

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACTULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P**



DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**EFFECTO DEL GEL LUBRICANTE EN LA INTERPRETACIÓN DE LA
CITOLOGÍA CERVICAL DE BASE LIQUIDA (SURE-PATH)**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. ALDO ISAAC MENESES RIOS

PROFESOR ADJUNTO

DR. GABRIEL ROJAS POCEROS

ASESOR DE TESIS:

DR. RAFAEL SOLANO SANCHEZ

México D.F, Agosto 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS:

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr. Félix Muñuzuri Iñiguez
Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia
Centro Médico ABC

Dr. Gabriel Rojas Poceros
Profesor Adjunto del Curso de Especialización de
Ginecología y Obstetricia
Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr. Rafael Solano Sánchez
Asesor de Tesis
Urología Ginecológica – Doctor en ciencias
Universidad Mexicana Autónoma de México

CONTENIDO:

- **FIRMAS**
- **CONTENIDO**
- **AGRADECIMIENTOS/DEDICATORIA**
- **INTRODUCCIÓN**
- **MARCO TEÓRICO**
- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**
- **OBJETIVOS**
- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**
- **HIPOTESIS**
- **MATERIAL Y MÉTODOLOGÍA**
- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**
- **RESULTADOS**
- **DISCUSIÓN**
- **CONCLUSIONES**
- **BIBLIOGRAFÍA**
- **ALGORITMO DE ESTUDIO**
- **TABLA DE CAPTURA DE DATOS**

Dedicatoria:

Para mi padre, madre, hermano y todos los seres queridos involucrados en mi vida con todo mi sentir. Son aquellos los que me han aconsejado, guiado y me han alentado hasta lo que soy ahora finiquitando al día de hoy un gran paso en mi vida profesional y personal.

Agradecimientos:

A todas las personas involucradas en mi formación tanto de mi segundo hogar el hospital ABC como del IMSS Troncoso , a mi familia , amigos y sobre todo a Dios, por darme esa fuerza, virtud , capacidad e inteligencia, para empezar a forjar los cimientos de un gran proyecto a seguir en mi futuro.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer cervico uterino son recursos clínicos dirigidos al paciente. Por lo que la citología cervical, se ha realizado como un método sencillo de tamizaje para la detección temprana de la enfermedad; es fácil de aplicar y no produce efectos secundarios. Son dos los propósitos de los servicios para la atención de la mujer adscrita extender su aplicación y mejorar su positividad.

Sin embargo, en los últimos años se ha encontrado que a pesar de la aplicación de este método en las consultas de atención integral, se han presentado casos avanzados de la enfermedad en mujeres que previamente habían tenido exámenes normales, lo que ha planteado la necesidad de mejorar los métodos utilizados.

En el mundo, la displasia cervical es una entidad muy frecuente; y debido a que el reporte de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) a los sistemas de vigilancia epidemiológica no es mandatorio la incidencia exacta es desconocida. Sin embargo se estima que en el mundo 2.5 millones de mujeres son diagnosticadas anualmente con anomalías cervicales. (1). Se estima que por cada caso de cáncer invasor diagnosticado, existen 50 casos de anomalías en la citología cervical que requieren monitoreo y seguimiento.

En México, el cáncer cervicouterino (CaCu) es el más frecuente en mujeres mayores de 25 años y la undécima causa de mortalidad en la población femenina con 4 270 defunciones en 2005, equivalentes a una tasa de mortalidad de 8 casos por cada 100 000 mujeres (2).

Según cifras oficiales de organismos internacionales, en México el VPH afecta a 19,3 mujeres por cada 100.000 (2).

En México, durante el año 2000, el número de estudios citológicos en el sector salud ascendió a 459.672 que corresponde al 57.8 % de la población objetivo para ese año. De las 459,672 citologías realizadas (100 %) 125,950 (27.4 %)

resultaron con algún tipo de alteración (2) y del total de citologías con alguna alteración el 61 % corresponde a Displasias leves, 18.4 % a moderadas, 8.7% a displasias graves, 6.5 % a cáncer in situ y 5.5 % a cáncer invasor.(3)

México ha emitido una norma oficial mexicana (NOM-014-SSA2-1994) “Sobre el control y tratamiento del cáncer cervico-uterino” que define los lineamientos a seguir, tanto en el programa nacional de tamizaje (PNTCaCu) como en el tratamiento de los casos identificados.(4)

El PNT-CaCu instituido a finales de la década de 1970 cobró relevancia y mayor cobertura a partir de 1998. Cada año se realizan en promedio 7.2 millones de tamices anuales mediante citología cervical (Papanicolaou) de forma gratuita, de los cuales una fracción de 1.2% resulta positiva (2). Lo cual permite alcanzar cada tres años una cobertura de 80% de la población femenina de 25 a 64 años (3).

Pese a los logros alcanzados en la cobertura, el PNT-CaCu representa problemas operativos, entre ellos la baja sensibilidad del Papanicolaou, de tal manera que casi 40% de los casos, las más de las veces en etapas tempranas, no se reconoce; asimismo, se requiere personal y equipo especializado para asegurar una buena toma y la interpretación de la prueba depende de la capacidad del laboratorista. (4)

Por último, los esfuerzos para aumentar la cobertura del programa de tamizaje han arrojado pocos resultados debido a barreras de acceso por cuestiones geográficas y situaciones de percepción cultural.

Diversas evidencias han establecido en forma indirecta que el uso poblacional de la prueba de citología cervical, ha reducido en grado considerable la incidencia y mortalidad por cáncer cervical , pero solo en países de primer mundo (5,6).

Existen principios básicos que justifican la adopción de decisiones basadas en evidencias científicas, dado que se sabe que un solo citológico cervical no garantiza certeza diagnóstica oportuna de cáncer y su eficiencia se basa en

visitas repetidas. Asimismo, de manera paradójica, los programas poblacionales de cáncer cervical basados en citología son costosos e ineficientes en áreas con recursos limitados; en consecuencia, es necesario poner en práctica nuevas opciones de prevención o de técnica de toma que hoy en día se encuentren disponibles para reducir el enorme costo y reducir la tasa de incidencia del cáncer cervico-uterino (7).

Existen trabajos publicados enfocados en el análisis de la efectividad y la relación costo-efectividad de las intervenciones mencionadas. (8-16) Estos protocolos basados en modelos matemáticos y ensayos clínicos suministran resultados potenciales positivos respecto de la aplicación de dichas intervenciones en el plano poblacional incluso para países de escasos recursos. Entre los hallazgos notificados en las publicaciones destacan los siguientes:

Al considerarnos una población de tercer mundo con múltiples factores riesgo para desarrollar cáncer cervico-uterino, aun con las facilidades en cuanto a disponibilidad y diseminación del citológico cervico-uterino en el tamizaje primario, disminuyendo así la incidencia de la enfermedad, persiste siendo una de las principales causas de muerte en la mujer mexicana. Por múltiples factores entre ellas, nivel socioeconómico bajo, educación básica deficiente, falta de información y consentimiento de la gravedad de la enfermedad, aunado a la baja sensibilidad de la prueba del citológico cervical : 50% (17).

Las limitaciones más importantes de la citología de cérvix para conseguir una alta sensibilidad se derivan de la recolección, el procesamiento de las muestras, de la lectura e interpretación. La mayoría de los errores ocurren al practicar la toma. Además la presencia de sangre, moco o células inflamatorias que pueden dificultar la visión de las células. Por todo ello la sensibilidad y especificidad de la prueba son muy variables (11-99% y 14-97%, respectivamente).

Un meta-análisis conducido en el 2007, revisó 94 estudios de tamizaje y encontró que la sensibilidad de la citología cervical se sitúa entre el 30 y el 87% y la especificidad entre el 86 y el 100%**(18)** . En México hasta el 54% de los estudios citológicos en 1996 fueron falsos negativos y el 75% se debieron a errores de la toma. Sotelo-Regil en el 2005 en un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de cancerología (INCan), reporta una sensibilidad del 80%, una especificidad del 78%, VPP de 63% y VPN de 88% con la citología convencional. **(19)**

Citología de base líquida

La baja sensibilidad y la variabilidad de la calidad de la muestra con el citológico cervical convencional ha propiciado el desarrollo de nuevas técnicas de colección como el uso del citológico de base líquida monocapa. La citología de base líquida recolecta las células en un medio de transporte líquido en el cual es subsecuentemente procesado para producir una monocapa celular en una laminilla. Existen actualmente dos productos en el mercado de citológico de base líquida en Estados Unidos y en nuestro país: ThinPrep y el Sure-Path. Ambos productos fueron aprobados por la FDA como método alternativo de la citología cervical convencional. **(20)**

El tipo actual de citológico de base líquida varía entre laboratorios y entre ginecólogos , los cuales cada uno tiene sus propias preferencias basado en su experiencia, mercadotecnia u otros factores. El laboratorio toma su decisión acerca de que citológico de base líquida utilizar en base a **(21)**:

1. Facilidad del procesamiento de la muestra
2. Automatización del proceso
3. Costos de los insumos que implican el proceso
4. Confiabilidad
5. Costos de los filtros de la muestra (en caso de ThinPrep)
6. Tasa de muestras insatisfactorias
7. Disponibilidad del soporte técnico de la compañía
8. Disponibilidad del escrutinio asistido por computadora

La diferencia entre el ThinPrep y el Sure-Path difiere en la agitación del dispositivo de colección para desalojar las células cervicales dentro del vial preservativo para posteriormente ser procesada la muestra mediante un sistema automatizado (ThinPrep) o el dispositivo es simplemente depositado dentro del vial y ambos son enviados y procesados en el laboratorio mediante un proceso semiautomatizado (Sure-Path). Debido a los grandes costos de los instrumentos del procesamiento, la mayoría de los laboratorios han escogido un solo fabricante (en el cual en nuestro caso es Sure-Path), por lo que en nuestro hospital se fomenta el uso de esa muestra en particular.

