



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**ANALISIS COMPARATIVO ENTRE DOS TECNICAS CITOLOGICAS
PARA EL DIAGNOSTICO EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESION
PREMALIGNA O MALIGNA DEL CERVIX.**

Correlación citológica frente a la Prueba de PCR de ADN de VPH de Alto riesgo

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

MARIBEL FLORIANO MEZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:

ANATOMIA PATOLOGICA

ASESOR DE TESIS:

DRA. ESPERANZA TAMARIZ HERRERA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

175.2012

2013



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZADRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE ENSEÑANZA JEFE DE INVESTIGACION

DR. LUIS CISNEROS SOTELO
PROFESOR TITULAR

DRA. ESPERANZA TAMARIZ HERRERA
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos:

A mi alma mater que me ha dado la oportunidad de pertenecer a ella.

A mi familia, padres y hermanas, por su apoyo en todo momento de mi vida y carrera profesional, por los valores que me enseñaron día a día.

A mi esposo Erick por sus enseñanzas y apoyo, por mostrarme siempre el camino para salir adelante y fomentar en mí el deseo de superación y de triunfo en la vida, por su amor.

A mi Dieguito que me da fuerza y me hace perseverar en cada tarea para ser un ejemplo de vida para él.

A mis maestros por su apoyo y motivación para terminar mi especialidad y esta tesis.

A mis amigos, que siempre fueron un apoyo en las dificultades académicas y personales.

Indice:

Presentación General del Proyecto:.....	8
Objetivos:.....	10
Introducción:.....	11
Justificación:.....	16
Estrategia y metodología:.....	17
Análisis de datos:.....	20
Conclusiones:.....	26
Bibliografía:.....	27
Anexos:.....	30

Resumen:

Introducción: En México el cáncer cervicouterino, en el grupo de 30 a 44 años, es la tercera causa de muerte y una de las primeras 10 en todos los grupos de edad hasta los 64. El Programa Nacional de Prevención y Control de cáncer cervicouterino se implementó en el año de 1974 pero ha enfrentado grandes dificultades como la baja cobertura nacional.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es evaluar la eficiencia diagnóstica de la técnica de citología convencional vs la Citología de Base Líquida (SurePath) en el tamizaje de lesiones de cérvix.

Metodología: Se obtuvieron muestras de 450 pacientes de 35 a 64 años que acudieran al servicio de Colposcopia del H.R.A.L.M. ISSSTE y unidades de medicina familiar periféricas para realizar el estudio de citología de base líquida SurePath y citología convencional correlacionando con la técnica de PCR como prueba gold estándar.

Resultados: El pico máximo de lesiones de cérvix se detectó entre los 35 a 55 años, los medios de conservación celular tanto de citología de base líquida como convencional fueron adecuados y eficaces. Los subtipos 16 y 18 fueron los involucrados con mayor frecuencia en las lesiones cervicales. La sensibilidad de la citología convencional es ligeramente mayor que la de la citología de base líquida (65 vs 51.5).

Conclusiones: Ambas técnicas mostraron buena preservación de la muestra y el porcentaje de inadecuados fue excesivamente bajo. La sensibilidad fue ligeramente mayor en la citología convencional y en cuanto a especificidad ambas técnicas son equiparables.

Abstract:

Introduction: In Mexico cervical cancer in the group of 30 to 44 years old is the third leading cause of death and one of the top 10 in all age groups up to 64. The National Programme for Prevention and Control of cervical cancer was implemented in the year 1974 but has faced great difficulties such as low national coverage.

Objective: The objective of this study was to evaluate the diagnostic efficiency of conventional cytological technique vs Liquid Base Cytology (Sure Path) in the screening of cervical lesions.

Methods: Samples were obtained from 450 patients from 35 to 64 years serving them to come HRLAM colposcopic ISSSTE and family medicine peripheral units for the study of liquid based cytology (Sure Path) and conventional cytology making a comparison with PCR as gold standard test.

