



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**CORRELACION CITO-HISTOLOGICA EN PACIENTES CON CITOLOGIAS DE
CUELLO UTERINO ANORMALES PREVIAS A LA BIOPSIA.**

www.bdigital.ula.ve

Autor:

Maria Eddyth Araque Torres

CI: V-23.442.800

Tutora:

Prof. Dra. Morelva Toro de Méndez.

Mérida, Marzo de 2021.



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**CORRELACION CITO-HISTOLOGICA EN PACIENTES CON CITOLOGIAS DE
CUELLO UTERINO ANORMALES PREVIAS A LA BIOPSIA.**

(Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al título de Licenciada en
Bioanálisis).

www.bdigital.ula.ve

Autor:

Maria Eddyth Araque Torres

CI: V-23.442.800

Tutora:

Prof. Dra. Morelva Toro de Méndez.

Mérida, Marzo de 2021.

DEDICATORIA.

A Dios por guiar mi camino y permitirme estar aquí.

A mis padres, a ellos les debo lo que soy y donde estoy.

A mis hermanas, Maria José y Marianela a ustedes quiero dejar mi ejemplo de
lucha y constancia.

A mi familia, en especial a mis tías y primas por siempre estar pendiente de mí y
mostrar su afecto.

A Mauricio D' Jesús por brindarme su apoyo incondicional en todo momento.

Maria Eddyth Araque Torres

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, Zobeyda y Orlando por darme la oportunidad de estudiar, brindarme el apoyo económico, por forjar en mí la actitud para salir adelante ante cualquier adversidad y por su amor absoluto, gracias mamá por cada enseñanza que hizo parte de mi formación académica.

A la Universidad de los Andes, aunque el camino fue largo estuvo lleno de grandes experiencias y lecciones de vida que formaron parte de mi crecimiento personal y académico, gracias por inculcar en cada estudiante ese carácter de lucha e invaluable conocimiento.

A mis amigos y compañeros de esta etapa universitaria, Francheska, Maria Eugenia (Maru), Kevin, José (Chino), Marlin y Marbelis (las morochas), Claret, Maria Inmaculada (Macu), y Paola, gracias por todos los momentos, por la ayuda que me prestaron en los instantes de incertidumbre y por haber formado parte de este maravilloso e inigualable ciclo.

A mis amigos de infancia, Maria Esther, Andrea, Laura, Esther, gracias por la amistad sincera y desinteresada, por estar siempre pendiente y demostrar que no hay distancia que valga cuando la amistad es verdadera.

A mi tutora, Morelva Toro de Méndez, por su disposición, dedicación y tiempo para la elaboración de mi Tesis de Grado.

Al profesor Yorman Paredes, por su colaboración.

Al personal de la Clínica de Prevención del Cáncer de Mérida y al Laboratorio de la Cátedra de Citología de la Escuela de Bioanálisis de la U.L.A.

Y en especial a todas aquellas personas que no creyeron en mí, gracias a ustedes estoy aquí.

Maria Eddyth Araque Torres

TABLA DE CONTENIDO.

	Pág.
VEREDICTO	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.	v
TABLA DE CONTENIDO.	vi
ÍNDICE DE TABLAS / GRÁFICOS.....	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCIÓN.	1
MARCO TEÓRICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	5
JUSTIFICACIÓN.	6
HIPÓTESIS.....	6
OBJETIVOS.....	7
Objetivo General.	7
Objetivos específicos.	7
MATERIALES Y MÉTODOS.	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.	22
CONCLUSIONES.....	30
RECOMENDACIONES.	31
BIBLIOGRAFÍA.	32

ÍNDICE DE TABLAS / GRÁFICOS

Tabla N° I. Distribución por grupos de edad de los casos con citologías de cuello uterino anormales previas a la biopsia incluidos en este estudio.	Pág. 18
Tabla N° II. Distribución de las citologías de cuello uterino anormales previas a la biopsia, por grupos de edad, de acuerdo a la interpretación citológica.	20
Tabla N° III. Distribución de los casos incluidos en este estudio, por grupos de edad, de acuerdo al tipo de lesión pre-maligna y maligna de los resultados histopatológicos o biopsia.	22
Tabla N° IV. Correlación cito-histológica de los casos incluidos en este estudio.	23
Tabla N° V. Porcentaje de los verdaderos positivos y falsos positivos de los casos incluidos en este estudio.	25
Tabla N° VI. Genotipos de <i>HPV</i> detectados por biología molecular en algunos (19) de los casos de este estudio.	26
Gráfico N° 1. Distribución de los casos de citologías de cuello uterino anormales incluidas en este estudio previas a la biopsia.	19
Gráfico N° 2. Representación de los resultados histopatológicos de los casos de citologías de cuello uterino anormales incluidos en este estudio	21
Gráfico N° 3. Representación gráfica de la correlación cito-histológica entre los casos de este estudio.	24



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS
LÍNEA DE INVESTIGACION:
Citología



**CORRELACION CITO-HISTOLOGICA EN PACIENTES CON CITOLOGIAS DE
CUELLO UTERINO ANORMALES PREVIAS A LA BIOPSIA.**

Autora: Araque T. Maria Eddyth

Tutora: Prof. Dra. Morelva Toro de Méndez.

RESUMEN

La citología es el método utilizado a nivel mundial para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. La lesión intraepitelial escamosa o neoplasia intraepitelial cervical es la lesión premaligna de esta neoplasia invasiva y la infección persistente por *HPV* oncogénico es considerado el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical. La correlación cito-histológica es una estrategia de control de calidad utilizada para conocer la eficacia de la citología en la detección del cáncer de cuello uterino y sus lesiones premalignas. El objetivo de esta investigación fue establecer la correlación cito-histológica entre citologías de cuello uterino anormales previas y la biopsia posterior inmediata. Se seleccionaron casos de citologías de cuello uterino anormales en el Laboratorio Docente, Asistencial y de Investigación de la Cátedra de Citología, Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de los Andes, desde enero 2012 a diciembre 2016. Posteriormente, se revisaron las historias clínicas para obtener el resultado histopatológico, en la Clínica de Prevención del Cáncer de la Sociedad Anticancerosa capítulo Mérida. Se realizó la comparación de los resultados citológicos e histopatológicos de los casos seleccionados, obteniéndose una correlación cito-histológica igual a 80,50%, con 19,50% de resultados citológicos falsos positivos. La edad promedio fue de 42 años $\pm$ 17 años, con un rango de 15 a 76 años. La prevalencia de infección por *HPV* fue de 52,10%. Hubo buena correlación entre las citologías previas anormales y la biopsia posterior inmediata. Se recomienda desarrollar investigaciones futuras, para aclarar las dudas surgidas a partir de esta investigación.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, *HPV*, citología, biopsia, correlación cito-histológica

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de mortalidad por cáncer en la mujer a nivel mundial (Ferlay y cols 2015). La pesquisa, organizada y dirigida a la población de riesgo, de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, conocidas como Lesión Intraepitelial Escamosa (*SIL*, siglas en inglés) según el sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino (Nayar y Wilbur 2015) o con el término histopatológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (*CIN*, siglas en inglés) (Wright y cols 2019), ha contribuido con la reducción de la incidencia y mortalidad a causa de esta neoplasia, especialmente en países desarrollados. La citología ginecológica o frotis Papanicolaou (Pap) se ha utilizado, en los últimos 60 años, como una poderosa herramienta en el diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino, como lo reflejan los resultados obtenidos en países europeos y USA. (Ferlay y cols 2015).

www.bdigital.ula.ve

En el laboratorio de citología, la evaluación del ámbito técnico es de interés, ya que incluye el procesamiento de las muestras celulares, los criterios citomorfológicos y cuál es el grado de concordancia con la prueba de diagnóstico definitivo, el estudio histopatológico o biopsia, especialmente en los casos con anormalidades en células epiteliales. Por tanto, es necesario monitorear la calidad de la interpretación citológica, a fin de llevar a cabo medidas correctivas, que garanticen la calidad del estudio durante la evaluación clínica de la paciente. Convencionalmente, la medición de la precisión del análisis citológico se realiza mediante su comparación con el estudio histopatológico, que es la prueba confirmatoria. Las deficiencias de la citología conllevan a resultados falsos negativos o falsos positivos y por ende, a la determinación de la precisión diagnóstica, que es expresada en términos de sensibilidad y especificidad, a manera de probabilidad, determinándose si el procedimiento citológico ha identificado correctamente el estado de salud o de enfermedad a nivel del cuello uterino (Alonso de Ruiz y cols 2000).

