

Reproducibilidad en la lectura de un set de placas de citología cérvico-uterinas en cuatro centros especializados de Medellín, Antioquia

Reproducibility of reading a set of cervical cytology smears in four specialized centers in Medellin, Antioquia

Edwin Guevara¹; Armando Baena²; Maribel Almonte³; Jorge E. Salazar⁴; Ángela Gaviria⁵; Gloria I. Sánchez⁶

¹ MSc en Epidemiología. Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

² MSc en Estadística. Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

³ MSc y PhD en Epidemiología. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francia

⁴ MSc en Epidemiología. Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

⁵ MSc en Epidemiología. Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

⁶ MSc y PhD en Microbiología Molecular. Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Recibido: 24 de mayo de 2013. Aprobado: 30 de octubre de 2013.

Guevara E, Baena A, Almonte M, Salazar JE, Gaviria A, Sánchez GI. Reproducibilidad en la lectura de un set de placas de citología cérvico-uterinas en cuatro centros especializados de Medellín, Antioquia. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 32(2): 54-60

Resumen

Objetivo: evaluar el grado de reproducibilidad en la lectura de placas de citología cérvico-uterina entre cuatro centros de lectura especializados de la ciudad de Medellín, Colombia.

Metodología: 181 placas de citología cérvico-uterina provenientes de un estudio de prevalencia de anomalías citológicas en Pueblorrico, Antioquia, se sometieron a lectura en cuatro centros especializados de Medellín. Se le pidió a cada centro que realizara una lectura rutinaria manteniendo el estudio en ciego por medio de recodificación de las placas, evitando que se filtrara información entre centros. Se calculó la concordancia general y el índice kappa de Fleiss. **Resultados:** de las 181 placas, sólo en 55 placas los 4 centros concordaron

en el resultado, obteniéndose un porcentaje de concordancia global del 30% y un índice kappa global de 0,31. Según la escala de Fleiss, se observó una baja reproducibilidad en la lectura de las placas citológicas entre los cuatro centros involucrados en el estudio. La concordancia por pares de centros presentó índices de kappa entre 0,3 a 0,7. **Discusión:** existe una alta variabilidad en la interpretación de los resultados citológicos entre los centros estudiados. Es necesario implementar procesos de entrenamiento y unificación de criterios de lecturas de la citología cervical en nuestro medio.

-----**Palabras clave:** cáncer cervical, citología cérvico-uterina, reproducibilidad.

Abstract

Objective: to assess the degree of reproducibility in the reading of cervical cytology smears among four specialized reading centers at Medellín, Colombia. **Methodology:** 181 cervical cytology smears from a study on the prevalence of cytological abnormalities in Pueblorrico, a town located in the southwestern region of the state of Antioquia in Colombia, were re-read by four specialized centers in Medellín. Each center was asked to conduct a blind routine reading of the smears to avoid disclosure of information between centers. The reproducibility was measured by percentage agreement

and kappa. **Results:** of 181 smears only 55 matched across all 4 centers, with an overall concordance rate of 30% and an overall kappa of 0.31. According to Fleiss scale, poor reproducibility was observed. The concordance between pairs of centers ranged between 0.3 and 0.7. **Discussion:** there is a high variability in the interpretation of cytological results among centers in Medellín. It is necessary to implement training processes and to unify readings for cervical cytology criteria.

-----**Keywords:** cervical cancer, cervical cytology smear, reproducibility.

Introducción

América Latina y el Caribe continúan con un número importante de casos de cáncer cervical [1] contrario a lo que ocurre en países europeos [2], Estados Unidos de América y Canadá [3] donde las tasas de muerte por cáncer han disminuido desde finales de la década de los 70s. La citología cérvico-uterina o prueba de Papanicolaou es la prueba de tamización utilizada para detectar alteraciones del cuello uterino de manera que las mujeres puedan ser remitidas oportunamente al diagnóstico previniendo el desarrollo del cáncer cervical [4]. Esta prueba de tamización suministra una categorización presuntiva de las anormalidades celulares [5]. Hoy día estas alteraciones son reportadas mediante el sistema de Bethesda 2001 [6]. En países desarrollados los programas de tamización con citología cérvico-uterina han conseguido una reducción significativa de las tasas de mortalidad de cáncer cervical debido a una amplia cobertura y elevados estándares de calidad, los cuales también incluyen estricto seguimiento de las mujeres con lesiones preneoplásicas [7].