El Thin-Prep y el, SurePath usan tecnologías totalmente diferentes para el procesamiento de la muestra. El Thin-Prep usa tecnología de filtros de transferencia, los cuales cada muestra requiere el uso de un filtro relativamente caro no reusable para la captura celular y la transferencia a una laminilla. Para el procesamiento de una segunda toma con la tecnología de ThinPrep requiere el uso de un nuevo filtro lo cual duplica el costo para el laboratorio (22).

La tecnología Sure-Path usa gradientes de centrifugación el cual genera un concentrado celular el cual es resuspendido y aplicado en alícuotas dentro de cada laminilla requerida. Eliminando selectivamente alrededor del 50% de la celularidad inflamatoria y más del 90% del contenido de sangre de la muestra creada (21).

Debido a esto el costo es mucho menor con este tipo de tecnología con respecto al ThinPrep, por lo que la generación de una segunda laminilla es de menor costo si es que se requiriera.

Ambas tecnologías producen un círculo de 13mm de diámetro de células cervicales bien preservadas para la interpretación citológica, con una mínima superposición o conglomeración celular y poca o ausencia de factores que oscurecen el campo celular debido a moco, sangre, gel o cuerpos extraños, así permitiendo y mejorando la visualización celular o de cualquier agente causal infeccioso.

A continuación se describe las principales fuentes de error para la evaluación del citológico cervical

Se dividen principalmente en tres grupos (21):

1. Errores prelaboratorio (clínicos)

- a. Mala preparación del citológico
 - i. Fijación deficiente
 - ii. Barrido celular grueso
 - iii. Sin toma de la zona de transformación
 - iv. Citológico sanguinolento por toma del citológico durante la menstruación
 - v. Citológico inflamatorio por toma de citológico durante proceso infeccioso
 - vi. Laminilla o vial no etiquetado
 - b. Formato de requisición con información inadecuada
 - i. Nombre de la paciente incorrecto o ausente
 - ii. Fecha de nacimiento de la paciente incorrecto o ausente
 - iii. Numero de identificación de la paciente incorrecto o ausente
2. Errores de laboratorio
- a. Almacenamiento de datos de la paciente incorrectos dentro del sistema del laboratorio
 - b. Errores de procesamiento de la muestra por el cito-tecnólogo
 - c. Errores de interpretación por el cito-tecnólogo o patólogo
3. Errores post-laboratorio
- a. Procesamiento y reporte del citológico completo pero sin generación de un reporte escrito
 - b. Falla en el envío ya sea vía correo electrónico o fax del reporte
 - c. Perdida del reporte por parte del médico

Ventajas y desventajas de citológico cervical base líquida versus convencional

(23-29)

La evidencia disponible hasta ahora, muestra:

Ventajas

- 1. Reducción en el número de falsos negativos*
- 2. Reducción en el número de muestras insatisfactorias o inadecuadas.*
- 3. Reducción en el número de pruebas que es necesario repetir.*
- 4. Obtención de más de una laminilla del mismo vial*

5. *Se pueden realizar técnicas complementarias (captura de híbridos para VPH, detección clamidia, gonorrea) en la misma muestra de la paciente sin necesidad de repetir la toma.*

5. Las células se conservan bien en el medio de fijación durante 46 semanas, en medio ambiente, y al menos 1 año en frigorífico, lo que permite realizar test posteriores si se desean revisiones y sin repetir la prueba a la paciente.

6. Se incrementa la representatividad de las células endocervicales.

7. Se facilita la extensión y adelgazamiento del material de muestra.

8. La lectura de las muestras se realiza en forma más rápida

6. Disminución costos totales de seguimiento esto se atribuye a la reducción del número de visitas médicas por paciente en mujeres portadoras de lesiones preneoplásicas, debido a la mejora de la calidad de muestras y a la posibilidad de realizar estudios específicos del virus del papiloma humano y otras técnicas con la misma muestra.

4. *La citología de base líquida tendría mayor sensibilidad, con tres posibles explicaciones: 1) incremento en la toma del número de células representativas para mejor muestreo; 2) reducción de sangre y artefactos; 3) – mejor conservación de las células permitiendo una mejor categorización de las lesiones. También es posible que el aumento de sensibilidad se deba a una combinación de estos tres factores, aunque los resultados en estudios significativamente estadísticos han documentado resultados contradictorios*

Desventajas

1. *Es más costoso que el citológico convencional*

Convencional

Ventajas

1. *Menor costo que el citológico de base líquida.*

Desventajas

1. *2/3 de los falsos negativos se deben a errores de la toma de la muestra, que conducen a obtener material poco representativo.*

2. *Además, no todas las células de la toma del cérvix quedan adheridas a la lámina por causas como las siguientes: a) defecto de extensión; b) quedan parte*

de ellas adheridas al dispositivo de toma o ; c)células con anomalías representativas de una lesión no se encuentran en la extensión.

ESTUDIOS MÁS SIGNIFICATIVOS ESTADÍSTICAMENTE DE COMPARATIVOS BASE LIQUIDA VS CONVENCIONAL

Se han realizado solo 4 estudios con diseño de aleatorización prospectivos. Uno de ellos en el 2001 sin poder estadístico con un tamaño de muestra de 1999 citologías en el cual no encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas (30).

Posteriormente Strander en el 2007 en la población sueca reporto que la citología de base liquida (ThinPrep) demostró que presentaba un 40% de poder de detección de lesiones de cervicales de alto grado por histopatología que la citología convencional con la controversia de encontrar 30% de anormalidades de la citologías en la muestra estudiada (31).

En el 2007 Ronco realizo estudio en la población italiana incluyendo 45174 citologías el cual reportan que no existen diferencias significativas para la detección de NIC 2 o de un gado histológico mayor entre la citología convencional versus la citología de base liquida, pero reportando un valor predictivo positivo menor y menor tasas de muestras insatisfactorias con la citología de base liquida (32).

Finalmente, el ultimo estudio reciente fue en el 2009 por Siebers que realizo un estudio controlado aleatorizado en un grupo de edad entre 30 a 60 años en la cual se realizaron 89784 citologías con seguimiento a 18 meses con confirmación histológica en las pruebas de citología positiva en la población holandesa. Concluyendo diferencias inexistentes de la citología de base liquida versus la convencional en términos de sensibilidad y valor predictivo positivo para la detección de precursores de cáncer cervical. Solo refiriendo ventaja en base a la disminución de la tasa de muestras insatisfactorias (33).

Sistema Bethesda (Terminología diagnóstica para la citología cervical) (34)

El Sistema Bethesda del 2001 es la terminología actualmente aceptada para documentar las anomalías cervicovaginales la cual es ampliamente utilizada en el mundo. Esta modificación del Sistema Bethesda de 1988 se realizó en conjunto con citopatólogos expertos, gineco-patólogos y aquellos expertos involucrados en el manejo de las pacientes con anomalías cervicales.

Este sistema está diseñado para reemplazar los múltiples sistemas de terminología anterior con la finalidad de unificar criterios e incrementar la reproducibilidad entre los reportes expedidos por los patólogos. Este sistema relaciona la información clínica relevante para un manejo apropiado y refleja el actual entendimiento de la neoplasia cervical con respecto a la biología del VPH.

Sistema Bethesda 2001 y su relación con las muestras insatisfactorias y de baja calidad del citológico cervical (35)

Se definió por la ASCCP (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical "siglas en ingles") en el 2002 las guías clínicas que incluyen las recomendaciones del seguimiento de una mujer como resultado de citología cervical insatisfactoria o con indicadores baja calidad (referida en el cuadro 1) que incluyeran ausencia de componente endocervical/zona de transformación.

Cuadro 1

Sistema Bethesda 2001

Muestra adecuada

1. Satisfactoria para la evaluación (presencia o ausencia del componente endocervical y/o zona de transformación).
2. Insatisfactoria para la evaluación
 - a. Muestra rechazada/ no procesada
 - b. Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para la evaluación de la anomalía epitelial

Se definió como muestra insatisfactoria por la presencia de celularidad escasa (muestra no interpretable o celularidad menor a 5,000 células de citológico cervical de base líquida) o por la presencia de más del 75% de células oscuras y que es considerado poco confiable para la evaluación de las anomalías epiteliales. La ausencia de componente endocervical/zona de transformación y factores que oscurezcan parcialmente (50-75% de células oscuras) son consideradas como indicadores de calidad, los cuales no hacen catalogar el citológico cervical como insatisfactorio (36). En los cuadros 2 y 3 se enlistan las posibles causas de muestras insatisfactorias y muestras con indicadores de calidad bajo:

Causas de muestras insatisfactorias

1. Celularidad epitelial mínima de 8,000 a 12,000 células por muestra en citológico convencional o 5000 en citológico de base líquida.
2. Inflamación que dificulte la interpretación del citológico
3. Sangre que dificulte la interpretación del citológico
4. Lubricante o cuerpo extraño que dificulte la interpretación del citológico
5. Razones técnicas de laboratorio
6. Muestras no etiquetadas
7. Laminilla rota

Indicadores de baja calidad de la muestra

1. Fijación anómala de la muestra
2. Laminillas con barridos de muestra celular gruesos
3. Ausencia del componente endocervical/zona de transformación
4. Celularidad escasa
5. 50-75% de factores como moco, sangre, material extraño que oscurezca la muestra

Las pruebas insatisfactorias las cuales son rechazadas por el laboratorio son secundarias a problemas de etiquetado de la muestra, fuga del líquido vial de la

muestra, laminilla rota y aquellas que son completamente procesadas pero que fueron insatisfactorias debido a células escamosas insuficientes u oscuras(> 75%) sangre, moco , inflamación a alguno otro proceso (36). La mayoría de las muestras insatisfactorias de la citología de base líquida son relacionadas con celularidad insuficiente. La citología cervical insatisfactoria es considerada poco confiable para la detección de anomalías epiteliales y múltiples estudios han encontrado que las pacientes con resultados insatisfactorios pueden llegar a tener un riesgo significativo de enfermedad (37,38). Aunque múltiples estudios longitudinales de mujeres con citologías cervicales insatisfactorias fueron realizados antes de la conferencia de Bethesda en el 2001 o usaron diferentes criterios de celularidad (37,38). Las muestras insatisfactorias en estos estudios fueron con citología convencionales con sangre o inflamación. Existen muy pocos estudios de la significancia de la celularidad escamosa insuficiente por los criterios de Bethesda del 2001 . Lo que se ha observado es que no existe ningún riesgo significativo de anomalías (39), sin embargo , este estudio consistía principalmente en el uso de citología convencional. Otro estudio concluyó que fue o no fue posible definir el mínimo aceptable de celularidad escamosa , la cual nos podría dar con una alta probabilidad de detección de las células anormales contenidas en el citológico de base líquida (40).

