



UNIVERSIDAD NACIONAL
“PEDRO RUIZ GALLO”
ESCUELA DE POSGRADO
MAESTRIA EN MEDICINA



**“Variabilidad interobservador en el diagnóstico histopatológico
de lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix”**

TESIS

**Presentada para optar el Grado Académico de
Maestra en Medicina**

AUTORA:

Barrientos Saavedra, Carolina del Pilar

ASESOR:

Linares Baca, Víctor Daniel

LAMBAYEQUE - PERÚ

2021

“Variabilidad interobservador en el diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix.”

Carolina del Pilar Barrientos Saavedra

Autora

Víctor Daniel Linares Baca

Asesor

Tesis presentada a la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo para optar el Grado Académico de: MAESTRA EN MEDICINA

Aprobado por:

M.Sc. Elmer Huangal Naveda
Presidente del Jurado

Dra. Denissa Pajuelo Garcia
Secretaria del Jurado

Dr. Carlos Enrique Labrin Palacios
Vocal del Jurado

Lambayeque, 2021

Siendo las 16 horas del día dieciocho de febrero del año Dos Mil veinte

, en la Sala de Sustentación de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo de Lambayeque, se reunieron los miembros del Jurado, designados mediante Resolución N° 1415-2018-EPG de fecha 22 agosto 2018, conformado por:

M.Sc. Elmer Huangal Naveda	PRESIDENTE (A)
M.Sc. Denisse Pajuelo García	SECRETARIO (A)
Dr. Carlos Enrique Salmin Palacios	VOCAL
M. Sc. Víctor Daniel Linares Baca	ASESOR (A)

Con la finalidad de evaluar la tesis titulada "Variabilidad interobservador en el diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales en biopsias de cervix"

presentado por el (la) Tesisista Carolina del Pilar Barrientos Saavedra, sustentación que es autorizada mediante Resolución N° 176-2020-EPG de fecha 10 de febrero de 2020

El Presidente del jurado autorizó del acto académico y después de la sustentación, los señores miembros del jurado formularon las observaciones y preguntas correspondientes, las mismas que fueron absueltas por el (la) sustentante, quien obtuvo 80 puntos que equivale al calificativo de Bueno

En consecuencia el (la) sustentante queda apto (a) para obtener el Grado Académico de: "Maestro en Medicina"

Siendo las 17:10 horas del mismo día, se da por concluido el acto académico, firmando la presente acta.


PRESIDENTE


VOCAL


SECRETARIO


ASESOR

DECLARACION JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, **CAROLINA DEL PILAR BARRIENTOS SAAVEDRA**, investigador principal, y **Dr. VICTOR DANIEL LINARES BACA**, asesor del trabajo de investigación **“VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN EL DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE LESIONES INTRAEPITELIALES EN BIOPSIAS DE CERVIX”**, declaramos bajo juramento que este trabajo no ha sido plagiado, ni contiene datos falsos. En caso se demostrara lo contrario, asumo responsablemente la anulación de este informe y por ende el proceso administrativo a que hubiere lugar. Que puede conducir a la anulación del título o grado emitido como consecuencia de este informe.

Lambayeque, marzo del 2021

Nombre del investigador: **CAROLINA DEL PILAR BARRIENTOS SAAVEDRA**

Nombre del asesor: **VICTOR DANIEL LINARES BACA**

DEDICATORIA

A Dios y familia:

**Esta tesis se la dedico al amor
de mi vida, a mi amado Padre
Misericordioso, el que me guía,
acompaña y siempre me
levanta en mi continuo
caminar, con mi más sincero
amor.**

A mi Fabita:

**Además, dedico esta tesis de
manera especial a mi hermana
Fabiola Elizabeth, quien fue mi
mayor apoyo y ahora celebra y
goza en el cielo este logro junto a
la familia.**

A mi esposo e hijo

**Enrique y Sebastián, ustedes son
mi estímulo y fortaleza para ser
mejor en el día a día.**

Carolina del Pilar.

AGRADECIMIENTO

Eternamente agradecida con Dios, por todo su amor y favor en mi vida y en la de mi familia.

A toda mi familia, esposo, hijo, padres, hermanos, abuelos, sobrinos, primos, que son lo más valioso que Dios me ha dado, gracias por el apoyo incondicional.

A mi querido amigo, colega y asesor Dr. Víctor Daniel Linares Baca, inmensa y eternamente agradecida por todo su cariño, confianza, amistad sincera, consejos, por compartir sus conocimientos, experiencias y por ser mi soporte en todo momento.

Carolina del Pilar.

SUMARIO

	PAG
RESUMEN	
I.- INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y METODOS	12
III.-RESULTADOS	17
IV.- CONCLUSIONES	21
V.- DISCUSIÓN	21
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	23
ANEXOS	26

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concordancia interobservador en el diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales de biopsias de cérvix entre el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HERM).

Materiales y métodos: Se eligió 100 muestras histopatológicas de cérvix uterino del archivo de láminas del servicio de anatomía patológica del Hospital Naval, y fueron leídas por patólogos del INEN y el HERM. Se excluyeron láminas rotas o que no se encuentren, biopsias obtenidas por conización, biopsias de lesiones polipoides, de adenocarcinoma in-situ, y de carcinoma invasivo, epidermoide o adenocarcinoma.

Resultados: El INEN diagnosticó al 34 % como epitelio normal escamoso a diferencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins el 21 %, NIC I 19.5 % el INEN y 18 % HERM, NIC II 6.0 % el INEN y 18 % HERM, y NIC III 9.0 % el INEN y 11.0 % el HERM. La concordancia general entre el INEN y el HERM fue 0.6154, IC 95 % [0.5101– 0.7208], el acuerdo observado fue 67.00 %, y el acuerdo esperado 14.19 %. El valor de kappa ponderado fue 0,6451, el acuerdo observado fue 84.92 % y el acuerdo esperado 57.50 %.

Las lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix tuvieron un valor de kappa no ponderado de 0.448, y kappa ponderado de 0.2049 IC 95 % [0.0640– 0.3458].

Conclusión: La concordancia entre el INEN y el HERM para los diagnósticos de biopsias de cérvix fue regular, el grado de acuerdo de los profesionales que realizan el diagnóstico en biopsias de cérvix o acuerdo observado fue 67.00 %, y el acuerdo esperado 14.19 %. Los diagnósticos de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC I, NIC II y NIC III) tuvieron un índice de kappa 0.448, lo cual indicó una concordancia regular. El índice de Cohen Kappa ponderado para medir la variabilidad interobservador de los diagnósticos histopatológicos de lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix entre el INEN y HERM fue 0.2049 IC 95 % [0.0640– 0.3458], calificado como concordancia pobre.

Palabras clave: variabilidad inter observador. Neoplasia Intraepitelial Cervical, patología, hospital, instituto.

ABSTRACT

Objective: To determine the interobserver concordance in the histopathological diagnosis of intraepithelial lesions of cervical biopsies at the National Cancer Institute (NCI) and the Edgardo Rebagliati Martins Hospital (HERM).

Materials and methods: 100 histopathological samples of uterine cervix were selected from the pathological anatomy department of the Naval Hospital, and were read by NCI and HERM pathologists. Broken or missing leaves, biopsies of polypoid lesions, adenocarcinoma in situ, invasive carcinoma, epidermoid or adenocarcinoma were excluded.

Results: The NCI was diagnosed at 34% as normal squamous epithelium unlike the Hospital Edgardo Rebagliati Martins 21%, IAS I 19.5% the INEN and 18% HERM, IAS II 6.0% the NCI and 18% HERM, and IAS III 9.0 % The NCI and 11.0% the HERM. The general agreement between the NCI and the HERM was 0.6154, 95% CI [0.5101- 0.7208], the agreement was fed 67.00%, and the expected agreement 14.19%. The weighted kappa value was 0.6451, the agreement was 84.92% and the expected agreement 57.50%.

The intraepithelial lesions in surgical biopsies had an unweighted kappa value of 0.448, and a weighted kappa of 0.2049 95% CI [0.0640- 0.3458].

Conclusion: The agreement between the NCI and the HERM for the diagnosis of cervical biopsies was regular, the degree of agreement of the professionals that the diagnosis of biopsies of the cervix or the agreement was 67.00%, and the expected agreement 14.19%. The diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia (CIN I, CIN II and CIN III) had a kappa index of 0.448, which indicated a regular concordance. The weighted Cohen Kappa index measured the interobserver variability of histopathological diagnoses of intraepithelial lesions in cervical biopsies between NCI and HERM was 0.2049 95% CI [0.0640- 0.3458], qualified as poor concordance.

Keywords: variability, inter observer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervix, Pathology, Hospital, Institute,

INTRODUCCION

La variabilidad que se presenta cuando dos especialistas leen una lámina con propósitos diagnósticos es un problema continuo y presente para todas las organizaciones hospitalarias del mundo que realizan diagnósticos histopatológicos. El estudio de las imágenes es de vital importancia para los especialistas en patología porque brindan diagnósticos para el tratamiento de los pacientes con neoplasias. Sin embargo, los diagnósticos basados en imágenes a menudo son propensos a la variación interobservador.