Results: The peak was detected cervical lesions between 35 to 55 years, cell conservation means both liquid based cytology and conventional were adequate and effective. The subtypes 16 and 18 were most frequently involved in cervical lesions. The sensitivity of conventional cytology is slightly higher than that of liquid based cytology (65 vs 51.5).

Conclusions: Both techniques showed good preservation of the sample and the percentage of inadequate was too low. The sensitivity was slightly higher in conventional cytology in specificity both techniques are comparable.

**ANALISIS COMPARATIVO ENTRE DOS TECNICAS CITOLOGICAS PARA EL DIAGNOSTICEN MUJERES CON SOSPECHA DE LESION PREMALIGNA O MALIGNA DEL CERVIX.
Correlación citológica frente a la Prueba de PCR de ADN de VPH de Alto riesgo.**

Presentación General del Proyecto

En base a la Norma Oficial Mexicana 014-SSA-2 que se publicó el jueves 31 de mayo del 2007, las autoridades del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales (ISSSTE), llevaron a cabo la implementación del laboratorio de PCR en el Hospital Adolfo López Mateos, a partir febrero del 2012, con la Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real para la detección del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo. Al mismo tiempo se instaló el equipo de Citología en Base Líquida SurePath™.

Al laboratorio llegan las tomas de cepillado cervical realizadas con la brocha cervical Rovers™, realizando tres giros alrededor del orificio cervical, se enjuaga la brocha en el frasco de 20 ml. de metanol de la marca PreservCyt™, como medio conservador y transporte. Las muestras se procesaron con el sistema Cobas4800™ (PCR), para la Prueba de detección del panel de 12 tipos del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo y genotipificación 16/18 y al mismo tiempo en el sistema de citología de Base Líquida SurePath™.

En total se procesaron 450 muestras del período de febrero 2012 a junio del mismo año. Los cepillados cervicales para Prueba de VPH fueron tomados de mujeres asintomáticas que acuden a la campaña de detección de lesiones cervicales, de entre 35 a 64 años, que acudieron al servicio de colposcopia del Hospital Regional Adolfo López Mateos ISSSTE y unidades de medicina familiar (Coyoacán, Churubusco, Leonardo Bravo y Xochimilco) que firmaron hoja de consentimiento informado para la toma de la prueba de VPH. La fase complementaria del proyecto se realizó a partir de frotis de Papanicolaou de mujeres que también contaban con muestra para PCR.

Las muestras con el material celular, fueron transportados en hieleras con gel refrigerante al laboratorio de PCR. Se registraron con un código de barras que también se imprimió y colocó lateral y verticalmente en el frasco previa identificación de datos de cada paciente.

Se procesan las muestras y los resultados en el equipo para PCR, los resultados se incluyen a una interfase que envía los datos a la computadora del laboratorio y se transforma en una base de datos de Excel que incluye el código de barras, número progresivo de PCR, número de filiación, edad y resultado de PCR. Los resultados del sistema Cobas arrojan el resultado de un panel de 12 tipos de VPH de alto riesgo y la genotipificación del tipo 16, 18 y validación de la B-globina.

Los resultados adecuados de los controles positivo y negativo, validan todo el lote (94 casos). Así mismo, en el caso de la citología de base líquida SurePath™ una muestra con escasa celularidad invalida la prueba.

El PCR-tiempo real (Cobas 4800®) emitió cuatro canales de resultados para cada muestra: detección de panel de alto riesgo (positivo/negativo); virus tipo 16 (positivo/negativo); virus tipo 18 (positivo/negativo) y β -globina (válida o inválida).

El proceso del sistema SurePath incluye la mezcla de la muestra con una solución de densidad, 2

procesos de centrifugación y sedimentación sobre el portaobjetos con una cámara cilíndrica que concentra el material en un diámetro de 1.3 cm. La tinción es con los reactivos convencionales de Papanicolaou. Se llevan a cabo 2 lavdos con etanol y se cubren las laminillas con cubreobjetos y resina para llevar a cabo la interpretación microscópica con microscopio Carl Zeiss con objetivos de 5 x, 10 X y 40 X planacromáticos. Cada laminilla fue observada x 2 patólogos haciendo diagnóstico de consenso.