Ha sido difícil transferir el éxito de estos programas a los países en desarrollo, en donde se han detectado problemas en la organización del programa y aspectos de calidad en la citología cérvico-uterina [8, 9]. Dado que en Colombia la cobertura de la citología cérvico-uterina en los últimos tres años anteriores al 2005 fue del 76,3% en la mayoría de los departamentos de Colombia [10], se ha sugerido que otros factores que podrían estar influyendo en este problema es la validez y la fiabilidad de esta prueba [11]. La limitación más importante de la citología cérvico-uterina ha sido la poca reproducibilidad y los falsos negativos [12]. Esto está relacionado con los extendidos en la placa muy gruesos o muy delgados [13] así como también a errores en la lectura de la placa por la mala interpretación de los citotecnólogos y patólogos [14]. El objetivo de este estudio fue determinar el grado de reproducibilidad en la lectura de placas de citología cérvico-uterina en cuatro centros de lecturas especializados de la ciudad de Medellín, Colombia.

Metodología

Diseño y muestra de estudio

Este es un estudio de concordancia, en el cual se evaluó la capacidad de cuatro centros de leer un mismo set de citologías que habían sido tomadas en el marco de una investigación de base poblacional cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de anormalidades de células epiteliales y factores asociados, realizado en mujeres de Pueblorrico, un municipio del suroeste del departamento de Antioquia, Colombia [15]. En dicho estudio se tomaron muestras

citológicas del cérvix para Papanicolaou a 974 mujeres participantes que firmaron el consentimiento informado.

Recolección de las muestras

Para la realización de este estudio el personal clínico recibió entrenamiento previo en herramientas de recolección de las muestras en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia. Las células exocervicales fueron recolectadas utilizando una espátula de Ayre rotándola una vez 360° en dirección de las manecillas del reloj. Luego, se insertó un citocepillo en el orificio endocervical rotándolo tres veces en sentido antihorario. El extendido de la muestra fue realizado en una lámina de vidrio, fijado con Cytospray® (MED1000001, Linden, Alemania, elaborado por Medesign I.C.GmbH) y guardado en condiciones adecuadas para su posterior lectura según sistema Bethesda 2001.

De las 974 placas de citologías, 125 fueron consideradas insatisfactorias, es decir, placas que no pudieron ser leídas por presentar algunos de los siguientes defectos técnicos: placas incompletas o irreparables, mal fijadas, poco material de células escamosas u ocultamiento de las células epiteliales en un 75% debido a que el extendido fuera hemorrágico o inflamatorio [6]. Por tanto, sólo 849 fueron consideradas para la lectura. Inicialmente, un centro especializado fue el encargado de la tinción y lectura de las placas y emitir un resultado. A partir de dicha lectura, todas las placas con un resultado positivo (ASC-US o más grave) (n=109 placas) y 10% de citologías negativas escogidas aleatoriamente fueron incluidas en este estudio. Por lo tanto, en el análisis se incluyó un total de 181 placas. Posteriormente, se contrataron los servicios de otros tres centros de referencia de la ciudad para la relectura de estas mismas placas. A cada centro se le pidió que realizara una lectura rutinaria habitual, bajo condiciones normales de operación. Las placas eran recodificadas cada vez que eran enviadas para asegurar el ciego y garantizar la independencia entre los cuatro centros. Uno de los centros no utilizó el sistema Bethesda 2001, por lo que se le pidió que leyera nuevamente e hiciera el reporte con dicho sistema.