La estimación adecuada de la celularidad de la muestra, citolisis y atrofia es difícil usando cuentas representativas por campo, por lo que los laboratorios deben realizar un ejercicio juicioso en reportar esas muestras (36).

La importancia del componente endocervical/zona de transformación (EC/ZT) en la definición de muestra adecuada es controversial; los estudios de investigación en la traducción de significado son contradictorios (41). Mientras que las células anormales son más comúnmente encontradas en las muestras con componente EC/ZT (43), estudios longitudinales no han mostrado que las mujeres con ausencia del componente EC/ZT estén en un riesgo incrementado de desarrollar lesiones escamosas de alto grado y cáncer (42). Las mujeres con citológicos con ausencia del componente EC/ZT puede representar un grupo de riesgo bajo, debido a que ese grupo es sesgado hacia edades más avanzadas (43,44). Esto podría explicar la inconsistencia de reporte entre

estudios longitudinales los cuales no sugieren un riesgo incrementado, y estudios transversales los cuales reportan mayor número de anomalías en muestras que contienen el componente EC/ZT. La proporción de adenocarcinoma endocervical entre todos los casos de carcinoma cervical se encuentra en aumento (45), por lo que la ausencia del componente EC/ZT podría tener un mayor significado en definir una muestra citológica cervical adecuada en la detección del adenocarcinoma. Debido a esto, el comité de expertos recomienda que en mujeres con ausencia del componente EC/ZT podrían ser beneficiados con escrutinio de intervalo corto.

Existen múltiples causas tanto fisiológicas, anatómicas y clínicas en las cuales la celularidad de la citología cervical puede afectar la satisfacción de la muestra. Estas incluyen la mujer postmenopáusica sin terapia hormonal de reemplazo, mujeres sometidas a un tratamiento cervical previo, mujeres en etapa de menstruación y otras.

MARCO DE TEORICO

El cáncer cervical continúa siendo una de las principales causas de cáncer en la mujer y una de las principales causas de muerte en el mundo, a pesar de la disponibilidad del citológico cervical como prueba de tamizaje. El diagnóstico temprano y el manejo de lesiones cervicales precancerosas en la mujer quienes presentan citológicos cervicales regulares ha resultado en la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer cervical. Una revisión histórica de la mujer diagnosticada con cáncer cervical invasivo ha demostrado que el 29% nunca ha tenido una prueba de tamizaje y 33% no la ha tenido en los últimos 5 años antes del diagnóstico (46).

El dolor y malestar con la exploración pélvica representan el motivo más común del mal apego en el seguimiento de las citologías en un estudio con adolescentes (47). Sin embargo, un estudio contradujo esta aseveración demostrando que la lubricación de la superficie externa de las hojas del espejo con pequeñas cantidades de gel no reduce significativamente el malestar del paciente durante la especuloscopia (48). Independientemente de

los resultados antes descritos los médicos deben de ser sensibles a esta cuestión y tomar medidas para realizar el citológicos de la manera más confortable posible para la paciente, facilitando la entrada del especulo a la vagina, debido a su importancia clínica para la toma del citológico ya que puede llegar a ser incomoda y no placentera.

La lubricación del especulo con gel a base de agua puede reducir el dolor y el molestar durante la inserción del especulo y la exploración pélvica, teóricamente mejorando el apego al citológico cervical. Sin embargo, esta práctica no ha sido alentadora por la duda acerca de la posible interferencia con la interpretación del citológico. Este concepto ha persistido como un dogma en la mayoría de los textos ginecológicos. De hecho algunos libros refieren solo el uso de agua en le especulo debido a la interferencia en la interpretación del citológico (49,50) y algunos otros aconsejan su uso "una pequeña porción de gel lubricante a base de agua antes de su inserción" (51)

En estudios comparativos no han mostrado ninguna diferencia en el grado de discordancia diagnostica entre la citología tomada con o sin pequeñas cantidades de gel lubricante sobre el especulo vaginal con la citología convencional (52,53).

Uno de los méritos de la preparación de base liquida en la citología cervical es la reducción de la tasa de citologías insatisfactorias en comparación con la citología convencional (29,54,55). Esto es en parte, por la reducción de la presencia de lubricante, moco, sangre y materiales contaminantes no sanguíneos en el fondo (29,54,55). Sin embargo pueden estar presentes en la citología de base liquida. Estos materiales pueden ser bien reconocidos como artefactos durante la citología ginecológica. El material lubricante puede ser identificado microscópicamente en la laminilla de la citología con un grado razonable de certeza. Su apariencia típica es usualmente como material amorfo grueso que típicamente se tiñe de morado. Este material contaminante puede verse tanto en el citológico convencional como en el de base liquida, por lo que

puede ocasionar potencialmente problemas diagnósticos en el citológico cervical, causando errores en la interpretación de la muestra.

Múltiples estudios han citado y enfocado particularmente en los efectos del material lubricante en la interpretación de la citología cervical (56,57). En estos estudios, el lubricante ha causado confusión en la interpretación secundaria del citológico cervical: ejemplo: vaginosis bacteriana o infecciones fúngicas. Sin embargo, múltiples estudios no han demostrado que el gel a base de agua pueda afectar la interpretación o la calidad del citológico cervical. (52, 58-60). Otros, sin embargo han demostrado reducción de la celularidad y por lo tanto en la calidad tanto del citológico convencional como de la base líquida (ThinPreP). (61,62). Un estudio dividió a los geles lubricantes en aquellos que no presentaban efecto en la calidad del citológico cervical como ejemplo: (Jalea K-Y, surgilube, replens) y aquellos que tenían un efecto en la calidad y probablemente que podrían afectar la interpretación del citológico de base líquida (ThinPrep). (63).

Algunos estudios han demostrado que los lubricantes de gel a base de agua no afectan la prueba de citológico de base líquida ni los diagnósticos secundarios como la vaginosis bacteriana por la capacidad de mezclarse con la solución PreservCyt (ThinPreP) (57). En el 2006 el Colegio Americano de Patología realizó un estudio encuesta el cual el objetivo fue evaluar por 1621 laboratorios afiliados al colegio la tasa de muestras insatisfactorias , la razón de la muestra insatisfactoria y el tipo de preparación analizada. El 42% respondió a la encuesta. el cual 94.5% usaron los criterios mínimos de celularidad por Sistema Bethesda 2001. La tasa de muestras insatisfactorias se ha incrementado desde 1996. Las preparaciones con SurePath fueron asociadas con la menor tasa de muestras insatisfactorias, las pruebas convencionales tienen la mayor tasa de muestras insatisfactorias en la percentila 95, la muestras del ThinPrep tienen la mayor tasa de muestras insatisfactorias en la percentila 50. La mayor razón de muestras insatisfactorias fue escasa celularidad de células escamosas. El artefacto por desecación fue la menor causa de muestras insatisfactorias para las preparaciones de base líquida.

ESTUDIOS PREVIOS MAS SIGNIFICATIVOS DEL USO DEL GEL EN LA ESPECULOSCOPIA DEL CITOLOGICO CERVICAL TANTO CONVENCIONAL COMO BASE LIQUIDA

En el 2002 por el Dr. Harer (52) en el Centro Médico Nacional de la Universidad de California se realizó 182 citologías convencionales las cuales de manera aleatoria se les coloco para la inserción de especulo agua tibia o gel lubricante soluble en agua (Surgilube), con sesgo para el cito tecnólogo y el patólogo. Los cuales no encontraron diferencias significativamente estadísticas en la tasa de muestras insatisfactorias, por lo que apoyan el uso de gel lubricante soluble en agua.

Dr. Zardawi (56) en el 2002 observo la presencia de material basofílico, granular en algunas muestras de citología convencional y base líquida (ThinPrep Cytec Corporation) sin evidencia de material contaminante con la citología con AutoCyte. Se confundió el material contaminante inicialmente con una bacteria en la citología convencional , y fue asociado con disminución de la celularidad con Thinprep, reportando una evaluación insatisfactoria. Se documentó que las laminillas de ThinPrep en las cuales se encontró material contaminante y se les agrego CytoRich Density Reagent (Tripath), la citología se visualizó clara sin evidencia de material contaminante en la laminilla.

Se realizó estudio en el 2006 por el Dra. Gilson (60) en las Fuerzas Armadas de Estados Unidos en el Medical Center David Grant en el cual el propósito del estudio fue determinar si el uso del gel lubricante soluble en agua afectaba los resultados del citológico cervical y mejoraba la comodidad durante la especuloscopia vaginal. Se realizó un estudio controlado aleatorizado en las cuales se realizó citológico convencional con doble toma de muestra, se incluyeron 70 pacientes en el estudio. Se realizó primera toma sin gel, posteriormente se aleatorizo la segunda toma las cuales se dividieron en dos grupos uno gel y otro sin gel. No se encontró ninguna diferencia

estadísticamente significativa en el número de citológicos inadecuados ni en el nivel de disconformidad a la realización de la especuloscopia.