Esta prueba cito-morfológica posee una sensibilidad y especificidad difícil de determinar (Cibas y Ducatman 2009). Aunque está determinado que conserva buen porcentaje de especificidad, definido como la proporción de pacientes sanas con un resultado histopatológico negativo para lesión intraepitelial o malignidad, ubicado cerca del 90%, el porcentaje de sensibilidad, definida como la proporción de mujeres con *CIN* y/o cáncer invasor con un resultado de biopsia anormal, abarca un amplio rango, que oscila entre 62 y 98%, según especifican Sankaranarayanan y cols (2004). Esto último conlleva a una reducción de la eficacia de la prueba citológica para detectar correctamente a las pacientes que padecen dicha enfermedad. El control de calidad de calidad en el laboratorio de citología es, entonces, uno de los pilares fundamentales para garantizar la eficaz prestación del servicio citológico, en el diagnóstico y prevención de la neoplasia cervical.

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEÓRICO.

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de mortalidad por cáncer en la mujer a nivel mundial (Ferlay y cols 2015). En Venezuela, la mortalidad por cáncer de cuello uterino está precedida por el cáncer de mama, el cual ocupa el primer lugar (Capote Negrín 2013, 2015), considerándose un problema de salud pública.

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad que surge a partir de las células epiteliales básicamente ubicadas en la zona de transformación, siendo el principal factor de riesgo necesario, la infección por ciertos virus del papiloma humano (HPV) oncogénicos (Meisels y Morín 2007, Doorbar y cols 2016). Por lo general, no se presentan signos o síntomas durante el desarrollo del cáncer de cuello uterino, pero puede detectarse a tiempo mediante exámenes regulares, durante los programas de pesquisa de cáncer cervical, bien organizados y dirigidos a la población de riesgo, principalmente, ubicada entre los 35 y 65 años de edad (Robbins y Cotran 2006). La citología es la prueba utilizada a nivel mundial para este fin y la biopsia ó estudio histopatológico es considerada la prueba estándar o confirmatoria, para un diagnóstico definitivo y tratamiento oportuno (Massad y cols 2013). Si bien el cáncer de cuello uterino puede aparecer a cualquier edad, la mayor parte de los casos se presentan en la quinta y sexta década de la vida, mientras que las lesiones precursoras bien sea la lesión intraepitelial de bajo grado (*LSIL*) y la lesión intraepitelial de alto grado (*HSIL*) aparecen, predominantemente, alrededor de los 35 años, lo que evidencia un prolongado periodo de desarrollo en la mayoría de los casos. Las relaciones sexuales precoces, la promiscuidad, la inmunodeficiencia y el tabaquismo son factores que aumentan el riesgo de cáncer cervical (Lacruz y Fariña 2006).

Para mejorar la sensibilidad de la citología en la detección de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino se han planteado estrategias como optimizar la preparación de la muestra mediante la citología en base líquida y

mejorar o incorporar métodos diagnósticos morfológicos, colposcópicos, moleculares e inmunocitoquímicos, en conjunto con la citología durante el proceso de pesquisa, como la genotipificación del *HPV*, inspección visual, colposcopia, sobreexpresión de la proteína p16INK4a y la biopsia (Lacruz y cols 2006).

Los programas de pesquisa en oncología tienen como objetivo identificar lesiones precancerosas, en estadios iniciales, con la premisa de que su detección temprana podría reducir el tiempo para el tratamiento y mejoraría la supervivencia del paciente. En el caso del cáncer de cuello uterino, esta neoplasia está precedida por las lesiones precursoras conocidas como lesiones intraepiteliales escamosas o Neoplasia Intraepitelial Cervical (Wright y cols 2019), por lo que su detección evitaría la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad. La mayoría de los programas de pesquisa de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino involucran sólo la realización de la citología. En algunos países se está incorporando la determinación molecular del genotipo de *HPV*, estudio costoso en este medio (Cortiñaz y cols 2008). Con todo ello, se busca mejorar el porcentaje de sensibilidad de la citología y por ende una mayor eficacia de dicha prueba, en la lucha contra la neoplasia cervical.

El Control de Calidad (CC) en el laboratorio clínico es un sistema diseñado para incrementar la probabilidad de que cada resultado informado sea válido y pueda ser utilizado con confianza por el clínico, para tomar una decisión diagnóstica y terapéutica. En la práctica, muchos procedimientos de CC operan introduciendo controles (materiales de muestras bien caracterizadas por ensayos previos) al proceso de ensayo del laboratorio y comparando los resultados de la prueba con el rango de valores esperado derivado del ensayo previo. El control de calidad también es un componente esencial en los programas de pesquisa de cáncer y en citología ginecológica tiene particular interés, pues es una medida de garantía de calidad que permite minimizar los resultados falsos negativos y falsos positivos (Cooper, G. 1997).

La correlación cito-histológica consiste en una revisión concomitante (al mismo tiempo) de los resultados citológicos e histológicos que se obtuvieron en un breve lapso de tiempo y del mismo sitio del paciente. Su principal objetivo es confirmar la existencia de lesión mediante el estudio histopatológico, sugerida en la citología al detectar anormalidades celulares, durante la pesquisa de rutina, incluyendo las atipias, tanto en células escamosas como glandulares, y vigilar la proporción de resultados falsos negativos y positivos, para corregirlos y minimizarlos, dando lugar a la emisión de resultados citológicos altamente confiables (Di Sai 1999).

La correlación cito-histológica se mide mediante análisis estadístico, donde se emplean porcentajes, frecuencias simples, promedios, desviación estándar, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Dependiendo de los resultados analíticos, se precisará si la correlación cito-histológica es lo esperado o no (Arauz, 2011).

www.bdigital.ula.ve

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública en Venezuela. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de esta enfermedad contribuiría en la disminución de las tasas de morbi-mortalidad por esta neoplasia. Entre los factores que afectan la correcta detección del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras se encuentra la precisión con la que se identifican las pacientes enfermas a través del estudio citológico, para lo cual, se requiere de la aplicación y desarrollo de medidas de CC, con la finalidad de detectar los fallos que conllevan a la no identificación de dichas pacientes, retrasando su diagnóstico definitivo y tratamiento. Como una forma de control de calidad, es necesario conocer el porcentaje de concordancia entre los resultados citológicos anormales del cuello uterino y la biopsia posterior. A partir de lo cual ha surgido la

interrogante: ¿Cómo sería el grado de correlación cito-histológica en pacientes con citologías de cuello uterino anormales previas a la biopsia?.

JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia frecuente en Venezuela. Anualmente, en el mundo se diagnostica medio millón de casos y mueren 274.000 mujeres por esta causa. En Venezuela la incidencia de este cáncer es de aproximadamente 4.000 casos al año y diariamente mueren 4 mujeres por esta enfermedad. El cáncer cervicouterino puede prevenirse, fundamentalmente, mediante la detección citológica de sus lesiones precursoras y su comprobación histopatológica, para aplicación de tratamiento oportuno, evitando así su evolución a cáncer invasor.

www.bdigital.ula.ve

HIPÓTESIS.