La variación interobservador puede surgir en tres niveles, que no solo están influenciados por el conocimiento y la experiencia anteriores, sino que también dependen de los criterios diagnósticos aplicados. El primer nivel se refiere a la búsqueda visual de la imagen, el segundo nivel implica la interpretación de la información visual percibida y, finalmente, el tercer nivel concierne a la forma en que la información recopilada se combina para determinar un diagnóstico. La investigación de cada uno de estos niveles es necesaria para estudiar el origen de la variación interobservador. ⁽¹⁾

El Perú no es ajeno a esta problemática de variabilidad interobservador estando presente en hospitales de máxima complejidad, nivel III-2, que realizan diagnóstico especializado de lecturas de láminas histopatológicas de lesiones intraepiteliales por biopsia de cérvix que a la fecha no ha sido caracterizada para esta última década, al menos no se ha encontrado artículos en revistas indexadas.

Los hospitales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, tienen servicios de patología para lectura de láminas histopatológicas. Estos diagnósticos especializados se realizan a través de los servicios de patología y utilizan para las muestras la tinción de hematoxilina y eosina como patrón referencial o estándar para establecer el diagnóstico de lesiones intraepitelial del cuello uterino; la evaluación histológica de las lesiones intraepiteliales cervicales es complicada por la variabilidad interobservador, pese a que se cuentan con criterios diagnósticos validados que en teoría los patólogos conocen, y que muchas veces no se observa una congruencia en el diagnóstico. ⁽²⁾

En un inicio se tenía insuficiente conocimiento para evaluar la concordancia porque existía el análisis bivariado, hasta que Cohen desarrollo la prueba de concordancia que usa el coeficiente denominado kappa, y se aplicó a las ciencias de la salud, y cuando la usaron para el análisis de muestras patológicas se aplicó las pruebas sin ponderar y con

ponderación. Esta última corrige en función de los desaciertos o errores al compararla las observaciones de dos patólogos.

Creagh et al (1995), evaluó la variación interobservador para el diagnóstico de Lesiones intraepiteliales cervicales y las comparó con una nueva categoría (anormalidades borderline de significancia incierta - BAUS), encontró que existió un pobre acuerdo interobservador en todas las categorías, en particular entre BAUS y tejido normal. Los resultados mostraron escasa concordancia interobservador en el diagnóstico histológico del VPH, CIN I y CIN II, pero un acuerdo relativamente bueno para CIN III. El hallazgo más significativo fue el de muy mal acuerdo en el diagnóstico tanto de la categoría recientemente propuesta, BAUS, y epitelio normal. Como que se muestra en la tabla, hubo dificultades para distinguir tanto el epitelio normal como el BAUS de HPV y CIN I. Concluye con que las guías histológicas de neoplasia intraepitelial y BAUS son poco reproducibles. ⁽³⁾

Es necesario e importante conocer el grado de concordancia entre los observadores tanto del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y Hospital Edgardo Rebagliati Martins, es decir, hasta qué punto ambos coinciden en su medición para determinar el manejo clínico de una manera acertada y oportuna y así permitan un diálogo adecuado entre patólogos y clínicos.

CAPITULO I

I.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati (HERM) realiza un promedio anual de 45000 informes anatomopatológicos ⁽⁴⁾ , con los servicios de Patología quirúrgica, de Citología y la Unidad funcional de Inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, realizan todos los estudios de la patología quirúrgica y citológica proveniente de los diferentes Servicios del Hospital y la patología quirúrgica provenientes de la Red Rebagliati. El Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), es parte del Ministerio de Salud, es el máximo nivel de referencia para análisis y confirmación de Biopsias del instituto y recibe muestras a nivel nacional para confirmación.

En ambos Departamentos de Patología (INEN y HERM) existe variabilidad interobservador, y es frecuente solicitar opiniones a colegas patólogos cercanos, ya que las lesiones intraepiteliales de cérvix son muchas veces controversiales en el diagnóstico y a pesar que se cuenta con un control de calidad. Este apoyo permite con facilidad, y a corto tiempo una mayor seguridad en el diagnóstico, no se cuenta con estudios nacionales que nos pueda servir de referencia sobre esta variabilidad entre los dos departamentos. Existen referencias bibliográficas ^{(2), (5), (6), (7)} que indican que existe una importante variación interobservador en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales en las biopsias de cérvix, siendo importante y necesario reevaluar este tema y conocer su posible impacto en nuestra realidad.

El estudio histopatológico de biopsias de cérvix es un estudio de rutina en los laboratorios de anatomía patológica en los hospitales generales y la mayor parte de veces las biopsias son tomadas ante resultados anormales en estudios de Papanicolaou o en casos de colposcopias con lesiones sospechosas ⁽⁷⁾. El objetivo principal del estudio de las biopsias de cérvix, la mayor parte de veces, es la identificación de lesiones premalignas y malignas; siendo muchas veces indispensable hacer el diagnóstico diferencial histológico con lesiones benignas que son simuladoras de lesiones premalignas.

I.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Existe una concordancia buena, aceptable en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de biopsia de cérvix en patólogos expertos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?

I.3. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

El análisis histopatológico o morfológico sigue siendo el "patrón de oro" en el diagnóstico y clasificación de las lesiones intraepiteliales (8). El estudio histopatológico de biopsias de cérvix es un estudio de rutina en todos los servicios de anatomía patológica del Perú y del mundo, y la mayor parte de veces las biopsias son tomadas ante resultados anormales en estudios de Papanicolaou o en casos de colposcopias con lesiones sospechosas. El objetivo principal del estudio fue las biopsias de cérvix, la mayor parte de veces, es la

identificación de lesiones premalignas y malignas; siendo muchas veces indispensable hacer el diagnóstico diferencial histológico con lesiones benignas que son simuladoras de lesiones premalignas y malignas.

Se justifica la realización de esta investigación, debido a la falta de estudios que evalúen la variabilidad interobservador en esta última década, es más no se ha encontrado estudio que compare dos instituciones altamente especializadas para diagnósticos de lesiones intraepiteliales en el Perú; para que de esta manera se asegure un mayor control de calidad al momento de hacer los diagnósticos y contribuir a conocer si los criterios histopatológicos son semejantes en patólogos expertos.

I.4. OBJETIVOS

I.4.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la concordancia interobservador en el diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales de biopsias de cérvix entre el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

I.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la variedad de diagnósticos en lesiones intraepiteliales de cérvix uterino según instituciones (INEN – Hospital Edgardo Rebagliati Martins).
- Evaluar el grado de concordancia para identificar lesiones benignas de lesiones premalignas.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

II.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Woodhouse et al (1999), determinó a través de una prueba nacional de aptitud citológica, las competencias de los citólogos para los diferentes grados de lesiones escamosas intraepiteliales, tomando como unidad de análisis el resultado de diapositivas de referencia por lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado del College of Programme, para la comparación interlaboratorio de patólogos estadounidenses en citología cervicovaginal para 1996 y 1997. Encontró que la tasa de discrepancia entre las lesiones de bajo y alto grado varió de 9.8% a 15% para el citotecnólogo y patólogo. Había una diferencia estadísticamente significativa en el tipo de calificaciones entre diapositivas validadas vs diapositivas educativas. Concluyó que existió variabilidad interobservador significativa, y que se debe considerar la subclasificación de las lesiones escamosas en las guías de manejo para la prueba anormal de Papanicolaou. ⁽⁹⁾

Raab S et al (2005), Revisiones de registros médicos se realizaron para determinar los resultados del paciente. Los autores también midieron la frecuencia institucional, causa (es decir, la interpretación patólogo o muestreo), y el impacto clínico de los errores de diagnóstico de cáncer ⁽¹⁰⁾.

Carreon J et al (2007), comparó la reproducibilidad relativa y la validez diagnóstica de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 y NIC 3, en Costa Rica, realizada por patólogos comunitarios de dos independientes revisiones de los Estados Unidos (n = 357). Como medidas de validez, correlacionó los diagnósticos primarios y de revisión con positividad del VPH e interpretaciones citológicas, el grado de acuerdo 84% y el 81%, para diagnósticos iniciales de NIC 3, comparado con el 13% y el 31% para NIC 2. Los diagnósticos de NIC 3 realizados por patólogos fueron 94% para VPH oncogénicos positivos, en comparación con 72% de los diagnósticos de NIC 2. 81 % de diagnósticos de NIC 3 versus el 61% de NIC 2 se correlacionó con alto grado de interpretaciones citológicas. El NIC 3 es un diagnóstico sustancialmente más reproducible que se puede validar más frecuentemente con pruebas de HPV e interpretaciones citológicas comparado con NIC 2. ⁽¹¹⁾

Dalla P et al (2009), estudiaron los errores en los pacientes que se sometieron a pruebas de anatomía patología para determinar la presencia o ausencia de cáncer o lesiones precancerosas en cuatro hospitales. Analizaron de 1 año de errores retrospectivos detectadas a través de un proceso de correlación citológica histológico estandarizada (en el que se

compararon los pacientes citológicos del mismo sitio y muestras histológicas). Describe que la reproducibilidad de los diagnósticos histológicos cervicales es crítica para el cribado eficaz y para evaluar la eficacia de las nuevas tecnologías. ⁽¹²⁾

