical dirigida. Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de Kappa y Chi cuadrado. La asociación entre los distintos métodos fue estadísticamente significativa: citología-colposcopía ($p < 0.001$), citología-biopsia cervical ($p < 0.0001$) y colposcopía-biopsia cervical ($p < 0.000$). Respecto al grado de concordancia fue: mediano entre citología-biopsia cervical ($k = 0.415$) y moderado entre citología-colposcopía ($k = 0.558$) y colposcopía-biopsia cervical ($k = 0.606$). La citología y colposcopía tuvieron alta sensibilidad, pero baja especificidad. La colposcopía es más exacta para identificar lesiones de alto grado, especialmente al correlacionarla con la citología. En los casos de citología con atipias o lesiones mayores, el 77 % tenía NIC II-III y un 4.9 % NIC I en la biopsia cervical.[8]

En Irán en 2007, se realizó un estudio en 344 pacientes que fueron referidas a una clínica ginecológica en Teherán del año 2004 al 2005, para la realización de colposcopía y toma de biopsia cervical. El objetivo del estudio consistía en determinar la correlación entre el índice de Reid para colposcopía y la histología de la biopsia cervical. Para los cálculos estadísticos se utilizó el coeficiente de Kappa y Chi cuadrado. La asociación entre colposcopía y biopsia cervical fue altamente significativa ($p < 0.001$). El grado de concordancia entre el índice colposcópico de Reid y la biopsia cervical fue sustancial ($k = 0.74$); sin embargo fue moderado entre el índice colposcópico convencional y la biopsia ($k = 0.458$). [9]

En Colombia en el año 2007, se publicó un estudio de 399 casos de mujeres provenientes del área rural con diagnóstico citológico de atipia celular de significado indeterminado (ASCUS, por sus siglas en inglés), que fueron referidas a un centro de tercer y cuarto nivel de complejidad, donde se les realizó colposcopía y toma de biopsia. La asociación entre la impresión colposcópica y la histopatología según el coeficiente de kappa, fue de moderada (0.42) para un intervalo de confianza de 95 % ($p < 0.000$). Dentro de las características demográficas: el 75 % era mayor de 30 años, el 75 % inicio relaciones sexuales antes de los 18, un aproximado de 1-2 parejas sexuales y un promedio de 3 partos. El 29.5 % presentaba infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la prevalencia de lesión intraepitelial cervical de alto grado (LIEAG) fue de 10.3 %.[10]

En Guatemala en el año 2008, se realizó un estudio analítico de concordancia entre el diagnóstico colposcópico e histológico de 1056 casos de pacientes con sospecha de lesiones en el cérvix a quienes se les realizó colposcopía y biopsia dirigida en cuatro hospitales durante el 2007. Utilizaron el coeficiente de Kappa para calcular la concordancia entre los métodos diagnósticos. Obteniendo un 84.75 % de coincidencia entre ambos métodos, y un coeficiente de Kappa = 0.4332 (moderado).[11]

En España en el año 2012, se publicó un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de México -ISSSTE-, de 2008 a 2009. Se incluyeron 112 casos de pacientes a quienes se les realizó citología, colposcopía y biopsia cervical. Para determinar el grado de concordancia se utilizó el coeficiente de Kappa. La edad promedio de la pacientes fue de 44.26 años. Se reportó una sensibilidad de 84.1 % para citología y 88.1 % para colposcopía. El grado de concordancia entre los métodos diagnósticos fue sustancial: citología-biopsia cervical (k = 0.67), y colposcopía-biopsia cervical (k = 0.76).[12]

En la India en el año 2013, se publicó un estudio analítico retrospectivo de 443 casos de pacientes con anormalidades en frote cervicouterino, a quienes se les realizo: colposcopía, biopsia cervical y legrado endocervical en los años de 2003 a 2009 en un hospital turco. Se analizaron los datos con las herramientas estadísticas de ANOVA y t de Student, los cuales fueron significativos ($p < 0.05$). El promedio de edad de las pacientes fue de 40 años, la distribución de anormalidades en frote fue: ASCUS (42.27 %), lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) (29.57 %), LIEAG (13.76 %), atipia escamosa que no descarta lesión de alto grado (ASC-H por sus siglas en inglés) (7.67 %), carcinoma de células escamosas (1.58 %), atipia de células glandulares (ACG) (0.67 %) y adenocarcinoma (0.45 %). En el 55.53 % de los casos, la biopsia y legrado fueron reportados como normales. El diagnóstico histológico de lesiones mayores como neoplasias intracervicales (NIC II, III) se presentó en el 70.49 % de los casos citológicos de LIEAG, 35.59 % ASC-H, 15.26 % LIEBG y 9.75 % ASCUS. Por otra parte, el 38.56 % de los diagnósticos histológicos de NIC II, III o cáncer correspondían a diagnósticos citológicos de ASCUS y LIEBG, demostrando poca correlación entre citología e histología.[13]

En Turquía en el año 2015, se publicó un estudio analítico realizado en 450 mujeres casadas, pertenecientes a un estrado socioeconómico bajo y con diagnóstico de anormalidad en frote cervical, que fueron referidas a una unidad de colposcopía. Se les realizo citología cervical por segunda vez, colposcopía y biopsia cervical. Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, y Chi cuadrado. Las pruebas de validez para la citología fueron de 57 % para sensibilidad, 76 % para especificidad, 26 % valor predictivo positivo (VPP) y

92 % para el valor predictivo negativo (VPN). La colposcopía reportó una sensibilidad de 92 %, especificidad de 67 %, VPP 52 % y VPN 96 %. La correlación entre la citología anormal y la biopsia cervical fue estadísticamente significativa ($r = 0.273$, $p = 0.000$ $p < 0.05$), la correlación entre la colposcopía y biopsia fue significativa ($r = 0.613$, $p = 0.02$, $p < 0.05$). El 87.5 % de los frotes fue reportado como normal, 6.4 % De los diagnósticos citológicos el 87.5 % fue reportado como normal, 6.4 % como ASCUS, 3.8 % LIEBG, 1.6 % como LIEAG, 0.4 % carcinoma epidermoide y solo un 0.2 % como AGUS. [14]

En Tailandia en el año 2016, se realizó un estudio analítico en 1959 casos de 2533 pacientes con anormalidades en frote cervical, en el periodo comprendido de 2005 a 2009, a quienes se les realizaron variedad de procedimientos que incluían desde citología convencional en el seguimiento hasta histerectomía en el manejo clínico. Se utilizó el test de Fisher y Chi cuadrado para evaluar la diferencia entre variables. Reportaron ASCUS como la anormalidad citológica más frecuente (48.1 %), seguido por LIEBG (25.6 %), ASC-H (9.1 %), AGC (7.8 %) y LIEAG (6.8 %). El diagnóstico histológico de lesiones significativas en anormalidades citológicas fue de 13 % para atipias de células escamosas, 20.3 % LIEBG y 78.8 % LIEAG. El grado de anormalidad citológica del primer frote no es un factor de recurrencia significativo ($p = 0.63$), porque solo un 20.5 % de los primeros diagnósticos citológicos severos y 22.1 % de los diagnósticos intermedios concordaron con el diagnóstico citológico de seguimiento. La recurrencia de anormalidades en frote cervical se relacionó con una edad ≤ 40 años ($p = 0.022$) y positividad en la prueba del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ($p < 0.001$).[15]

En Perú en el año 2016, se publicó un estudio descriptivo, observacional y transversal realizado en 187 casos de pacientes que fueron referidas a un consultorio durante el año 2014, por citología cervical anormal o lesión cervicouterina sospechosa sin importar el resultado citológico, para la realización de colposcopía y biopsia cervical. Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de Kappa y Chi cuadrado. La edad promedio de las pacientes fue de 45 años. De los resultados citológicos el 64.2 % fue negativo, 16 % LIEBG, 12.8 % LIEAG, 2.1 % atipias celulares, y 3.7 % ASCUS. De los hallazgos colposcópicos el 42.8 % correspondían a LIEBG, 21.4 % a LIEAG, y 34.8 % a cambios inflamatorios. De los resultados histopatológicos 38 % correspondían a NIC I, 31 % cervicitis, 11.8 % NIC II, 7.5 % NIC III y 5.3 % Cáncer in situ. El grado de concordancia fue: débil entre citología-histología ($k = 0.332$), muy bueno entre colposcopía-histología ($k = 0.823$) y débil entre citología-colposcopía ($k = 0.34$).[16]

En España en el año 2017, se realizó un estudio transversal de concordancia, del año 2014 a 2016, en 416 pacientes en el rango de 25 a 65 años, con resultados anormales en citología cervical, quienes fueron referidas al Hospital Reina Sofía de Córdoba para la realización de

colposcopía y biopsia. Se utilizó el coeficiente de Kappa para determinar el grado de concordancia entre la citología, colposcopía e histopatología. Encontrando concordancia insignificante entre los métodos de citología y colposcopía (k = 0.1 para un IC 95 % entre 0.09 - 0.22), moderada entre colposcopía y biopsia (k = 0.57 para un IC 95% entre 0.47 - 0.68), e insignificante entre citología y biopsia (k = 0.21 para un IC 95 % entre 0.08 - 0.34). [17]

2.2 **Marco referencial**

2.2.1 Anatomía del cérvix

El cérvix constituye el tercio inferior y exterior del útero, relativamente estrecho, posee una forma cilíndrica. Está conformado por:

- Ectocérvix: segmento que protruye en la parte superior de la vagina, está revestido de un epitelio escamoso estratificado.[18,19]
- Endocérvix: conformado por canal endocervical que contiene glándulas tubulares mucosecretoras compuestas de un epitelio cilíndrico simple.[15]
- Unión escamocolumnar: sitio de transición de epitelio estratificado escamoso a epitelio simple cilíndrico. Sufre remodelaciones de manera continua a lo largo de la vida debido a factores como la edad, ciclo hormonal, uso de anticonceptivos y embarazo.[20, 21]

2.2.2 Factores de riesgo para displasia cervical

2.2.2.1 Factores demográficos

- Etnia: debido a la influencia del entorno sociocultural.[4]
- Estado socioeconómico bajo: relacionado con el acceso a los servicios de salud.[4]
- Edad: por la exposición a distintos factores que producen la acumulación de mutaciones necesarias para la transformación celular maligna.[4, 25]

2.2.2.2 Factores conductuales

- Comienzo temprano de las relaciones sexuales: en la adolescencia el epitelio cervicouterino es más susceptible a la acción de los carcinógenos y el tiempo de exposición al VPH es mayor.[4]
- Número de compañeros sexuales: debido a la mayor exposición al VPH, especialmente a los tipos de alto riesgo con un potencial oncogénico mayor. [4, 24]

- Tabaquismo: por el efecto carcinógeno directo de la nicótica.[18]
- Deficiencias alimentarias: se considera que la persistencia de la infección vírica y de la neoplasia cervicouterina se debe a la alteración de la respuesta celular debido a la deficiencia de Vitamina A, C, E, beta caroteno y ácido fólico.[4]

2.2.2.3 Factores médicos

- Infección por VPH de alto riesgo: por el alto potencial oncogénico.[3]
- Uso de anticonceptivos orales: se considera por la influencia que ejercen en la persistencia de la infección y expresión del oncogén de VPH.[4]
- Paridad: Debido a la inmunosupresión producida por el embarazo, efectos hormonales sobre el epitelio cervical, y el traumatismo provocado por los partos vaginales que favorecen la infección por VPH.[4, 24]
- Inmunodepresión: una respuesta inmunitaria inadecuada o deficiente favorece la infección por VPH y por consiguiente la patogénesis del cáncer de cérvix. [4, 24]
- Cribado inadecuado: es el elemento que más contribuye a los altos índices de morbimortalidad por cáncer de cérvix en países con bajos y medianos ingresos. Porque se estima que en la mitad de estos casos nunca se realizó alguna prueba de tamizaje. [2, 3]

2.2.3 Virus del papiloma humano

Como miembro de la familia Papillomaviridae el VPH, carece de envoltura y posee un genoma de ADN de doble cadena, contenido en una estructura proteica que recibe el nombre de cápside icosaédrica, que se utiliza para la fabricación de la vacuna contra el VPH.[25] En la mayoría de mujeres la infección por VPH se elimina con rapidez, y a pesar que puede mantenerse por años, son pocos los casos que progresan a lesiones significativas. Por lo tanto la infección persistente por VPH de alto riesgo es necesaria pero insuficiente para desarrollar cáncer cervical, porque son necesarios otros factores que favorezcan la integración del ADN del VPH al genoma humano para provocar el desarrollo de enfermedad invasiva.[22, 25]

2.2.3.1 Tipos de VPH

Se ha identificado más de 100 tipos, y se clasifican por el tropismo tisular en 2 tipos: cutáneos y mucosos. El tipo cutáneo se asocia con lesiones benignas como las verrugas, y se considera de bajo riesgo. Quince virus pertenecientes al tipo mucoso se consideran de alto riesgo por su capacidad oncogénica,

especialmente los tipos 16 y 18, cuyo ADN se ha encontrado en el 85 % de los carcinomas cervicales.[25]

2.2.3.2 Patogenia

El VPH de tipo mucoso, para llevar a cabo su propio ciclo de replicación, tiene como objetivo principal a las células de la capa basal del epitelio escamoso cervical. Sin embargo, estas células no son de fácil acceso, por los múltiples estratos celulares que las protegen de múltiples insultos. Pero en la unión escamocolumnar se encuentran las células basales de más fácil acceso para el VPH. Al ingresar el virus hace uso de varios procesos celulares para replicarse, a medida que la célula se diferencia. La inactivación de las proteínas supresoras de tumores, p53 y la proteína del retinoblastoma, a través de la interacción con las oncoproteínas virales E6 y E7 respectivamente, altera los mecanismos de control celular, incrementando la resistencia a la apoptosis y la inestabilidad cromosómica.[3, 21, 22, 25]

2.2.4 Cáncer de cérvix

Es el único cáncer en el cual se han documentado notables efectos en la tasa de mortalidad debido a la detección selectiva, diagnóstico temprano y tratamiento curativo. Se considera que estos cambios en la morbimortalidad se deben a la eficacia de la triple toma cervicovaginal y la accesibilidad del cérvix para realizar una evaluación más acuciosa con la colposcopía y toma de biopsia. Esta neoplasia representa un gran problema para la salud pública, especialmente en países con ingresos bajos y medianos, porque de los 500 000 casos que se diagnostican cada año, el 78 % corresponde a estos países. [1, 2, 22]

2.2.5 Epidemiología

La morbilidad y mortalidad a nivel mundial, varía según la región que se analice, encontrando las tasas más bajas en Asia occidental, Australia/Nueva Zelanda, y América del Norte, y las más altas en África Subsahariana, América Latina, el Caribe y Melanesia. Respecto a la mortalidad, aproximadamente el 90% de los casos a nivel mundial corresponde en orden de frecuencia al continente africano, América Latina, el Caribe y Asia.[2, 3] La primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer guatemalteca corresponde al cáncer de cérvix. En 2012 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), registró 315 casos nuevos de cáncer de cérvix en la red de salud pública y el Instituto de Cancerología de Guatemala (INCAN) reportó 904 casos nuevos. Ese mismo año,

GLOBOCAN estimó para Guatemala, debido a la falta de registro poblacional, una tasa de incidencia ajustada por edad de 22.3 / 100 000 mujeres, tasa de mortalidad ajustada por edad de 12.2 / 100 000 mujeres y 1500 casos nuevos para el año 2015. El número de muertes (672) que ocurrieron ese mismo año, fue mayor a la reportada en otros países de América Latina y el Caribe. [7, 23]

2.2.6 Métodos diagnósticos para la detección temprana

2.2.6.1 Citología cervicouterina

En el año de 1928, George Papanicolaou reportó que las células malignas del cérvix pueden ser identificadas en un frote cervicouterino, y con el tiempo se convirtió en el método de tamizaje para lesiones preinvasivas, con el objetivo de prevenir lesiones mayores. Esta prueba consiste en obtener muestras citológicas tanto del endocérvix como del ectocérvix, por medio del raspado con dispositivos diseñados para este fin. Posteriormente se realiza el extendido en un portaobjetos y se fija en alcohol, y se envía al laboratorio para el procesamiento e interpretación por el profesional. [5] Su especificidad se aproxima al 98 %, pero la sensibilidad es del 50 % a 60 %, debido a distintos factores como la toma de muestra, procesamiento, y principalmente la interpretación morfológica del profesional. Pero se compensa al realizar la prueba con cierta periodicidad. [4, 5]

Los requisitos para obtener una adecuada muestra citológica, incluyen: evitar de 24 a 48 horas antes del procedimiento relaciones sexuales, duchas vaginales, cremas, tampones, medicamentos vaginales, y sobre todo no debe realizarse durante el período menstrual.[4]

En 1943, G. Papanicolaou, publicó su trabajo titulado: “Diagnóstico de cáncer uterino mediante frotis vaginal”, donde clasificó de manera descriptiva los hallazgos citológicos en cinco clases: [27, 28]

- Clase I: ausencia de células anormales o atípicas.
- Clase II: citología atípica sin evidencia de malignidad.
- Clase III: citología sugestiva, pero no concluyente de malignidad.
- Clase IV: citología fuertemente sugestiva de malignidad.
- Clase V: citología concluyente de malignidad.