La correlación cito-histológica entre los casos de citología anormal previa y la biopsia posterior inmediata, muestra una buena concordancia, permitiendo detectar errores de la interpretación citológica, para corregir y mejorar su eficacia en la detección precoz del cáncer de cuello uterino y sus precursores.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Establecer la correlación cito-histológica entre citologías de cuello uterino anormales previas y la biopsia posterior inmediata, de casos seleccionados en el laboratorio Docente, Asistencial y de Investigación de la Cátedra de Citología, Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de los Andes y la Sociedad Anticancerosa, durante el período comprendido entre enero 2012 hasta diciembre 2016.

Objetivos específicos.

1. Determinar la edad más frecuente en que se detectaron resultados de citologías de cuello uterino anormales y de biopsias positivas para lesiones pre-malignas y malignas.
2. Establecer el porcentaje de concordancia entre los resultados de citologías anormales y las biopsias posteriores inmediatas.
3. Precisar el porcentaje de resultados citológicos de cuello uterino verdaderos positivos y falsos positivos.
4. Identificar las posibles causas de resultados citológicos falsos positivos, considerando los resultados histopatológicos.
5. Conocer los genotipos de Virus de Papiloma Humano (HPV) detectados por biología molecular.

MATERIALES Y MÉTODOS.

En el Laboratorio Docente, Asistencial y de Investigación de la Cátedra de Citología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, se seleccionaron, de manera retrospectiva, los informes citológicos de cuello uterino con anormalidades en células epiteliales del cuello uterino, obtenidos en el período comprendido entre enero 2012 y diciembre 2016. Luego, en la Clínica de Prevención del Cáncer, de la Sociedad Anticancerosa, Capitulo Mérida, se procedió a revisar las historias clínicas respectivas de las pacientes con citologías de cuello uterino anormales, para obtener el resultado de la biopsia posterior inmediata, tomada entre 6 y 12 meses después del informe citológico anormal.

Al terminar el periodo de recolección de la información, los datos fueron tabulados en el programa Excel, versión 2010. El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva usando el paquete estadístico SPSS, versión 15.0. Se calcularon parámetros cuantitativos continuos, determinándose frecuencias absolutas, porcentajes y media estadística. Se aplicaron las pruebas estadísticas *T de student* y *Chi cuadrado*, para observar la asociación entre las variables interpretación citológica y resultado histopatológico, así como entre los grupos de edad para ambos resultados. Un valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los hallazgos se representaron en tablas y gráficos de sectores y barras simples, con los indicadores de frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS.

En el Laboratorio Docente, Asistencial y de Investigación de la Cátedra de Citología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, se seleccionaron para este estudio 336 citologías de cuello uterino anormales, analizadas en el período de tiempo comprendido entre enero 2012 y diciembre 2016. Se excluyeron 265 casos debido a que no disponían del estudio histopatológico en su historia clínica o por no ubicar su historia clínica en los archivos de la Clínica de Prevención del Cáncer de la Sociedad Anticancerosa, Capítulo Mérida – Venezuela. Finalmente, el número de casos incluidos en este estudio fue de $n=71$.

4/71 casos no indicaron la edad en la historia clínica. La edad promedio fue de 42 años $\pm$ 17 años, con un rango de 15 a 76 años. Cuando se agruparon los casos por edad, el mayor número de éstos correspondía al grupo de 47 a 57 años (28,90%), seguido del grupo de edad menores de 24 años (22,40%) y luego el de mayores de 58 años (19,40%). El 29,80% de los casos se encontraban entre los 25 y 46 años de edad (**Tabla N° I**).

En el **Gráfico N° 1** se representa la frecuencia de las interpretaciones citológicas de cuello uterino anormales: las células escamosas atípicas (ASC-US y ASC-H) englobaron el 40,80% (29 casos) siendo la interpretación citológica más frecuente. 26 casos (36,60%) correspondieron a LSIL que incluyó 20 casos (28,10%) de infección por HPV y 6 casos (8,50%) de CIN1. 14 casos (19,70%) correspondieron a HSIL. Fueron detectados 2 casos de cáncer de cuello uterino: 1 caso (1,40%) de carcinoma epidermoide y 1 caso (1,40%) de adenocarcinoma endocervical.

En la **Tabla N° II** se muestra la distribución de las citologías de cuello uterino anormales previas a la biopsia, por grupos de edad, de acuerdo a cada interpretación citológica. Para las células escamosas atípicas (ASC-US Y ASC-H) el mayor número de casos fue de 24,00% y se ubicó en casos mayores de 47 años. El mayor número de casos de LSIL estaba en el grupo de edad de 14 a 24

años (13,40%). El 9,00% perteneció a *HSIL* y se encontró en el grupo de edad de 47 a 57 años. Hubo un solo caso de carcinoma epidermoide y estuvo entre los 36 y 46 años (39 años), representando 1,50% y un caso de adenocarcinoma endocervical (1,50%) ubicado por encima de los 58 años (62 años). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre la distribución por edad e interpretaciones citológicas ($p=0,160$).

La proporción de los resultados del estudio histopatológico o biopsia se representa en el **Gráfico N° 2**. Destaca que el mayor porcentaje corresponde a 37 casos de infección por *HPV* (52,10%). El 19,70% (14 casos) de citologías anormales resultaron negativas para lesión por biopsia. Las lesiones premalignas de mayor prevalencia por biopsia fueron *CIN1/HPV* y *CIN3/HPV*, en igual proporción 6 casos (8,50%). 4 casos (5,60%) fueron de *CIN2*. Luego 1 caso (1,40%) de *CIN3/CIS*. La biopsia determinó 2 casos (2,80%) de carcinoma epidermoide y 1 caso (1,40%) de adenocarcinoma endocervical.

En la **Tabla N° III** se muestra la distribución por grupos de edad de los resultados histopatológicos, 12 casos (17,90%) con biopsia negativa: uno estuvo ubicado en el grupo de 14 a 24 años (1,50%), 3 casos estuvieron entre 25 y 46 años (4,50%) y 8 casos fueron mayores de 47 años (12,00%). El 19,40% (13 casos) de los casos por infección por *HPV* se encontraban por debajo de los 24 años, seguido del grupo de edad 47 a 57 años (13,40%) continuado por el grupo de 25 a 35 años (9,00%). 3 casos (4,50%) de *CIN1/HPV* estuvieron en el grupo de edad de 47 a 57 años. 2 casos (3,00%) de *CIN2* se encontraron en el grupo de edad de mayores de 58 años. Los casos de *CIN3* se dividieron en: 2 casos (3,00%) de *CIN3/HPV* en el grupo de edad de 47 a 57 años y de *CIN3/CIS* hubo un solo caso en total y estuvo en el grupo de 36 a 46 años. En cuanto a los 2 casos de carcinoma epidermoide (2,80%) estaban por encima de los 58 años, al igual que el único caso de adenocarcinoma endocervical (62 años). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre la distribución por edad y resultados histopatológicos o biopsia ($p=0,149$).

En la **Tabla N° IV** se presenta la correlación cito-histológica de este estudio. La mayor correlación se observó en los casos de infección por *HPV*, incluida en el término citológico *LSIL* y correspondió a 20/71 casos (28,20%), seguido de 12/71 casos (16,90%) de *ASC-US* y 5/71 casos (7,00%) de *ASC-H*. 3/71 casos (4,20%) de *LSIL* se correlacionaron con *CIN1/HPV* y 1/71 caso (1,40%) con *CIN3/HPV*. 3/71 casos (4,20%) de *HSIL* resultaron con *CIN2*, 4/71 casos (5,60%) correspondieron a *CIN3/HPV* y 2/71 (2,80%) se correlacionaron con carcinoma epidermoide. Los 14 casos de citologías de cuello uterino anormales que tuvieron un resultado de biopsia negativo fueron los siguientes: 1/71 caso (1,40%) de *ASC-US*, 6/71 casos (8,50%) de *ASC-H*, 2/71 casos (2,80%) de *LSIL* y 5/71 casos (7,00%) de *HSIL*. Finalmente también hubo correlación de 1/71 caso (1,40%) de *CIS* que fue positivo para *CIN3/CIS* y 1/71 caso (1,40%) de *AIS* que fue positivo para adenocarcinoma endocervical. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la distribución por citología y biopsia ($p < 0,00$).