Kruse et al (2012) evaluaron la influencia de coilocitosis en la progresión de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) a un grado superior durante el seguimiento en las muestras de biopsia cervical con NIC 1 y 2. (6) ⁽¹³⁾

Palma P et al (2009), realizó un estudio cegado con dos patólogos independientes para determinar la reproducibilidad en el diagnóstico de NIC en cáncer de cuello uterino, utilizó portaobjetos teñidos con hematoxilina eosina. Se pidió a los revisores reclasificar los casos. utilizando las siguientes categorías: normal NIC 1, NIC 2, NIC 3. Se revisaron 1,003 casos. El acuerdo interobservador fue de 0,36 (intervalo de confianza del 95% [IC], 0,32-0,40) con un κ no ponderado y 0.54 con un κ ponderado (IC 95%, 0.50-0.58). Los valores de κ de dicotómicos. Las clasificaciones con el umbral en CIN 2 fueron 0,69. (95% CI, 0.64-0.73) y 0.57 (95% CI, 0.51-0.63) con el umbral en CIN 3. El diagnóstico de CIN 2 tuvo el acuerdo de clase más bajo, con menos del 50% de casos confirmados por los miembros del panel, que apoya el hecho de que CIN 2 no sea una etapa bien definida en la patogenia de la neoplasia cervical. ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾

Biswas et al (2014), evaluó la reproducibilidad diagnóstica de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) por inspección visual con ácido acético (IVA) y detección del Programa VPH y correlacionó los estadios NIC con el estado oncogénico del VPH, en 9630 mujeres, en la India, entre junio de 2011 y junio de 2012. Biopsias obtenidas de mujeres que dieron positivo en cualquiera de las pruebas fueron revisados por dos Patólogos cegados a los diagnósticos histológicos realizados originalmente por patólogos del Instituto Nacional de Cáncer de Chittaranjan, en Calcuta - India. Encontró que el acuerdo interobservador entre los diagnósticos de los patólogos y los diagnósticos realizados por los revisores expertos en 424 diapositivas (κ = 0.26). Ahí hubo una clara diferencia de acuerdo en la detección de CIN 2 (κ = 0.21) y la detección de NIC 3 (κ = 0.74). El acuerdo general en el diagnóstico mejoró cuando las diapositivas obtenidos de las mujeres VPH positivas fueron consideradas (κ = 0.5). Casi la mitad de los casos discordantes de NIC 2 fueron negativos para VPH de alto riesgo. Concluyó que el diagnóstico de NIC 2 es poco reproducible. La historia natural del NIC 2 son más similares a la NIC 1 que a la NIC 3; Por eso consideró necesario reevaluar y si considerar las lesiones NIC 2 como lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado con NIC 3, como en el sistema de clasificación de Bethesda. ⁽¹⁶⁾

Sağlam A et al (2017), estudio evaluó la reproducibilidad diagnóstica de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y diagnóstica de “lesión intraepitelial escamosa” (SIL). Con 19 patólogos evaluaron 66 casos, utilizaron diapositivas con hematoxilina eosina y estudios inmunohistoquímicos (p16, Ki-67) y Pro-ExC. Encontró reproducibilidad diagnóstica moderada interobservador entre los patólogos, con un kappa de 0.50 y 0.59 usando las clasificaciones NIC y SIL respectivamente. El diagnóstico de NIC 2 tuvo el porcentaje de acuerdo más bajo entre patólogos. ⁽¹⁷⁾

Doutre et al (2018), analizó los resultados sobre los diagnósticos de neoplasia cervical intraepitelial (NIC), en una cohorte de mujeres que vivían con el VIH de Burkina Faso (BF) y Sudáfrica (SA), seguidas por más de 18 meses. Realizó biopsias cervicales de cuatro cuadrantes, en mujeres con anomalías detectadas por al menos una prueba de detección. Una revisión central por equipo de cinco patólogos se organizó en la medición de línea de base y línea final. El acuerdo general entre el diagnóstico inicial (local) y el diagnóstico final para NIC 2 + fue menor que NIC 1, con 91.2% ($\kappa = 0.82$) y 88.9% ($\kappa = 0.71$) para BF al inicio y al final, y 92.7% ($\kappa = 0.79$) y 98.7% ($\kappa = 0.97$) para SA al inicio del estudio y al final. Entre los casos NIC 1 / 2, 12 (37.5%) fueron se clasificó hasta CIN2 y 20 (62.5%) se redujeron a NIC1 al inicio, y 3 (37.5%) fueron calificados a NIC 2 y 5 (62.5%) se diagnosticaron como NIC 1 en la medición final. Concluyen que en el estudio se destaca la importancia de una lectura centralizada y rigurosa con intercambio de experiencias entre patólogos de diferentes contextos. ⁽¹⁸⁾

Abolafia-Cañete et al (2018), determinaron la concordancia entre citología, colposcopia y biopsia cervical ante una citología alterada. Realizaron un estudio observacional transversal, en 416 mujeres, de entre 25 y 65 años, de estudios colposcópico y anatomopatológico en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. El índice de Kappa para el grado de concordancia entre citología, colposcopia y biopsia fue: concordancia insignificante entre citología y colposcopia ($k = 0,16$; IC 95% 0,09-0,22); una concordancia moderada entre colposcopia y biopsia ($k = 0,57$; IC 95% 0,47-0,68); y una concordancia insignificante entre citología y biopsia ($k = 0,21$; IC 95% 0,08-0,34). Concluyen que el grado de acuerdo fue mejor entre colposcopia y biopsia que entre citología y biopsia o entre citología y colposcopia. ⁽¹⁹⁾

II.2. BASE TEÓRICA

La reproducibilidad de los diagnósticos de histología cervical es un tema crítico para la evaluación de la eficacia y efectividad de las nuevas tecnologías y los programas de control. La gran mayoría de los diagnósticos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

La variabilidad interobservador que se presenta en el diagnóstico de cáncer de cérvix es un problema de salud pública, al ser este cáncer frecuente que afecta a todos los estratos económicos, con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial se focaliza en mujeres posmenopáusicas (entre 55 y 64 años), secundaria a una infección causada por cepas oncogénicas del virus del papiloma humano (VPH-AR), existe mayor variabilidad diagnóstica por que en estas pacientes, las condiciones atróficas del cérvix asociadas al hipoestrogenismo, cambios en la maduración celular, la arquitectura epitelial, el pH y la morfología representan dificultades diagnósticas para la detección de lesiones premalignas en citología, colposcopia, biopsia y legrado endocervical, por lo cual se informan altas tasas de falsos positivos y resultados insatisfactorios o no conclusivos. ⁽²⁰⁾

La variabilidad Inter observador es aquel error de medición que puede ser determinado a través de los estudios de concordancia.

El transcurso de la práctica clínica tiene lugar a una serie de operaciones que concluye habitualmente en una toma de decisiones. En ocasiones, los resultados e información producidos por alguna o algunas de las actividades clínicas (por ejemplo: estudios de biopsias) se emplean en investigación. El éxito de ambos procesos, la asistencia y la investigación clínica, depende de la veracidad de la información proporcionada en cada una de las etapas u operaciones desarrolladas. La calidad de los datos es un requisito básico de cualquier actividad científica. ⁽²¹⁾

Una importante fuente de error de medición es producto de la variabilidad interobservador, cuya magnitud es posible de estimar a través de los llamados estudios de concordancia, los cuales tienen como objetivo estimar hasta qué punto dos observadores coinciden en su medición. Para determinar el grado de concordancia interobservador se dispone de una herramienta estadística frecuentemente utilizada, el coeficiente kappa (κ). ⁽¹³⁾

En algunos casos esta variabilidad puede considerarse anecdótica; sin embargo, en otros casos, principalmente aquellos relacionados con identificación de lesiones premalignas y malignas, puede tener grandes implicancias clínicas y legales.

El estudio histopatológico de biopsias de cérvix es un estudio de rutina en los laboratorios de anatomía patológica en los hospitales generales y la mayor parte de veces las biopsias son tomadas ante resultados anormales en estudios de Papanicolaou o en casos de colposcopias con lesiones sospechosas ⁽²²⁾ . El objetivo principal del estudio de las biopsias de cérvix, la mayor parte de veces, es la identificación de lesiones premalignas y malignas; siendo muchas veces indispensable hacer el diagnóstico diferencial histológico con lesiones benignas que son simuladoras de lesiones premalignas y malignas.

Existen referencias bibliográficas que indican que existe una importante variación interobservador en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales en las biopsias de cérvix, siendo importante y necesario reevaluar este tema y conocer su posible impacto en nuestra realidad.