Análisis de datos

Los resultados obtenidos en los centros de lecturas fueron organizados de acuerdo a la gravedad de la lesión en nueve categorías: 1) Negativo, 2) ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado), 3) AGC-NOS (atipias en células glandulares de significado indeterminado), 4) LEIBG (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado), 5) ASC-H (atipias en células escamosas donde no es posible descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado), 6) LEIAG (lesión escamosa intraepitelial de alto grado), 7) AGC a favor de neoplasias (atipias de células glandulares a favor de neoplasia), 8) carcinoma adenoescamoso, y 9) Adenocarcinoma.

Los análisis de reproducibilidad se realizaron mediante tablas de contingencia 2x2 definiendo tres grupos de comparación según los siguientes puntos de corte para las anomalías de células escamosas: 1) negativas vs ASC-US o más grave, 2) AGC-NOS o menos vs EIBG o más grave, 3) LEIBG o menos vs ASC-H o más grave. La reproducibilidad entre cada par de centros se valoró mediante el porcentaje de acuerdos y el índice kappa con su respectivo intervalo de confianza. Adicionalmente, se estudió la reproducibilidad entre centros usando las categorías originales de los resultados de la citología. Dada la ordinalidad de dichos resultados, se emplearon índices kappa ponderados (1,0 para los datos concordantes ubicados en las diagonales de las tablas de contingencia, 0,67 para las celdas adyacentes a las diagonales, 0,33 para las celdas ubicadas a 2 categorías de las diagonales y 0,0 para las celdas ubicadas a 3 ó más unidades de las diagonales [13]). La reproducibilidad también fue

valorada entre los cuatro centros a la vez, empleando el índice de kappa de Fleiss, el cual se interpretó de igual forma que el kappa por pares de centros. Para comparar los índices kappa se utilizó una prueba Chi-cuadrado de homogeneidad. En todos los análisis se empleó un nivel de significancia de 0,05. Los resultados fueron generados con el software epidemiológico Epidat 4.0.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las frecuencias de resultados de lectura del mismo set de citologías cérvico-uterinas por los cuatro centros de la ciudad de Medellín, encontrándose que la categoría más frecuente entre éstos fue la categoría Negativo, a excepción del centro 4 en donde la categoría con mayor frecuencia fue ASC-US, mientras que las categorías con menor frecuencia fueron carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma y el AGC-NOS.

Tabla 1. Frecuencia de resultados de lectura del mismo set de citologías cérvico-uterina por 4 centros especializados de Medellín, Colombia

Resultado	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Centro 4
Negativo	120	91	109	72
ASC-US	18	28	34	73
AGC-NOS	3	4	8	0
LEIBG	12	34	15	25
ASC-H	6	8	4	0
LEIAG	19	15	9	11
AGC a favor de neoplasia	2	0	2	0
Carcinoma adenoescamoso	1	0	0	0
Adenocarcinoma	0	1	0	0
Total	181	181	181	181

En la tabla 2 se muestra la reproducibilidad por categorías de la lectura de citologías cérvico-uterina. El porcentaje de concordancia global entre los 4 centros fue de 30%, sólo 55 resultados fueron concordantes entre las 181 citologías leídas, y el índice kappa global fue de 0,31. Las categorías donde se observó una mayor concordancia fueron la negativa, seguida por LEIAG y LEIBG, respectivamente.

En la tabla 3 se presenta la concordancia por pares de centros, calculado con kappa ponderado, observándose que la mayor concordancia estuvo entre los centros 1 y 3 (kappa 0,48) y la menor entre los centros 2 y 4 (kappa 0,31). En los análisis de concordancia usando los tres grupos de comparación (tablas 2x2), se observó que la mayor concordancia y el mayor índice kappa se presentó al emplear el punto de corte \leq LEIBG vs \geq ASC-H, con un

porcentaje de acuerdo del 95% y un índice kappa de 0,59 entre los centros 3 y 4; mientras que el punto de corte con menor porcentaje de acuerdo e índice kappa fue el negativo vs \geq ASC-US, con un porcentaje de acuerdo del 64% y un índice kappa de 0,32 entre los centros 1 y 4 (tabla 4). Al comparar los índices kappa por categorías se encontró diferencias estadísticamente significativas sólo en los índices calculados con el punto de corte \leq AGC-NOS vs \geq LEIBG (valor-p=0,021).