La Dra. Tavernier (58) en el 2007 en la Universidad de Tennessee realizó un estudio retrospectivo, los cuales incluyeron 615 citologías convencionales, las cuales 379 fueron con especuloscopia con agua, 81 con uso de gel (en la superficie externa de ambas hojas del espejito) y 155 sin ningún tipo de lubricante. No encontraron ninguna diferencia significativa con el uso del gel o agua como lubricante en la tasa de muestras inadecuadas o insatisfactorias. Lo que apoyan el uso de gel lubricante durante la toma del citológico cervical convencional.

Se realizó estudio en el 2008 por Dr. Charoenkwan y cols (61) en la Universidad de Toronto con diseño de estudio con dos citologías cervicales consecutivas de 1334 pacientes. Con primera toma con citología no contaminada y segunda toma contaminada con gel (aplicación de gel 1 a 1.5 cm sobre orificio cervical externo), se valoró la discordancia en el diagnóstico entre las dos muestras. Se reportó una mayor proporción de citologías no satisfactorias en el grupo de citologías contaminadas 12.1% vs 1.7% ($p < 0.01$). En pacientes con muestras satisfactorias para la evaluación citológica la discordancia en el diagnóstico para la misma paciente fue de 0.3%. Lo que concluyeron que la contaminación de gel lubricante del cérvix puede afectar la toma adecuada y el diagnóstico citológico del papanicolaou convencional.

Se realizó estudio retrospectivo, no aleatorizado en el 2010 por el Dr. AbdullGaffar (64) en la Universidad de Dubai en el cual su objetivo fue investigar la tasa de errores en la interpretación de citología cervical en presencia de lubricante, moco y otras partículas contaminantes la citología de base líquida (ThinPrep). Se analizaron 4,068 citologías de las cuales 15 fueron interpretadas de manera errónea. Se encontraron 5 patrones de contaminantes diferentes. El principal error de interpretación fue con un agente infeccioso. Concluyeron que a pesar de la preparación de base líquida la cual reduce el efecto oscurecedor de estos materiales, la apariencia inusual de esas partículas no solo puede mimetizar microorganismos infecciosos sino también

diskariosis escamosa la cual podría tener un impacto en algoritmo de manejo. Sin embargo, la ocurrencia de los errores de interpretación en la citología cervical ThinPreP, debido a partículas contaminantes fue un fenómeno extremadamente raro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cáncer cervico-uterino es uno de los cánceres más frecuentes en nuestro medio, el citológico de base líquida ha cobrado mayor auge a pesar de su mayor costo versus la técnica convencional dentro del manejo de escrutinio para este tipo de cáncer debido a la disminución significativa de artefactos, una mayor sensibilidad para la detección de lesiones intraepiteliales de bajo grado, células atípicas de significado incierto y lesiones glandulares, así como la ventaja de realizar pruebas complementarias con la misma muestra del vial. Debido a estos factores antes mencionados se justificó el uso de citológico de base líquida. Por otra parte, el dolor y malestar con la exploración pélvica representan el motivo más común del mal apego en el seguimiento de las citologías en el estudio en especial en el grupo de adolescentes y mujeres postmenopáusicas. La lubricación del espejo con gel a base de agua puede reducir el dolor y el malestar durante la inserción del espejo y la exploración pélvica, teóricamente mejorando el apego al citológico cervical. Sin embargo, esta práctica no ha sido alentadora por la duda acerca de la posible interferencia con la interpretación del citológico. Este concepto ha persistido como un dogma en la mayoría de los textos ginecológicos. Por lo que nos propusimos aclarar esta situación con este tipo de técnica citológica.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a los factores antes mencionados aunado a nuestro conocimiento no se han realizado estudios comparativos del impacto del uso o no del gel lubricante a base de agua con el citológico de base líquida Sure-Path.

OBJETIVOS

1. Realizar mediante la citología cervical de base líquida Sure-Path con el uso de especuloscopia con gel lubricante a base de agua versus la especuloscopia con agua tibia afecta la interpretación citológica en función de la tasa de muestras insatisfactorias.
2. Realizar mediante la citología cervical de base líquida Sure-Path con el uso de especuloscopia con gel lubricante a base de agua versus la especuloscopia con agua tibia afecta los indicadores de calidad de la muestra.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál será el impacto en los indicadores de baja calidad con el uso o no del gel en la especuloscopia mediante la toma del citológico cervical de base líquida (Sure-Path)?
2. ¿Cuál será el impacto tasa de muestras insatisfactorias con el uso o no del gel en la especuloscopia mediante la toma del citológico cervical de base líquida (Sure-Path)?

HIPÓTESIS

1. El uso de gel lubricante a base de agua en la especuloscopia durante la toma del citológico de base de líquida Sure-Path no disminuye la tasa de muestras insatisfactorias.

2. El uso de gel lubricante a base de agua en la especuloscopia durante la toma del citológico de base de líquida Sure-Path no disminuye los indicadores de calidad de la muestra.

DISEÑO DE ESTUDIO

1. Analítico
2. Observacional
3. Transversal
4. Clínico

MATERIALES Y MÉTODOS:

UNIVERSO DE ESTUDIO: Pacientes derechohabientes de la Clínica Amistad en el Centro Medico ABC Campus Santa Fe.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Ser miembro activo de la clínica amistad del Centro Médico ABC campus Santa Fe
2. Mujeres en rango de edad entre los 18 a 80 años de edad o de menor edad si iniciaron vida sexual activa previa a esta edad.

Criterios de exclusión:

1. Cérvix no identificable
2. Hemorragia genital
3. Cáncer cervical documentado
4. Radioterapia pélvica previa

5. Uso actual de medicamento intra-vaginal excepto reemplazo hormonal en crema
6. Alergia conocida al gel lubricante
7. Pacientes con antecedente de histerectomía

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Tomando en cuenta la pregunta de investigación, el tamaño muestral se calculó de acuerdo a la técnica para estudios analíticos cuando se usa la prueba de chi-cuadrada para comprobar las proporciones de las variables dicotómicas

Dado que no existen reportes de proporciones en la literatura mundial sobre el efecto del gel lubricante a base de agua sobre los indicadores de calidad en la citología cervical en base líquida, se extrapolaron proporciones reportadas en citologías cervicales convencionales, donde la variable dicotómica fue la citología cervical satisfactoria vs insatisfactoria.

De esta manera, de acuerdo a ese estudio previo (Acta Cytol. 2008 Nov-Dec;52(6):654-8), donde se reportó que el 98% de las citologías cervicales tomadas sin gel son satisfactorias y el 2% de las citologías cervicales tomadas con gel son insatisfactorias; se tomó la proporción menor de 0.10, alfa de 0.5 y beta de 0.20, así como una diferencia entre las proporciones de 0.20, y se estimó un tamaño muestral de 58 pacientes por grupo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

- Edad
- Antecedentes heredo-familiares de cáncer cervico-uterino
- Inicio de vida sexual
- Número de parejas sexuales

- Paridad
- Peso
- Talla
- Antecedente de uso actual de hormonales o preservativo.
- Antecedente de citológicos cervicales previos anormales
- Antecedente de enfermedad de transmisión sexual
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Presencia de embarazo
- Inmunosupresión farmacológica o por enfermedad crónica sistémica

DEPENDIENTES:

- Tasa de muestras insatisfactorias (con especuloscopia con y sin gel lubricante a base de agua)
- Tasa de muestras con ausencia de componente endocervical/zona de transformación (con especuloscopia con y sin gel lubricante a base de agua)

METODOLOGÍA

Se realizó estudio transversal, simple ciego en el Centro Médico ABC Campus Santa Fe. Se incluyó a todas las participantes del estudio en el lapso de Enero a Junio del 2010, se realizó un muestreo no probabilístico con casos consecutivos , incluyendo a 114 pacientes las cuales acudieran a su citología cervical de control ginecológico. Se realizó asignación de los grupos por aleatorización simple dividiéndose en A) citológico de base líquida Sure-Path con especuloscopia con gel lubricante a base de agua y B) citológico de base líquida con especulosopia sin gel lubricante.

Las instrucciones previo tamizaje fueron:

1. Abstención de actividad sexual con penetración durante las 48 horas anteriores a la prueba.
2. Debe haber finalizado la menstruación 5 días antes

de la toma. 3. No lavados vaginales ni desodorantes vaginales ni algún otro tipo de sustancia en los últimos 7 días. 4. No usar tratamientos tópicos en los 7 días previos a la prueba (óvulos, espermicidas, cremas vaginales), 8. No uso de tampones.

Procedimiento de toma de Papanicolaou:

Colocada en posición ginecológica, procurando que esté relajada. Se separan con una mano los labios mayores/menores y se introduce el espéculo con la otra, en sentido longitudinal a la vulva. Se rota el espéculo 90°. Una vez introducido se abre hasta la completa visualización del cérvix, y se fija el espéculo.

Se realizaron dos tomas:

1. Toma de exocérvix - endocervix , girando el dispositivo de escoba 360 grados (5 veces) , alrededor del cérvix a las manecillas del reloj evitando la trauma cervical para evitar sangrado.

Se recalcaron las siguientes advertencias:

- No hacer exploración bimanual antes de la toma, por posible alteración del resultado.