(2) (12) (6)

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia ginecológica más prevalente en el mundo ⁽²³⁾ y la primera neoplasia ginecológica a nivel nacional. ⁽²⁴⁾

América Latina y el Caribe tienen una de las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervical en el mundo. En esta región, las tasas de incidencia ajustadas por edad ajustadas oscilan entre 20 y 80 por 100.000 mujeres por año. En general, las tasas de mortalidad son muy altas, a pesar de la disponibilidad de la prueba de Papanicolaou en varios países. ⁽¹²⁾

La detección temprana de cáncer y de lesiones premalignas de cérvix es crucial para reducir la incidencia de esta enfermedad. El Papanicolaou, utilizado para la detección temprana de cáncer de cérvix ha tenido un gran impacto desde el punto de salud pública. ⁽¹⁴⁾

La manera más eficiente de detección precoz es mediante un programa de pesquisa que facilite a la mujer, realizar una prueba citológica con calidad y regularidad y si esta resulta anormal, ofrecer las facilidades para acceder a una atención especializada y un tratamiento efectivo y su seguimiento evolutivo. ⁽²⁵⁾

En los últimos años, la colposcopia, es utilizada cada vez más ampliamente, ha mejorado aún más la detección de lesiones tempranas, siendo importante que los anatomopatólogos requieran un mayor adiestramiento en el diagnóstico de lesiones premalignas y malignas y de lesiones benignas que simulen histológicamente a las primeras. ⁽²⁶⁾

La ausencia de concordancia, es decir, la variabilidad, se puede producir entre las valoraciones hechas por dos o más observadores (variabilidad interobservador), o por un mismo observador en ocasiones separadas entre sí por un lapso de tiempo (variabilidad intraobservador). Esta puede aparecer en cualquiera de las etapas del proceso asistencial. Así, se pueden poner en evidencia desacuerdos sobre: a) los antecedentes o la sintomatología que tiene determinado paciente; b) la existencia o no de determinados hallazgos exploratorios;

c) la interpretación de pruebas diagnósticas; d) la decisión terapéutica, y por último, e) los efectos que la intervención ha tenido sobre el paciente. ⁽²¹⁾ En relación a la investigación que se está realizando, Dalla et al ⁽¹²⁾, mencionan que la reproducibilidad de los diagnósticos histológicos cervicales es crítica para el cribado eficaz y para evaluar la eficacia de las nuevas tecnologías.

Otro estudio, realizado por Kruse et al ⁽⁴⁾ evaluaron la influencia de coilocitosis en la progresión de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) a un grado superior durante el seguimiento en las muestras de biopsia cervical con NIC 1 y 2. Utilizaron muestras consecutivas de biopsias en adecuadas condiciones, en 103 pacientes NIC en grado 1 y 2, evaluando la presencia de coilocitosis. Los pacientes fueron seguidos por colposcopia y citología según protocolo. Un patólogo con experiencia ginecológica evaluó la presencia de coilocitosis. La prueba de Kappa se utilizó para evaluar la reproducibilidad interobservador de coilocitosis. Coilocitosis se encontró en 70 (68%) de las muestras (18 de 29 = 62% de la CIN 1 y 52 de 74 = 70% de los casos de NIC 2). Veintiuno de los 103 (20%) progresaron displasias y 10 de ellos (48%) mostraron coilocitosis que se encontró con mayor frecuencia (73%, 60 de 82) en los casos que no presentaron progresión. El seguimiento demostró que los pacientes con coilocitosis tuvieron una probabilidad significativamente menor de progresión (log-rank = 5,5, $p = 0,02$). En la NIC 1, la progresión sin y con coilocitosis fue del 0% y 27% respectivamente, log-rank = 4,9, $p = 0,03$. En NIC 2, se encontró una tendencia similar: sólo 10 casos de NIC2 de 52 (19%), con coilocitosis avanzada, mientras que 8 de 22 (36%) presentaban lesiones de coilocitosis sin progresión, una diferencia de apenas debajo de la significación ($p = 0,06$). De acuerdo con otros estudios, el diagnóstico de coilocitosis Inter observador fue poco reproducible.

En Perú no existen estudios publicados sobre concordancia para el diagnóstico histopatológico de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino.

El diagnóstico diferencial de las lesiones malignas y premalignas de cuello uterino incluye condiciones no neoplásicas que pueden mostrar superposición de características morfológicas con lesiones premalignas y malignas. El reconocimiento de estas imitaciones es crucial para salvar al paciente los procedimientos quirúrgicos innecesarios con posibles efectos secundarios, así como las consecuencias psicosociales asociado con el diagnóstico de VPH-infección y / o enfermedad maligna o premaligna. ⁽²⁷⁾

El cáncer de cuello uterino puede ser controlado si es detectado precozmente, porque las posibilidades de cura son directamente proporcionales a la precocidad del diagnóstico y el inicio del tratamiento. O sea, cuanto más precoz el diagnóstico, mayor las posibilidades de cura. ⁽⁹⁾

La importancia de que todas las mujeres con resultado citológico anormal cuenten con una consulta especializada para atenderse, donde existan recursos específicos como personal entrenado, colposcopia y material para realizar el estudio histológico del cérvix entre otros, ha sido señalado por varios investigadores pues en su relación radica el diagnóstico precoz y por consiguiente el tratamiento oportuno y eficaz de las lesiones cervicales. ⁽²⁸⁾

Implica el enjuiciamiento crítico de las teorías relacionadas directamente con el problema de estudio, de manera que, a partir de los elementos rescatables en opinión del investigador, se pueda elaborar una perspectiva conceptual adecuada a los requerimientos del problema.

Además de lo anteriormente mencionado, es importante la identificación del grado de fiabilidad de los estudios de tamizaje y diagnóstico. ⁽⁷⁾

El diagnóstico de muchos procesos de enfermedad depende en gran medida en la evaluación patológica de tejidos. La mayoría de diagnósticos de cáncer se realizan sobre la base de la evaluación histológica o citológica. ⁽⁷⁾

En consecuencia, los errores de diagnóstico de patología pueden conducir al paciente a planes de manejo incorrectos, incluyendo retrasos en el tratamiento o la aplicación de un tratamiento incorrecto. ⁽¹⁰⁾

La variabilidad interobservador en el diagnóstico histopatológico es un hecho estadístico conocido, siendo necesario caracterizarla adecuadamente en las biopsias de cérvix uterino para tener una mejor idea de las posibles implicancias desde el punto de vista clínico y legal, especialmente teniendo en cuenta la existencia de lesiones benignas que histológicamente simulan lesiones premalignas y malignas. ^{(29) (30)}

Clasificación general del NIC. Un diagnóstico de NIC se basa principalmente en la presencia de atipia nuclear y la pérdida de maduración escamosa normal (polaridad). La clasificación precisa de las lesiones NIC se convierte en importante, a medida que se comienza a entender las tasas de regresión, persistencia y progresión de bajo grado (NIC 1) y lesiones de alto grado (NIC 2 y 3), ya que los algoritmos de tratamiento, toma de decisiones y seguimiento clínico de pacientes son bastante diferentes. Las lesiones precancerosas son las displasias, que constituye una hiperplasia de la capa basal del epitelio por hiperactividad con mitosis, con pleomorfismo y atipias celulares, pero que no pierden la normal estratificación del epitelio, fueron nombradas por Richard quien las nombró Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), pues la células tienen las mismas características genéticas, morfológicas y metabólicas que las neoplásicas; y las clasificaron en el Congreso de Citología de la ciudad de Bethesda en: NIC I Displasia leve. NIC II Displasia Moderada (ambas de bajo riesgo) NIC III Displasia Severa (de alto riesgo) CIS Carcinoma in situ.

CAPITULO III : MARCO METODOLÓGICO

III.1 HIPOTESIS

Existe una concordancia excelente en el diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales de biopsias de cérvix entre dos patólogos uno del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y otro del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

III.2 VARIABLES

Evalúadores: cuantitativa, nominal

Lesión intraepitelial de cérvix: cualitativa, nominal

VARIABLES	DEFINICION OPERACIONAL	ÍNDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Lesión intraepitelial de Cérvix	Hallazgos de tipo de lesión de informe de Anatomía Patológica	<ul style="list-style-type: none"> - Epitelio normal escamoso, -Cambios reactivos inflamatorios sin metaplasia escamosa -Cambios reactivos inflamatorios con metaplasia escamosa -Cambios sugestivos pero no concluyentes de neoplasia intraepitelial del cuello uterino -Cambios sugestivos pero no concluyentes infección virus del papiloma humano PVH Metaplasia escamosa inmadura. 	Cualitativa Nominal

Prueba Kappa de Cohen: Si la opción de diagnóstico es binaria, entonces hay un número muy limitado de opciones (sólo 2) para cada espécimen de modo que, si los observadores hicieron su repetición opciones al azar, en lugar de un examen cuidadoso, estas coincidirán en algunas.

Jacob Cohen desarrolló la estadística kappa (k) en 1960 para permitir los acuerdos casuales de este tipo. Es esencialmente la proporción de casos que los evaluadores están de acuerdo

menos la proporción de casos que probablemente estén de acuerdo por casualidad, escalado de modo que, si los observadores están de acuerdo todo el tiempo, entonces k es uno. Por lo tanto, si k es igual a 1, hay un acuerdo perfecto, y cuando $k = 0$ el acuerdo no es mejor que el azar. Los valores negativos indican un acuerdo que es incluso menos de lo que se esperaría por casualidad. (31)

La k de Cohen está dada por:

$$k = P \text{ acuerdo} - P \text{ esperado} / 1 - P \text{ esperado}$$

donde P esperado es la proporción esperada para mostrar acuerdo solo por casualidad.

Si los resultados del índice kappa nos da un valor de 0 indica que no hay concordancia, mientras que un valor de 1.0 indica un acuerdo perfecto. En general se acepta que un valor de 0,75 o superior refleja una concordancia excelente, un valor de 0,4 a 0,75 sugiere regular a bueno el acuerdo y un valor inferior a 0,4 mediante acuerdo es pobre.