Discusión

El objetivo principal de este análisis fue evaluar el nivel de concordancia de la lectura de un mismo set de citologías cérvico-uterina de cuatro centros especializados de Medellín, Colombia. Para este propósito, se empleó el

Tabla 2. Reproducibilidad por categorías de la lectura de citologías cérvico-uterinas en 4 centros especializados de Medellín, Colombia

Categorías	Acuerdos		Índice kappa ^b	IC 95%
	n	%		
Negativo	45	24,9	0,367	0,282 - 0,452
ASC-US	1	0,6	0,106	0,032 - 0,181
AGC-NOS	0	0,0	0,115	0,000 - 0,232
LEIBG	4	2,2	0,323	0,183 - 0,463
ASC-H	0	0,0	0,054	0,000 - 0,125
LEIAG	5	2,8	0,363	0,191 - 0,534
≥AGC a favor de neoplasias ^a	0	0,0	0,328	0,000 - 1,020
Total	55	30,4	0,323	0,216 - 0,350

^a Se incluyen en esta categoría los resultados AGC a favor de neoplasias, carcinoma adenoescamoso y adenocarcinoma.

^b Índice kappa de Fleiss. IC: intervalo de confianza

Tabla 3. Reproducibilidad calculada con índice kappa (IC 95%) ponderado^a de 4 centros especializados de Medellín, Colombia

Centro de lectura	Centro de lectura		
	1	2	3
2	0,41 (0,32 - 0,51)		
3	0,48 (0,37 - 0,58)	0,32 (0,21 - 0,43)	
4	0,34 (0,23 - 0,45)	0,31 (0,20 - 0,41)	0,39 (0,27 - 0,50)

^a Las ponderaciones fueron 1,0 para los datos concordantes, 0,67 para las celdas adyacentes a las diagonales, 0,33 para las celdas ubicadas a 2 unidades de las diagonales y 0,0 para las celdas ubicadas a 3 o más unidades de las diagonales de las tablas de contingencia. Los valores entre paréntesis representan intervalos de confianza (95%).

Tabla 4. Reproducibilidad de la lectura de un mismo set de citologías cérvico-uterinas de 4 centros especializados de Medellín, Colombia, usando distintos puntos de corte

Puntos de corte alteración citológica	Centros	Acuerdos (%)	Índice kappa	IC 95%	p*
Negativos vs ≥ASC-US	1 vs 2	68,5	0,369	(0,201 - 0,432)	0,439
	1 vs 3	76,2	0,491	(0,361 - 0,621)	
	1 vs 4	63,5	0,316	(0,201 - 0,432)	
	2 vs 3	70,1	0,402	(0,272 - 0,533)	
	2 vs 4	67,4	0,349	(0,215 - 0,482)	
	3 vs 4	65,2	0,332	(0,208 - 0,456)	
≤AGC-NOS vs ≥LEIBG	1 vs 2	74,6	0,360	(0,220 - 0,510)	0,021
	1 vs 3	88,9	0,648	(0,507 - 0,788)	
	1 vs 4	81,2	0,434	(0,275 - 0,594)	
	2 vs 3	74,6	0,331	(0,187 - 0,475)	
	2 vs 4	74,6	0,352	(0,206 - 0,497)	
	3 vs 4	84,5	0,482	(0,318 - 0,646)	

Continuación tabla 6

Puntos de corte alteración citológica	Centros	Acuerdos (%)	Índice kappa	IC 95%	p ^a
≤LEIBG vs ≥ASC-H	1 vs 2	84,5	0,372	(0,185 - 0,558)	0,302
	1 vs 3	89,5	0,505	(0,316 - 0,693)	
	1 vs 4	86,2	0,298	(0,102 - 0,493)	
	2 vs 3	88,4	0,400	(0,194 - 0,606)	
	2 vs 4	87,3	0,283	(0,075 - 0,491)	
	3 vs 4	94,5	0,586	(0,355 - 0,817)	

^a Prueba Chi-cuadrado de homogeneidad, IC: intervalo de confianza

índice kappa como una medida de la reproducibilidad y concordancia entre cada par de centros, así como el índice kappa de Fleiss, el cual corresponde a una generalización de este índice para más de tres lectores [16] (cuatro en este estudio). Dado que este índice fue diseñado para variables nominales, la interpretación puede ser engañosa al implementarlo en variables ordinales, produciendo posiblemente una subestimación de la reproducibilidad [17].