Dicha clasificación ha sufrido modificaciones, en base a conceptos y avances en la comprensión de la enfermedad, con el propósito de relacionarlos con la histología y colposcopía (ver cuadro 2.1 en anexo 11.4).[27]

El Sistema Bethesda surge en 1988 con el propósito de estandarizar los reportes de citología cervicouterina, facilitando el informe y compresión de los resultados citológicos. Posteriormente en la revisión del 2001 se eliminó el término atipia glandular de significado indeterminado (AGUS por sus siglas en inglés), y se sustituyó por atipia de células glandulares (AGC) porque generaba confusión con el término ASCUS, especialmente en los clínicos. Recientemente en 2014, se realizó una nueva revisión, de la cual surgieron cambios mínimos en la interpretación de ciertos hallazgos.[29, 30] (ver cuadro 2.2, anexo 11.4)

2.2.6.2 Prueba de detección de ADN del VPH

Consiste en la aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y pruebas de captura de híbridos para detectar el ADN de 13 tipos virus de los 15 considerados hasta el momento de alto riesgo.[42] Debido a la alta incidencia de cáncer de cérvix alrededor de los 40 años, se ha sugerido la utilización de esta prueba como método de tamizaje en mujeres entre los 30 a 40 años de edad.[43]

2.2.6.3 Colposcopía

Consiste en la observación directa del cérvix mediante un instrumento óptico denominado colposcopio, con el propósito de identificar lesiones preinvasivas e invasivas y obtener biopsias orientadas para determinar el tratamiento posterior.[20] Se observa las características del epitelio cervical y la reacción de este a la aplicación de sustancias como ácido acético y/o lugol, que ayudará a determinar los sitios de toma de biopsia.[44] En 1928 Walter Schiller, patólogo austriaco, describió a través de una prueba que el epitelio cervical diferenciado contiene glucógeno y se colorea con una solución de lugol, y el epitelio anormal por la carencia de glucógeno no se colorea.[11, 20]

La sensibilidad para diagnosticar neoplasias de la colposcopia oscila de un 87 % a un 99 %, pero su especificidad se encuentra entre 23 % a 87 %. Aunque esta última es mayor en LIEAG.[20]

a. Indicaciones para realizar colposcopía [4,20]

- Especuloscopía: cérvix de aspecto sospechoso, lesiones macroscópicas.
- Citología: LIEAG (NIC II y III), sugestiva de carcinoma invasor, persistencia por más de 12 a 18 meses de NIC I o anomalías de bajo grado, mala calidad citológica persistente.
- Infección por VPH.
- Disociación cito-histológica.
- Acetopositividad a la inspección visual o con lente de aumento.
- Resultado positivo a la inspección visual con lugol.

b. Clasificación de los hallazgos colposcópicos

Las clasificaciones colposcópicas se han modificado conforme a los nuevos conocimientos y actualmente son 2 las que se utilizan en la práctica asistencial: la clasificación de la Sociedad Americana de Colposcopía y Patología Cervical (ASCCP por sus siglas en inglés) y la clasificación presentada en 2011 por la Federación Internacional para la Patología Cervical y Colposcopía (IFCPC por sus siglas en inglés), la cual clasifica los hallazgos en tres categorías[3, 20, 44]

- Normal: epitelio escamoso maduro y atrófico. Cambios metaplásicos (epitelio blanco delgado, brillante, quistes de Naboth y criptas glandulares). Vasos finos no atípicos (puntilleo o mosaico fino), yodo positivo, deciduosis en el embarazo.[44]
- Grado 1 (menor): epitelio acetoblanco delgado, borde irregular, distancias intercapilares cortas, vasos finos en puntilleo y mosaico fino. Sugestivo de LIEBG.[44]
- Grado 2 (mayor): epitelio blanco denso, opaco, puntilleo y mosaico grueso, vasos atípicos, orificios glandulares abiertos con bordes engrosados. Sospecha de invasión: vasos atípicos, lesión exofítica, necrosis, ulceración necrótica y tumoración nodular. Cambios no específicos: leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), erosión y test de Schiller.[44]

2.2.6.4 Biopsia cervical

La toma de muestras de cérvix dirigidas por medio de colposcopía o conización y su posterior interpretación histológica, constituye el diagnóstico definitivo y por ende estándar de referencia para los otros métodos de detección de lesiones cervicales. Existen distintas formas para realizar biopsia en el cérvix, pero a mayor área tomada, mayor será la sensibilidad del diagnóstico histológico. La sensibilidad y especificidad de este método, realizado de forma correcta y con altos estándares de calidad, es del 81 % y 94 % respectivamente.[3]

La decisión de realizar biopsia con el objetivo de explicar las anormalidades en citología, tiene cierta implicación, porque aproximadamente el 70 %, 45 % y 20 % de los diagnósticos citológicos de ASCUS, LIEBG y LIEAG, respectivamente, no presentan cambios histopatológicos. La explicación de estas discrepancias incluye error en la toma de biopsia, diagnósticos imprecisos como ASCUS, procesamiento de la muestra y la interpretación por el médico patólogo.[45]

La biopsia guiada por colposcopía tiene ciertas limitantes en la detección de NIC, porque estas se pueden encontrar también en el canal endocervical, el cual no es accesible a través del colposcopio.[3, 20] En estos casos se realiza una biopsia ampliada o conización cervical, la cual se clasifica en dos tipos: [4]

- Terapéutica: cuando hay sospecha de lesiones de alto grado que tienen probabilidad de progresar a un cambio maligno y en los casos que se ha demostrado cáncer in situ.
- Diagnóstica: se realiza cuando existe disociación cito histológica en los resultados de ambos métodos, por lo cual se realiza este procedimiento para confirmar los hallazgos.

2.2.7 Anormalidades en células epiteliales del cérvix

Esta categoría surge en la revisión del Sistema Bethesda en 2001 y engloba las atipias celulares escamosas y glandulares. El término de atipia celular hace referencia a la alteración morfológica de una célula respecto a su tamaño o proceso de división, producto de procesos inflamatorios o neoplásicos tanto benignos como malignos. Estos cambios se detectan mediante la observación directa de las células por medio del microscopio. En la citología cervicovaginal estas anormalidades adquieren un significado especial para la detección temprana del cáncer de cérvix. [31]

2.2.7.1 Atipias celulares escamosas

Algunos patólogos consideran esencial esta categoría, porque a pesar de su significado ambiguo, incluye cambios citológicos sugestivos de una lesión intraepitelial, cuya morfología carece de criterios para una interpretación definitiva.[32-34] Resulta interesante el hecho que es más común encontrar LIEAG en biopsias cervicales de pacientes con diagnóstico citológico atipias celulares escamosas (10 - 20 %) que en pacientes con diagnóstico citológico de LIEAG.[32,33] Por esto se considera que esta categoría tiene cierto efecto en la prevención del cáncer de cérvix. Esta categoría se subdivide a su vez en:

- Atipias celulares escamosas de significado incierto (ASC-US, por sus siglas en inglés)

La clasificación del sistema Bethesda en 2001, define ASCUS como "alteraciones citológicas sugestivas de lesión intraepitelial, pero cuantitativa y/o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva".[32-34] Es el diagnóstico de atipia celular más frecuente (90 %) y se encuentra en los frotes cervicales de 1.6 a 9 %.[35] Debido a la ambigüedad de este término, se realizaron estudios de seguimiento con colposcopía, biopsia, o repetición de citología, encontrando que de un 50 a 60 % de los casos correspondían a cambios benignos. A pesar de esto ASCUS suele preceder al diagnóstico de LIEAG (NIC II y III) en un 5 a 10 % y el riesgo de cáncer invasivo es de aproximadamente de 0.1 % a 0.2 %. [6] Lo anterior debe tomarse en cuenta a la hora de realizar seguimiento de este tipo de lesiones, para evitar el uso de métodos diagnósticos más invasivos. Por ello actualmente se recomienda en este grupo de atipias el uso de la prueba de detección de ADN de VPH, para establecer el manejo clínico a seguir. Si el resultado es positivo se refiere a colposcopía, si es negativo se repite el frote y/o la prueba de ADN cada cierto tiempo en base a recomendaciones para cada grupo etario, y se enviará nuevamente a colposcopía si hay presencia de ASCUS u otra lesión mayor en el frote o positividad en la prueba de ADN.[36]

- Atipias celulares escamosas que no descartan LIEAG (ASC–H por sus siglas en inglés)

Incluye los casos con alteraciones morfológicas no concluyentes pero muy sugestivas de LIEAG (NIC II y III).[5,20] Representan del 5 al 10 % de las atipias de células escamosas, y se presentan en un promedio de 0.13 a 0.84 % de los frotes

cervicouterinos, por lo que su diagnóstico es poco común.[37] Posee un valor predictivo positivo significativo para detectar LIEAG en biopsias de 50 % respecto a ASCUS de 17 %, por lo que se recomienda colposcopía. Si esta no identifica lesión alguna, se recomienda frote cervicouterino de 6 a 12 meses o prueba de detección de ADN de VPH en 1 año y si durante este seguimiento se detecta ASCUS o alguna lesión mayor o positividad en la prueba de ADN de VPH se debe repetir nuevamente la colposcopía.[38]

2.2.7.2 Atipias celulares glandulares (AGC, por sus siglas en inglés)

Esta categoría incluye a las células de origen glandular endocervical y endometrial, que presentan cambios más marcados a los que se encuentran en los procesos reactivos o inflamatorios, pero no cumplen con los criterios cualitativos o cuantitativos para realizar el diagnóstico de adenocarcinoma.[5] Este tipo de atipias es infrecuente y se encuentran en un promedio de 0.18 a 0.74 % de los frotes cervicouterinos.[39] En el seguimiento de estos casos de atipias se reporta que cerca del 30 a 40 % corresponde a cambios reactivos, 50 a 60 % a lesión intraepitelial cervical severa y solo el 10 % a verdaderos casos de neoplasias glandulares.[32,40] Por lo tanto, el diagnóstico de este tipo de atipias tiene importantes implicaciones en el manejo clínico, que incluye métodos como: repetición de frote, colposcopía, biopsia cervical, legrado endocervical, biopsia endometrial, ablación diagnóstica y detección de ADN de VPH en algunos casos. Dichos procedimientos se realizan en base al origen glandular y factores de riesgo para enfermedad endometrial, porque la presencia de estas células es muy sugestiva de neoplasia hasta que no se demuestre lo contrario. [4, 6]

- Atipia celular endocervical

Esta categoría incluye los casos a atipias celulares endocervicales cuya morfología nuclear no es concluyente, porque tiene alta posibilidad de corresponder a un adenocarcinoma, pero no excluye cambios endocervicales normales como los relacionados con el embarazo (reacción Arias-Stella), hiperplasia microglandular o atipias por pólipos endocervicales.[5,32] Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: células endocervicales reactivas, ASC-H y LIEAG.[32] Debido a la alta incidencia de lesiones significativas en este tipo de atipias, se recomienda realizar colposcopía con legrado endocervical, especialmente si la paciente presenta sangrado vaginal inexplicable y si es mayor de 35 años se recomienda legrado endometrial.[4,6]

- Atipia celular endometrial

Células endometriales con cambios morfológicos sugestivos de adenocarcinoma endometrial, los cuales no son concluyentes y a su vez similares a los cambios producidos por pólipos endometriales, endometritis crónica, dispositivo intrauterino, o hiperplasia endometrial.[32]

2.2.8 Histopatología del cérvix

Se ha reportado que la concordancia diagnóstica entre los médicos patólogos es del 65% para cualquier tipo de lesión, y dentro de estos diagnósticos las lesiones intraepiteliales solo concuerdan un 40 %. El desarrollo de la inmunohistoquímica y el uso de marcadores de proliferación celular como: Ki67, p53, telomerasas, detección del VPH por hibridación in situ, y p16INK4A, aumentó la concordancia diagnóstica a 97 %.[3, 45]

2.2.8.1 Lesiones cervicales escamosas premalignas

Para la clasificación de estas lesiones cervicales ha surgido con el paso del tiempo distintos sistemas (ver cuadro 2.3, anexo 11.4). Actualmente se agruparon los términos anteriores en dos categorías[22]:

- Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG)

Se relaciona con la infección productiva por VPH, pero no hay evidencia de alteración del ciclo celular de la célula huésped. La mayoría remite de forma espontánea (60 %) y sólo un 10 % progresa a lesión de alto grado y no progresa directamente a carcinoma invasor. Corresponde al término de NIC I.[22]

Hallazgos morfológicos: hay adecuada maduración, se observan los cambios morfológicos nucleares producidos por la infección del VPH (coilocitosis), pocas figuras mitóticas, nucléolos ausentes o pequeños, y los cambios más pronunciados se encuentran en el tercio basal del epitelio.[21, 22]

- Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)

Hay una pérdida progresiva de la regulación del ciclo celular por el VPH, disminución o ausencia de la maduración epitelial y baja replicación de VPH. El 30 % de estas lesiones desaparece, 60 % persiste y el 10 % progresa a carcinoma de los 2 a 10 años. Está asociado en un 100 % a VPH de alto riesgo.[21, 22] Comprende los términos de NIC II, III y carcinoma in situ.