Se realizó un cuestionario de factores de riesgo para desarrollar cáncer cervico uterino de los cuales incluyeron los antecedentes heredo-familiares de cáncer cervico-uterino, inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, paridad , edad , peso, talla, antecedente de uso actual de hormonales , antecedente de citológicos cervicales previos anormales, antecedente de enfermedad de transmisión sexual, tabaquismo, alcoholismo , inmunosupresión farmacológica o por enfermedad crónica sistémica a toda paciente que acudió para la toma de citológico cervical de control con la finalidad de documentar las características de la muestra. A ambos grupos , se les realizo el tamizaje de citológico de base líquida (Sure-Path) con especulo de plástico desechable de tamaño mediano ,

previa aleatorización del uso o no de gel lubricante a base de agua aplicando 1 cm de gel en el ápice del especulo en la porción externa de ambas hojas tanto superior como inferior con (K-Y gel lubricante (Johnson & Johnson Mexico). Ingredientes del lubricante: agua, glicerina , propilenglicol, hidroxietilcelulosa, fosfato de sodio dibásico, propilparabeno). Se realizó recolección de muestra e interpretación de citológico por personal médico activo de nuestra institución previamente capacitados. Se etiquetaron y se documentaron las muestras del frasco vial con el nombre de la paciente y la fecha de toma. La muestra del vial que no fuera etiquetada apropiadamente no se procesó la muestra. Se procesaron las muestras en el laboratorio clínico del hospital en el área de Patología Clínica por cito tecnólogos sesgados mediante un proceso semiautomatizado con uso del sistema Cell Fuge II (Monocapa Tripath Imaging) utilizando laminilla tipo SurePath Preacoat Slides (Burlington NC, USA) y fijador PrepStain Density Reagent (Burlington NC, USA). Se reportaron los estudios citológicos en base a la clasificación de Bethesda 2001 se determinó muestra insatisfactoria si la celularidad era escasa (muestra no interpretable o celularidad menor a 5,000 células de citológico cervical de base líquida) o por la presencia de más del 75% de células oscuras se definió como indicador de baja calidad a la ausencia de componente endocervical/zona de transformación y factores que oscurezcan parcialmente la muestra (50-75% de células oscuras) por mismo cito-patólogo especializado de nuestra institución.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó el análisis estadístico con SPSS versión 15. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis demográfico entre los grupos, y para esclarecer la homogeneidad entre ellos, se realizó la prueba estadística “Prueba de T para variables independientes”.

Por otra parte, los datos se organizaron en tablas de contingencia y para comparar la proporción de citologías cervicales satisfactorias vs insatisfactorias

en muestras obtenidas con gel y sin gel, se utilizó la prueba estadística de “chi cuadrada” para contrastar la hipótesis de independencia entre las variables, así como el “estadístico exacto de Fisher” cuando las frecuencias esperadas fueron inferiores a 5. Además, se estudió el grado de relación existente (la fuerza de asociación) entre las variables estudiadas obteniendo el “coeficiente de contingencia, coeficiente de Phi y V de Cramer”. Se definió significancia con una $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron 114 citológicos de base líquida de los cuales 52.6% se realizaron con especuloscopia con gel lubricante a base agua y 47.4% con especuloscopia con agua. Los datos demográficos que se incluyeron fueron edad, peso, talla, número de parejas sexuales, paridad e inicio de vida sexual activa las cuales se muestran en la tabla descriptiva. Dentro de las características demográficas de ambos grupos se documentó una edad media en el grupo con el uso del gel 44.63 años vs el grupo sin el uso del gel 44.37 años. La media de gestación fue con el uso de gel 3.28 y sin el uso de gel 2.96. Todas las variables independientes de la muestra en estudio en ambos grupos al realizar la prueba T student para igualdad de medias se documentó una $P > 0.05$, por lo que las características de las muestras fueron homogéneas sin diferencias significativamente estadísticas. En ninguna de las laminillas a interpretar no se reportó material de gel lubricante macroscópicamente visible. En relación a la celularidad en el 58.8% se encontró la presencia tanto de células endocervicales como de transformación, 37.7% solo células de transformación y 3.5% muestras limitadas o insuficientes de celularidad para la interpretación citológica. El porcentaje de muestras insatisfactorias en ambos grupos fue bajo (3.3% el grupo con agua vs 3.7% con el uso de gel con un valor de $P = 0.940$). Donde nuestra causa de muestras insatisfactorias en ambos grupos fue una celularidad limitada para la interpretación citológica en todos los casos de ambos grupos. No se encontró diferencias significativamente estadísticas en relación del estado hormonal de la paciente, celularidad, flora bacteriana, diagnóstico citológico en relación a la fuerza de dependencia de las

variables ni a la fuerza de asociación entre estas y el uso o no del gel lubricante a base de agua. En cuanto al complemento citológico el valor de P fue .035. por lo que encontramos una asociación con el uso de gel lubricante a base de agua . Sin embargo a la hora de analizar la fuerza de asociación con medidas simétricas nos damos cuenta de que tal asociación es débil y no es estadísticamente significativa.

A continuación se muestran las tablas de frecuencia, descriptivas y de contingencia de ambos grupos:

TABLAS DESCRIPTIVAS

ESTADISTICOS DE GRUPOS

	Gel	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	sin	60	44.37	13.641	1.761
	con	54	44.63	14.357	1.954
Peso	sin	60	67.2000	13.96339	1.80267
	con	54	67.7037	14.91059	2.02907
Talla	sin	60	1.5377	.06860	.00886
	con	54	1.5557	.05269	.00717
No Parejas	sin	60	1.38	.691	.089
	con	54	1.76	1.115	.152
Vida sexual	sin	60	19.35	3.790	.489
	con	54	18.72	4.595	.625
Gesta	sin	60	3.28	2.558	.330
	con	54	2.96	2.137	.291
Cesárea	sin	60	.73	1.103	.142
	con	54	.65	1.012	.138
Aborto	sin	60	.35	.840	.108
	con	54	.46	.719	.098
Parto	sin	60	2.20	2.305	.298
	con	54	1.89	2.034	.277

TABLAS DE FRECUENCIA

USO DE GEL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	sin	60	52.6	52.6	52.6
	con	54	47.4	47.4	100.0
	Total	114	100.0	100.0	

FLORA BACTERIANA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bacilar	93	81.6	81.6	81.6
	Cocoide	12	10.5	10.5	92.1
	Cocobacilar	9	7.9	7.9	100.0
	Total	114	100.0	100.0	

COMPLEMENTO CITOLÓGICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	normal	50	43.9	43.9	43.9
	vaginitis atrófica	10	8.8	8.8	52.6
	inflamación acentuada	28	24.6	24.6	77.2
	vaginosis bacteriana	9	7.9	7.9	85.1
	cambios celulares de reparación	1	.9	.9	86.0
	citólisis	1	.9	.9	86.8
	leptorix	2	1.8	1.8	88.6
	muestra limitada o insuficiente	2	1.8	1.8	90.4
	inflamación + desecación + reparación	3	2.6	2.6	93.0
	vaginitis atrófica + reparación	1	.9	.9	93.9
	reparación + leptorix	1	.9	.9	94.7
	vaginitis atrófica + inflamación	2	1.8	1.8	96.5
	inflamación + citólisis	1	.9	.9	97.4
	leptorix + insuficiente	1	.9	.9	98.2
	inflamación + acinomyces	2	1.8	1.8	100.0
	Total	114	100.0	100.0	

CELULARIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	trans y endo presentes	67	58.8	58.8	58.8
	trans y endo ausentes	4	3.5	3.5	62.3
	trans presentes	43	37.7	37.7	100.0
	Total	114	100.0	100.0	

**CHI CUADRADA; COEFICIENTE DE CONTINGENCIA;
COEFICIENTE DE PHI Y V DE CRAMER**

USO DEL GEL VS MUESTRA SATISFACTORIA

Tabla de contingencia gel * satisfactorio

Recuento

		satisfactorio		Total
		si	no	si
gel	sin	59	1	60
	con	53	1	54
Total		112	2	114

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada	Sig. exacta
Nominal por nominal	Phi	.007	.940	1.000
	V de Cramer	.007	.940	1.000
	Coeficiente de contingencia	.007	.940	1.000
N de casos válidos		114		

- Asumiendo la hipótesis alternativa.
- Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

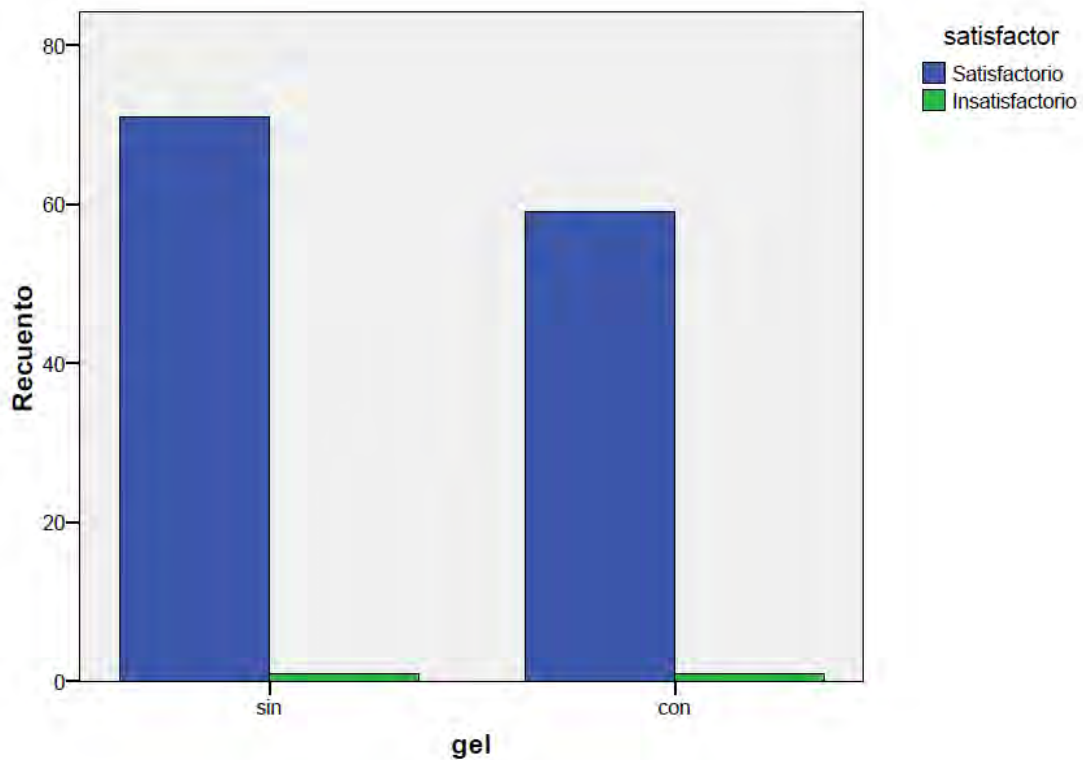
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.006 ^b	1	.940	1.000	.725	
Corrección por continuidad	.000	1	1.000			
Razón de verosimilitudes	.006	1	.940	1.000	.725	
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.725	
Asociación lineal por lineal	.006 ^c	1	.940	1.000	.725	.503
N de casos válidos	114					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .95.

c. El estadístico tipificado es .075.