Sin embargo, para evitar realizar conclusiones basadas exclusivamente en el kappa de Fleiss, adicionalmente fueron reportados los porcentajes de concordancia, el kappa ponderado para variables ordinales, y el kappa para variables dicótomas empleando puntos de corte similares a otros estudios. A pesar de sus limitaciones, el estadístico kappa sigue siendo muy utilizado en investigación clínica y epidemiológica.

Particularmente, en el presente estudio se ha empleado este coeficiente con el fin generar discusiones con trabajos previos que también lo han usado. Los centros participantes se caracterizaron por tener más de 20 años de experiencia en lectura de citologías cérvico-uterinas, leer más de 3000 citologías promedio por mes y tener en promedio 2 patólogos por centro, los cuales se encargaban del control de calidad interno realizando la relectura del 10% de placas negativas y del 100% de las placas con alteraciones citológicas. Las placas del presente estudio provienen de un estudio poblacional sobre la prevalencia de anomalías citológicas en un municipio del suroeste de Antioquia, Colombia [15] en donde el porcentaje de muestras insatisfactorias fue del 12,8%, relativamente inferior a lo reportado por el estudio de Cendales y otros [11] (>20%), pero superior a lo reportado en otros países latinoamericanos en donde el porcentaje de muestras inadecuadas es menor al 3% [9]. Las placas insatisfactorias no fueron incluidas debido a que no se encontraban disponibles para las siguientes lecturas. Este hecho constituye una de las limitaciones del presente estudio ya que al tratarse de un resultado posible de la citología cérvico-uterina se pudo generar una sobrestimación del nivel de reproducibilidad de

la lectura citológica. Aun así, consideramos que estos resultados siguen siendo relevantes, especialmente para los centros de lectura, haciendo un llamado de atención a mejorar el entrenamiento y la estandarización del personal encargado de la lectura de las muestras. De las 849 placas aptas para ser leídas, se eligieron todas las anomalías citológicas (≥ASC-US) (n=109) y el 10% de las placas negativas (n=72) obtenidas en una primera lectura, para un total de n=181 placas.

Dado que los indicadores de reproducibilidad empleados en este estudio (índice kappa y porcentaje de acuerdos) se ven seriamente afectados por categorías predominantes, decidimos incluir solo una parte de las placas negativas con el fin de equilibrar las categorías positivo (placas ≥ASC-US) y negativo (placas negativas para malignidades) componiendo la muestra por un 60% y 40% de placas positivas y negativas, respectivamente. De esta manera tratamos de evitar sobrestimaciones del nivel de reproducibilidad debido a una categoría altamente prevalente (un resultado negativo para malignidades). Esta relación es muy parecida a la reportada por Stoler y otros [13] en el que la primera lectura reportó un 35% de resultados negativos para anomalías.

La primera lectura del total de las placas fue realizada por uno de los centros de referencia involucrados en el estudio de prevalencia [15]. Con el fin de validar los resultados de ese centro, se realizaron las subsiguientes lecturas, y debido a la relevancia de los hallazgos, decidimos publicar estos resultados. El hecho de haber incluido las placas con base en el resultado de esta primera lectura pudo introducir un sesgo de selección. Sin embargo, es probable que este sesgo se haya controlado dado que se incluyó una cantidad adecuada de placas negativas seleccionadas aleatoriamente y los cuatro centros tuvieron la oportunidad de leer el mismo set de muestras. El porcentaje de acuerdos entre los cuatro centros fue del 30% y el índice kappa global fue del 0,32, indicando que la reproducibilidad de la lectura entre los cuatro centros es baja. Estos valores son inferiores a lo