En el **Gráfico N° 3** se muestra el porcentaje general de la correlación cito-histológica de este estudio, el cual refleja que hubo buena correlación, representada por 80,50%, correspondiente a 57/71 de los casos de este estudio. En 19,50% (14 casos) no hubo correlación cito-histológica.

En la **Tabla N° V** se exponen los casos de este estudio verdaderos positivos (con enfermedad) que corresponden a 57 casos (80,50%) y de falsos positivos 14 casos (19,50%).

De los 71 casos incluidos en este estudio, sólo 19 casos tenían determinación de genotipificación de *HPV* mediante metodología molecular. El *HPV16* fue el más frecuente, con 7 casos (36,8%) y el resultado de citología para estos casos fue: 1/19 caso de *ASC-H* y 6/19 casos de *HSIL*, no obstante, el resultado histopatológico fue: 2/19 casos negativos, 2/19 casos de *CIN2* y 3/19 casos de *CIN3/HPV*. Seguido del *HPVX* (genotipo no determinado) con una frecuencia del 26,3% donde el resultado citológico fue: 1/19 caso de *ASC-H*, 3/19 casos de *LSIL* y 1/19 caso de *HSIL* y los resultados histopatológicos fueron los siguientes: 4/19 casos de infección por *HPV* y 1/19 caso de *CIN2*. Luego, el

HPV18 (15,8%) en el cual los diagnósticos citológicos fueron 1/19 caso de *LSIL*, 1/19 caso de *HSIL* y 1/19 caso de *CIS*, el diagnóstico histopatológico para estos casos fue: 1/19 caso de infección por *HPV*, 1/19 caso de *CIN3/HPV* y 1/19 caso de *CIN3/CIS*. Seguido por el *HPV11* (10,5%) con 2/19 casos con los siguientes resultados de citología: 1/19 caso de *ASC-US* y 1/19 caso de *LSIL*, la biopsia de estos casos reportó: 1/19 caso de infección por *HPV* y 1/19 caso *CIN1/HPV*. Siguiendo el *HPV6* con 5,3%, reportando 1/19 caso con un diagnóstico de citología de *ASC-H* y su respectiva biopsia reportó *CIN2*. Finalmente, la frecuencia del *HPV 42* fue de 5,3%, también reportó 1/19 caso con una determinación citológica de *ASC-H* y el resultado de biopsia fue benigno (**Tabla N° VI**).

www.bdigital.ula.ve

Tabla N° I. Distribución por grupos de edad de los casos con citologías de cuello uterino anormales previas a la biopsia incluidos en este estudio.

Edad (años)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
14 – 24	15	22,40
25 – 35	10	14,90
36 – 46	10	14,90
47 – 57	19	28,90
58 y más	13	19,40
Total	67	100,00

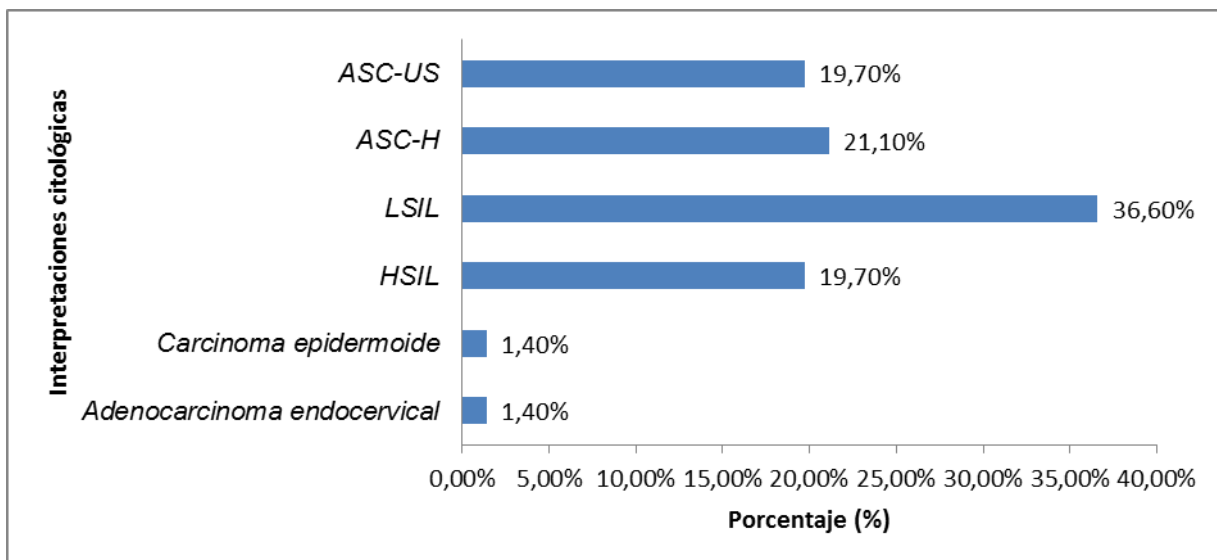


Gráfico N° 1. Distribución de los casos de citologías de cuello uterino anormales incluidas en este estudio, previas a la biopsia.

ASC-US: Células escamosas con atipias indeterminadas. ASC-H: Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Tabla N° II. Distribución de las citologías de cuello uterino anormales previas a la biopsia, por grupos de edad, de acuerdo a la interpretación citológica.

		Edad (Años)										Total	
		14-24		25-35		36-46		47-57		58 y más			
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Interpretación Citología	ASC-US	3	4,50	2	3,00	2	3,00	3	4,50	4	6,00	14	20,90
	ASC-H	3	4,50	2	3,00	1	1,50	5	7,50	4	6,00	15	22,40
	LSIL	9	13,40	5	7,50	4	6,00	5	7,50	0	0,00	23	34,30
	HSIL	0	0,00	1	1,50	2	3,00	6	9,00	4	6,00	13	19,40
	Carcinoma epidermoide	0	0,00	0	0,00	1	1,50	0	0,00	0	0,00	1	1,50
	Adenocarcinoma endocervical	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,50	1	1,50
Total		15	22,40	10	14,90	10	14,90	19	28,40	13	19,40	67	100,00

ASC-US: Células escamosas con atipias indeterminadas. ASC-H: Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

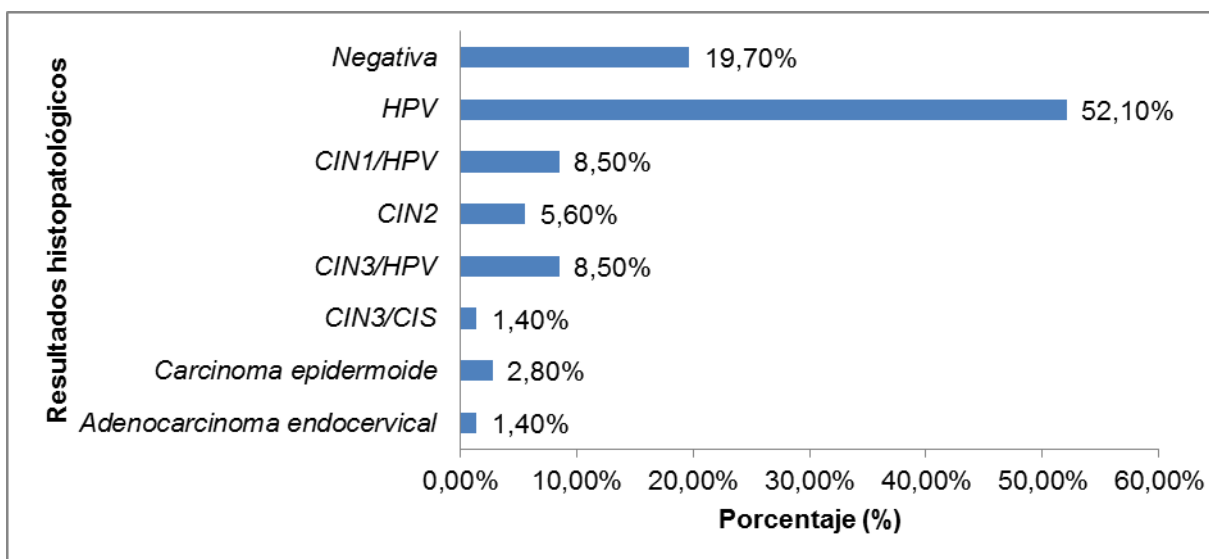


Gráfico N° 2. Representación de los resultados histopatológicos de los casos de citologías de cuello uterino anormales incluidos en este estudio.