USO DE GEL VS CELULARIDAD

Tabla de contingencia

Recuento		celularidad			Total
		trans y endo presentes	trans y endo ausentes	trans presentes	
gel	sin	40	2	18	60
	con	27	2	25	54
Total		67	4	43	114

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3.355 ^a	2	.187	.222		
Razón de verosimilitudes	3.367	2	.186	.222		
Estadístico exacto de Fisher	3.450			.222		
Asociación lineal por lineal	3.325 ^b	1	.068	.079	.042	.015
N de casos válidos	114					

a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.89.

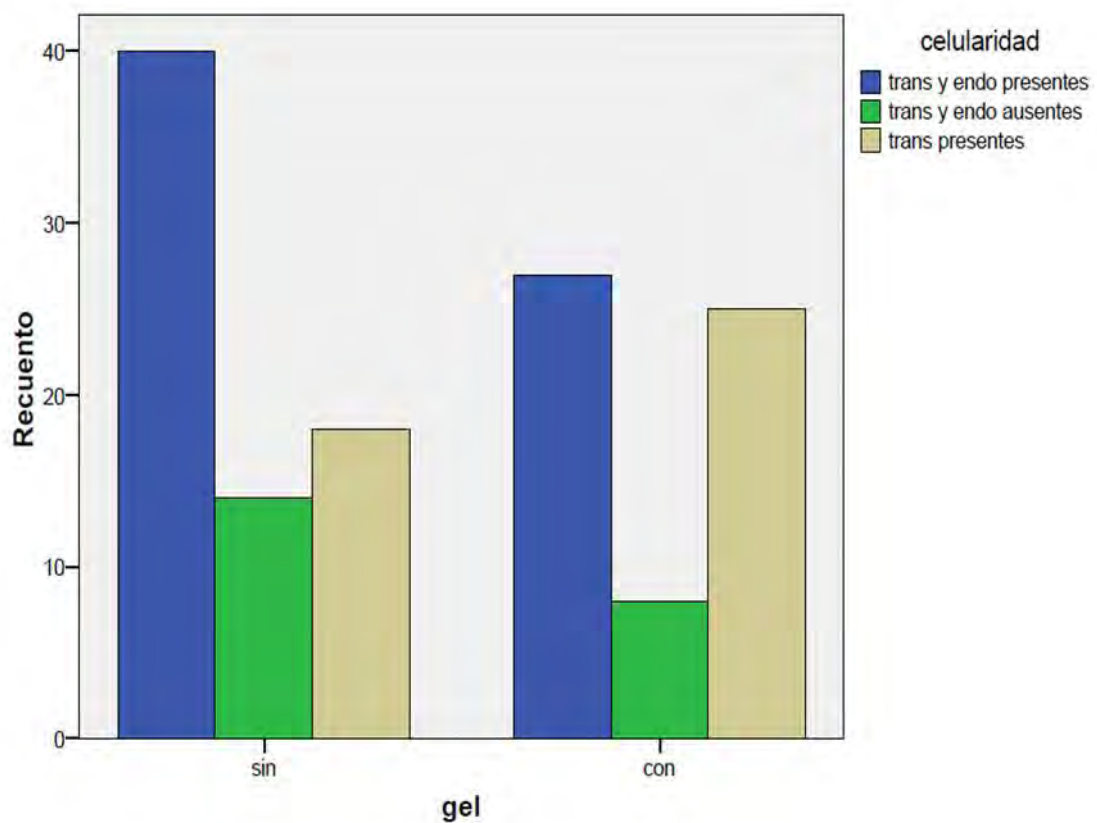
b. El estadístico tipificado es 1.823.

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada	Sig. exacta
Nominal por nominal	Phi	.172	.187	.222
	V de Cramer	.172	.187	.222
	Coefficiente de contingencia	.169	.187	.222
N de casos válidos		114		

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.



GEL VS CELULARIDAD VS ESTADO HORMONAL

Tabla de contingencia gel * celularidad * estado hormonal

Recuento			celularidad			Total
estadohormonal			trans y endo presentes	trans y endo ausentes	trans presentes	
premenopáusica	gel	sin	31	5	7	43
		con	24	3	14	41
	Total		55	8	21	84
postmenopáusica sin trh	gel	sin	9	9	11	29
		con	2	4	9	15
	Total		11	13	20	44
postmenopáusica con trh	gel	con	1	1	2	4
	Total		1	1	2	4

Pruebas de chi-cuadrado

estadohormonal		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
premenopáusica	Chi-cuadrado de Pearson	3.679 ^a	2	.159	.174		
	Razón de verosimilitudes	3.730	2	.155	.174		
	Estadístico exacto de Fisher	3.632			.174		
	Asociación lineal por lineal	2.764 ^b	1	.096	.102	.062	.026
	N de casos válidos	84					
postmenopáusica sin trh	Chi-cuadrado de Pearson	2.362 ^c	2	.307	.330		
	Razón de verosimilitudes	2.459	2	.292	.330		
	Estadístico exacto de Fisher	2.236			.330		
	Asociación lineal por lineal	2.306 ^d	1	.129	.176	.091	.050
	N de casos válidos	44					
postmenopáusica con trh	Chi-cuadrado de Pearson	. ^e					
	N de casos válidos	4					

a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.90.

b. El estadístico tipificado es 1.662.

c. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.75.

d. El estadístico tipificado es 1.519.

e. No se calculará ningún estadístico porque gel es una constante.

GEL VS COMPLEMENTO CITOLOGICO

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada	Sig. exacta
Nominal por nominal	Phi	.420	.128	.050
	V de Cramer	.420	.128	.050
	Coefficiente de contingencia	.387	.128	.050
N de casos válidos		114		

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	20.073 ^a	14	.128	.050		
Razón de verosimilitudes	24.245	14	.043	.086		
Estadístico exacto de Fisher	19.543			.035		
Asociación lineal por lineal	3.900 ^b	1	.048	.049	.024	.003
N de casos válidos	114					

a. 25 casillas (83.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .47.

b. El estadístico tipificado es -1.975.

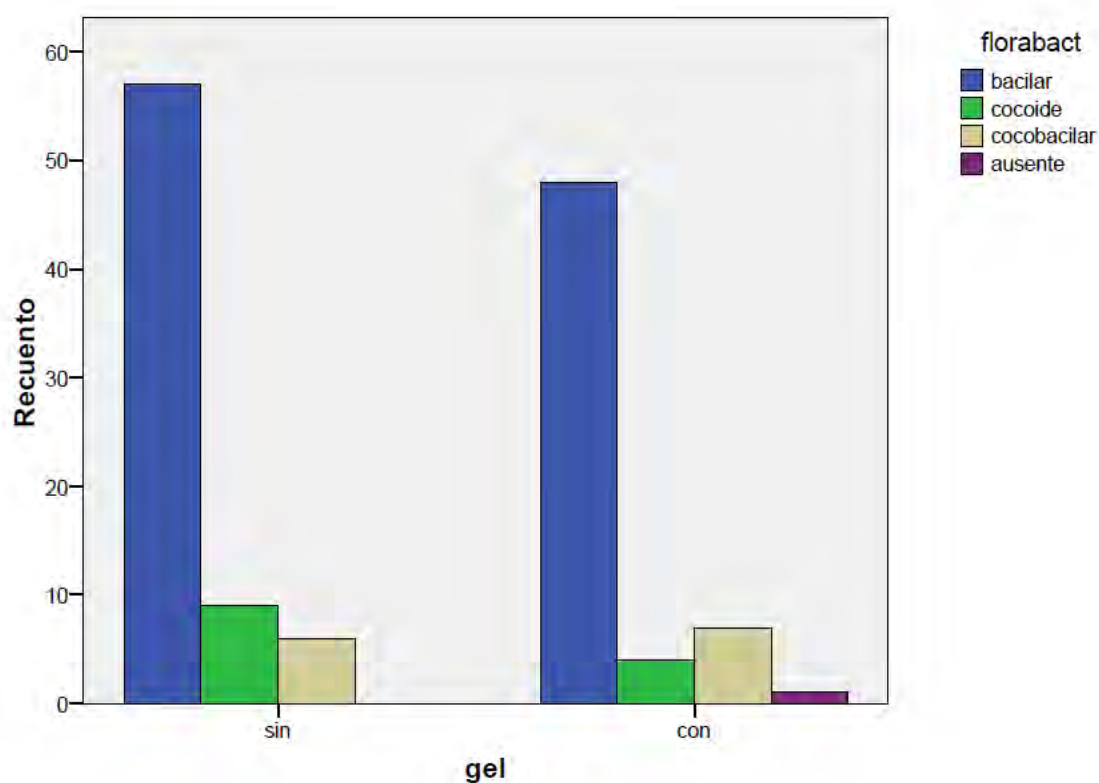
Tabla de contingencia complemento * gel

Recuento		gel		Total
		sin	con	
complemento	normal	20	30	50
	vaginitis atrófica	5	5	10
	inflamación acentuada	21	7	28
	vaginosis bacteriana	3	6	9
	cambios celulares de reparación	1	0	1
	citólisis	0	1	1
	leptorix	1	1	2
	muestra limitada o insuficiente	1	1	2
	inflamación + desecación + reparación	1	2	3
	vaginitis atrófica + reparación	0	1	1
	reparación + leptorix	1	0	1
	vaginitis atrófica + inflamación	2	0	2
	inflamación + citólisis	1	0	1
	leptorix + insuficiente	1	0	1
	inflamación + acinomy ses	2	0	2
Total		60	54	114

GEL VS FLORA BACTERIANA

Tabla de contingencia

Recuento		florabact			Total
		bacilar	cocoide	cocobacilar	
gel	sin	49	8	3	60
	con	44	4	6	54
Total		93	12	9	114



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2.293 ^a	2	.318	.371		
Razón de verosimilitudes	2.332	2	.312	.371		
Estadístico exacto de Fisher	2.216			.371		
Asociación lineal por lineal	.317 ^b	1	.573	.640	.343	.106
N de casos válidos	114					

a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.26.

b. El estadístico tipificado es .563.