reportado por Stoler y otros [13] en Estados Unidos (0,46 IC95% 0,43 – 0,49) y también menores a lo reportado por Murillo y otros [9] en la serie monográfica sobre los programas de tamización de cáncer cervical en América Latina y el Caribe (índices kappa en México = 0,65, en Costa Rica = 0,65, en Ecuador = 0,73, en Venezuela = 0,61, en Chile = 0,87, en Perú = 0,53 y en Bolivia = 0,74). Sin embargo, esta última comparación no es apropiada ya que estos índices kappa fueron obtenidos después de la implementación de un control de calidad externo constituido por patólogos expertos en lectura de citologías cérvico-uterinas a finales de la década de los 90s denominado RedPAC [9].

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por Cendales y otros [11] en cuatro departamentos de Colombia, el índice kappa estimado por nosotros fue mayor al reportado para el departamento de Boyacá (0,29), similar al kappa estimado para el departamento de Caldas (0,39) y menor a los estimados para los departamentos del Tolima (0,48) y Magdalena (0,54). Cendales y otros [11] encontraron que la baja calidad de la lectura de la citología cérvico-uterina pudiera explicar la alta mortalidad de cáncer de cuello uterino observada en el departamento de Caldas y la baja mortalidad de este mismo cáncer observada en el departamento del Magdalena. Sin embargo, esta observación no se correlaciona de igual manera en los departamentos de Boyacá y Tolima los cuales presentan ambos baja mortalidad pero un desempeño de la citología similar a Caldas y Magdalena. En nuestro estudio, los porcentajes de acuerdo entre los cuatro centros variaron entre el 64% y 95%. Sin embargo, la reproducibilidad de la citología según los índices kappa fue baja, siendo las categorías negativa, LEIAG y LEIBG las menos desfavorables (índice kappa promedio de 0,3), y el resto de categorías las de reproducibilidad muy baja (índices kappa < 0,3). De todas las categorías, la más reproducible fue la negativa, similar a lo encontrado por el Colegio Americano de Patólogos [21] y Stoler y otros [13]. Confortini y otros [12] evidenciaron la poca reproducibilidad encontrada en las atipias celulares a nivel glandular (AAGC-NOS) y en las atipias celulares a nivel escamoso (ASC-US), parecido a lo hallado en el presente estudio. Dentro de los 23 casos no concordantes, las placas interpretadas como ASC-US para unos lectores era considerada como negativa, LEIBG o LEIAG por otros lectores. Lo mismo sucedió con la categoría AAGC-NOS; esta alteración fue menos frecuente y menos reproducible que los ASC-US. La baja frecuencia de categorías como las AGC a favor de neoplasia, carcinoma adenoescamoso, y adenocarcinoma generó una disminución del nivel de precisión de la estimación de los índices kappa (tabla 2), obteniéndose intervalos de confianza más amplios cuyas precisiones relativas estuvieron alrededor del 60%. Sin

embargo, esta precisión fue mejorada en los análisis realizados con los distintos puntos de corte (ver Tabla 4), obteniéndose precisiones relativas alrededor del 40%.

En Colombia los estudios de prevalencia demuestran que la alteración más frecuente ha sido el ASC-US; en Antioquia Grisales y otros [15] reportaron un 10% de prevalencia de esta alteración, mientras que González y otros [15] en un estudio realizado en Bogotá reportaron un 25%, lo que denota carencia en el entrenamiento en la lectura de citologías cérvico-uterinas. Según Grisales y otros [22] estas diferencias reflejan dificultades en la implementación de criterios para la lectura de las citologías con esta categoría y sugiere la necesidad de un sistema que evalúe la reproducibilidad de los resultados de ASC-US. La importancia de esta categoría es que representa un grupo de mujeres cuyo riesgo de cáncer de cérvix es muy incierto [23-25]. En el año 2008 el Instituto Nacional de Salud de Colombia (INSC) creó la Guía Control de Calidad para la toma, procesamiento e interpretación en muestras de citología de cuello uterino [26] que tiene como objetivo dar lineamientos generales de control de calidad a los procedimientos para la toma, procesamiento e interpretación de muestras de citología de cuello uterino. Esta guía está dirigida a las instituciones que prestan estos servicios de salud, por lo cual el INSC tiene como propósito estandarizar el personal encargado de todo el proceso relacionado con la citología cérvico-uterina. Para este propósito es necesario seguir evaluando en Antioquia y resto de Colombia aquellos factores relacionados a la interpretación o estandarización en la lectura de citología cérvico-uterina que podrían influir directamente en la validez y fiabilidad de esta prueba tamiz.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI), código CIEM-043-10 y por la Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 de la Universidad de Antioquia