III.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

III.4.1. POBLACIÓN:

Archivo de láminas del servicio de anatomía patológica del Hospital Naval correspondiente a cérvix uterino.

III.4.2 MUESTRA:

Se eligió 100 muestras histopatológicas de cérvix uterino del archivo de láminas del servicio de anatomía patológica del Hospital Naval, y que fueron leídas por patólogos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Esto implica que cada observador tiene que realizar 100 observaciones cada uno, los mismos que deben ser evaluados de forma independiente y confidencial.

Criterios de Inclusión

- Todas las láminas de biopsias de cérvix uterino remitidas al Departamento de Patología del Centro Médico Naval en el periodo de estudio

Criterios de Exclusión

- Láminas rotas o que no se encuentren.
- Biopsias obtenidas por conización.
- Biopsias correspondientes a lesiones polipoides.
- Biopsias correspondientes a adenocarcinoma in-situ.
- Biopsias correspondientes a carcinoma invasivo, sea epidermoide o adenocarcinoma.

III.5 MATERIALES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se seleccionó las láminas de biopsias de cérvix que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, microscopio óptico con luz Led con objetivos de 20X, 40X., se exportó la imagen a Power Point, se guardó en USB las fotos o imágenes digitalizadas. Se tomó dos fotografías de dicha zona (para la cual se utilizó una cámara fotográfica marca Reflex Olympus de 14 megapíxeles) una fotografía con objetivo a 20X y la otra con objetivo a 40 X, adjuntado las fotos enumeradas en una carpeta de PowerPoint.

Se utilizó una hoja de recolección de datos para que los dos patólogos expertos registren sus diagnósticos (anexo 1)

IV.2. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se eligió 100 muestras de biopsias de cérvix del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Naval para que sean leídas por un patólogo experto del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. A cada uno de los patólogos se les entregó una carpeta de fotos (en un USB) para su evaluación, en el que además se entregó la ficha de recolección de datos. Al realizar el diagnóstico ellos clasificaban cada muestra de la biopsia usando el sistema de clasificación NIC (Neoplasia intraepitelial de cérvix) (NIC I, NIC II, o NIC III). NIC I corresponde a displasia leve y atipia coilocítica, NIC II displasia moderada y NIC III displasia severa/ carcinoma in situ ⁽³²⁾ . Además, registraban los cambios por inflamación, reparación, atrofia, metaplasia, etc. que se les detalla en la ficha de recolección de datos (anexo 1).

III.6 ANALISIS ESTADISTICOS DE LOS DATOS.

Se realizó inicialmente un recuento de frecuencias de los diagnósticos más frecuentes en la serie de casos evaluada. Se utilizó el paquete estadístico EPIDAT 4.2 y STATA 14. Se presenta la frecuencia de diagnósticos anatomopatológicos para el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se evaluó la concordancia de las mediciones entre evaluadores se calculará con el análisis estadístico kappa (κ) ⁽⁷⁾ ⁽²⁹⁾. Para la prueba de kappa Cohen, se muestra el valor de kappa y su intervalo de confianza, acuerdo observado y acuerdo esperado. Luego se realizará la prueba de kappa ponderado por Cichetti. Además, se seleccionó los diagnósticos que para cada institución implique Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC I, NIC II y NIC III) para realizar la prueba de kappa y kappa ponderado.

Los valores de kappa se calificarán de acuerdo a la siguiente tabla:

Valoración del coeficiente kappa	
kappa	Concordancia
≤ 0.40	Concordancia pobre
$0.40 - 0.75$	Concordancia regular
≥ 0.75	Concordancia excelente

Valoración del coeficiente kappa

CAPITULO IV : RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

Cada observador examinó 100 casos, en la Tabla 1 se presenta las frecuencias diagnósticas de anatomía patológica de biopsias de cérvix, del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El INEN diagnosticó 34 % de epitelio normal escamoso a diferencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins el 21 %, NIC I 19.5 % el INEN y 18 % HERM, NIC II 6.0 % el INEN y 18 % HERM, y NIC III 9.0 % el INEN y 11.0 % el HERM.

Tabla 1. Frecuencia de diagnósticos por anatomía patológica entre el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2018

Diagnóstico por anatomía patológica	INEN		Rebagliati	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Epitelio normal escamoso	34	34.0	21	21.0
Cambios reactivos inflamatorios con metaplasia escamosa	8	8.0	12	12.0
Cambios sugestivos pero no concluyentes de neoplasia intraepitelial del cuello uterino	5	5.0	3	3.0
Cambios sugestivos pero no concluyentes infección virus del papiloma humano PVH	9	9.0	9	9.0
Cambios reactivos inflamatorios sin metaplasia escamosa	0	0.0	1	1.0
Metaplasia escamosa inmadura	1	1.0	2	2.0
Metaplasia escamosa inmadura atípica	1	1.0	3	3.0
Atrofia	5	5.0	5	5.0
Cambios reactivos y reparativos	3	3.0	8	8.0
Neoplasia intraepitelial cervical de grado I (atipia coilocitótica, displasia leve)	19	19.0	18	18.0
Neoplasia intraepitelial cervical de grado II	6	6.0	3	3.0
Neoplasia intraepitelial cervical de grado III/ Carcinoma in situ	9	9.0	11	11.0
Hiperplasia de células basales	0	0.0	4	4.0
Total	100	100.0	100	100.0

La concordancia entre el INEN y el HERM fue 0.6154, IC 95 % [0.5101– 0.7208], correspondiendo a una concordancia regular, el grado de acuerdo de los profesionales que

realizan el diagnóstico en biopsias de cérvix o acuerdo observado fue 67.00 %, y el acuerdo esperado 14.19 % (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados De las revisiones entre el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2018

		Hospital Edgardo Rebagliati Martins													Total
		ENE	CRI-SM	CRI-CM	CS-NEO	CS-VPH	MEI	MEIA	ATR	CRR	HCB	NIC I	NIC II	NIC III	
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	ENE	19	0	0	1	4	1	0	0	2	4	3	0	0	34
	CRI-SM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CRI-CM	0	1	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	CS-NEO	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	5
	CS-VPH	1	0	1	0	5	0	0	0	1	0	1	0	0	9
	MEI	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	MEIA	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	ATR	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
	CRR	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
	HCB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NIC I	1	0	3	0	0	0	0	0	2	0	13	0	0	19
	NIC II	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	2	6
	NIC III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9
Total		21	1	12	3	9	2	3	5	8	4	18	3	11	100

Valor de Kappa	Concordancia observada	Concordancia esperada	Intervalo de Confianza - 95%	
			Mín	Max
0.6154	0.67	0.1419	0.5101	0.7208

Concordancia entre el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2018

Fuente: Ficha de recolección de datos – variabilidad interobservador

El estadístico k es apropiado para datos estrictamente nominales y por esta razón también se calculó un k ponderado sobre la Bases de la matriz de peso reportada en la tabla 3. Valores ponderados k por el grado de discordancia se expresó como un índice de acuerdo en el que las ponderaciones son las más altas para el acuerdo exacto y las más bajas para desacuerdo extremo. El valor de kappa ponderado fue 0,6451 correspondiendo a una concordancia regular, el acuerdo observado fue 84.92 % y el acuerdo esperado 57.50 %.

Tabla 3. Pesos específicos utilizados para calcular el estadístico k ponderada (Kw)

	ENE	CRI-SM	CRI-CM	CS-NEO	CS-VPH	MEI	MEIA	ATR	CRR	HCB	NIC I	NIC II	NIC III
ENE	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000	0.4167	0.3333	0.2500	0.1667	0.0833	0.0000
CRI-SM	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000	0.4167	0.3333	0.2500	0.1667	0.0833
CRI-CM	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000	0.4167	0.3333	0.2500	0.1667
CS-NEO	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000	0.4167	0.3333	0.2500
CS-VPH	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000	0.4167	0.3333
MEI	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000	0.4167
MEIA	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833	0.5000
ATR	0.4167	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667	0.5833
CRR	0.3333	0.4167	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500	0.6667
HCB	0.2500	0.3333	0.4167	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333	0.7500
NIC I	0.1667	0.2500	0.3333	0.4167	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167	0.8333
NIC II	0.0833	0.1667	0.2500	0.3333	0.4167	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000	0.9167
NIC III	0.0000	0.0833	0.1667	0.2500	0.3333	0.4167	0.5000	0.5833	0.6667	0.7500	0.8333	0.9167	1.0000
Acuerdo observado 84.92 %		Acuerdo esperado: 57.50 %					Kappa 0,6451						

Epitelio normal escamoso (ENE), Cambios reactivos inflamatorios sin metaplasia escamosa (CRI-SM), Cambios reactivos inflamatorios con metaplasia escamosa (CRI-CM), Cambios sugestivos, pero no concluyentes de neoplasia intraepitelial del cuello uterino (CS-NEO), Cambios sugestivos, pero no concluyentes infección virus del papiloma humano PVH (CS-VPH), Metaplasia escamosa inmadura (MEI), Metaplasia escamosa inmadura atípica (MEIA), Atrofia (ATR), Cambios reactivos y reparativos (CRR), Hiperplasia de células basales (HCB), NIC I y NIC II / Carcinoma in situ.