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada	Sig. exacta
Nominal por nominal	Phi	.142	.318	.371
	V de Cramer	.142	.318	.371
	Coefficiente de contingencia	.140	.318	.371
N de casos válidos		114		

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

DISCUSIÓN

Múltiples estudios recientes han apoyado el uso de pequeñas cantidades de gel a base de agua para lubricar el introito vaginal o las hojas del especulo durante la recolección de la muestra cervical demostrando una adecuada toma del citológico entre grupos con y sin gel. Charoenkwan y cols (61) refieren que el utilizar más de la cantidad usual de gel lubricante con el propósito de reducir el dolor y el malestar durante la exploración podría comprometer la evaluación del citológico cervical. Concluyendo que el principal efecto negativo del uso de gel es en la celularidad de la muestra más que en la interpretación del citológico sin llegar a comprometer el diagnóstico final y el algoritmo de estudio de nuestras pacientes estudiadas como se confirmó de igual manera en nuestro estudio.

No encontramos ninguna significancia estadística en relación con el uso de gel lubricante a base de agua durante la especuloscopia con relación a la celularidad independientemente del estado hormonal de la paciente.

Los factores que pueden afectar en forma adversa la calidad de la citología cervical y que deben ser evitados durante la toma de la citología podrían incluir la aplicación de lubricante, crema desinfectante, ducha vaginal, espermicida o una exploración vaginal previa a la toma. Múltiples guías clínicas prácticas no recomiendan la aplicación de gel lubricante. Algunos recomiendan el uso de agua tibia o una pequeña cantidad de lubricante soluble en agua cuando sea necesario sin remarcar la técnica exacta de aplicación. Nosotros recomendamos el uso del gel lubricante aplicando una capa delgada en la porción externa de ambas hojas del especulo y no debe contaminarse la superficie del cérvix. El principal y bien reconocido problema involucrado con el lubricante y otros materiales contaminantes es el efecto de oscurecimiento de estas partículas las cuales puedan afectar la calidad y la toma de adecuada del citológico cervical. Aparte del efecto oscurecedor del lubricante, presentan un potencial causal de dificultades de interpretación con potencial error diagnóstico, el cual se minimizó en nuestro estudio debido a las ventajas ya establecidas y bien documentadas del citológico de base líquida. En el estudio

del Dr. AbdullGaffar (64) encontraron que solo el 0.4% de los contaminantes encontrados en los citológicos de base líquida fueron causantes de errores de la interpretación. El patrón reconocido del gel lubricante causal de error de la interpretación fue un patrón mucoso, amorfo o granular, en nuestro seguimiento de estudio no se reportó ningún tipo de contaminante. Es importante, reconocer que este material puede diferir cuando se visualiza con la citología convencional en comparación con la citología de base líquida, esto es en parte por la solución contenida en el vial, el cual puede modificar este material e inclusive disminuir la aparición de estos contaminantes debido al procesamiento semiautomatizado de la base líquida (Sure-Path).

En relación a la asociación del complemento diagnóstico del citológico cervical con el uso del gel, probablemente la aplicación del gel lubricante en la toma de la citología cervical de base líquida Sure-Path, pueda afectar de forma mínima los valores obtenidos en el complemento citológico, sin que esto afecte el manejo y seguimiento en el algoritmo de estudio de la paciente a estudiar.

CONCLUSIONES

1. El gel lubricante a base de agua K-Y jelly puede ser considerado una opción viable para la obtención del citológico cervical de base líquida (Sure-Path) sin alterar la tasa de muestras insatisfactorias o los indicadores de calidad, logrando un diagnóstico citológico confiable evitando los citológicos cervicales de repetición a corto plazo, y/o un diagnóstico citológico erróneo conllevando a la paciente a un sobre tratamiento médico.

2. El uso del gel lubricante facilita la inserción del espéculo disminuyendo así la molestia durante su inserción, favoreciendo el apego del citológico cervical anual.

Debido a los resultados ya publicados de manera internacional con el apoyo de nuestro estudio, apoyándonos en medicina basada en evidencia recomendamos el uso de gel lubricante a base de agua en el citológico cervical tomando en cuenta nuestra técnica metódica descrita de aplicación, enfatizando que la lubricación del espéculo es un paso importante y concienzudo en el cuidado de la mujer y que es seguro para la evaluación citológica cervical.

BIBLIOGRAFIA

1. Kurman R J, Henson DE, Herbst AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. JAMA 1994; 271 (23): 1866-69.
2. México. Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana Nom-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. México : SSA; 1994.
3. <http://www.salud.gob.mx:8080/JSPCenetec/ArchivosGPC/Oncologa%20Displasia%20Cervicouterina.pdf>
4. Dunn TS, Burke M, Shwayder J.A., "see and treat" management for high-grade squamous intraepithelial lesion pap smears. J Low Genit Tract Dis 2003;7:104-6.
5. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis 2007;11(4):201-22.
6. Gutiérrez-Delgado C, Báez-Mendoza C, González-Pier E, Prieto-De la Rosa A, Witlen R. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas. Salud Publica Mex 2008;50:107-118.
7. Salud publica en México/ vol. 49, edición especial , XII congreso de investigación en salud pública.
8. Subsecretaría de Promoción y Prevención de la Salud. Programa de acción: cáncer cérvico-uterino. México: Secretaría de Salud, 2002.
9. Lazcano-Ponce E, Castro R, Allen B, Najera P, Alonso de Ruiz P, Hernandez-Avila M. Barriers to early detection of cervical-uterine cancer in Mexico. J Women Health 1999;8(3):399-408.
10. Secretaría de Salud. Sistema de protección social en salud: elementos conceptuales, financieros y operativos. 2a ed. México: Fondo de Cultura Económica, 2006.
11. Tan-Torres T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis.

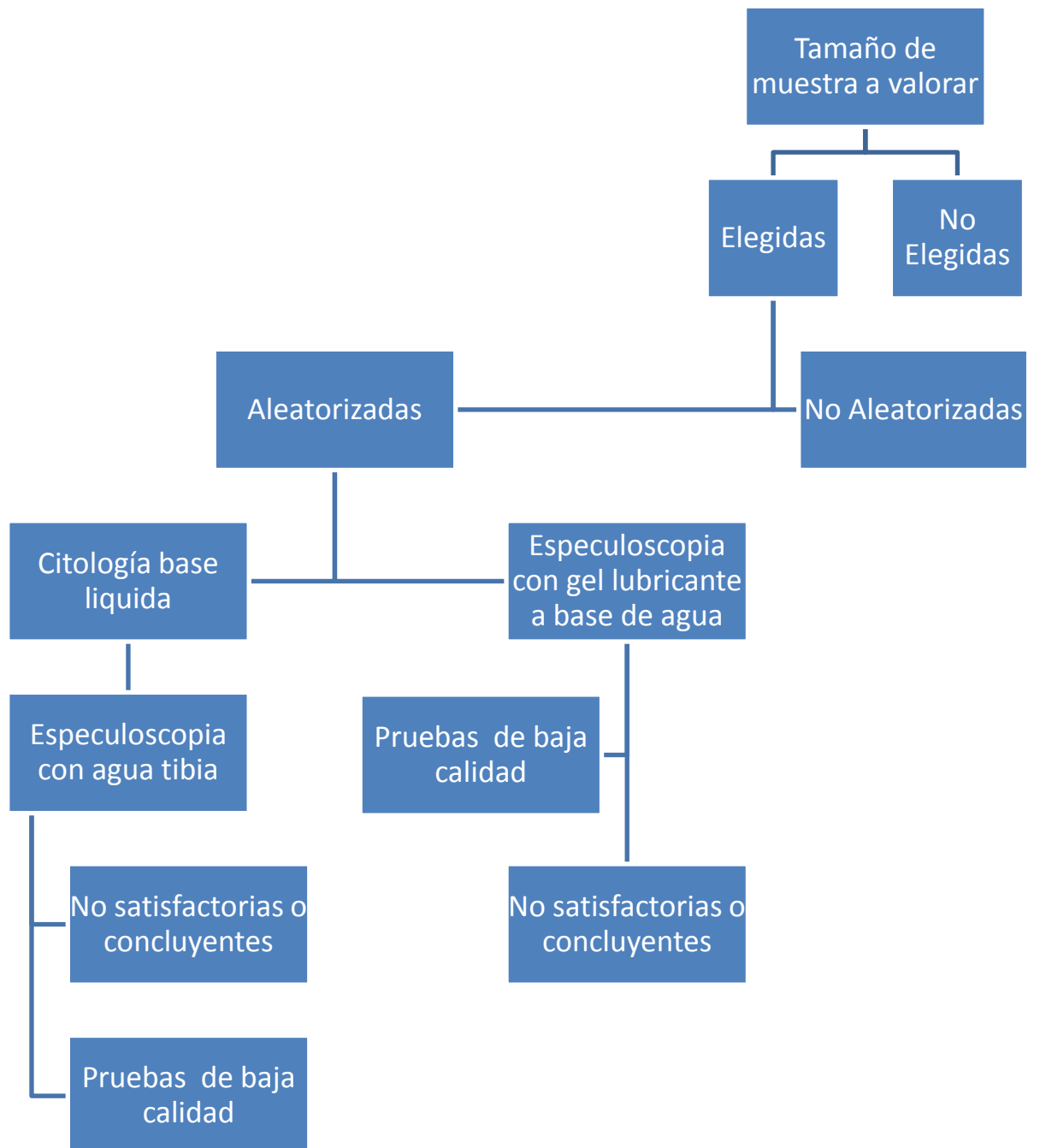
12. Geneva: World Health Organization, 2003. 12. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:19.
13. Garnett G, Kim J, French K, Goldie S. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines of cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006;24(S3):178-186.
14. Goldie S, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright T. Policy analysis of cervical cancer screening in low-resource settings, clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001;285:3107-3115.
15. Goldie S, Kohli M, Grima D, Weinstein M, Wright T, Bosch F, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 vaccine. *J Nat Cancer Inst* 2004;96:8.
16. Goldie S, Kim J, Wright C. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Am Coll Obstetr Gynecol* 2004;103:4.
17. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285(11):1500–5.
18. Wright C. T. Cervical cancer screening in the 21st century: Is it time to retire the Pap smear? *Clinical obstetrics and Gynecology* 2007; 50 (2): 313 – 323.
19. Sotelo-Regil R, Flores-Hernández L, Ibarra-del-Río M, Solórzano-Luna G, Osorio M, García-Garrancá A. Estudio comparativo preliminar entre citología cervicouterina convencional y en monocapa. *Gamo* 2005; 4 (1): 24 – 28.
20. Schorge J. *Williams Gynecology*. Mc Graw Hill 2008. 624-628.
21. Joste, N. Overview of the Cytology Laboratory: Specimen Processing Through Diagnosis *Obstet Gynecol Clin N Am* 35 (2008) 549–563.
22. Russell J. Current Cervical Screening Considerations: Liquid- Based Cytology and Automated Screening. *Clin Obstet Gynecol*. 2005. 48(1): 108-119