NIC II: los cambios morfológicos de displasia se encuentran en el tercio medio e inferior del epitelio y las anomalías nucleares son más marcadas. Hay presencia de figuras mitóticas en toda la mitad inferior.[21,22]

NIC III: incluye los términos de displasia grave y carcinoma in situ. Hay ausencia de la total de la diferenciación y estratificación La principal diferencia, radica que en la displasia grave las células de la parte más alta del epitelio superficial muestran alguna diferenciación, aunque mínima, y en el carcinoma in situ no existe diferenciación alguna.[21, 22]

2.2.8.2 Carcinoma cervical

Comprende los siguientes diagnósticos histopatológicos:

- Cáncer microinvasor : se emplea este término para describir datos de invasión del estroma que no supera 3 mm de profundidad ni 7 mm de extensión.[22]
- Cáncer invasor: corresponde al carcinoma cuya invasión del estroma es mayor a los 5 mm de profundidad y a los 7 mm de extensión, pero está limitado al cérvix.[22]
- Carcinoma epidermoide: comprende del 80 % de los subtipos histológicos de cáncer cervical, y se clasifica en queratinizante y no queratinizante.[22]
- Adenocarcinoma: representa el 15 % de las neoplasias del cérvix, y se origina a partir de un adenocarcinoma in situ proveniente en su mayoría de las células endocervicales.[22]
- Carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos: constituyen menos del 5 % de las neoplasias del cérvix.[22]

2.3 **Marco teórico**

2.3.1 Paradigma epidemiológico de la caja negra en la etiología del cáncer

Este modelo fue propuesto en 1970 por Brian MacMahon, el cual propone que “las relaciones establecidas entre las condicionantes participantes en el proceso de salud-enfermedad (denominadas causas, o efectos, según su lugar en la red) son tan complejas, que forman una unidad imposible de conocer completamente”. El término “caja negra” hace alusión a la metáfora de identidad oculta, en la cual los procesos interiores no son visibles al observador y por ello sugiere que la epidemiología debe limitarse a la búsqueda de puntos estratégicos en el proceso de salud-enfermedad, donde sea posible intervenir, rompiendo de esta forma la cadena causal.[46] La aplicación de este modelo en el campo de la epidemiología actual ha provocado la búsqueda de “factores de riesgo” sin explicaciones sólidas, produciendo que los estudios expliquen muy poco acerca de la etiología de la enfermedad. Este paradigma es evidente en el campo de la oncología, porque a pesar de los numerosos avances médicos, aún hay deficiencias en el proceso de prevención de muchos tipos de cánceres; pero a pesar que no se conoce a fondo la etiología, no se debe subestimar los descubrimientos actuales como el potencial oncogénico de ciertos virus en el ser humano: virus de Epstein-Barr y los linfomas, virus Herpes humano tipo 8 y el sarcoma de Kaposi, virus de la hepatitis B y carcinoma hepatocelular y el virus del papiloma humano y cáncer de cérvix.[48,49] Dichos descubrimientos fueron fundamentales para la implementación de pruebas de tamizaje como el frote cervicouterino y estrategias de prevención como la vacunación contra el VPH. De esta forma aunque no se conoce a fondo el cáncer, ya se implementaron acciones en puntos estratégicos de la cadena causal.

2.3.2 Modelo epidemiológico de la multicausalidad

En 2005 Rothman y Greenland propusieron que “una enfermedad dada puede ser provocada por más de un mecanismo causal, y que cada uno de estos comprende la acción conjunta de múltiples componentes”. Este modelo epidemiológico establece que los fenómenos colectivos en salud funcionan en sistemas epidemiológicos separados y organizados jerárquicamente, de tal forma que un sistema abarca varios subsistemas, y estos a su vez están compuestos por sistemas de menor jerarquía.[47] Lo anterior brinda una explicación del porque la presencia o ausencia de ciertos factores no es suficiente para producir la enfermedad, y ayuda a comprender que la prevención de la enfermedad no se limita a identificar y eliminar factores de riesgo. Por lo cual su importancia radica en la identificación e interrelación de las causas componentes. Este modelo epidemiológico se aprecia en el campo de la oncología, y brinda un panorama más amplio para la comprensión del cáncer.

Como neoplasia maligna, el cáncer de cérvix se origina tanto por factores ambientales como del huésped, y la patogénesis no se debe a un solo agente causal sino a la presencia e interacción de varios factores como: infección por VPH, genotipo viral, múltiples parejas sexuales, coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual, edad, número de partos, gestas y tabaquismo, sin menospreciar la influencia del entorno social, cultural, y económico de las personas.[48-50]

2.4 **Marco conceptual**

- Atipia: alteración celular morfológica de significado indeterminado.[31]
- Biopsia: estudio de los cambios morfológicos tisulares producidos por enfermedad.[51]
- Citología: interpretación y diagnóstico de la morfología celular.[51]
- Coeficiente: valor que expresa de forma cuantitativa una propiedad.[55]
- Concordancia: grado en el cual dos o más métodos, técnicas u observaciones están de acuerdo sobre el mismo fenómeno observado.[55]
- Lesión intraepitelial: crecimiento anormal premaligno de las células escamosas del epitelio cervicouternino.[52]

2.5 **Marco geográfico**

En Guatemala, los datos más completos y actualizados acerca del cáncer se encuentran en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”, ubicado en zona 11 de la Ciudad de Guatemala. Dicha institución corresponde a uno de los principales centros oncológicos a nivel nacional, debido a que atiende pacientes procedentes de distintos lugares del país, siendo de mayor afluencia el departamento de Guatemala (25.1 %). En 2014, se registraron 3094 casos nuevos de cáncer, de los cuales el 69.7 % correspondía al sexo femenino. El cáncer de cérvix corresponde a la localización más frecuente de cáncer en la mujer, con un 30.3 % para cáncer de cérvix invasivo y 1.9 % para el cáncer cervical in situ. De 2005 a 2014, se realizaron 7555 diagnósticos de cáncer de cérvix y 1083 de cáncer cervical in situ. La mayoría de casos se diagnosticaron en pacientes entre 40 a 60 años, y el 22.6 % de las defunciones en mujeres se le atribuyó al cáncer de cérvix. [23,53]

2.6 **Marco institucional**

El Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” como la institución de la Liga Nacional contra Cáncer, ofrece diagnóstico y tratamiento del cáncer. Cuenta con una unidad especializada en tumores ginecológicos, con los servicios de colposcopía, citología, patología y radioterapia. De las cuatro mil pruebas de tamizaje que se realizan al año, el 60 %

corresponde al tamizaje de cáncer de cérvix.[53] El departamento de Prevención, Investigación y Educación en Salud (PIENSA) que tiene como objetivo la prevención y detección temprana de lesiones preinvasivas en el cérvix, promoviendo jornadas de información y atención. Dichas jornadas utilizan como método de tamizaje el frote cervicouterino, para detectar cambios citológicos como las atipias de significado indeterminado. El seguimiento de las pacientes con estos cambios incluye la repetición de la citología, colposcopía y toma de biopsia cervical según lo amerite el caso. [7]

2.7 **Marco legal**

La transición epidemiológica de enfermedades transmisibles a no transmisibles, que experimenta actualmente el país, ha provocado la realización de medidas interinstitucionales para prevenir las enfermedades crónicas no trasmisibles como el cáncer. Lo anterior se evidencia en la creación del Consejo Nacional de Lucha contra el Cáncer (CNLC), mediante el Acuerdo Ministerial 681-2010, el cual está integrado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), INCAN, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Dicho consejo tiene como función la creación de normas y programas nacionales de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Los efectos beneficiosos del diagnóstico y tratamiento oportuno de cáncer, han sido documentados en el cáncer de cérvix, produciendo notables efectos en la tasa de mortalidad, debido a la eficacia de la triple toma cervicovaginal y la accesibilidad del cérvix para realizar una evaluación más acuciosa con la colposcopía y toma de biopsia. [1,2,7]

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

3.1.1 Determinar la concordancia citológica, colposcópica e histopatológica ante el diagnóstico de atipia celular en frote cervicouterino, en pacientes atendidas en el INCAN de 2009 a 2018.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Caracterizar sociodemográficamente a las pacientes en estudio.

3.2.2 Determinar los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes a estudio

3.2.3 Describir los hallazgos colposcópicos e histopatológicos en las pacientes a estudio.

3.2.4 Determinar la asociación entre los resultados de citología, colposcopía e histopatología.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Enfoque y diseño de investigación

Descriptivo, retrospectivo y transversal

4.2 Unidad de análisis y de información

4.2.1 Unidad de análisis: datos sociodemográficos, impresión colposcópica, diagnóstico histológico obtenidos por medio del instrumento de recolección diseñado para dicho efecto.

4.2.2 Unidad de información: informes de colposcopía y de informes de patología contenidos en los expedientes clínicos de la unidad de colposcopía del INCAN.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población

- Población a estudio: se incluyó a toda paciente con atipias celulares en frote cervicouterino que haya sido referida al INCAN para la realización de colposcopía y toma de biopsia cervical que cumpla con los criterios de selección.

4.3.2 Muestra

No se realizó toma de muestra, porque se analizó a toda la población, debido a que se desconocía el total de pacientes con diagnóstico de atipia celular en frote cervicouterino a quienes se les realizo colposcopía y toma de biopsia en el INCAN, durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2018.

4.4 Selección de sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de atipias celulares en frote cervicouterino atendidas en la unidad de colposcopía a las que se les realizó colposcopía y toma de biopsia.

4.4.2 Criterios de exclusión

Expedientes clínicos: incompletos e ilegibles.

Pacientes con diagnóstico de quistes de Naboth.

4.5 Definición y operacionalización de variables

Tabla 4.1 Definición y operacionalización de variables

Macro-variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación/ unidad de medida
Características socio-demográficas	**Edad**	Período de tiempo durante el cual ha vivido la paciente al momento de realizarse las pruebas diagnósticas. [54]	Edad en años anotado en el expediente clínico de la paciente.	Numérica discreta	Razón	Años
	Lugar de residencia	Domicilio o localización geográfica en donde habita el paciente al momento de consultar.[4]	Departamento donde se localiza el domicilio del paciente anotado en el expediente clínico.	Categórica policotómicas	Nominal	Departamentos de Guatemala
	Estado civil	Condición que caracteriza a la paciente por sus vínculos personales y jurídicos con otro individuo del sexo opuesto, al momento de realizarse las pruebas diangnosticas. [4]	Estado civil anotado en el expediente clínico de la paciente.	Categórica policotómicas	Nominal	• Casada • Unida • Soltera • Viuda
	Etnia	Población humana a la que pertenece la paciente, en la cual sus miembros comparten entre sí características físicas, lengua, costumbres y tradiciones culturales .[4]	Etnia anotada en el expediente clínico de la paciente.	Categórica policotómicas	Nominal	• Ladina • Maya • Xinca • Garífuna

Macro-variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación/ unidad de medida
Antecedentes gineco-obstétricos	**Gestas**	Número de embarazos, incluyendo abortos referido por la paciente, al momento de realizarse las pruebas diagnósticas.[4]	Número de gestas anotado en el expediente clínico de la paciente.	Numérica discreta	Razón	Número de embarazos
	Abortos	Número de expulsiones o extracciones del feto y productos de la concepción antes de las 20 semanas de gestación, referido por la paciente al momento de realizarse las pruebas diagnósticas.[51]	Número de abortos anotado en el expediente clínico de la paciente	Numérica discreta	Razón	Número de abortos
	Partos	Número de partos vaginales referido por la paciente, al momento de realizarse las pruebas diagnósticas. [4]	Número de partos anotado en el expediente clínico de la paciente.	Numérica discreta	Razón	Número de partos
	Parejas sexuales	Número de compañeros sexuales con los que la paciente refiere haber tenido relaciones sexo-genitales al momento de realizarse las pruebas diagnósticas.[4]	Número de parejas sexuales anotado en el expediente clínico de la paciente.	Numérica discreta	Razón	Número de parejas sexuales

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación/ unidad de medida
Citología	Alteración morfológica de una célula respecto a su tamaño o proceso de división, producto de procesos inflamatorios o neoplásicos tanto benignos como malignos.[31]	Tipo de atipia celular anotado en el expediente clínico.	Categórica policotómicas	Nominal	• ASC-US • ASC-H • AGC
Colposcopía	Análisis y clasificación de las características del cérvix, observadas por el ginecólogo a través del colposcopio.[43]	Resultado de la impresión colposcópica anotada en el expediente clínico.	Categórica policotómicas	Ordinal	• Normal • Grado 1 (menor) • Grado 2 (mayor)
Histopatología	Análisis morfológico del tejido cervical en el microscopio por el médico patólogo.[51]	Diagnóstico histológico descrito en el informe de patología contenido en el expediente clínico de la paciente.	Categórica policotómicas	Nominal	• Cervicitis • LIEBG • LIEAG • Carcinoma epidermoide • Adenocarcinoma cervical • Carcinoma mixto

4.6 **Recolección de datos**

4.6.1 Técnicas

Se realizó una revisión exhaustiva en los libros de colposcopía, expedientes clínicos e informes de patología, recolectando con boletas, los datos de los casos con atipia celular en frote cervicouterino, atendidos en el INCAN durante el período de enero de 2009 a diciembre de 2018.

4.6.2 Procesos

- Paso 1: se elaboró el anteproyecto y se presentó para su aprobación a la Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG) de la Facultad de Ciencias Médicas.
- Paso 2: se solicitó la autorización para realizar el estudio y trabajo de campo en el Instituto de Cancerología (INCAN).
- Paso 3: elaboración del protocolo de investigación.
- Paso 4: revisión y aprobación del protocolo de investigación por COTRAG.
- Paso 5: evaluación y aprobación del protocolo por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas, previo a la realización del trabajo de campo.
- Paso 6: se procedió a buscar el número de registro en los libros de colposcopía del INCAN, de los casos de pacientes con atipias celulares en frote cervicouterino, atendidos en el período de enero de 2009 a diciembre de 2018.
- Paso 7: se solicitó en el archivo los expedientes clínicos.
- Paso 8: se recopiló en los expedientes clínicos los datos de interés.
- Paso 9: se elaboró la matriz de datos.
- Paso 10: se realizó los cálculos estadísticos, tablas y gráficas en programas electrónicos.
- Paso 11: se analizó e interpretó los resultados.
- Paso 12: se elaboró y entregó el informe final.

4.6.3 Instrumentos

El instrumento a utilizar consistió en una boleta, en la cual se recolectarón los datos en dos secciones. La primera sección corresponde a datos generales (fecha de diagnóstico, número de boleta y registro), características sociodemográficas (edad, lugar de residencia, estado civil y etnia) y antecedentes gineco-obstétricos (número de parejas sexuales, gestas, partos y abortos). La segunda sección comprende los resultados de los métodos diagnósticos (citología, colposcopía y biopsia cervical) categorizados y codificados según la tabla 4.2.

4.7 **Procesamiento y análisis de datos**

4.7.1 Procesamiento de datos

Después de recolectar la información con las boletas, se procedió a crear una matriz de datos, en el programa de Microsoft Excel® (ver anexo 11.3, cuadro 4.1). Para el manejo de las variables categóricas se asignó un código a cada categoría y para las variables numéricas se utilizó la cifra numérica, para posteriormente agrupar dichas cifras por intervalos (ver anexo 11.3, Tabla 4.2). Para el análisis estadístico se utilizó el programa Microsoft Excel® con el software gratuito Real Statistics.