Luego se seleccionó las lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix. Los diagnósticos de Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC I, NIC II y NIC III), cuando uno de las dos instituciones lo halla diagnosticado (INEN o HERM), debido a que la prueba Kappa de Cohen es más sensible cuando se tiene menos ítems y la importancia que tiene una prueba diagnóstica de neoplasia. Se encontró un valor de kappa 0.448, lo cual indicó una concordancia regular. Tabla 5.

Tabla 5. Variabilidad inter observador para Neoplásica Intraepitelial cervical entre el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2018

	Hospital Edgardo Rebagliati Martins							n	Valor de kappa
	Epitelio normal escamoso	Cambios reactivos inflamatorios con metaplasia escamosa	Metaplasia escamosa inmadura atípica	Cambios reactivos y reparativos	Neoplasia intraepitelial cervical de grado I (atipia coilocitotica, displasia leve)	Neoplasia intraepitelial cervical de grado II	Neoplasia intraepitelial cervical de grado III/ Carcinoma in situ		
Epitelio normal escamoso	0	0	0	0	3	0	0	3	
Cambios sugestivos pero no concluyentes de neoplasia intraepitelial del cuello uterino	0	0	0	0	0	1	0	1	
Cambios sugestivos, pero no concluyentes infección virus del papiloma humano PVH	0	0	0	0	1	0	0	1	
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas									0.448
Neoplasia intraepitelial cervical de grado I (atipia coilocitotica, displasia leve)	1	3	0	2	13	0	0	19	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado II	0	0	1	0	1	2	2	6	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado III/ Carcinoma in situ	0	0	0	0	0	0	9	9	
Total	1	3	1	2	18	3	11	39	

El índice de Cohen Kappa ponderado (variabilidad Inter observador) para el diagnóstico histopatológico de lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix entre el INEN y HERM fue 0.2049 IC 95 % [0.0640– 0.3458] y corresponde a una concordancia pobre (Tabla 6).

Tabla 6. Variabilidad interobservador ponderada para Neoplásica Intraepitelial Cervical entre el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2018

Valor de Kappa	Acuerdo observado	Acuerdo esperado	IC (95 %)	
			Mín.	Máx.
0.2049	0.7279	0.6578	0.0640	0.3458

Ponderación por Cichetti

CONCLUSIONES

La concordancia entre el INEN y el HERM para los diagnósticos de biopsias de cérvix de ambas instituciones fue regular, el grado de acuerdo de los profesionales que realizan el diagnóstico en biopsias de cérvix o acuerdo observado fue 67.00 %, y el acuerdo esperado 14.19 %.

Los diagnósticos de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC I, NIC II y NIC III) tuvieron un índice de kappa 0.448, lo cual indicó una concordancia regular.

El índice de Cohen Kappa ponderado para medir la variabilidad interobservador de los diagnósticos histopatológicos de lesiones intraepiteliales en biopsias de cérvix entre el INEN y HERM fue 0.2049 IC 95 % [0.0640– 0.3458], calificado como concordancia pobre.

DISCUSIÓN

En el estudio se encontró un grado de acuerdo observado de 67. 00% entre el INEN y HERM al comparar las lecturas a través de dos patólogos expertos. Carreon J et al (2007), comparó la reproducibilidad relativa y la validez diagnóstica de la neoplasia intraepitelial cervical NIC 2 y NIC 3, en Costa Rica, el grado de acuerdo para diagnósticos iniciales de NIC 3 fue 13% y para NIC 2 fue 31%(11) . Para NIC 3 tanto el INEN y el HERM tuvo el 100 % de concordancia (los datos del INEN y HERM se comportaron como constantes). No se pudo comparar el grado de acuerdo observado específico para NIC 2 por tener limitación en el tamaño de muestra.

Palma P et al (2009), encontró un κ no ponderado de 0.36 y un κ ponderado 0.54. El presente estudio índice de kappa no ponderado superior de 0.448, y un κ ponderado de 0.2049 inferior. ⁽⁵⁾ Woodhouse et al, al separar diapositivas normales de anormales, encontró un acuerdo del 30% de los portaobjetos SIL, en el presente estudio encontramos un acuerdo superior de 67 5. (9)

Biswas et al (2014), evaluó la reproducibilidad diagnóstica de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) entre patólogos con concordancia no ponderada pobre ($\kappa = 0.26$), la concordancia del estudio entre el INEN y HERM fue regular. Ahí hubo una clara diferencia de acuerdo en la detección de CIN 2 ($\kappa = 0.21$) y la detección de NIC 3 ($\kappa = 0.74$). El acuerdo general en el diagnóstico mejoró cuando las diapositivas obtenidos de las mujeres VPH positivas fueron consideradas ($\kappa = 0.5$). Casi la mitad de los casos discordantes de NIC 2 fueron negativos para VPH de alto riesgo. ⁽¹⁶⁾

Sağlam A et al (2017), encontró que el diagnóstico de NIC 2 tuvo el porcentaje de acuerdo más bajo entre patólogos. ⁽¹⁷⁾ Nosotros no podemos afirmar lo mismo porque no pudimos calcular para NIC 2 por falta de muestra, pero si describimos que el INEN diagnóstico en 6 casos NIC 2 mientras que el HERM en un caso Metaplasia escamosa inmadura atípica, un caso de Neoplasia intraepitelial cervical de grado I (atipia coilocitotica, displasia leve), dos de Neoplasia intraepitelial cervical de grado II, y dos Neoplasia intraepitelial cervical de grado III/ Carcinoma in situ. ⁽³³⁾

Doutre et al (2018), analizó los resultados sobre los diagnósticos de neoplasia cervical intraepitelial (NIC), en una cohorte de mujeres que vivían con el VIH de Burkina Faso (BF) y Sudáfrica (SA), seguidas por más de 18 meses. Realizó biopsias cervicales de cuatro cuadrantes, en mujeres con anomalías detectadas por al menos una prueba de detección. Una revisión central por equipo de cinco patólogos se organizó en la medición de línea de base y línea final. El acuerdo general entre el diagnóstico inicial (local) y el diagnóstico final para NIC 2 + fue menor que NIC 1, con 91.2% ($\kappa = 0.82$) y 88.9% ($\kappa = 0.71$) para BF al inicio y al final, y 92.7% ($\kappa = 0.79$) y 98.7% ($\kappa = 0.97$) para SA al inicio del estudio y al final. Entre los casos NIC 1 / 2, 12 (37.5%) fueron se clasificó hasta CIN2 y 20 (62.5%) se redujeron a NIC1 al inicio, y 3 (37.5%) fueron calificados a NIC 2 y 5 (62.5%) se diagnosticaron como NIC 1 en la medición final. Concluyen que en el estudio se destaca la importancia de una lectura centralizada y rigurosa con intercambio de experiencias entre patólogos de diferentes contextos. ⁽¹⁸⁾

Abolafia-Cañete et al (2018), encontró un índice de Kappa para el grado de concordancia entre citología y colposcopia $k = 0,16$, una concordancia pobre; entre colposcopia y biopsia $k = 0,57$, una concordancia regular; una concordancia insignificante entre citología y biopsia $k = 0,21$ ⁽¹⁹⁾. Pero no aborda la concordancia entre dos patólogos de dos instituciones diferentes que analizan imágenes de biopsia de otro hospital. Limitación que ha sido constante porque no se ha encontrado literatura específica que compare la variabilidad entre dos instituciones para las muestras de biopsias, es decir que sean leídas dos veces, para cada institución. Hay para dos o

más métodos diagnósticos dentro de un mismo hospital, para muestras histopatológicas de biopsia de cérvix que se lean la misma muestra en dos instituciones diferentes no se ha encontrado en EIServier, EBSCO HOST, PROQUEST, y SCOPUS.

En general hay una concordancia pobre para todas las muestras de biopsia entre el INEN y HERM, esto traduce un problema de salud pública, y nos hace indicar que siempre es mejor una segunda opinión sobre todo para los NIC 2.

En el estudio se utilizó imágenes para todas las comparaciones, diapositivas e imágenes en Power Point. Según el estudio de Gaje J et al dieron resultados similares los estudios de concordancia entre portaobjetos e imágenes para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical, lo cual difieren muy poco. ⁽³⁴⁾

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Tiersma ESM, Peters AAW, Mooij HA, Fleuren GJ. Visualising scanning patterns of pathologists in the grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Clinical Pathology* 2003 Sep;56(9):677-680.
- (2) Ceballos K, Chapman W, Daya D, Julian J, Lytwyn A, McLachlin C, et al. Reproducibility of the Histological Diagnosis of Cervical Dysplasia Among Pathologists From 4 Continents. *International Journal of Gynecological Pathology* 2008 Jan;27(1):101-107.
- (3) Creagh T, Bridger JE, Kupek E, Fish DE, Martin-Bates E, Wilkins MJ. Pathologist variation in reporting cervical borderline epithelial abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1995;48(1):59-60.
- (4) EsSalud. Hospital Rebagliatti conmemoró el 50 aniversario del Departamento de Anatomía Patológica. 2019; Available at: <http://www.essalud.gob.pe/se-conmemoro-el-50-aniversario-del-departamento-de-anatomia-patologica-del-hospital-edgardo-rebagliati-martins/>.
- (5) Palma PD, Rossi PG, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The Reproducibility of CIN Diagnoses Among Different Pathologists. *American Journal of Clinical Pathology* 2009 Jul 1;132(1):125-132.
- (6) Kruse A, Baak J, Helliesen T, Kjellefold K, Robboy S. Prognostic Value and Reproducibility of Koilocytosis in Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology* 2003 Jul;22(3):236-239.
- (7) McCredie, Margaret RE, Dr|Sharples, Katrina J, PhD|Paul, Charlotte, PhD|Baranyai, Judith, FRCPath|Medley, Gabriele, FRCPA|Jones, Ronald W, FRCOG|Skegg, David CG, FRSNZ. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncology*, The 2008;9(5):425-434.
- (8) Kalof A, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Journal of Clinical Pathology* 2007;60:449-455.