HPV: Virus de Papiloma Humano. *CIN1:* Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1. *CIN 2:* Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2. *CIN3:* Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3. *CIS:* Carcinoma *in situ*.

Tabla N° III. Distribución de los casos incluidos en este estudio, por grupos de edad, de acuerdo al tipo de lesión pre-maligna y maligna de los resultados histopatológicos o biopsia.

		Edad (años)										Total	
		14-24		25-35		36-46		47-57		58 y más			
		N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Biopsia	Negativa	1	1,50	2	3,00	1	1,50	4	6,00	4	6,00	12	17,90
	HPV	13	19,4	6	9,00	4	6,00	9	13,40	4	6,00	36	53,70
	CIN1/HPV	0	0,00	1	1,50	2	3,00	3	4,50	0	0,00	6	9,00
	CIN2	0	0,00	0	0,00	1	1,50	1	1,50	2	3,00	4	6,00
	CIN3/HPV	1	1,50	1	1,50	1	1,50	2	3,00	0	0,00	5	7,50
	CIN3/ CIS	0	0,00	0	0,00	1	1,50	0	0,00	0	0,00	1	1,50
	Carcinoma epidermoide	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	3,00	2	3,00
	Adenocarcinoma endocervical	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,50	1	1,50
Total		15	22,40	10	14,90	10	14,90	19	28,40	13	19,40	67	100,00

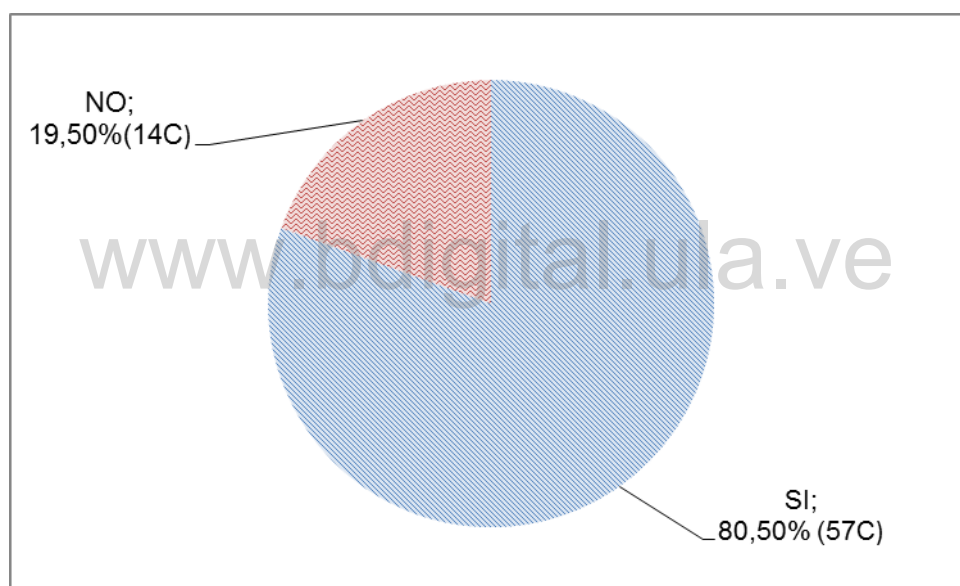
HPV: Virus de Papiloma Humano. CIN1: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1. CIN2: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2. CIN3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3. CIS: Carcinoma *in situ*.

Tabla N° IV. Correlación cito-histológica de los casos incluidos en este estudio ($p < 0,00$).

	Citología											
	ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		CIS		AIS	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Negativo	1	1,40	6	8,50	2	2,80	5	7,00	0	0,00	0	0,00
HPV	12	16,90	5	7,00	20	28,20	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CIN1 / HPV	1	1,40	2	2,80	3	4,20	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CIN2	0	0,00	1	1,40	0	0,00	3	4,20	0	0,00	0	0,00
CIN3/ HPV	0	0,00	1	1,40	1	1,40	4	5,60	0	0,00	0	0,00
CIN3/CIS	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,40	0	0,00
Carcinoma epidermoide	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	2,80	0	0,00	0	0,00
Adenocarcinoma endocervical	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,40
Total	14	19,70	15	21,10	26	36,60	14	19,70	1	1,40	1	1,40

HPV: Virus de Papiloma Humano. CIN1: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado1. CIN2: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado2. CIN3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3. ASC-US: Células escamosas con atipias indeterminadas. ASC-H: Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. CIS: Carcinoma *in situ*. AIS: Adenocarcinoma *in situ*.

Gráfico N° 3. Representación de la correlación cito-histológica entre los casos de este estudio.



C: Casos

Tabla N° V. Porcentaje de los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos de los casos incluidos en este estudio.

		Citología				
		POSITIVA		NEGATIVA		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Total
Biopsia	CON LESIÓN (VP)	57	80,50%	0	0,00%	57
	SIN LESIÓN (FP)	14	19,50%	0	0,00%	14
	Total	71	100,00%	0	0,00%	71

VP: Verdadero positivo FP: Falso positivo

Tabla N° VI. Genotipos de *HPV* detectados por biología molecular en algunos (19) de los casos de este estudio.

Biopsia	Genotipo	Citología		ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		CIS		Total	
		ni	%	ni	%	ni	%	ni	%	ni	%	ni	%	ni	%
Negativo	HPV16	0	0,00	1	33,30	0	0,00	1	33,30	0	0,00	0	0,00	2	66,70
	HPV42	0	0,00	1	33,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	33,30
	Total	0	0,00	2	66,70	0	0,00	1	33,30	0	0,00	0	0,00	3	100,00
HPV	HPV11	1	16,7	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	16,70
	HPV18	0	0,00	0	0,00	1	16,70	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	16,70
	Genotipo no determinado	0	0,00	1	16,70	3	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	66,70
	Total	1	16,7	1	16,70	4	66,70	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	100,00
CIN1 / HPV	HPV11	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
CIN2	HPV6	0	0,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00
	HPV16	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	50,00	0	0,00	2	50,00
	Genotipo no determinado	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	1	25,00
	Total	0	0,00	1	25,00	0	0,00	3	75,00	0	0,00	0	0,00	4	100,00
CIN3 / HPV	HPV16	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	75,00	0	0,00	3	75,00
	HPV18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	1	25,00
	Total	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00	0	0,00	4	100,00
CIN3 / CIS	HPV18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00

HPV: Virus de Papiloma Humano. CIN1: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado1. CIN2: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado2. CIN3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3. ASC-US: Células escamosas con atipias indeterminadas. ASC-H: Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. CIS: Carcinoma *in situ*.

DISCUSIÓN.

La correlación cito-histológica se ordenó originalmente a través de las Enmiendas para la mejora del laboratorio clínico de 1988 (CLIA), como una medida del rendimiento interpretativo de la citología, siendo de igual valor para la biopsia y la evaluación del proceso de calidad del laboratorio. Crothers y cols (2013) afirmaron que la correlación cito-histológica para la patología ginecológica tiene dos propósitos generales como medida de control de calidad, uno es facilitar información crítica y oportuna para el manejo del paciente al confirmar o resolver las discrepancias de la biopsia con la citología y el otro es proporcionar un mecanismo general para monitorear todo el proceso y desempeño del laboratorio, a fin de mejorar la calidad interpretativa general de los métodos de diagnóstico citológico e histopatológico. Por tanto, la correlación cito-histológica no es una evaluación pura del rendimiento de ninguna de las pruebas en cuestión, debido a las variables innatas de ambas.