- **Objetivo general**: Para determinar la concordancia entre los métodos diagnósticos se asociaron las variables en tablas de contingencia, las cuales se realizaron en el programa Microsoft Excel®. Después de determinar la asociación entre métodos diagnósticos, se procedió al cálculo del grado de concordancia entre métodos diagnósticos, para lo cual se utilizó el coeficiente Kappa de Cohen ponderado, medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para variables categóricas, tomando en cuenta tanto las concordancias perfectas como algunas discordancias que tienen repercusión clínica.[58,59] Para el cálculo de este coeficiente los datos se disponen en tablas de contingencia, al igual que en el cálculo del estadístico de Chi cuadrado. Por lo tanto se utilizaron los datos de las tablas 11.3, 11.4 y 11.5, para realizar el cálculo del coeficiente de Kappa ponderado en el programa Real Statistics.
- **Objetivo específico 1**: para la caracterización sociodemográfica de las pacientes a estudio, se incluyeron las siguientes variables: edad, lugar de residencia, estado civil y etnia. La variable edad se clasificó en grupos etarios.
- **Objetivo específico 2**: para determinar los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes a estudio, se incluyeron las siguientes variables: gestas, número de parejas sexuales, paridad y abortos, las cuales se agruparon en intervalos para el análisis**.**
- **Objetivo específico 3:** se utilizaron los datos de las tablas de contingencia entre citología-colposcopía (tabla 11.3) y citología-histopatología (tabla 11.5) creadas con el programa Microsoft Excel®, para determinar los hallazgos colposcópicos e histopatológicos más frecuentes en base a los porcentajes correspondientes a las frecuencias observadas en las tablas de contingencia.
- **Objetivo específico 4**: para determinar la asociación entre las variables, se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrado (X_i^2). Para el cálculo de esta prueba los datos se organizaron en tablas de contingencia en las que cada entrada representa una variable.[55-

[57] Al clasificar los datos de esta forma se obtuvo como resultado que las frecuencias aparecen organizadas en casillas que representan la relación existente entre ambas variables (Tabla 4.3).[55] Las asociaciones entre métodos diagnósticos a demostrar son: citología-colposcopía, colposcopía-histopatología y citología-histopatología, para lo cual los datos se dispusieron como en las tablas 4.4, 4.5 y 4.6 respectivamente, previo al cálculo matemático en el programa de Microsoft Excel® con Real Statistics.

Tabla 4.3
Tabla de contingencia para el cálculo de Chi cuadrado entre dos métodos diagnósticos

Método A					
Método B		A1	A2	A3	Total
	B1	A1,B1	A2,B1	A3,B1	
	B2	A1, B2	A2, B2	A3, B2	
	B3	A1,B3	A2,B3	A3,B3	
Total					

Tabla 4.4
Asociación entre citología y colposcopía

Colposcopía					
Citología		Normal	Grado 1	Grado 2	Total
	ASC-US	1,1	1,2	1,3	
	ASC-H	2,1	2,2	2,3	
	AGC	3,1	3,2	3,3	
Total					

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H).

Tabla 4.5
Asociación entre colposcopía e histopatología

Histopatología					
Colposcopía		Cervicitis	LIE	Cáncer	Total
	Normal	1,1	1,2	1,3	
	Grado 1	2,1	2,2	2,3	
	Grado 2	3,1	3,2	3,3	
	Total				

LIE: lesión intraepitelial

Tabla 4.6
Asociación entre citología e histopatología

Histopatología					
Citología		Cervicitis	LIE	Cáncer	Total
	ASC-US	1,1	1,2	1,3	
	ASC-H	2,1	2,2	2,3	
	AGC	3,1	3,2	3,3	
Total					

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H). LIE: lesión intraepitelial

4.7.2 Análisis de datos

- **Objetivo general**: para determinar el grado de concordancia generalmente se utiliza el coeficiente de Kappa global, sin embargo este coeficiente solo toma en cuenta la concordancia perfecta, que corresponde a los datos que se encuentran en diagonal de la esquina superior izquierda a la esquina inferior derecha de las tablas cuadradas de contingencia, desestimando a su vez las categorías discordantes.[58] Por lo tanto se empleará la modalidad del coeficiente Kappa ponderado, porque para el análisis es de importancia tanto las categorías de concordancia perfecta como otras categorías de discordancia entre los métodos diagnósticos.[58-59] Lo anterior se fundamenta en la premisa que algunas categorías aunque sean discordantes tienen cierta importancia en el seguimiento clínico.[59] Por ejemplo la categoría de atipia-cáncer tiene mayor repercusión que la categoría atipia-lesión intraepitelial, pero está a la vez tiene mayor repercusión que la categoría atipia-cervicitis. El coeficiente de Kappa ponderado permite atenuar la importancia de un desacuerdo entre categorías, manteniendo a la vez el impacto del desacuerdo entre las categorías no relacionadas (por ejemplo impresión colposcópica negativa-Cáncer).

  Pasos para el determinar del grado de concordancia entre métodos diagnósticos: [57-60]

  - Paso 1 (elaboración de tablas de contingencia): se utilizaron los mismos datos de las tablas empleadas para el cálculo de Chi cuadrado: citología-colposcopía (tabla 11.3), colposcopía-histopatología (tabla 11.4) y citología-histopatología (tabla 11.5).
  - Paso 2 (ponderación de categorías): el objetivo de la ponderación consiste en asignar a cada celda un peso comprendido entre 0 y 1, otorgando el peso máximo (1) al acuerdo perfecto y pesos proporcionalmente menores según la importancia del desacuerdo. Se debe tomar en cuenta que la asignación

arbitraria de pesos dificulta la comparación de resultados entre estudios.[58-60] Para facilitar las comparaciones Cohen y Fleiss propusieron los pesos bicuadrados (w_{ij}), los cuales están determinados por la siguiente fórmula: [60]

$$w_{ij} = 1 - \frac{(i-j)^2}{(k-1)^2}$$

Donde k es el número de categorías en la tabla de contingencia, y w_{ij} el peso asignado a la celda ij. El valor de los pesos bicuadrados para una tabla de 3 x 3, según la fórmula anterior es: [60]

		Método A		
		A_1	A_2	A_3
Método B	B_1	1	0.75	0
	B_2	0.75	1	0.75
	B_3	0	0.75	1

Para asignar los pesos anteriores a las distintas combinaciones entre métodos diagnósticos se tomó en cuenta lo siguiente:

- **Ponderación colposcopía-histopatología (tabla 4.8)**: La clasificación ISCCP 2011 para hallazgos colposcópicos, utilizada en este estudio, está relacionada con los hallazgos histológicos, de tal manera que son equivalentes entre sí: colposcopía normal-cervicitis, colposcopía grado 1-lesión premaligna y colposcopía grado 2-cáncer.
- **Ponderación citología-histopatología (tabla 4.9)**: Tomando en cuenta los datos de los diversos estudios, expuestos en el marco referencial, se considera la siguiente distribución de porcentajes en diagnósticos histológicos por atipias celulares:

	Cervicitis	Lesión preinvasiva	Cáncer
ASCUS	50 - 60 %	10 %	0.1 – 0.2%
ASC-H	25 %	50 %	25 %
AGC	10 %	40 %	50 %

- **Ponderación citología-colposcopía (tabla 4.7)**: al ser equivalentes los hallazgos colposcópicos con los histopatológicos se tomaron los mismos datos establecidos en la ponderación entre citología-histopatología.

Tabla 4.7
Ponderación por categoría para el cálculo del coeficiente de Kappa ponderado entre citología y colposcopía

		Colposcopía			
Citología		Normal	Grado 1	Grado 2	Total
	ASC-US	1	0.75	0	
	ASC-H	0.75	1	0.75	
	AGC	0	0.75	1	
Total					

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H).

Tabla 4.8
Ponderación por categoría para el cálculo del coeficiente de Kappa ponderado entre colposcopía e histopatología

		Histopatología			
Colposcopía		Cervicitis	LIE	Cáncer	Total
	Normal	1	0.75	0	
	Grado 1	0.75	1	0.75	
	Grado 2	0	0.75	1	
	Total				

LIE: lesión intraepitelial

Tabla 4.9
Ponderación por categoría para el cálculo del coeficiente de Kappa ponderado entre citología e histopatología

		Histopatología			
Citología		Cervicitis	LIE	Cáncer	Total
	ASC-US	1	0.75	0	
	ASC-H	0.75	1	0.75	
	AGC	0	0.75	1	
Total					

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H). LIE: lesión intraepitelial

- Paso 3 (cálculo del coeficiente Kappa ponderado): El valor del coeficiente Kappa ponderado (k_w) se determina por la siguiente fórmula: [59]

$$k_w = 1 - \frac{\sum w_{ij} * Po_{ij}}{\sum wij * Pe_{ij}}$$

Donde w_{ij}: es el peso asignado a las celdas, Po_{ij} la proporción observada en las celdas y Pe_{ij} las propociones esperadas. El programa Real Statistics, realizó los cálculos matemáticos utilizando los datos de la tabla de contingencia y

ponderación de las distintas combinaciones entre métodos diagnósticos de la siguiente forma:

- Concordancia citológica-colposcópica: tabla 4.7 y 11.3.
- Concordancia colposcópica-histopatológica: tabla 4.8 y 11.4.
- Concordancia citológica-histopatológica: tabla 4.9 y 11.5.

- Paso 4 (interpretación): después de obtener el valor del coeficiente de Kappa entre las distintas combinaciones entre métodos diagnósticos, se procedió a determinar el grado de concordancia, utilizando la clasificación propuesta por Landis y Koch, y los resultados se presentan en la tabla 5.4 : [58]

Valor del coeficiente Kappa	Grado de acuerdo
< 0.00	Sin acuerdo
0.00-0.20	Insignificante
0.21-0.40	Mediano
0.41-0.60	Moderado
0.61-0.80	Sustancial
0.81-1	Casi perfecto

Tomado de: Szklo M, Nieto FJ. Epidemiología intermedia. Conceptos y aplicaciones: Díaz de Santos; 2006.

- **Objetivo específico 1:** se realizó un análisis univariado descriptivo de frecuencias y porcentajes para las variables de edad, lugar de residencia, estado civil y etnia. Para determinar la edad media se utilizarán medidas de tendencia central. Se presentan los resultados en la tabla 5.1.
- **Objetivo específico 2:** se realizó un análisis univariado descriptivo de frecuencias y porcentajes para las variables de gestas, paridad, parejas sexuales y abortos, dispuestas en intervalos. Los resultados se presentan en la tabla 5.2.
- **Objetivo específico 3:** se realizó un análisis univariado descriptivo de frecuencias y porcentajes en las tablas 11.6 y 11.7 (anexo 11.5) para identificar respectivamente los hallazgos colposcópicos e histopatológicos más frecuentes según el tipo de atipia celular. Los resultados se presentan en las gráficas 5.1 y 5.2.
- **Objetivo específico 4**: se realizó un análisis bivariado descriptivo, empleando la prueba independencia de Chi cuadrado, para determinar si existe asociación entre los métodos diagnósticos utilizados (variables categóricas) en la población a estudio. Esta prueba plantea las siguientes hipótesis:

H_0: la ocurrencia del evento X es independiente del evento Y.

H_1: la ocurrencia del evento X no es independiente del evento Y.

Para determinar si existe independencia entre dos variables, se disponen los datos en tablas de contingencia, para posteriormente comparar las frecuencias observadas con las frecuencias esperadas, las cuales se obtienen por la siguiente fórmula:

$$(frecuencia\ esperada)_{ij} = \frac{(total\ de\ la\ fila\ i) * (total\ de\ la\ columna\ j)}{número\ total\ de\ casos}$$

Donde i: se refiere a una fila cualquiera, j columna cualquiera, ij casilla cualquiera. Después de obtener la frecuencia esperada para cada casilla, se procede al cálculo de Chi cuadrada que está determinado por la siguiente fórmula:[55]

$$X_i^2 = \frac{\sum_i^I \sum_j^J (E_{iJ} - O_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Donde i: corresponde al número de filas, j: al número de columnas, E_{ij}: a las frecuencias esperadas y O_{ij}: a las frecuencias observadas.

Para determinar si el valor de Chi cuadrado calculado es significativo para aceptar o rechazar la hipótesis nula, se debe comparar dicho valor con el valor crítico, que está determinado por tablas de distribución de Chi cuadrado, en base a los grados de libertad y significancia. [55-57]

Pasos para la realización de la prueba de independencia de Chi cuadrado

- Paso 1 (elaboración de tablas de contingencia): las asociaciones que se realizaron fueron: citología-colposcopía (tabla 5.4), colposcopía-histopatología (tabla 5.5) y citología-histopatología (tabla 5.6), y los datos se dispusieron en estas tablas de contingencia a través del programa Microsoft Excel®.

- Paso 2 (planteamiento de hipótesis):
  - Asociación citología-colposcópica
    - H_0: El resultado citológico de atipia es independiente a la impresión colposcópica.
    - H_a: El resultado citológico de atipia no es independiente a la impresión colposcópica.
  - Asociación colposcopía-histopatología
    - H_0: La impresión colposcópica es independiente al diagnóstico histopatológico.
    - H_a: La impresión colposcópica no es independiente al diagnóstico histopatológico.

- Asociación citología-histopatología
  - H_0: El resultado citológico de atipia es independiente al diagnóstico histopatológico.
  - H_a: El resultado citológico de atipia no es independiente al diagnóstico histopatológico.

- Paso 3 (definición de los criterios de la prueba):
  - Nivel de significación
    - $\alpha = 0.05$
  - Valor crítico de Chi cuadrado: está predeterminado por el nivel de significación (α) y grados de libertad (gl) en tablas de distribución por percentiles de Chi cuadrado.[55]
    - Valor crítico para tablas de 3 x 3:

      $X_i^2 = (\alpha; gl)$ $gl = (filas - 1)*(columnas -1)$

      $X_i^2 = (0.05; 4)$ $gl = 4$

      X_i^2 crítico = 9.448
- Paso 4 (regla de decisión):
  - Si X_i^2 calculada > 9.448 se rechaza H_0
  - Si X_i^2 calculada ≤ 9.448 se acepta H_0
- Paso 5 (cálculo de Chi cuadrada): para determinar el valor de Chi cuadrado en la asociación citología-colposcopía se utilizaron los datos de la tabla 11.3, para colposcopía-histopatología la tabla 11.4 y para citología-colposcopía la tabla 11.5. Estos datos se introdujeron en el programa estadístico Real Statistics, el cual realizó de manera automática los cálculos matemáticos. Los resultados que muestra el programa incluyen: nivel de significancia (establecido por el investigador), grados de libertad, valor de p, X_i^2 crítico (determinado por el programa estadístico) y el valor de X_i^2 calculada.
- Paso 6 (decisión estadística): después de obtener el valor de X_i^2 calculado (X_i^2c) para cada una de las combinaciones entre los métodos diagnósticos, se comparó con el valor de X_i^2 crítico ($X_i^2t = 9.448$), que es el mismo para todas las combinaciones entre métodos diagnósticos, porque tienen el mismo número de grados de libertad y nivel de significancia (α = 0.05). Se procedió a tomar la decisión estadística de la siguiente forma:
  - Si $X_i^2c > X_i^2t$ se rechaza H_0
  - Si $X_i^2c \leq X_i^2t$ se acepta H_0

Paso 7 (conclusión): con los resultados obtenidos se concluyó si existe independencia entre las distintas combinaciones entre la citología, colposcopía e histopatología. Los resultados se presentan en la tabla 5.3.