- (9) Woodhouse SL, Stastny JF, Styer PE, Kennedy M, Praestgaard AH, Davey DD. Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions: Results of the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1999 Nov;123(11):1079.
- (10) Raab SS, Grzybicki DM, Janosky JE, Zarbo RJ, Meier FA, Jensen C, et al. Clinical impact and frequency of anatomic pathology errors in cancer diagnoses. *Cancer* 2005 Nov 15;104(10):2205-2213.
- (11) Carreon J, Sherman M, Guillén D, Solomon D, Herrero R, Jerónimo J, et al. CIN2 Is a Much Less Reproducible and Less Valid Diagnosis than CIN3: Results from a Histological Review of Population-Based Cervical Samples. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007 Oct;26(4):441-446.
- (12) Dalla PP, Giorgi PR, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009;132(1):125-132.
- (13) Arzuaga-Salazar MA, de Souza, Maria de Lourdes, de Azevedo Lima, Vera Lucia. El cáncer de cuello de útero: un problema social mundial. *Revista Cubana de Enfermería* 2012 Mar 1;28(1):63-73.
- (14) Kalof AN, Cooper K. Our approach to squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 2007;60(5):449-455.
- (15) Park KJ, MD. Neoplastic Lesions of the Cervix. *Surgical Pathology Clinics* 2011;4(1):17-86.
- (16) Biswas J, Nijhawan R, Mittal S, Basu P, Ghosh I, Srinivasan R, et al. Reproducibility of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis on histological review of cervical punch biopsies from a visual inspection with acetic acid and HPV detection-based screening program. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2014 Sep;126(3):227-231.
- (17) Sağlam A, Usubütün A, Dolgun A, Mutter GL, Salman MC, Kurtulan O, et al. Diagnostic and Treatment Reproducibility of Cervical Intraepithelial Neoplasia / Squamous Intraepithelial Lesion and Factors Affecting the Diagnosis. *Turk patoloji dergisi* 2017;1(1):177-191.
- (18) Doutre S, Omar T, Goumbri-Lompo O, Kelly H, Clavero O, Zan S, et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in African women living with HIV: role and effect of rigorous histopathological review by a panel of pathologists in the HARP study endpoint determination. *Journal of clinical pathology* 2018 Jan;71(1):40-45.
- (19) Abolafia-Cañete B, Monserrat-Jordán JÁ, Cuevas-Cruces J, Arjona-Berral JE. Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix: correlación entre citología, colposcopia y biopsia. *Revista Española de Patología* 2018;51(3):147-153.
- (20) Barrios-García L, Contreras-Borrego EE. Diagnostic agreement for cytology, curettage and biopsy regarding surgical resection specimen histopathological study of premalignant cervical lesions in postmenopausal patients attending the Clínica "Maternidad Rafael Calvo" in Cartagena, Colombia, 2007-2011. 2012 Jun 1,.
- (21) Hernández I, Porta M, Miralles M. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. *MedClin (Barc)* 1990;95:424-429.

- (22) Young R CP. Atlas de Patología Quirúrgica Ginecológica. Editorial Elsevier 2008.
- (23) Pereira-Scalabrino A, Almonte M, Dos-Santos-Silva I. Country-level correlates of cervical cancer mortality in Latin America and the Caribbean. *Salud publica de Mexico* 2013 Jan;55(1):5-15.
- (24) Payet Meza, Patricia Perez E, Mejiá, Ebert Poquioma Rojas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010 - 2012. 2016;5:1–173.
- (25) Villa LL. Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: The Problem and the Way to Solutions. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2012 Sep;21(9):1409-1413.
- (26) McCluggage WG, Bharucha H, Caughley LM, Date A, Hamilton PW, Thornton CM, et al. Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. *Journal of clinical pathology* 1996 Oct;49(10):833-835.
- (27) Maniar KP|, Peter. Pseudoneoplastic lesions of the uterine cervix. *Diagnostic Histopathology* 2010;16(10):468-475.
- (28) Lau Serrano D, Millán Vega MM, Fajardo Tornés Y, Sánchez Alarcón C. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2012 Sep 1;38(3):366-377.
- (29) Cerda J, Villarroel del P L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Revista chilena de pediatría* 2008 Feb;79(1).
- (30) Argimon JM. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. Barcelona: Elsevier; 2012.
- (31) Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. Medical statistics. 4. ed., updated and expanded version ed. Chichester [u.a.]: Wiley; 2007.
- (32) Weidner N. Modern surgical pathology. Philadelphia: Saunders; 2003.
- (33) Sağlam A, Usubütün A, Dolgun A, Mutter GL, Salman MC, Kurtulan O, et al. Diagnostic and Treatment Reproducibility of Cervical Intraepithelial Neoplasia / Squamous Intraepithelial Lesion and Factors Affecting the Diagnosis. *Turk patoloji dergisi* 2017;1(1):177-191.
- (34) Gage, Julia C., PhD, MPH|Joste, Nancy, MD|Ronnelt, Brigitte M., MD|Stoler, Mark, MD|Hunt, William C., MA|Schiffman, Mark, MD, MPH|Wheeler, Cosette M., PhD. A comparison of cervical histopathology variability using whole slide digitized images versus glass slides: experience with a statewide registry. *Human Pathology* 2013;44(11):2542-2548.

Anexo 1

VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE LESIONES INTRAEPITELIALES EN BIOPSIAS DE CÉRVIX.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Identificación del observador (código): Identificación de la lámina (código)

Instrucciones:

1. Ud. Recibirá EN UN SOPORTE DE ALMACENAMIENTO ELECTRONICO una serie de IMÁGENES DE CORTES histológicos de biopsias de cérvix uterino
2. En cada uno de los casos Ud. estudiará las IMÁGENES CORRESPONDIENTES y llenará esta ficha, consignando inicialmente su código de observador y el código con el que está rotulado la IMAGEN
3. En cada IMAGEN estudiada debe identificar los diagnósticos enumerados en la siguiente lista, marcando con un aspa en el recuadro del lado derecho el o los diagnósticos correspondientes. Más de un diagnóstico puede ser encontrado en una lámina.
4. Si coexistieran displasia leve con displasia moderada o severa o carcinoma in-situ, o displasia moderada con displasia severa o carcinoma in-situ, o displasia severa y carcinoma in-situ, marcar sólo el recuadro que corresponda a la lesión de mayor grado
5. En caso de tener alguna observación referida al caso escribirla en las líneas punteadas al final de la ficha

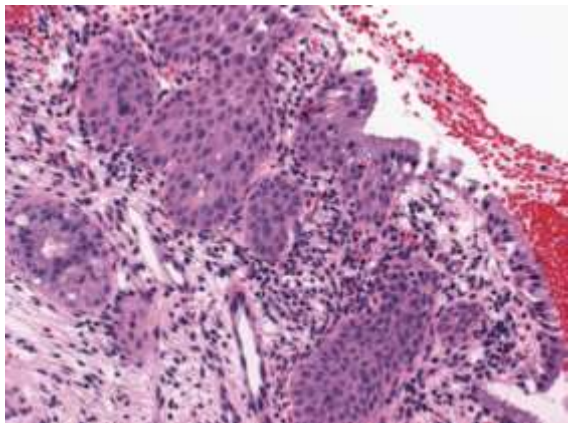
Epitelio normal escamoso,	
Cambios reactivos inflamatorios sin metaplasia escamosa	
Cambios reactivos inflamatorios con metaplasia escamosa	
Cambios sugestivos pero no concluyentes de neoplasia intraepitelial del cuello uterino	
Cambios sugestivos pero no concluyentes infección virus del papiloma humano PVH	
Metaplasia escamosa inmadura.	
Metaplasia escamosa inmadura atípica.	
Metaplasia de células transicionales	
Atrofia	
Cambios reactivos y reparativos.	
Hiperplasia de células basales	
Cervicitis crónica erosiva	
Atipia coilocitótica	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado I	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado II	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado III	
Carcinoma epidermoide in-situ	

Observaciones:

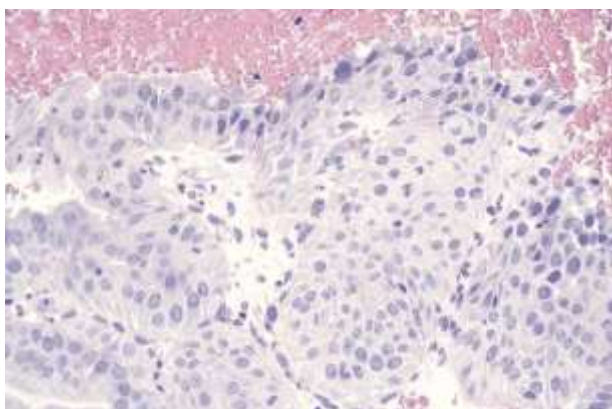
.....