Referencias

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127: 2893-2917.
- 2 La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21 (6): 1323-1360.
- 3 Robles SC, White F, Peruga A. Trends in cervical cancer mortality in the Americas. *Bull Pan Am Health Organ* 1996; 30: 290-301.
- 4 Monsonog J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004; 108: 329-333.
- 5 Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-743.

- 6 Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
- 7 Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1: 1247-1249.
- 8 Sankaranarayanan R, Madhukar Budukh A, Rajkumar R. Effective Screening Programmes for Cervical Cancer in Low- and Middle-Income Developing Countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 954-962.
- 9 Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jerónimo J, et al. Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean: Prevention of Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean Region: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening. *Vaccine* 2008; 26: L37-L48.
- 10 Píneros M, Cendales R, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. [Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005.]. *Rev Salud Pública*; 2007; 9: 327-341.
- 11 Cendales R, Wiesner C, Murillo RH, Píneros M, Tovar S, Mejía JC. Quality of vaginal smear for cervical cancer screening: a concordance study. *Biomédica*; 2010. pp. 107-115.
- 12 Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P, Ghiringhello B, Parisio F, Prandi S, et al. Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology* 2003; 14: 263-268.
- 13 Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500-1505.
- 14 Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*; 2001. pp. 308-317.
- 15 Grisales H, Vanegas AP, Gaviria AM, Castano J, Mora MA, Borrero M, et al. Prevalence of epithelial squamous cell abnormalities and associated factors in women of a rural town of Colombia. *Biomédica* 2008; 28: 181-182.
- 16 Fleiss J. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin* 1971; 76: 5.
- 17 Chmur KH, Periyakoil V. Kappa coefficients in medical research. *Stat Med* 2002; 21: 20.
- 18 Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejía LS, Allen-Leigh B, Yunes-Díaz E, Alonso P, Schiavon R, et al. Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2808-2817.
- 19 Baena A, Almonte M, Valencia ML, Martínez S, Quintero K, Sánchez GI. Trends and social indicators of both mortality breast cancer and cervical cancer in Antioquia, Colombia, 2000-2007. *Salud Pública Mex* 2011; 53: 486-492.
- 20 Profamilia. Encuesta Nacional de Salud y Demografía (ENDS) 2010. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2010.
- 21 Renshaw AA, Davey DD, Birdsong GG, Walsh M, Styer PE, Mody DR, et al. Precision in gynecologic cytologic interpretation: a study from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 1413-1420
- 22 Grisales H, Vanegas AP, Gaviria AM, Castano J, Mora MA, Borrero M, et al. Prevalence of epithelial squamous cell abnormalities and associated factors in women of a rural town of Colombia. *Biomédica*; 2008; 28: 271-283.
- 23 Kumar N, Sayed S, Moloo Z. Educational needs and causes of false diagnosis of atypical squamous cells of unknown significance at a university hospital. *Afr J Reprod Health* 2011; 15: 113-116.
- 24 Nygard JF, Sauer T, Skjeldestad FE, Skare GB, Thoresen SO. CIN 2/3 and cervical cancer after an ASCUS pap smear. A 7-year, prospective study of the Norwegian population-based, coordinated screening program. *Acta Cytol* 2003; 47: 991-1000.
- 25 McGrath CM. ASCUS in Papanicolaou smears. Problems, controversies, and potential future directions. *Am J Clin Pathol* 2002; 117 Suppl: S62-75.
- 26 Díaz MC, Parra EA. Guía Control de Calidad para la toma procesamiento e interpretación en muestras de citología de cuello uterino. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2009.