4.8 **Alcances y límites de la investigación**

4.8.1 Obstáculos

Debido al diseño retrospectivo de la investigación, realizó una revisión exhaustiva en expedientes clínicos, informes y libros los cuales en su mayoría fueron llenados a mano, lo cual obstaculizó la recolección por la por letra ilegible y omisión de datos. También la disponibilidad de los expedientes clínicos fue otra dificultad a considerar.

4.8.2 Alcances

La detección de anormalidades citológicas constituye uno de los principales componentes en la prevención del cáncer de cérvix, especialmente las atipias de significado indeterminado que requieren de una atención especial del médico para el seguimiento y manejo. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que el valor de este estudio es mínimo, pues hay otros factores que influyen en los resultados. Respecto a la metodología utilizada debe tomarse en cuenta que el coeficiente Kappa depende del número de categorías, porque valora de igual manera una discrepancia severa que una discrepancia menor, por lo tanto cuanto mayor sea el número de categorías, menor será la probabilidad de obtener una concordancia exacta.[58-60] La modalidad del coeficiente Kappa ponderado resuelve en parte el problema anterior, pero dificulta la comparación con otros estudios si se eligen arbitrariamente los pesos para la ponderación.[59]

El presente estudio posee un alcance de concordancia, cuya finalidad es conocer el grado de acuerdo entre los métodos diagnósticos utilizados en el abordaje de las pacientes con atipias celulares en el INCAN, realizando un análisis retrospectivo de 2009 a 2018. Contribuye a generar una base colposcópica e histopatológica, para analizar las limitaciones de la citología cervicouterina como método de tamizaje de lesiones premalignas en uno de los principales centros oncológicos de referencia de Guatemala y proporcionó un panorama de información sobre la utilidad de la colposcopía y biopsia cervical ante el diagnóstico de atipias celulares en programas de prevención y detección temprana del cáncer de cérvix.

4.9 **Aspectos éticos de la investigación**

4.9.1 Principios éticos generales

La mayoría de las consideraciones bioéticas y regulaciones están diseñadas para el manejo y desarrollo apropiado de aquellos estudios de investigación que poseen un diseño experimental, como los ensayos clínicos controlados o intervenciones biopsicosociales. Este estudio por ser de diseño descriptivo y retrospectivo, no tuvo contacto directo con los pacientes, sin embargo se realizaron las siguientes observaciones respecto a los cuatro principios éticos fundamentales aplicables a cualquier investigación en el campo de la salud humana:

- Autonomía: Dado el diseño retrospectivo del estudio, solo fue posible solicitar el consentimiento institucional, sin embargo se respetó la privacidad de las pacientes, al no divulgar información personal o número de registro que pueda relacionarlas con esta investigación, protegiendo de esta forma el derecho a la confidencialidad.
- No maleficencia o “primum non nocere”: Debido al diseño de la investigación, se estudiaron hechos pasados y por lo tanto no se infringió daño a las participantes.
- Beneficencia: La información proporcionada por esta investigación será de utilidad, al aumentar el conocimiento acerca del manejo clínico de atipias celulares en frote cervicouterino en el INCAN, para tomar acciones efectivas en la detección y prevención del cáncer de cérvix en la población guatemalteca.
- Justicia: Este principio se aprecia en la inclusión de los expedientes clínicos, sin tomar en cuenta la condición socioeconómica, religiosa o étnica de las pacientes.

4.9.2 Pautas éticas para la investigación en salud

Las pautas éticas internacionales para realizar investigaciones en salud, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (por sus siglas en inglés, CIOMS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), aplicables a este estudio son: [61]

- Pauta 1 (valor social y científico, y respeto de los derechos): La investigación contribuyó a generar una base clínica e histopatológica, para analizar las limitaciones de la citología cervicouterina como método de tamizaje en la población femenina guatemalteca.
- Pauta 3 (distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de individuos): la investigación no se centró en un grupo específico de mujeres, al establecer criterios de inclusión y exclusión que no se basan en razones como la

raza, etnicidad, situación económica y edad. Por lo cual, la información obtenida puede aplicarse a distintos grupos de la población femenina.

- Pauta 8 (asociaciones de colaboración y formación de capacidad para investigación y revisión de la investigación): para garantizar la solidez científica de la investigación, el protocolo fue sometido a evaluación en la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Pauta 11 (recolección, almacenamiento y uso de materiales biológicos y datos relacionados): respetando los derechos y bienestar de las participantes, se solicitó autorización al Instituto de Cancerología para acceder a los datos relacionados con materiales biológicos (biopsia cervical), los cuales se utilizaron únicamente con propósito de investigación, preservando la confidencialidad de las personas.
- Pauta 12 (recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud): el presente estudio no afectó los derechos y bienestar de las pacientes, porque al realizar la recolección de datos, se conservó el anonimato de los pacientes al no incluir y publicar el nombre o iniciales que puedan vincularlos a esta investigación. Se utilizó únicamente el número de registro para facilitar la búsqueda de expedientes clínicos. Al consolidar la matriz de datos previo al análisis estadístico, se eliminaron los datos correspondientes al número de registro.
- Pauta 23 (comités de ética de la investigación y revisión de protocolos): como cualquier propuesta de investigación relacionada con la salud en seres humanos, este protocolo de investigación se presentó al Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, para una revisión ética y aval, previo a la realización del trabajo de campo.
- Pauta 24 (rendición pública de cuentas sobre la investigación relacionada con la salud): para hacer realidad el valor social y científico de la presente investigación, el informe final estará disponible en material impreso y electrónico en las Bibliotecas de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y el Instituto de Cancerología, con el propósito de contribuir en la comprensión y prevención del cáncer de cérvix en la población guatemalteca.

4.9.3 Categoría de riesgo

El protocolo del presente estudio se ingresó al Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas, para determinar la categoría del mismo y por consiguiente su aprobación. El día 14 de junio de 2019 se obtuvo el aval de dicho comité, a través del dictamen bioético 071-2019, en el que se detalló lo siguiente: “Al ser esta investigación de tipo descriptivo y retrospectivo, se considera Categoría I (sin riesgo), porque no realizará intervención o modificación alguna en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que se incluirán en el estudio”.

5. RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos de los 233 expedientes clínicos de pacientes con atipias celulares en frote cervicouterino a quienes se les realizó colposcopía y biopsia cervical en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” (INCAN) en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2018.

Tabla 5.1 Características sociodemográficas de las pacientes a estudio

N=233

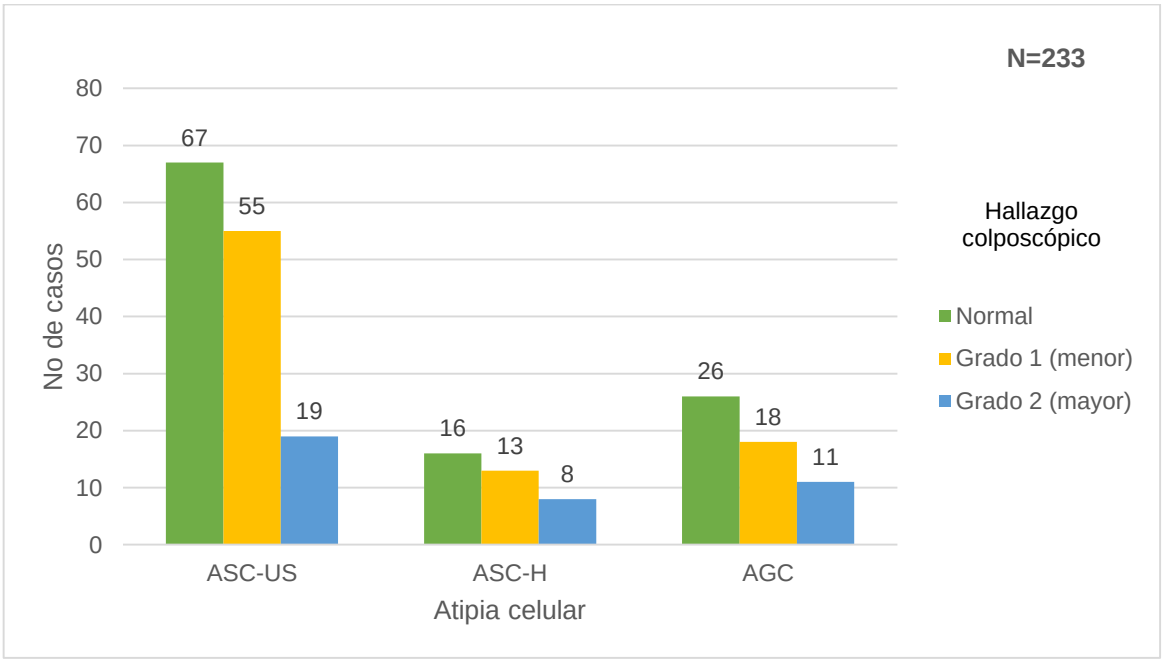
	f	**%**
Edad		
Med 45 años; RIC (53 - 36.5)		
20-29	24	(10.3)
30-39	54	(23.2)
40-49	78	(33.5)
50-59	49	(21)
60-69	10	(4.3)
70-79	13	(5.6)
80-89	4	(1.7)
≥90	1	(0.4)
Lugar de residencia		
Guatemala	77	(33.05)
Escuintla	25	(10.73)
Sacatepéquez	14	(6.01)
Chimaltenango	13	(5.58)
Huehuetenango	13	(5.58)
Quiché	12	(5.15)
San Marcos	11	(4.72)
Otros	131	(29.23)
Estado civil		
Casada	134	(57.51)
Soltera	31	(13.3)
Otros	68	(29.18)
Etnia		
Ladina	112	(48.1)
Maya	47	(20.2)
No refiere	73	(31.3)

Tabla 5.2 Antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes a estudio

N=233

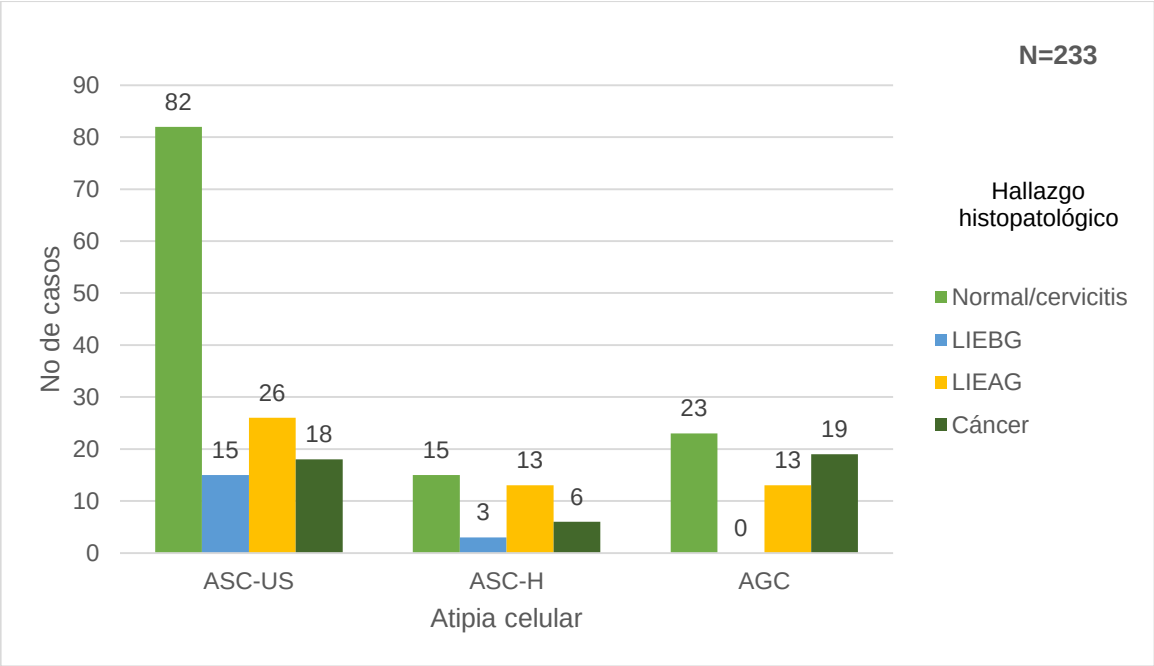
	f	%
Número de parejas sexuales		
Med 1 pareja; RIC (2 - 1)		
0-2	191	(81.97)
3-5	10	(4.29)
No refiere	32	(13.73)
Gestas		
Med 4 gestas; RIC (5 - 2)		
0-2	66	(28.33)
3-5	128	(54.94)
6-8	36	(15.45)
9-11	3	(1.29)
Paridad		
Med 3 partos; RIC (4 – 2)		
0-2	86	(36.91)
3-5	124	(53.22)
6-8	23	(9.87)
Abortos		
Med 0 abortos; RIC (1 - 0)		
0	138	(59.23)
1	71	(30.47)
2	20	(8.58)
3	2	(0.86)
4	2	(0.86)

Gráfica 5.1 Hallazgos colposcópicos según el tipo de atipia celular cervicouterina



Fuente: datos obtenidos de tabla 11.6

Gráfica 5.2 Hallazgos histopatológicos según el tipo de atipia celular cervicouterina



Fuente: datos obtenidos de tabla 11.7

Tabla 5.3 Significancia estadística de la prueba de independencia de X_i^2 entre los métodos diagnósticos utilizados en las pacientes a estudio

Asociación	X_i^2	Valor de p	Significante
Citología-colposcopía	2.372	0.66	No significativa
Colposcopía-histopatología	66.147	0.000	Significativa
Citología-histopatología	16.307	0.002	Significativa

X_i^2 crítico (4; 0.95) = 9.448; α: 0.05

La prueba de independencia entre métodos diagnósticos fue significativa entre colposcopía-histopatología y citología-histopatología, y no significativa entre citología-colposcopía.

Tabla 5.4 Grado de concordancia entre los diagnósticos citológicos, colposcópicos e histopatológicos en las pacientes a estudio

	Valor del coeficiente Kappa ponderado (k_w)‡	Grado de concordancia
Citología-colposcopía	0.0468	insignificante
Colposcopía-histopatología	0.4298	moderado
Citología-histopatología	0.209	insignificante

‡: cálculo con pesos bicuadrados

Grado de asociación según el valor del coeficiente Kappa (k) establecidos por Landis y Koch: <0.00: sin acuerdo, 0-0.2: insignificante, 0.21-0.4: mediano, 0.41-0.6: moderado, 0.61-0.8: sustancial, 0.81-1: muy bueno.

El grado de concordancia entre citología-colposcopía y citología-histopatología fue insignificante, y entre colposcopía-histopatología moderado.