Anexo 2

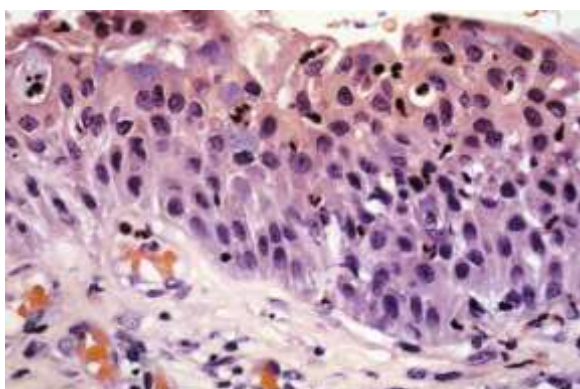
Metaplasia escamosa: es un proceso normal en el cérvix por el cual el epitelio columnar endocervical es reemplazado por epitelio escamoso. En las fases tempranas de este proceso, el epitelio escamoso metaplásico está compuesto de una población monótona de células con una alta relación N/C que carecen de maduración citoplasmática en las capas superficiales presentes en metaplasma escamosa madura. (15)



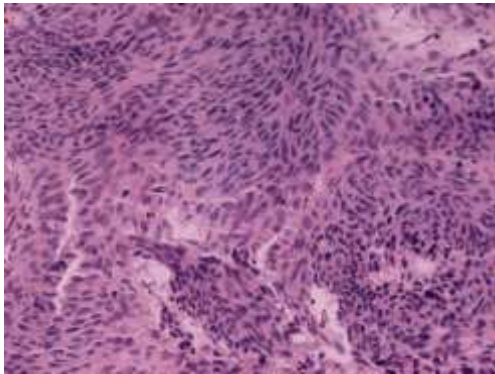
Metaplasia escamosa inmadura: Tienen mínimo apiñamiento celular, atipia citológica leve o ausente, cromatina fina con distribución uniforme y contorno nuclear liso. Mitosis poco comunes y si se presentan son pocas y están confinadas a la capa basal. (16)



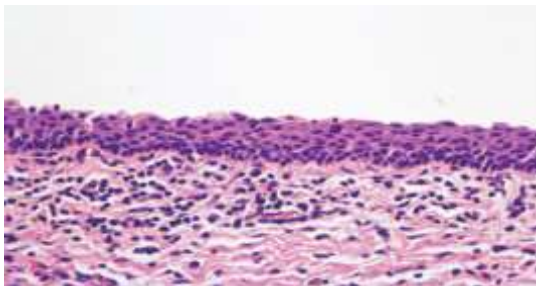
Metaplasia escamosa inmadura atípica: ausencia o mínima maduración del epitelio escamoso metaplásico, coilocitosis ausente o mínima y pleomorfismo nuclear mínimo, mitosis es rara y si hay están confinadas al tercio inferior del epitelio.



Metaplasia de células transicionales y Atrofia: pérdida de maduración normal y puede estar compuesta de un alto ratio N/C, sin atipia nuclear y actividad mitótica (16)



ATROFIA

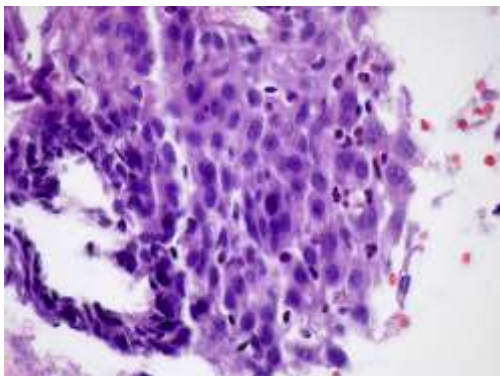


Cambios reactivos y reparativos:

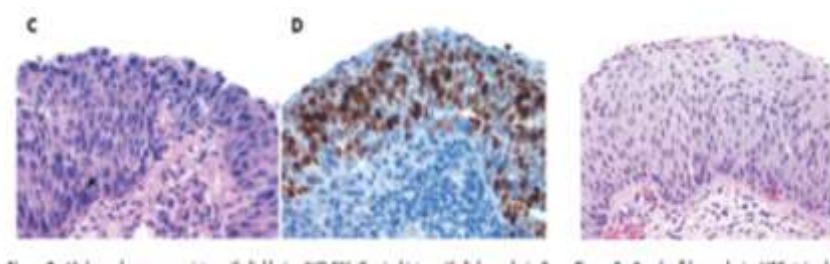
Atipia nuclear reactiva: puede incluir nucleomegalia, hipercromasia, y bi o multinucleación, está confinado a capas inferiores, con maduración normal y elongación nuclear mínima en las capas superiores.

Las células reactivas a menudo presentan espongiosis, bordes celulares diferentes, espaciamiento nuclear regular, nucleolo prominente, ausencia de variación nuclear marcada en tamaño y contorno nuclear e hipercromasia. Presencia de halo citoplasmático son redondos y uniformes con núcleo central.

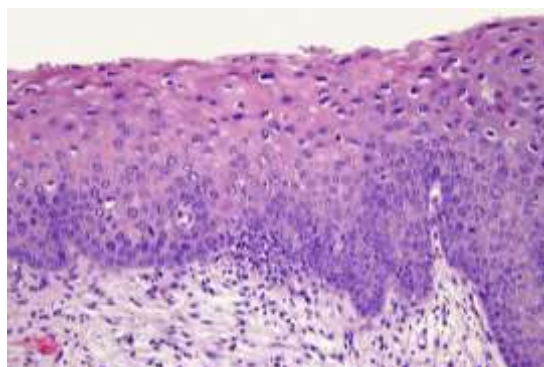
Neutrófilos intraepiteliales pueden ser vistos, ulceración y necrosis. (17)



Hiperplasia de células basales: engrosamiento de la capa basal y parabasal con agrandamiento nuclear y citoplasma basofílico. Hay maduración escamosa y polaridad conservada que se ve un epitelio escamoso glicogenado normal. En la capa v basal no hay pleomorfismo nuclear o hipercromasia. (17)

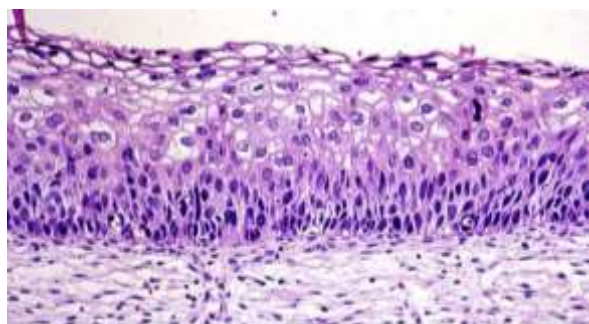


Atipia coilocitótica: El epitelio contiene células escamosas con núcleos grandes e hipercromáticos y la membrana nuclear con marcada irregularidad. Marginación prominente del citoplasma que rodea el núcleo formando un halo perinuclear. (18)



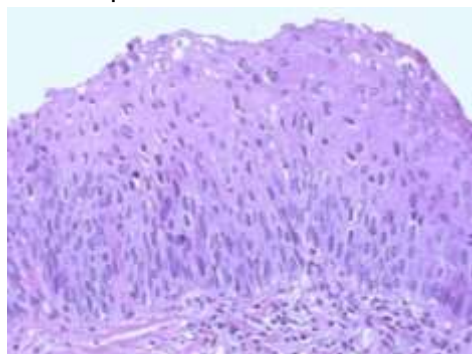
Neoplasia Intraepitelial de Cervix I (NIC I)

Alteraciones se encuentran en el tercio inferior del epitelio.



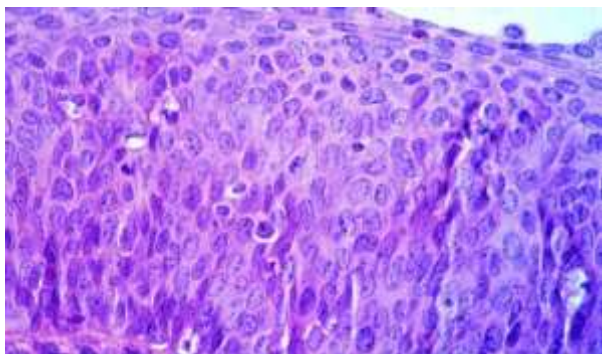
Neoplasia Intraepitelial de Cervix II (NIC II)

Alteraciones ocupan dos tercios inferiores del estrato epitelial.



Neoplasia Intraepitelial de Cervix III (NIC III)

Alteraciones ocupan más de dos tercios inferiores o la totalidad del espesor del epitelio.



FIRMA DEL INVESTIGADOR