Esta investigación se llevó a cabo con el objetivo de establecer la correlación cito-histológica entre citología de cuello uterino anormal previa a la biopsia inmediata.

El sistema Bethesda (2015) establece que las atipias en células escamosas del cuello uterino no representan una entidad biológica definida. Son más bien un hallazgo citológico inespecífico, cuyo origen debe ser precisado, para descartar su posible correspondencia con una neoplasia intraepitelial cervical. En esta investigación, el 23,9% de las atipias celulares correspondieron a casos de infección por *HPV* confirmadas por la biopsia.

Clifford y cols (2006) reseñaron que la *LSIL* puede asociarse con cualquiera de los genotipos de *HPV* anogenitales identificados en mujeres de la población general. Un meta-análisis de los tipos de *HPV* identificados en mujeres con *LSIL* citológico o histológico encontró que el *HPV* se detectó en el 80% de los casos en América del Norte y aproximadamente el 70% en otras regiones del mundo. Esto

es confirmado en este estudio, ya que de 26 casos de *LSIL*, 20 casos se correlacionaron con infección por *HPV*. En este sentido, Wright y cols (2019) afirmaron que los cambios citológicos e histológicos inducidos por el *HPV* se consideran los rasgos morfológicos más característicos de *LSIL*.

De 14 casos de *HSIL* informados en las interpretaciones citológicas anormales, 7 de ellos fueron confirmados en la biopsia, correspondiendo a *CIN2* y *CIN3*. De acuerdo con el estudio realizado por Sarduy (2008) cuya totalidad de pacientes con *CIN2* y *CIN3* presentó una lesión colposcópica y se les realizó biopsia dirigida, ratificando el diagnóstico citológico en el 97,3%. San Miguel y cols (2001) confirmaron en su investigación, 75,5% casos de *HSIL*, esta cifra se asemeja con la encontrada en este estudio.

En esta investigación se halló un caso de carcinoma *in situ* diagnosticado en la citología, confirmado por la biopsia como una *CIN3/CIS*, Peixoto y cols (2017) atribuyeron que, en este tipo de casos, los resultados citológicos del carcinoma no confieren un diagnóstico definitivo de lesión invasiva, pero es una fuerte indicación de, al menos, presencia de una lesión precancerosa.

Mody y cols (2006) detallaron que la concordancia de biopsias con citologías actuales o previas, minimiza la probabilidad de subtratamiento o de sobretratamiento de las pacientes. No obstante, debido a su sensibilidad y especificidad al momento de detectar falsos positivos y falsos negativos la correlación cito-histológica es un excelente método de control de calidad. A pesar de que en este estudio no se determinó la sensibilidad y especificidad de la citología, se podría inferir que existe una buena correlación cito-histológica (80,50%).

Cordero (2014) reseñó que cuando se hace referencia a la edad, el proceso de carcinogénesis para el cáncer de cuello uterino se desarrolla entre los 25 y 59 años, por lo que se considera un periodo de riesgo para la mujer joven. Esto

coincide con lo encontrado en esta investigación, donde el grupo de edad más frecuente con interpretaciones citológicas anormales estuvo entre los 47 a 57 años de edad, seguido de las menores de 24 años y luego las mayores de 58 años.

Los resultados citológicos anormales de mayor prevalencia fueron las atipias en células escamosas (*ASC-US* y *ASC-H*) abarcando el 40,8%, continuado por las *LSIL* y luego las *HSIL*, esto concuerda con cifras similares a las obtenidas por Franco y cols (2017) considerando que los casos de *ASC-US* representaron 69.4% seguidos por *LSIL* con 20.9%, *ASC-H* con 6.7%, *HSIL* con 2.8% y carcinoma epidermoide con 0.2%. Al igual que en este estudio, esos autores confirmaron un caso de cáncer de cérvix.

La prevalencia de las atipias en células escamosas (*ASC-US* y *ASC-H*) predomina en los casos con edades mayores a los 47 años, lo cual no se asemeja con lo hallado por González y cols (2010), quienes encontraron que las atipias en células escamosas fueron la anormalidad citológica más frecuente en todos los grupos de edad.

Cardona y cols (2014) encontraron que la prevalencia de *LSIL* fue mayor en los grupos menores de 30 años, mientras que en las mayores de 50 años prevalecieron las *HSIL*. Estos resultados coinciden con lo que hallado en este estudio, donde las *LSIL* fueron más frecuentes en las menores de 24 años y las *HSIL* predominaron entre los 47 y 57 años. Gonzalez y cols (2010) encontraron 1 solo caso de cáncer y estuvo entre los 50 a 59 años, todo lo contrario, con el caso de carcinoma epidermoide (39 años) informado por citología en este estudio, lo cual hace suponer que es posible encontrar cáncer invasor en mujeres jóvenes de esta localidad y por ende es necesario tener presente esta posibilidad, especialmente cuando existen resultados citológicos anormales *boderlein*.

El único caso de adenocarcinoma endocervical del presente estudio tenía 62 años, confirmando lo expuesto por Altuve y cols (2014) quienes determinaron

que la edad más frecuente en la que se presenta este tipo de neoplasia cervical es por encima de los 50 años.

En esta investigación se encontró que la mayor proporción de los resultados histopatológicos correspondían con infección por *HPV*, teniendo mayor frecuencia en el grupo de menores de 24 años, seguido del grupo de 47 a 57 años y luego el grupo de 25 a 35 años. Estos resultados coinciden con los de Annunziata y cols (2018) quienes hallaron una mayor prevalencia de *HPV* (71,3%) entre mujeres jóvenes (28 y 50 años).

En el presente estudio, el mayor porcentaje de *CIN* se presentó después de los 36 años de edad. Las *CIN1/HPV* fue el hallazgo más frecuente, con una mínima diferencia no significativa en los grupos de edad. En cuanto a *CIN2* y *CIN3* la diferencia en los grupos de edad también fue mínima. Todos los resultados se asemejan con lo descrito por Gonzalez y cols (2010) quienes hallaron que el *HPV/CIN1* era el patrón histopatológico más frecuente, sin diferencias en los grupos de edad, igual que para los *CIN2* y *CIN3*.

Capote (2013) certificó que en Venezuela ha habido una disminución moderada en la tasa de incidencia del cáncer de cuello uterino, lo cual se refleja por igual, en todos los grupos de edad. Por lo que es cuestionable la afirmación frecuente por parte de especialistas del área clínica, quienes refieren un aumento de los casos de carcinoma epidermoide en mujeres jóvenes. En el presente estudio se confirma que el cáncer de cuello uterino se presenta con mayor frecuencia por encima de los 50 años.

La cifra de resultados citológicos falsos positivos en este estudio fue de 19,50%, Sankaranarayanan y cols (2004) observaron en su investigación que las posibles razones que puedan dar un resultado falso positivo son las siguientes: términos de demografía de la población de estudio, técnicas de muestreo, preparación de las láminas portaobjetos, variaciones en el juicio clínico (que

influye en la calidad del resultado histopatológico) e interpretación de los hallazgos citológicos. Por lo que si consideramos todas estas posibles causas en la presente investigación podríamos inferir que la tasa de falsos positivos obtenida es aceptable. Sin embargo, otros autores como Yuenyao y cols (2007), informaron una tasa de falsos positivos de 21,8% muy similar a la obtenida en el presente estudio pero estos autores no señalaron los motivos que explicaran la tasa de falsos positivos conseguida en su investigación.