6. DISCUSIÓN

La presencia de atipias en citología cervicouterina está determinada por la exposición e interacción de diversos factores y conductas, que varían dependiendo de la población. Con los datos generales obtenidos de los 233 expedientes clínicos incluidos en el estudio, se realizó la caracterización sociodemográfica y gineco-obstétrica de las pacientes a estudio. La mediana de edad fue de 45 años, cifra igual a la obtenida en un estudio realizado en Perú en el año 2016. El grupo más afectado por las atipias celulares fue el rango de 40 a 49 años con 33.5 %. Estos datos se explican principalmente por el comportamiento sexual, debido a que la mayoría de mujeres se infectan en la adolescencia y segunda década de vida con el virus del papiloma humano (VPH), dicho virus produce lesiones precancerosas a nivel cervicouterino en un período de 10 a 15 años, las cuales pueden progresar en un rango de 10 años a lesiones neoplásicas.[1,16,24]

El estado civil de casada fue predominante con 57.2 %, cifra menor a la observada en el Perú de 88.8 %. El 81.47 % de los casos estudiados tenía como antecedente de cero a dos parejas sexuales, porcentaje mayor al observado en el estudio realizado en el Perú (74.7 %). Las características anteriores no representan un factor de riesgo para considerar el desarrollo de atipias celulares cervicouterinas, sin embargo la presencia de estas anormalidades citológicas en las pacientes a estudio, se puede explicar por el comportamiento promiscuo del compañero sexual, y el poco o ningún uso de métodos de barrera, lo que conlleva una mayor exposición a VPH con alto potencial oncogénico.[4,16,24]

Respecto a los antecedentes gineco-obstétricos, en la población estudiada, el número de gestas y partos con mayor predominio fue de tres a cinco con 54.94 % y 53.22 %, respectivamente, datos que difieren con los obtenidos en Perú, de 2 a 3 gestas y partos en un 58.6 % y 65 % de los casos. En cuanto a los abortos, 59.23 % de los casos estudiados no tenían dicho antecedente, cifra que es superior a la obtenida en Perú en 2016 (44.6 %). La mayor incidencia de atipias celulares en pacientes con antecedentes de dos o más gestas y partos se debe a diversos factores que favorecen la infección por VPH, como la inmunosupresión producida por el embarazo, efectos hormonales sobre el epitelio cervical y el traumatismo provocado por los partos vaginales.[4,16,26]

Existe controversia respecto a la asociación entre el cáncer de cérvix y la condición económica, social o educativa, porque la interrogante es si estas condiciones implican mayor exposición al VPH o dificultad para acceder a los programas de detección temprana. Los estudios realizados en Estados Unidos demuestran que la etnia corresponde más a un marcador de riesgo que a un evento causal por sí mismo, debido a cuestiones económicas y conductas de mayor

riesgo.[4,16] A pesar que en Guatemala no hay datos concisos sobre la incidencia de estas anormalidades citológicas en los distintos grupos étnicos, se reporta una mayor incidencia en la población ladina (55.56 %) que en la población indígena (44.44 %).[7] En la población estudiada se encontró que el 48.1 % pertenecía a la población ladina, 20.2 % a la etnia maya, y 31.3% no pertenecía a un etnia en particular. Respecto al lugar de residencia, 33.05 % de las pacientes provenía del departamento de Guatemala, 10.73 % del departamento de Escuintla y 6.01 % del departamento de Sacatepéquez. La disparidad en estos datos sociodemográficos se debe a la interacción de diversos factores que rodean a cada grupo étnico, como el mayor acceso a los servicios de salud por la proximidad ciertos departamentos respecto a la Ciudad de Guatemala y un estado socioeconómico que permite costear dichos servicios.[4,7] Además la educación en salud que posee cada paciente, desempeña un rol fundamental en los programas de detección y tratamiento oportuno, lo cual explicaría la mayor incidencia de estas atipias en la población ladina.[23,24]

El predominio de pacientes con atipias celulares pertenecientes a la población ladina, es sugestivo de una mayor educación en salud, que resalta la importancia de realizar con cierta periodicidad los métodos de tamizaje, para detectar y tratar oportunamente estas lesiones precancerosas. En contraposición, el cáncer de cérvix generalmente se diagnóstica en etapas avanzadas en pacientes pertenecientes a la población indígena, lo que explicaría la diferencia observada en el número de casos respecto a la población ladina, debido a deficiencias en la educación en salud.[7]

Un estudio realizado en España en el año 2017, encontró que las lesiones citológicas de bajo grado como ASCUS y LIEBG (lesión intraepitelial de bajo grado), presentan hallazgos colposcópicos normales en 54.3 %, de bajo grado en 36.3 % y de alto grado en 9.4 %, mientras que las lesiones citológicas de alto grado (AGC, ASC-H y sospechosas de carcinoma invasivo) presentan hallazgos colposcópicos normales en 27.3 %, de bajo grado en 30.9 % y de alto grado en 41.8 %.[17] Los datos observados en el INCAN, presentaron una distribución distinta en los hallazgos colposcópicos de las lesiones citológicas de alto grado (ASC-H y AGC), predominando los hallazgos normales en 47.51 % de los casos de ASCUS, 47.27 % en AGC y 43.24 % en ASC-H, seguido por los de bajo grado con 39 % en ASCUS, 35.13 % en ASC-H y 32.73 % en AGC, mientras que los hallazgos de alto grado obtuvieron 21.61 % de ASC-H, 20 % de AGC y 13.47 % de ASCUS.

La diferencia entre la distribución de los hallazgos colposcópicos obtenida en el INCAN respecto al estudio realizado en España, se debe principalmente a que la colposcopía, como método diagnóstico es interpretativo, subjetivo y falible, lo que provoca variabilidad intra e

interobservador. Además se debe tomar en cuenta que las atipias engloban lesiones endocervicales, que son inaccesibles por colposcopía.[32,39]

En las pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS, los hallazgos histopatológicos fueron normales en 58.16 %, cifra que se encuentra en el rango de 50 a 60 % referido por la literatura médica.[32,40] El porcentaje de lesiones de bajo grado (10.64 %) fue menor al reportado en los estudios consultados, el cual oscila entre 15 y 63.6 %.[10,13,17] Mientras que los porcentajes correspondientes a lesiones de alto grado (18.44 %) y cáncer (12. 76 %) están por encima del rango reportado en los estudios consultados (5 a 16 % para LEIAG y de 0.1 a 1.94 % para cáncer).[10,13,17]

En los casos de pacientes con ASC-H, los hallazgos histopatológicos fueron normales en 40.54 % de los casos, cifra menor a la obtenida en un estudio realizado en la India en el año 2013 (47.05 %), mientras que las lesiones de bajo grado representaron únicamente el 8.11 %.[13] En contraposición, las lesiones de alto grado (35.13 %) y cáncer (16.22 %) representaron en conjunto el 51.35 % de los casos de ASC-H, hallazgo que concuerda con la bibliografía revisada que indica un riesgo del 50 % para lesiones de alto grado o mayores en este tipo de atipias. [32,37,40]

Los estudios de seguimiento realizados en pacientes con AGC, reportan que un 34 a 50 % de los casos existe una lesión intraepitelial de alto grado o mayor, difícil de detectar mediante la citología convencional.[32,39] Lo anterior se apreció en el INCAN, al observar a nivel histopatológico lesiones de alto grado en 23.64 % y cáncer en 34.54 %, cifras que en conjunto representaron el 58.18 % de los casos de AGC, en contraste con el 41.82 % de los casos con hallazgos normales e inflamatorios.

La mayor proporción de cáncer y lesiones de alto grado respecto a las de bajo grado, pone de manifiesto la poca o nula periodicidad con la cual las pacientes se realizan pruebas de tamizaje citológico, porque el intervalo de 10 a 20 años entre lesiones preinvasivas y cáncer ofrece un adecuado periodo para la detección y tratamiento oportuno.[1,3] Dado el número de casos de pacientes con ASCUS, cuya impresión colposcópica y biopsia cervical evidenciaron hallazgos normales o inflamatorios, se debe considerar el uso de pruebas menos invasivas y con mayor especificidad en este tipo de anomalías citológicas.[36]

La asociación entre métodos diagnósticos observada en el INCAN, fue estadísticamente significativa entre colposcopía-histopatología (X_i^2=66.14, $p < 0.05$) y citología-histopatología (X_i^2=16.30, $p < 0.05$), al igual que los estudios realizados en Canadá en 2003 ($p < 0.000$), y en Turquía en 2015 ($p < 0.05$) y no significativa estadísticamente entre citología-colposcopía (X_i^2=2.37, p=0.66).[8,14]

El grado de concordancia varía según el tipo de anomalías citológicas que se incluyan en el estudio, especialmente si dichas lesiones citológicas poseen un equivalente colposcópico e histopatológico. Los estudios que abarcan a las atipias de significado indeterminado reportan una concordancia insignificante entre citología y colposcopía (k = 0.00 - 0.20), mediana entre citología e histopatología (k = 0.21 - 0.40), y de moderada (k = 0.41 - 0.80) a muy buena (k = 0.81 - 1) entre colposcopía e histopatología.[8-12,16,17]

La concordancia observada en el INCAN, fue insignificante entre citología-colposcopía (k_w=0.04) y citología-histopatología (k_w=0.20), y moderada (k_w=0.42) entre colposcopía-histopatología. La falta de asociación y baja concordancia entre estos métodos puede ser causada por diversos factores: error en la toma e interpretación de la citología, colposcopía y biopsia cervical, procesamiento inadecuado del material obtenido, regresión espontánea de la anomalía cervical y la experiencia y/o entrenamiento de los profesionales implicados.

No obstante, dentro de los factores limitantes del estudio, cabe mencionar que la revisión de los expedientes anteriores al año 2012, fue complicada debido a la disponibilidad y depuración de los mismos, lo cual disminuyó el número de casos a estudio, y además el uso de diagnósticos extra institucionales en varios casos, pudo provocar sesgo en los resultados de los métodos diagnósticos utilizados en el manejo de las pacientes, lo cual explicaría también la baja concordancia.

Dentro de las fortalezas del estudio cabe mencionar la estandarización de procesos y métodos diagnósticos a nivel institucional. Entre las oportunidades se puede mencionar que al ser un tema y población poco estudiada a nivel nacional se establecen bases para futuras investigaciones. .

En conclusión, el uso de términos de significado indeterminado en citología cervicouterina, con lleva un riesgo de sobre estimación en los hallazgos citológicos, lo cual puede generar en el seguimiento discordancia con los resultados de los otros métodos diagnósticos, pero a la vez capta y permite el seguimiento de aquellos casos que no cumplen con todos los criterios para catalogarlos como neoplásicos, lo cual disminuye el sub diagnóstico de lesiones importantes a nivel cervical, cuya detección temprana es fundamental en la prevención y control del cáncer de cérvix. Por lo cual el uso adecuado e interpretación de estos términos, se logra mediante la educación continua, unificación de criterios, estandarización de resultados e implementación de protocolos. [4,32,39,40]

7. CONCLUSIONES

7.1 Ante el diagnóstico de atipia celular en frote cervicouterino, la concordancia entre métodos diagnósticos fue insignificante para citología-colposcopía y citología-histopatología, y moderada para colposcopía-histopatología.

7.2 El rango de edad más afectado por atipias celulares fue de 40 a 49 años de edad, la tercera parte de las pacientes provenía del departamento de Guatemala, seis de cada diez eran casadas y la mitad pertenecía a la población ladina.

7.3 Respecto a los antecedentes gineco-obstétricos se encontró que seis de cada diez pacientes afectadas tenían historia de tres a cinco gestas y partos, y ningún aborto, mientras que ocho de cada diez pacientes tuvieron hasta dos parejas sexuales.

7.4 La mitad de casos de ASCUS, ASC-H y AGC, no presentaron cambios significativos a nivel colposcópico. Los hallazgos histopatológicos fueron normales o inflamatorios en seis de cada diez casos de ASCUS, positivos para lesiones de alto grado o cáncer en la mitad de casos de ASC-H y en seis de cada diez casos de AGC.

7.5 La independencia entre resultados de métodos diagnósticos fue significativa entre citología-colposcopía y no significativa entre colposcopía-histopatología y citología-histopatología.

8. RECOMENDACIONES

Al Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." -INCAN-

8.1 Implementar protocolos estandarizados para el abordaje de las atipias celulares cervicouterinas.

8.2 Capacitar al personal de laboratorio, para fomentar el uso adecuado de los términos citológicos.

8.3 Valorar la implementación de métodos menos invasivos y más específicos, ampliamente utilizados en otros países como la prueba de detección de ADN del virus del papiloma humano (VPH), especialmente en los casos de ASCUS.

8.4 Evitar el uso de resultados de métodos diagnósticos realizados fuera de la institución para el manejo clínico de las pacientes con atipias celulares.

A futuros investigadores

8.1 Investigar estrategias que conduzcan a mejorar el acceso y adherencia de las mujeres a los programas de diagnóstico y tratamiento temprano de lesiones preinvasivas en el cérvix.

9. APORTES

Con los datos obtenidos, se puede apreciar el espectro de hallazgos colposcópicos e histopatológicos que acarrea el uso de estos términos citológicos ambiguos, además de la utilidad de realizar colposcopía y toma de biopsia cervical ante el diagnóstico citológico de atipia celular. La información proporcionada por esta investigación demuestra la necesidad de implementar un protocolo estandarizado para el manejo de estas atipias celulares, y de esta forma mejorar los programas de prevención y detección temprana del cáncer de cérvix.

Los resultados proporcionan datos clínicos, colposcópicos e histopatológicos, necesarios para comprender la relación entre los resultados de los distintos métodos diagnósticos utilizados en el manejo de las atipias cervicouterinas, en uno de los principales centros oncológicos de Guatemala.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales [en línea]. 2 ed. Washington, D.C.: OPS; 2016 [citado 01 Mar 2019] Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1

2. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin, DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. Salud Pública Mex [en línea]. 2003 [citado 01 Mar 2019]; Suppl 3(1): S306–14. Disponible en: http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4639/4487

3. García González A. Evaluación clínica de la doble tinción P16 y Ki67 en citología de frote cervical e histología con tinción p16 [tesis Doctoral en línea]. Alicante, España: Universidad Miguel Hernández de Elche, Facultad de Medicina; 2015. [citado 01 Mar 2019]. Disponible en: http://dspace.umh.es/handle/11000/3311

4. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams Ginecología. 2 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2014. Capítulo 29. Lesiones preinvasoras de la porción inferior del aparato genital femenino; p. 730-55.

5. Lacruz Pelea C, Fariña González J. Citología ginecológica: de Papanicolaou a Bethesda. Madrid: Editorial Complutense; 2003.