23. Pita Fernández, S. Pértegas Díaz, S. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. Coruña. España, 2003.
24. Hutchinson Martha, et all. Utility of Liquid Based Cytology for Cervical Carcinoma Screening. American Cancer Society, 1999.
25. Departamento de Estadística, Clínica de Jicaral de Puntarenas. C.C.S.S.,2004.
26. C.C.S.S.Ministerio de Salud. Normas de Atención Integral en Salud., Primer Nivel de Atención. Febrero, 1995.
27. Santamaría Martínez Mercedes. Citología Convencional Frente a Citología Tecnificada. Hospital de Navarra Pamplona. IV Reunión Conjunta SECAEPCC, 2003.
28. Hammes S.L, Naud P, Passos E, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, et al. Value of the International Federation for Cervical pathology and colposcopy (IFCPC) terminology in predicting cervical disease. J Low Genit Tract Dis 2007; 11 (3): 158 – 165.
29. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid based Thin-Layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and on outpatient screening population in New England. Arch Pathol Lab Med 1999;123:817-821.
30. Obwegeser JH. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia?. Acta Cytol. 2001; 45(5):709-714
31. Strander B. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolau smear in an organized screening program. Cancer. 2007; 111(5): 285-291.
32. Ronco G. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial BMJ. 2007; 335(7609): 28-34.

33. Siebers AG. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors. *JAMA*.2009; 302(21): 1757-1764.
34. Solomon D, Nayar R. (editors). *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. New York, Springer Verlag. 2004.
35. Davey DD. Cervical Cytology Specimen Adequacy : Patient Management Guidelines and Optimizing Specimen Collection. *J Low Genit Tract Dis*. 2008; 12(2): 71-81.
36. Birdsong GG, Davey DD. Specimen adequacy. In: Solomon D, Nayar R, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Springer-Verlag: New York; 2004:1-20.
37. Hock YL, Ramaiah S, Wall ES, Harris AM, Marston L, Marshall J, et al. Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years. *J Clin Pathol* 2003;56: 592-595.
38. Ransdell JS, Davey DD, Zaleski S. Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1997;81:139-143.
39. Adams AL, Gidley J, Roberson J, Wang W, Eltoum I, Chhieng DC. Clinical significance of unsatisfactory conventional smears owing to inadequate squamous cellularity defined by the Bethesda 2001 criterion. *Am J Clin Pathol* 2005;123:738-743.
40. McQueen F, Duvall E. Using a quality control approach to define an adequately cellular liquid-based cervical cytology specimen. *Cytopathology* 2006;17:168-174.
41. Davey DD, Austin RM, Birdsong G, BuckHW, Cox JT, Darragh TM, et al. ASCCP patient management guidelines: Pap test specimen adequacy and quality indicators. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:195-199.
42. Mitchell HS. Longitudinal analysis of histologic high grade disease after negative cervical cytology according to endocervical status. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2001;93: 237-240.
43. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener H. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1763-1770.
44. Baer A, Kiviat NB, Kulasingam S, Mao C, Kuypers J, Koutsky LA. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry? *Obstet Gynecol* 2002;99:1053-1059.

45. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CF. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000;78: 97-105.
46. Janerich DT. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 1995; 85: 791-794.
47. Kahn JA. Beliefs about Papanicolaou smears and compliance with Papanicolaou smear follow-up in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1046-1054.
48. Ott L. An introduction to statistical methods and data analysis. 3rd ed. Boston : PWS-Kent Publishing Company;1988 : 113.
49. DeCherney A. Current Obstetrics and gynecology diagnosis and treatment. The McGraw-Hill Companies. 2003.
50. Dewogin R. Degowins Diagnosis Examination, The McGraw-Hill Companies. 2000.
51. Pfenninger JL. Procedures for primary care physicians. 2nd ed. St Louis. Mosby, Inc. 2003; 1153.
52. Harer WB. Lubrication of the vaginal introitus and speculum does not affect the Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 2002. 100;5: 887-888.
53. Amies AM. The effect of vaginal especulum lubrication on the rate of insatisfactory cervical cytology diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2002. 100;5N: 889-892.
54. Lee KR. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997;90:278-284.
55. Kurtycz DFI, Hoerl HD. Thin-layer technology: tempered enthusiasm. *Diagn Cytopathol* 2000;23:1-5.
56. Zardawi IM. Effects of lubricant on conventional and liquid based cervical smears. [Letter] *Acta Cytol* 2003;47:704-705.
57. Hathaway JK. Is liquid-based Pap testing affected by water-based lubricant? *Obstet Gynecol* 2006;107:66-70.
58. Tavernier LA, Connor PD, Gates D. Water versus gel lubricant for cervical cytology specimens. *J Fam Pract* 2003;52:701-704.
59. Griffith WF. Vaginal speculum lubrication and its effects on cervical cytology and microbiology. *Obstet Gynecol Survey* 2005;60: 731-732.
60. Gilson M. Does gel affect cytology or comfort in the screening Papanicolaou smear? *J Am Board Fam Med* 2006; 19:340-344.

61. Charoenkwan K. Effects of gel lubricant on cervical cytology. *Acta Cytol* 2008;52:654-658.
62. Holton T. The effect of lubricant contamination on ThinPrep\ (Cytoc) cervical cytology liquid-based preparation. *Cytopathology* 2008;19:236-243.
63. McClure S, Prey M, Chase J. The effect of lubricant jellies on the specimen adequacy of ThinPrep Pap tests. *Cancer Cytopathol* 2005;105:375 [Abstract].
64. AbdullGaffar B. Lubricant, mucus and other Contaminant Materials as a Potential Source of Interpretation Errors in ThinPrep Cervical Cytology. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 22-28.

ALGORITMO DEL ESTUDIO

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

CUESTIONARIO PARA TOMA DE PAPANICOLAU

Fecha:

- Edad: _____
- Peso: _____
- Talla: _____
- Antecedente en la familia (abuela paterna, materna, hermana, tía o madre con Cáncer Cervico uterino)
 - Sí No ¿Quién?
- Número de parejas sexuales: _____
- Inicio de vida sexual activa: _____
- Paridad: _____
 - Cesárea ____ Parto ____ Aborto ____ Ectópico ____
- Antecedente de hormonales (orales, inyectables, parches transdérmicos , implante hormonal, anillo vaginal)
 - Sí No
- Si la respuesta es afirmativa que tipo de anticonceptivo

- Uso de preservativo o condón
 - Sí No
- Antecedente de Papanicolaou o Colposcopia con resultado anormal
 - Sí No
- Si la respuesta previa fue afirmativa conoce el resultado y fecha:

- En caso de respuesta anterior afirmativa. ¿Recibió algún tratamiento? (ej. Criocirugía, láser, asa diatérmica, cono terapéutico)
 - Sí No

Si es afirmativo conoce que tipo de tratamiento recibió

- **Antecedente de enfermedad de transmisión sexual**
 - **Sí** **No**
- **Si la respuesta es afirmativa: Tipo de enfermedad : _____**
- **Preferencia sexual : _____**
- **Alcoholismo**
 - **Sí** **No**
- **Tabaquismo**
 - **Sí** **No**
- **Si es afirmativa: Numero de cigarros / día: _____ ¿ Desde cuándo?**
- **Fecha de Ultima Papanicolaou: _____ ¿ Conoce el resultado? _____**
- **Número de parejas sexuales (esposo o de pareja actual) : _____**
- **¿ Tiene la circuncisión su pareja?**

- **Antecedente de ingesta actual de cortico-esteroides (pomada, ungüento, tableta, inyección): _____**

- **Actualmente padece de Diabetes Mellitus, SIDA, Cáncer o trasplante de un órgano, recibido en el pasado o en la actualidad radioterapia, quimioterapia o medicamentos inmunosupresores por algún motivo**
 - **Sí** **No**

- **Si la respuesta previa es afirmativa ¿ Desde cuándo ha recibido algún tratamiento, motivo, año del diagnóstico y con que se controla actualmente?**