En esta investigación, hubo 7 casos con hallazgos citológicos de atipias en células escamosas (*ASC-US* y *ASC-H*) con resultado histopatológico negativo. Según las investigaciones realizadas por el equipo de *ALTS* (2003) y Gilani y cols (2014), dependiendo del tipo de atipias morfológicas en las células del cuello uterino informadas, sean atipias indeterminadas o atipias que no excluyen una *HSIL*, el seguimiento clínico varía, ya que, por ejemplo, un hallazgo citológico de *ASC-H* parece conferir un riesgo sustancialmente más alto para *CIN 2* y *CIN 3*, que las *ASC-US*. Por otro lado, Toro y cols (2017) resumen que el desconocimiento de los antecedentes claves de la paciente podría conllevar a una subvaloración o sobrevaloración de los hallazgos citológicos, por lo que, conocer datos como: la edad, impresión clínica y antecedentes, especialmente citologías previas anormales, genotipos de *HPV* oncogénico, inflamación severa a repetición, sangrado vaginal anormal, inmunodeficiencia y otros, resaltando que ello permitiría la orientación hacia la posible causa de dichas alteraciones celulares, aumentando así la sensibilidad, confiabilidad y mejoramiento del aporte de la evaluación citológica, además de la selección de aquellos casos que requieren de una evaluación clínica minuciosa. Los 6 casos de *ASC-H* de este estudio que resultaron con biopsia negativa son los mismos casos que formaron parte del estudio de Peña y cols (2019) tomados en un mismo periodo de investigación. Estos autores encontraron que los extendidos citológicos presentaron las atipias en células escamosas profundas, sobre un fondo de frotis inflamatorio, consistente con un cuadro citológico de vaginitis atrófica y sugirieron que es posible que entre los cambios degenerativos por atrofia resalten alteraciones, que más bien deben

considerarse como una atipia reactiva, en vez de una atipia a favor de neoplasia de alto grado o *HSIL*, más aun si son *HPV* negativas.

En este estudio, se informaron 2 casos de *LSIL* que no fueron confirmados por el resultado histopatológico. San Miguel y cols (2001) señalaron que en su estudio, la discordancia en las *LSIL* probablemente se debió a que el intervalo de tiempo medio transcurrido entre la citología y la biopsia fue de seis meses. En el presente estudio, el tiempo transcurrido entre la citología y el estudio histopatológico fue mayor a seis meses. En este sentido, Joste y cols (2005) afirmaron que el sistema inmunitario de una mujer puede hacer que una lesión intraepitelial cervical leve retorne a un epitelio relativamente sano, lo que puede llevar a una discordancia entre la citología y la biopsia, simplemente porque la lesión ya no está presente. Considerando este hallazgo, es probable que la lesión haya sido controlada por el sistema inmune, por lo que, ante un resultado anormal de este tipo, lo más conveniente es realizar el estudio histopatológico de inmediato, a fin de resolver el origen anormal del resultado citológico.

En la presente investigación, hubo 5 casos de *HSIL* con biopsia negativa. Esta discordancia causa bastante desconcierto, encontrándose también en la literatura, como es el caso del estudio de Saad y cols (2006), quienes explicaron en su estudio que los falsos positivos en las *HSIL* pueden ocurrir por una mala fijación, cambios inflamatorios, metaplasia reactiva, presencia de núcleos desnudos y pseudoparaqueratosis. Estos artefactos comúnmente observados en los frotis cervicovaginales, pueden conllevar a una mala interpretación (error de interpretación). Además, la deficiencia de estrógenos puede conducir a cambios citológicos que imitan la lesión de alto grado en mujeres postmenopáusicas, los cuales deben ser interpretados estrictamente.

Por su lado, Joste y cols (2005) señalaron que dada la incierta biología de las lesiones precancerosas relacionadas con el *HPV*, es difícil predecir el comportamiento de una displasia en particular. Estos autores establecieron que la

discordancia puede ocurrir con mayor frecuencia en lesiones pequeñas, donde las pinzas del instrumento para biopsia, también podría atrapar parte del tejido epitelial normal del cuello uterino. Dependiendo de la orientación del corte del tejido en el laboratorio de histología, el borde del tejido normal puede ser el primer corte después de la incrustación, lo que conduciría a un resultado de biopsia negativo. Por otro lado, la presencia citológica de una lesión intraepitelial que ocurre en estado de erosión de la mucosa cervical, inicialmente puede resultar en una biopsia negativa, requiriéndose entonces un corte más profundo, para poder que la lesión sea correctamente detectada. Por lo tanto, estos investigadores recomiendan realizar un corte profundo en el tejido erosionado así como una orientación adecuada del tejido en estudio, lo cual podría mejorar significativamente la posterior correlación cito-histológica.

Arriaga y cols (2012) manifestaron que la frecuencia de errores en el informe histopatológico oscila entre 1 – 43% y sus causas son desconocidas. Estos autores además observaron que los mayores errores ocurren en la fase pre-pre-analítica y post-post-analítica, correspondiente a la elección adecuada para la toma de la muestra y al procedimiento terapéutico a seguir. Estos autores señalaron que es importante una elección adecuada del sitio donde se va a tomar la muestra, con identificación, técnica y habilidad para la toma de muestra y preparación de la misma, ya que de ello dependerá el informe citológico e histopatológico final y tratamiento correspondiente.

El genotipo de *HPV* más común en esta investigación fue el *HPV16*, seguido del *HPVX*, luego *HPV18*, *HPV11*, *HPV6*, *HPV42*. Las cifras halladas son similares a las informadas por Annunziata y cols (2018), donde el *HPV* más frecuente fue el *HPVX* (17,8%), seguido de *HPV16* (11,9%), luego el *HPV18* (3,9%) y el *HPV6* (2,4%). Estos autores afirmaron en su investigación, que la prevalencia general de *HPV* oncogénico, particularmente *HPV16*, fue significativamente mayor en *HSIL* (86.7%) en comparación con *LSIL*, no obstante, la alta prevalencia de *HPVX* en *LSIL* y su ausencia en *HSIL* sugiere que estos

virus tienen un papel no determinado aún, en la neoplasia cervical de la población general.

Por otro lado, Clifford y cols (2006) estimaron que el *HPV16/18* están asociados al 70% de todos los cánceres cervicales en todo el mundo. También apreciaron que el *HPV16/18* es positivo en alrededor del 41 - 67% en la *HSIL*, 16 - 32% en la *LSIL* y 6 - 27% en las atipias indeterminadas (*ASCUS*), destacando así, la frecuencia relativa creciente de *HPV16/18* en relación al grado de severidad de la lesión. Lo hallado por estos autores se refleja en las cifras obtenidas en este estudio.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES.

1. Hubo una buena correlación entre la citología de cuello uterino anormal y la biopsia posterior inmediata (80,50%).
2. La correlación cito-histológica es mayor en los casos de las lesiones pre-malignas LSIL y HSIL y también en el cáncer de cuello uterino.
3. Las lesiones pre-malignas de cuello uterino (lesiones intraepiteliales escamosas) son más frecuentes, tanto por citología como por biopsia, en mujeres jóvenes menores de 45 años.
4. Se confirma que el cáncer de cuello uterino es más frecuente por encima de los 50 años.
5. El porcentaje de resultados citológicos de cuello uterino verdaderos positivos fue de 80,50% y de falsos positivos igual a 19,50%.
6. El genotipo de *HPV* más frecuente encontrado en este estudio fue el *HPV16*, seguido del *HPVX* (genotipo no determinado).

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES.

1. Seguimiento estricto con vigilancia periódica en los casos con citología de cuello uterino anormal, especialmente cuando se trata de una *HSIL* con biopsia posterior inmediata negativa.
2. Desarrollar investigaciones futuras, a fin de aclarar las interrogantes surgidas a partir de esta investigación.
3. Implementar la prueba molecular para *HPV* oncogénico, que permita seleccionar los casos de posible riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello uterino.
4. Debido a la alta frecuencia de *HPVX* (genotipo no determinado,) se recomienda realizar la genotipificación viral, para contribuir en la determinación de la verdadera frecuencia de los distintos genotipos de *HPV* en esta localidad.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA.