6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol [en línea]. 2012 Abr [citado 02 Mar 2019]; 137(4):516–42. doi: 10.1309/AJCPTGD94EVRSJCG

7. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plan nacional de Prevención, control y manejo de cáncer cervicouterino 2014-2024 [en línea]. Guatemala: MSPAS, OPS, OMS; 2014 [citado 01 Feb 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download%7C%20&alias=640-plan-nacional-de-precencion-control-y-manejo-de-cancer-cervicouterino-2014-

2024&category_slug=sfc-salud-reproductiva-materna-y-neonatal-global-y-regional&Itemid=518

8. Benedet JL, Matisic JP, Bertrand MA. An analysis of 84,244 patients from the British Columbia cytology–colposcopy program. Gynecol Oncol [en línea]. 2004 Feb [citado 04 Mar 2019]; 92 (1): 127–34. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.001

9. Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. J Low Genit Tract Dis [en línea]. 2007 Jul [citado 28 Mar 2019]; 11 (3): 147-50. doi:10.1097/LGT.0b013e318030bc3e

10. García-Perlaza C, Amaya-Guio J, Naranjo E, Ambrosi N. Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial de cérvix en pacientes con diagnostico citológico de atípia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), en una institución de complejidad media en Bogotá, Colombia. Rev Col Obst Gin [en línea]. 2007 Jun [citado 04 Mar 2019]; 58 (2): 124-28. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v58n2/v58n2a05.pdf

11. Colindres M, Escobar H, Sologaistoa A, Garcia L. Concordancia entre el diagnóstico colposcópico y el diagnóstico histológico de pacientes con lesiones de cérvix: estudio analítico comparativo realizado en la consulta externa de ginecología de los Hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, General Dr. Juan José Arévalo Bermejo y de Ginecoobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante 2007. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2008. [citado 03 Mar 2019]. Disponible en: biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8581.pdf

12. Rojas-Mendoza G, Córdova-Uscanga C, Lopéz-Paulín JS. Evaluación del estudio de Papanicolaou y la colposcopía en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en la unidad especial Centro de Apoyo Diagnóstico San Rafael. Rev Esp Méd Quir [en línea]. 2012 [citado 07 Abr 2019]; 17(2):76-80. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=35132

13. Kabaca C, Sariibrahim B, Keleli I, Karateke A, Cesur S, Cetiner H. The importance of immediate verification of a cervical cytological abnormality with histology. Indian J Cancer

[en línea]. 2013 Oct-Dic [citado 07 Mar 2019]; 58 (4): 292-6. doi: 10.4103/0019-509X.123591

14. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, et al. Analysis of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of smear and colposcopy in diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions. *Med Sci Monit* [en línea]. 2015 Dic 10 [citado 07 Mar 2019]; 21: 3860-7. doi:10.12659/MSM.895227

15. Kingnate C, TangjitgamolS, Khunnarong J, Manusirivithaya S. Abnormal uterine cervical cytology in a large tertiary hospital in Bangkok metropolis: Prevalence, management, and outcomes. Indian J Cancer [en línea]. 2016 Ene-Mar [citado 07 Mar 2019]; 53 (1):67-73. doi: 10.4103/0019-509X.180827

16. Ramírez López VY. Correlación citológica, colposcópica e histopatológica en lesiones premalignas del cuello uterino Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz 2014. [tesis Maestría en línea]. Lima: Universidad de San Martin de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2016. [citado 03 Abr 2019]. Disponible en: www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/2595/1/RAMIREZ_VY.pdf

17. Abolafia Cañete B, Monserrat Jordán JA, Cuevas Cruces J, Arjona Berral JE. Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix: correlación entre citología, colposcopia y biopsia. Rev Esp Patol [en línea]. 2018 Jul-Sep [citado 14 Mar 2019]; 51(3): 147-53. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2017.07.002

18. Moore KL, Dailey AF, Agur AM. Moore anatomía con orientación clínica. 7 ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2013. Capítulo 3. Pelvis y periné; p. 385-88.

19. Ross MH, Pawlina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 6 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2013. Capítulo 23. Sistema genital femenino; p. 853-85.

20. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Centro internacional de investigaciones sobre el cáncer. La colposcopía y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2003 [citado 06 Mar 2019]. Disponible en: https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf

21. Rubin R, Strayer D, Rubin E. Patología: fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6 ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2012. Capítulo 18. Sistema reproductor femenino, peritoneo y embarazo; p. 861-9.

22. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2010. Capítulo 22. Aparato genital femenino; p. 1018-24.

23. Guatemala. Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S.". Informe de casos nuevos y defunciones de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." -INCAN- de la Liga Nacional Contra el Cáncer durante el año 2014 [en línea]. Guatemala: INCAN; 2015 [citado 8 Mar 2019]. Disponible en: http://regcangua.byethost5.com/boletin/reghosp2014.pdf?i=1

24. Ortiz Serrano R, Uribe Pérez CJ, Díaz Martínez LA, Dangond Romero YR. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Rev Colomb Obstet Ginecol [en línea]. 2004 [citado 05 Mar 2019]; 55(2): 146-160. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342004000200007

25. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 6 ed. Barcelona: Elsevier Mosby; 2013. Capítulo 51. Papiloma virus y poliomavirus; p. 499-504.

26. Berek JS. Ginecología de Novak. 14 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2008. Capítulo 17. Enfermedad intraepitelial del cuello del útero, la vagina y la vulva; p. 499-504.

27. Huarcaya Damiano YY, Vásquez Tafur DL. Correlación cito-histológica de anormalidades cérvicouterinas en el Hospital Nacional Docente Madre niño "San Bartolomé"- 2016 [tesis Licenciado en Tecnología Médica en línea]. Lima: Universidad Nacional Federico Villareal, Facultad de Tecnología Médica; 2018. [citado 11 Mar 2019]. Disponible en: http://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/UNFV/2187/YENIFER%20YANETH%20HUARCAYA%20DAMIANO%20y%20VASQUEZ%20TAFUR%20DIANA%20LUPE%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y

28. Martínez SV. Citología Cervical. Rev Med Hondur [en línea]. 2005 Jul-Sep [citado 10 Mar 2019]; 73(3): 131-6. Disponible en: http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2005/pdf/Vol73-3-2005-7.pdf

29. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obstet Ginecol Venez [en línea]. 2017 [citado 12 Mar 2019]; 77(1): 58-66. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/pdf/og/v77n1/art08.pdf

30. Nayar R, Wilbur D. The pap test and Bethesda 2014. Acta cytologica [en línea]. 2015 Mayo 19 [citado 07 Mar 2019]; 58 (4): 121-32. doi: https://doi.org/10.1159/000381842

31. Sánchez Hernández JA, Rivera Tapia JA, Herrera Castillo CK, Muñoz Zurita G, Pérez Terrón R. Atipias celulares asociadas a VPH y VIH, revisión de 40 casos. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [en línea]. 2016 [citado 12 Mar 2019]; 63(4): 176-8. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt164b.pdf

32. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology: diagnostic principles and clinical correlates. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2014. Capítulo 1. Cervical and vaginal cytology; p. 1-53.

33. Pitman MB, Cibas ES, Powers CN, Renshaw AA, Frable WJ. Reducing or eliminating the category of atypical squamous cells of undetermined significance decreases the diagnostic accuracy of the Papanicolaou smear. Cancer cytopathol [en línea]. 2002 Jun 10 [citado 14 Mar 2019]; 96 (3): 128-34. Doi: 10.1002/cncr.10618

34. Thrall MJ, Pambuccian SE, Stelow EB, McKeon DM, Miller L, Savik K, et al. Impact of the more restrictive definition of atypical squamous cells introduced by the 2001 Bethesda System on the sensitivity and specificity of the Papanicolaou Test: a 5-year follow-up study of Papanicolaou Tests originally interpreted as ASCUS, reclassified according to Bethesda 2001 criteria. Cancer cytopathol [en línea]. 2008 Jun 11 [citado 12 Mar 2019]; 114 (3): 171-9. doi: 10.1002/cncr.23538

35. Oliveira GG, Oliveira JMDSC, Eleutério RMN, Barbosa RCC, Almeida PRC, Eleutério JJr. Atypical Squamous Cells: Cytopathological Findings and Correlation with HPV Genotype and Histopathology. Acta Cytol [en línea]. 2018 Jun 13 [citado 05 Mar 2019]; 62 (5-6): 386-92. doi: 10.1159/000489386

36. Smith-Mc Cune K, Mancuso V, Contant T, Jackson R. Management of women with atypical Papanicolaou tests of undetermined significance by board-certified gynecologists: Discrepancies with published guidelines. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2001 Sep [citado 04 Mar 2019]; 185(3):551–6. doi:10.1067/mob.2001.116725

37. Sung ChO, Oh YL, Song SY. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion: significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [en línea]. 2011 Jun 17[citado 09 Mar 2019]; 159(3):155-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.05.022

38. Wright TC, Massad LS, Dunton ChJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol MFM [en línea]. 2007 Oct [citado 06 Mar 2019]; 197 (4):346-55. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.07.047

39. Ajit D, Gavas S, Joseph S, Rekhi B, Deodhar K, Kane S. Identification of Atypical Glandular Cells in Pap Smears: Is It a Hit and Miss Scenario?. Acta Cytol [en línea]. 2012 Dic 6 [citado 01 Mar 2019]; 57 (1): 45-53. DOI: 10.1159/000342744

40. Biboo M, Wilbur DC. Comprehensive cytopathology. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2008. Capítulo 9. Glandular lesions of the uterine cervix; p. 213-32.

41. Rincón Martínez LM, García Peralta DM. Las pruebas de ADN para el Virus Papiloma Humano -VPH-: los nuevos retos en la tamización para cáncer de cuello uterino. Hechos & Acciones [en línea]. 2012 Ene [citado 09 Mar 2019]; 4(1): 1-8. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/354cd559443a595ea80d9dd1b968974e_Hechos%20y%20Acciones%20VIA%20VILI.pdf

42. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human Papillomavirus and Papapnicolaou test to screen for cervical cancer. N Engl J Med [en línea]. 2007 Oct 18 [citado 04 Mar 2019]; 357 (16): 1589-97. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa073204%K

43. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopía. Guía de colposcopía: estándares de calidad [en línea]. Madrid: AEPCC; 2018 [citado 04 Mar 2019]. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf

44. Crum ChP, Nucci MR, Lee KR. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 2 ed. Philadelphia: Elsevier Sauders; 2011. Capítulo 13. Cervical Squamous neoplasia; p. 245-65.

45. Curiel Valdés JJ. Biopsia del cuello uterino ¿es confiable y reproducible el diagnóstico histológico? Utilidad de p16INK4A para lograrlo. Ginecol Obstet Mex [en línea]. 2007 Oct [citado 04 Mar 2019]; 75(10):615-20. Disponible en: http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17995

46. Laza Vásquez C. La causalidad en epidemiología. Investigaciones Andina [en línea]. 2006 [citado 13 Abr 2019] 8(12): 1-13. Disponible en: http://www.redalyc.org/pdf/2390/239017506002.pdf

47. Rotman K, Greenland S. Causation an causal inference in epidemiology. Am J Public Health Res [en línea]. 2005 Feb [citado 15 Abr 2019] Suppl 95: S144-50. Disponible en: https://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2004.059204

48. Pasqualini ChD. La etiología del cáncer: vigencia de cinco paradigmas sucesivos. Medicina (Buenos Aires) [en línea]. 2003 Dic 1 [citado 13 Mar 2019] 63(6): 757-60. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000600015

49. Pasqualini ChD. La guerra contra el cáncer. Medicina (Buenos Aires) [en línea]. 2011 Oct [citado 13 Mar 2019] 71(5): 496-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v71n5/v71n5a19.pdf

50. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow. Lancet [en línea]. 2001 Feb [citado 14 Mar 2019]: 357(9255): 539-45. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0

51. Dox IG, Melloni DJ, Eisner GM, Melloni JL. Diccionario médico ilustrado Harper Collins. Madrid: Marbán; 2013.

52. Damjanov I. Patología: secretos. 3 ed. Barcelona: Elsevier; 2010. Capítulo 17. Tracto femenino y mama; p. 342-5.

53. Meléndez Herrera MA. Sensibilidad y especificidad de pruebas de citología cervical, colposcopía y biopsia de cérvix: estudio analítico retrospectivo realizado en la clínica de colposcopía del Instituto de Cancerología –INCAN-, 2010-2013. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2018.

54. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. Madrid: RAE; 2018 [citado 01 Mar 2019]. Disponible en: http://dle.rae.es/?id=EN8xffh.

55. Daniel WW. Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud. 3 ed. México, D.F.: Limusa Wiley; 2010.

56. Hernández Sampieri R, Férnadez Collado C, Baptista Lucio MP. Metodología de la investigación. 5 ed. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2010.

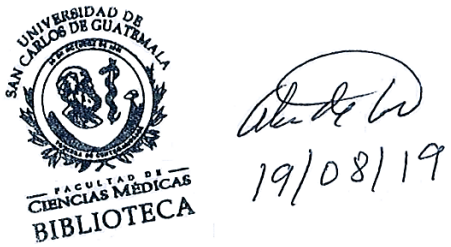
57. Flores Ruiz E, Miranda Novales MG, Villasís Keever MA. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. Estadística inferencial. Rev Alerg Mex [en línea]. 2017 Sep [citado 13 Mar 2019]; 64(3):364-70. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v64n3/2448-9190-ram-64-03-0364.pdf

58. Cortés Reyes E, Rubio Moreno JA, Gaitán Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y reproducibilidad de pruebas diagnósticas. Rev Colomb Obst Ginecol [en línea]. 2010 Sep [citado 13 Abr 2019]; 61(3): 247-55. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S0034-74342010000300009&lng=en

59. Latour J, Abraira V, Cabello JB, López Sanchéz J. Métodos de investigación en cardiología clínica (VI): las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. Rev Esp Cardiol [en línea]. 1997 Feb [citado 13 Abr 2019]; 50(2): 117-28. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/es/metodos-investigacion-cardiologia-clinica-iv-/aticulo/424/

60. Hospital Universitario Ramón y Cajal [en línea]. Madrid: Hospital Universitario Ramón y Cajal; [201?] [citado 11 Abr 2019]; índice kappa con pesos; [aprox. 2 pant]. Disponible en: http://www.hrc.es/bioest/errores_5.html

61. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internaciones para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. 4 ed. Ginebra: CIOMS; 2016. [citado 06 Abr 2019]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf



11. ANEXOS

Anexo 11.1

Boleta de recolección de datos

Datos generales

Fecha: ___/____/____ No. de boleta: _____

No. de Registro: _____

Características sociodemográficas

Edad: _____ Residencia: _____ Estado Civil:_____

Etnia: _____

Antecedentes gineco-obstétricos

No. de parejas sexuales: _____ G: __ P: ___ A: ___

Procedimiento	Diagnóstico	Categoría	Código
Interpretación citológica			
Impresión colposcópica			
Biopsia cervical			

Codificación para asociación diagnóstica

1: incluye los diagnósticos de ASCUS, impresión colposcópica negativa y cervicitis.

2: incluye ASCH, impresión colposcópica grado 1 y Lesión intraepitelial.

3: incluye ACG, impresión colposcópica grado 2 y cáncer.

Anexo 11.2

Codificación de las variables

Datos generales

fecha: ___/____/____ boleta: _____

registro: _____

Características sociodemográficas

edad: _____ residen:_____ estcivil: _____ etnia: _____

Antecedentes gineco-obstétricos

numparsex: _____ gestas: __ paridad: ___ abortos: ___

Procedimiento	Diagnóstico	Categoría	Código
Interpretación Citológica		atipiacel	Codatipcel
Impresión colposcópica		impcolpo	Codimpcolpo
Biopsia cervical		dxbiopcerv	coddxbiopc

Codificación para asociación diagnóstica

1: incluye los diagnósticos de ASCUS, impresión colposcópica negativa y cervicitis.