- Alonso de Ruiz P, Lazcano Ponce E, Hernández Ávila M. (2000). Cáncer cervicouterino. Diagnóstico, tratamiento y control. Editorial Panamericana. ISBN 968-36-8141-7.
- Altuve, M., Monsalve, N., Noguera, M., (2014). Incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 74(3), 162-179. [Artículo en línea] [Consultado: 04/02/2020] Disponible: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322014000300004.
- Annunziata, C., Stellato, G., Greggi, S., Sanna, V., Curcio, M. P., Losito, S., Botti, G., Buonaguro, L., Buonaguro, F. M., & Tornesello, M. L. (2018). Prevalence of "unclassified" HPV genotypes among women with abnormal cytology. *Infectious agents and cancer*, 13, 26. DOI: 10.1186/s13027-018-0199-0.
- Arriaga, V., Vera G., (2012). Control de calidad en citología, colposcopia y estudios anatomopatológicos. Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior, 4 (6): 1 – 10. [Artículo en línea] [Consultado: 04/02/2020] Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33465>.
- ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. (2003). Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*, 188 (6): 1383 - 1392.
- Bewtra, C., Pathan, M., & Hashish, H. (2003). Abnormal Pap smears with negative follow-up biopsies: Improving cytohistologic correlations. *Diagnostic Cytopathology*, 29(4), 200–202. DOI: 10.1002/dc.10329

Capote, L. (2015) Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *ecancer medical science*. 9:577. DOI:10.3332/ecancer.2015.577.

Capote, L. (2013). Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gaceta Médica Caracas*, 121 (1): 43 – 52. [Artículo en línea] [Consultado: 04/02/2020] Disponible: http://imbiomed.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=90995&id_seccion=5009&id_ejemplar=8931&id_revista=297.

Cardona, J., Valencia, M. (2014). Prevalencia de alteraciones oncológicas en la citología cervicovaginal de pacientes de una institución prestadora de servicios de salud de Medellín, 2010-2012 *CES Medicina*, 28(1), 7-20. [Artículo en línea] [Consultado: 03/02/2020] Disponible: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n1/v28n1a02.pdf>.

Cibas, E., Ducatman, B. (2009). *Diagnostic Principles and Clinical Correlates, Expert Consult*. Philadelphia. ISBN: 9781416053293.

Clifford, Franceschi., Diaz, M., Villa, L. (2006) Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 24(Suppl 3):S26–S34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.05.026.

Cordero, J. (2014). Correlación cito-colpo-histológica en la consulta de patología de cuello. *Medimay*, 20(2), 175-188. . [Artículo en línea] [Consultado: 03/02/2020] Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56092>.

Cortiñas, P. Ríos, K. Sánchez, J. (2008). Citología cervical como pesquisa: Factores para mejorar la sensibilidad. *Gaceta Médica de Caracas*, 116(1), 37-40. [Artículo en línea] [Consultado: 05/02/2020] Disponible:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622008000100006.

Cooper, G. (1997). *Sistemas de Control de Calidad Básico e Intermedio para el Laboratorio Clínico*. [Libro en línea]. [Consultado: 19/01/2017]. Recuperado de: http://www.qcnet.com/Portals/60/PDFs/BasicQCBklt_Sp_May11.pdf

Demarco, M., Lorey, T. S., Fetterman, B., Cheung, L. C., Guido, R. S., Wentzensen, N., Kinney, W. K., Poitras, N. E., Befano, B., Castle, P. E., & Schiffman, M. (2017). Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. *Journal of lower genital tract disease*, 21(4), 261–267. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000343.

Díaz E., Martínez de Larios N., Dragustinovis I. (2006). Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix. *Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González* 2006; 7 (2):54 – 58. [Artículo en línea] [Consultado: 03/02/2020] Disponible: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=9003>.

Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. (2016). Human papillomavirus molecular biology and disease association *Revista Medical Virological*, 25: 2–23. DOI: 10.1002/rmv.1822.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Bray, F. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.

Franco, D. N., Tomáz, A., Gravena, A., Pelloso, S. M., & Consolaro, M. (2017). Screening Cervical Cancer by the Pap Test – Relevance of Age Ranges Recommended by the Brazilian Programme for Prevention and

- Control. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(9), 2431–2435. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.9.2431.
- Gilani, S., Tashjian, R., Fathallah, L. (2014). Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet*, 289 (3): 645 – 648. DOI: 10.1007/s00404-013-3015-5.
- González M., Murillo R., Osorio E., Gamboa O., Ardila J. (2010). Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 14(1):22-28. DOI: 10.1016/S0123-9015(10)70111-6.
- Joste, N. E., Wolz, M., Pai, R. K., & Lathrop, S. L. (2005). Noncorrelating Pap tests and cervical biopsies: Histological predictors of subsequent correlation. *Diagnostic Cytopathology*, 32(5), 310–314. DOI: 10.1002/dc.20172
- Lacruz Pelea C, Fariña González J. (2006). Citología ginecológica. De Papanicolaou a Bethesda. Ed. Complutense.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; (2013) ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 121:829-846. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
- Meisels A, Morin C. (2007). Modern uterine cytopathology. ASCP Press. 2°ed. ISBN: 0891895442.
- Mody, D. R., & Davey, D. D. (2000). Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. *Acta Cytologica*, 44(4), 496–507. DOI: 10.1159/000328521.

- Moreno, G., Peña, M., Toro de Méndez, M., Avendaño, J., Márquez, J. (2018). Seguimiento clínico de pacientes con resultados citológicos de células escamosas del cuello uterino con atipias que no descartan una lesión intraepitelial de alto grado. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 78(3): 212 – 219. DOI: 10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.957.
- Mount, S., Harmon, M., Eltabbakh, G., Uyar, D., & Leiman, G. (2004). False Positive Diagnosis in Conventional and Liquid-Based Cervical Specimens. *Acta Cytologica*, 48(3), 363–371. DOI: 10.1159/000326386.
- Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. (2015). 3° ed. Springer. ISBN 978-3-319-11074-5.
- Peixoto, F., Soares, L., Pinho, M. (2017). Histological outcomes in conventional cervical cytology for invasive carcinoma: not always cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Gynaecology*. 2017 Nov;37(8):1112-1114. DOI: 10.1080/01443615.2017.1318271.
- Saad, R. S., Kanbour-Shakir, A., Lu, E., Modery, J., & Kanbour, A. (2006). Cytomorphologic analysis and histological correlation of high-grade squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women. *Diagnostic Cytopathology*, 34(7): 467–471. DOI: 10.1002/dc.20475.
- Sankaranarayanan, R., Thara, S., Sharma, A., Roy, C., Shastri, S., Mahé, C. (2004). Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *Journal of Medical Screening*, 11(2), 77–84. DOI: 10.1258/096914104774061056.

San Miguel, P. Gómez, C. Reguera, M. Canal, C. Alvarez, C. Anton, I. Ortiz-Rey, J. De la Puente, A. (2001). Correlación citohistológica en lesiones esacamosas intraepiteliales, como método de control de calidad en el laboratorio de citología. *IV-CVHAP: COMUNICACIÓN-E – 021*.

Sarduy, M. (2009). Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del HPV en esas lesiones. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 35(1): 1 – 11. [Artículo en línea] [Consultado: 03/02/2020] Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2009000100007.

Toro de Méndez, M., & López de Sánchez, M. (2017). Infección por virus papiloma humano en pacientes con citología de cuello uterino negativa. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 77(1), 11-20. [Artículo en línea] [Consultado: 04/02/2020] Disponible: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100003.

Wright, TC., Kurman, RJ., Ferenczy, A. (2019). *Precancerous Lesions of the Cervix. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Editor RJ. Kurman. 4^a ed. Nueva York: Springer Verlag NY, Inc. 1994. p 229 - 277.

Yuenyao, P., Sriamporn, S., Kritpetcharat, O., Kaebkaew, P., Suwanrungruang, K., Tungsrithong, N., & Pengsaa, P. (2007). Pap smear, colposcopy and biopsy findings at follow-up of Pap smear positive women in North-east Thailand. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 8(1), 135–136.