2: incluye ASCH, impresión colposcópica grado 1 y Lesión intraepitelial.

3: incluye ACG, impresión colposcópica grado 2 y cáncer.

Anexo 11.3

Cuadro 4.1 Matriz de datos en Excel

boleta	registro	edad	residen	estcivil	etnia	numparsex	gestas	paridad	abortos	atipiacel	impcolpo	dxbiopcerv	codatipcel	codimpcolpo	coddxbiopc

Tabla 4.2
Categorización y codificación de variables

Variable	Codificación	Resultado	Categoría	Código
Edad	edad	Valor numérico	Cantidad de años	No aplica
Lugar de residencia	residen	No aplica	Alta Verapaz	1
			Baja Verapaz	2
			Chimaltenango	3
			Chiquimula	4
			El Progreso	5
			Escuintla	6
			Guatemala	7
			Huehuetenango	8
			Izabal	9
			Jalapa	10
			Jutiapa	11
			Petén	12
			Quetzaltenango	13
			Quiché	14
			Retalhuleu	15
			Sacatepéquez	16
			San Marcos	17
			Santa Rosa	18
			Sololá	19
			Suchitepéquez	20
			Totonicapán	21
			Zacapa	22
Estado Civil	estcivil	No aplica	Soltera	1
			Casada	2
			Unida	3
			Viuda	4
Etnia	etnia	No aplica	Ladina	1
			Maya	2
			Garífuna	3
			Xinca	4
Gestas	gestas	Valor numérico	Cantidad de gestas	No aplica
Paridad	paridad	Valor numérico	Cantidad de partos	No aplica
Abortos	abortos	Valor numérico	Cantidad de abortos	No aplica
Parejas sexuales	numparsex	Valor numérico	Cantidad de parejas sexuales	No aplica
Citología	atipiacel	• Atipia de células escamosas de significado indeterminado.	ASCUS	1

		• Atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado.	ASC-H	2
		• Atipia de células glandulares	AGC	3
Colposcopía	impcolpo	• Impresión colposcópica negativa e insatisfactoria	Normal	1
		• Impresión colposcópica poco significativa o significativa. • Cambios de sugestivos de LIEBG y LIEAG.	Grado 1 (menor)	2
		• Impresión colposcópica muy significativa. • Cambios sugestivos de cáncer invasor	Grado 2 (mayor)	3
Histopatología	dxbiopcerv	• Cervicitis leve, moderada, severa, aguda y crónica.	Cervicitis	1
		• NIC I • NIC II, NIC III, Ca in situ	Lesión intraepitelial (LIE)	2
		• Cáncer microinvasor, invasor, epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma mixto	Cáncer	3

Anexo 11.4

Cuadro 2.1

Evolución de la clasificación y nomenclatura de la citología cervicouterina

Papanicolaou (1943)	**Displasia** Reagan (1954)	**NIC** Richard (1968)	**Sistema Bethesda** (1988)
Clase I	Normal	Normal	NMLI
Clase II	Atipia	Atipia	ASCUS/ASCH/AGC
Clase III	Displasia leve/coilocitosis	NIC I/condiloma plano	LIEBG
Clase III	Displasia moderada	NIC II	LIEAG
Clase III	Displasia severa	NIC III	LIEAG
Clase IV	Displasia in situ	NIC III	LIEAG
Clase V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Tomado de: Huarcaya-Damiano YY, Vásquez-Tafur DL, correlación cito-histológica de anormalidades cérvico-uterinas en el Hospital nacional docente madre niño San Bartolomé; 2018

Cuadro 2.2
Clasificación del sistema Bethesda 2014

Tipo de espécimen: convencional o en base líquida

Calidad de muestra:

Satisfactoria para la evaluación (presencia o ausencia de componente de zona T y otros indicadores de calidad)

Insatisfactoria para evaluación (describir razón)

Muestra rechazada (especificar causa)

Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria (especificar causa)

Categorización general (opcional)

Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad

Anormalidad de células epiteliales: especificar si es célula escamosa o glandular

Otros: células endometriales en mujeres de 45 años o más

Lectura automatizada (si es efectuada, especificar instrumento y resultado)

Técnicas auxiliares (si se efectuaron, especificar instrumento)

Interpretación / resultado

Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

- Microorganismos
    - Trichomonas vaginalis
    - Elementos micóticos compatibles con Cándida.
    - Cambio de la flora sugestivo de vaginosis bacteriana
    - Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces
    - Cambios celulares compatibles con herpes simple
    - Cambios celulares compatibles con citomegalovirus
- Otros hallazgos no neoplásicos (opcional informarlos)
    - Cambios celulares reactivos asociados con: inflamación (reparación típica), radiación, dispositivo intrauterino -DIU-
    - Células glandulares poshisterectomía
    - Atrofia
- **Otros**
    - Células endometriales en mujeres de 40 años o mayores

Anormalidades de células epiteliales

- **Células escamosas atípicas**
    - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
    - Células escamosas atípicas que no excluyen lesión de alto grado (ASC-H)
    - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL):
        - VPH
        - Displasia leve/NIC 1
    - Lesión intrapitelal escamosa de alto grado (HSIL)
        - Displasia moderada, severa y CIS/NIC 2 y 3
    - Carcinoma de células escamosas
- **Células Glandulares**
    - **Células glandulares atípicas (atypical glandular cell, AGC) (no especificadas NOS)**
        - Células endocervicales (NOS o especificar en comentarios)
        - Células endometriales (NOS o especificar en comentarios)
        - Células glandulares (NOS o especificar en comentarios)

- **Células glandulares atípicas sugestivas de neoplasia**
  - Células endocervicales, favorece neoplasia
  - Células glandulares, favorece neoplasia
- Adenocarcinoma endocervical in situ (adenocarcinoma in situ, AIS)
- Adenocarcinoma (especificar tipo o NOS)
  - Endocervical
  - Endometrial
  - Extrauterino
  - No especificado (NOS)

Otras neoplasias malignas (especificar)

Otro

- **Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa)**

Notas educativas y recomendaciones (opcional)

Tomado de: Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obstet Ginecol Venez. 2017; 77(1): 58-66.

Cuadro 2.3

Sistema de clasificación para las lesiones cervicales escamosas preinvasivas

Displasia/carcinoma in situ	Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)	Clasificación actual Lesión intraepitelial escamosa
Displasia leve	NIC I	Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG)
Displasia moderada	NIC II	Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)
Displasia grave	NIC III	Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)
Carcinoma in situ	NIC III	Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)

Tomado de: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Patología estructural y funcional. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2010.

Anexo 11.5 Tablas de resultados

Tabla 11.1 Características sociodemográficas de las pacientes a estudio

N=233

	f	%
Edad		
Med 45 años; RIC (53-36.5)		
20-29	24	(10.3)
30-39	54	(23.2)
40-49	78	(33.5)
50-59	49	(21)
60-69	10	(4.3)
70-79	13	(5.6)
80-89	4	(1.7)
≥90	1	(0.4)
Lugar de residencia		
Guatemala	77	(33.05)
Escuintla	25	(10.73)
Sacatepéquez	14	(6.01)
Chimaltenango	13	(5.58)
Huehuetenango	13	(5.58)
Quiché	12	(5.15)
San Marcos	11	(4.72)
Jutiapa	7	(3)
Jalapa	6	(2.58)
Izabal	6	(2.58)
Quetzaltenango	6	(2.58)
Santa Rosa	6	(2.58)
Baja Verapaz	5	(2.15)
El Progreso	5	(2.15)
Petén	5	(2.15)
Zacapa	5	(2.15)
Chiquimula	4	(1.72)
Sololá	4	(1.72)
Suchitepéquez	4	(1.72)
Retalhuleu	3	(1.29)
Alta Verapaz	1	(0.43)
Totonicapán	1	(0.43)
Estado civil		
Casada	134	(57.51)
Soltera	31	(13.3)
Unida	26	(11.16)
Viuda	17	(7.3)
No refiere	25	(10.73)
Etnia		
Ladina	112	(48.1)
Maya	47	(20.2)
Garífuna	1	(0.43)
Xinca	-	-
No refiere	73	(31.3)

Tabla 11.2 Antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes a estudio

N=233

	f	%
Número de parejas sexuales		
Med 1 pareja; RIC (2 - 1)		
0-2	191	(81.97)
3-5	10	(4.29)
No refiere	32	(13.73)
Gestas		
Med 4 gestas; RIC (5 - 2)		
0-2	66	(28.33)
3-5	128	(54.94)
6-8	36	(15.45)
9-11	3	(1.29)
Paridad		
Med 3 partos; RIC (4 – 2)		
0-2	86	(36.91)
3-5	124	(53.22)
6-8	23	(9.87)
Abortos		
Med 0 abortos; RIC (1 - 0)		
0	138	(59.23)
1	71	(30.47)
2	20	(8.58)
3	2	(0.86)
4	2	(0.86)

Tabla 11.3 Asociación y concordancia entre citología y colposcopía

		Colposcopía			
		Normal	Grado 1	Grado 2	Total
Citología	ASC-US	67	55	19	141
	ASC-H	16	13	8	37
	AGC	26	18	11	55
	Total	109	86	38	233

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H).

Tabla 11.4 Asociación y concordancia entre colposcopía e histopatología

		Histopatología			
		Cervicitis	LIE	Cáncer	Total
Colposcopía	Normal	85	11	13	109
	Grado 1	29	41	16	86
	Grado 2	6	18	14	38
	Total	120	70	43	233

LIE: lesión intraepitelial

Tabla 11.5 Asociación y concordancia entre citología e histopatología

Citología	Histopatología			
	Cervicitis	LIE	Cáncer	Total
ASC-US	82	41	18	141
ASC-H	15	16	6	37
AGC	23	13	19	55
Total	120	70	43	233

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H). LIE: lesión intraepitelial

Tabla 11.6 Distribución de los hallazgos colposcópicos según atipia celular cervicouterina

Colposcopía	ASCUS n=141		ASC-H n=37		AGC n=55	
	f	%	f	%	f	%
Normal	67	(47.51)	16	(43.24)	26	(47.27)
Grado 1	55	(39)	13	(35.13)	18	(32.73)
Grado 2	19	(13.47)	8	(21.62)	11	(20)

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H).

Tabla 11.7 Distribución de los diagnósticos histopatológicos según atipia celular cervicouterina

Histopatología	ASCUS n=141		ASC-H n=37		AGC n=55	
	f	%	f	%	f	%
Normal	82	(58.16)	15	(40.54)	23	(41.82)
LIEBG	15	(10.64)	3	(8.11)	0	(0)
LIEAG	26	(18.44)	13	(35.13)	13	(23.64)
Cáncer	18	(12.76)	6	(16.22)	19	(34.54)

Por sus siglas en inglés: atipias de células glandulares (ACG) , atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS), atipia de células escamosas que no descarta lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H). LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado, LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado

Tabla 11.8 Significancia estadística de la prueba de independencia de Chi cuadrado entre los métodos diagnósticos utilizados en las pacientes a estudio

Asociación	X_i^2	Valor de p	Decisión	Significante
Citología-colposcopía	2.372	0.6676	Se acepta H_0	No significativa
Colposcopía-histopatología	66.147	0.0000	Se rechaza H_0	Significativa
Citología-histopatología	16.307	0.0026	Se rechaza H_0	significativa

X_i^2 crítico (4; 0.95) = 9.448; α: 0.05

Tabla 11.9 Grado de concordancia entre los diagnósticos citológicos, colposcópicos e histopatológicos en pacientes con atipias celulares en frote cervicouterino

	Valor del coeficiente Kappa ponderado (k_w)‡	Intervalo de confianza (95%)	Error estándar	Grado de concordancia
Citología-colposcopía	0.0468	0.0185 - 0.0751	0.0144	insignificante
Colposcopía-histopatología	0.4298	0.3147 - 0.5449	0.0587	moderado
Citología-histopatología	0.209	0.1097 - 0.3083	0.0507	insignificante

‡: cálculo con pesos bicuadrados

Grado de asociación según el valor del coeficiente Kappa (V) establecidos por Landis y Koch: <0.00: sin acuerdo, 0-0.2: insignificante, 0.21-0.4: mediano, 0.41-0.6: moderado, 0.61-0.8: sustancial, 0.81-1: muy bueno.

Tabla 11.10 Distribución de los hallazgos histopatológicos y colposcópicos según el tipo de atipia celular cervicouterina

Citología	Histopatología	Colposcopía			N=233
		Normal	Grado 1	Grado 2	Total
ASCUS					**141**
	Normal	**55**	**25**	**2**	**82**
	Cervicitis y/o endocervicitis	33	15	2	50
	Cérvix sin anormalidades	10	1	-	11
	Cérvix atrófico	7	2	-	9
	Metaplasia escamosa	2	2	-	4
	Pólipo endocervical	2	-	-	2
	Hiperplasia micro quística	-	2	-	2
	Amebiasis cervical	-	1	-	1
	Cambios crónicos por radiación	-	1	-	1
	Colpitis	1	-	-	1
	Cervicitis crónica + metaplasia	-	1	-	1
	LIEBG	**-**	**12**	**3**	**15**
	NIC I	-	12	-	12
	LIEBG	-	-	3	3
	LIEAG	**7**	**12**	**7**	**26**
	Carcinoma in situ	1	5	3	9
	LIEAG	4	5	-	9
	NIC II	2	-	1	3
	NIC III	-	2	3	5
	Cáncer	**5**	**6**	**7**	**18**
	Carcinoma endocervical	2	-	1	3
	Carcinoma epidermoide	2	4	5	11
	Adenocarcinoma	-	1	-	1
	Carcinoma adenoescamoso	-	1	1	2
	Carcinoma neuroendocrino	1	-	-	1
ASC-H					**37**
	Normal	**12**	**3**	**-**	**15**
	Cervicitis y/o endocervicitis	6	3	-	9
	Cérvix sin anormalidades	3	-	-	3
	Pólipo endocervical	1	-	-	1
	Cérvix atrófico	2	-	-	2
	LIEBG	**1**	**2**	**-**	**3**
	NIC I	-	1	-	1
	LIEBG	1	1	-	2
	LIEAG	**1**	**6**	**6**	**13**
	Carcinoma in situ	-	3	3	6
	NIC III	1	1	3	5
	LEIAG	-	2	-	2
	Cáncer	**2**	**2**	**2**	**6**
	Carcinoma epidermoide	-	1	2	3
	Carcinoma adenoescamoso	-	1	-	1
	Carcinoma endocervical	2	-	-	2
AGC					**55**
	Normal	**18**	**1**	**4**	**23**
	Cervicitis y/o endocervicitis	8	-	3	11
	Cérvix sin anormalidades	5	1	-	6
	Atrofia	1	-	-	1
	Metaplasia escamosa	2	-	-	2
	Hiperplasia micro quística	2	-	1	3
	LIEBG	**-**	**-**	**-**	**-**
	LIEAG	**2**	**9**	**2**	**13**
	NIC II	-	-	1	1
	LIEAG	1	4	-	5
	Carcinoma in situ	1	5	1	7
	Cáncer	**6**	**8**	**5**	**19**
	Carcinoma epidermoide	1	4	5	10
	Carcinoma endocervical	4	2	-	6
	Adenocarcinoma mucinoso	1	2	-	3