El tipo de perfil de la infección por VPH en nuestra población, es similar a la observada en las mujeres de raza sajona, sin embargo el perfil que presenta la curva reportada por Salmerón y cols. de otra población mexicana (Morelos), es de tipo bimodal con el primer pico en los grupos etarios de menos de 24 años, luego descendente y el segundo pico corresponde al grupo etario de 65 o más años (salmerón). Es probable que éste fenómeno esté relacionado al nivel socioeconómico y educacional de la población de mujeres derechohabientes del ISSSTE, que son trabajadoras del estado y que corresponden a mujeres de estrato socioeconómico medio: maestras, administrativas, abogadas, doctoras, profesoras universitarias y trabajadoras manuales. Nuestra curva se mantiene en meseta entre los 35 a 55 años.

Globalmente la prueba de VPH-AR arroja detección significativamente mayor de casos positivos en comparación que la citología o la histopatología.

Es necesario fortalecer los laboratorios de Citología para recuperar la confianza de los médicos y población en general, porque en el triage de la prueba de VPH positiva alto riesgo, la toma del Papanicolaou, es la elección. De igual manera para las mujeres positivas a la genotipificación VPH 16/ 18, es prioritaria la exploración colposcópica con biopsia exocervical y cepillado endocervical, en caso de no observar lesión exocervical. Esto último basado en la evidencia de que los VPH 16/18 poseen oncogenicidad de evolución más próxima, hacia el NIC2/3 o carcinoma invasor.

Objetivo General:

Evaluar la eficiencia diagnóstica de la técnica de citológica convencional vs la Citología de Base Líquida (SurePath) en el tamizaje de lesiones de cérvix uterino en pacientes que acudan al servicio de Colposcopia del H.R.A.L.M. ISSSTE y unidades de medicina familiar periféricas correlacionando con la técnica de PCR como prueba gold estándar para obtener la especificidad, sensibilidad valores predictivo negativo y predictivo positivo.

Objetivos Específicos:

- a) Determinar la frecuencia de lesiones intraepiteliales premalignas del cérvix (de bajo y alto grado) o cáncer invasor, mediante dos técnicas de detección citológica: Citología de base líquida (SurePath) y Citología convencional (Prueba de Papanicolaou).
- b) Identificar grupos etarios de riesgo para el cáncer cervicouterino a través de la prueba de ADN para virus del papiloma humano de alto riesgo y genotipificación del tipo 16 y 18 y a través de Citología de Base Líquida y Citología Convencional.
- c) Determinar cuál es la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cada una de las técnicas de diagnóstico citológico presentadas en éste estudio. Tomando como Prueba Gold Standar la prueba de PCR para ADN del VPH de alto Riesgo.
- d) Realizar correlación porcentual de la prueba de la Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) para ADN del virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo contra el diagnóstico citológico (Papanicolaou) convencional y de base líquida SurePath™.

Introducción.

La región de Latinoamérica se ha ubicado mundialmente por debajo de África en relación a la frecuencia del cáncer cervicouterino. África es la región con más altas tasa de morbilidad y mortalidad según la OMS, 25.2 y 17.6 respectivamente por 100,000 habitantes. Globalmente Latinoamérica tiene tasa de incidencia de 23.5 y tasa de mortalidad de 10.8; México está ubicado por debajo de la media global de los países Latinoamericanos. No obstante es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres mexicanas según reporte de la OMS/ICO en el 2010. Para el año 2010, la OMS coloca a México con tasa de incidencia de 22 y mortalidad de 10 por 100,000 mujeres (7).

En México el cáncer cervicouterino, había sido considerado líder en la mortalidad por cáncer en la mujer, sin embargo según los registros del INEGI/SSA, a partir del año 1979 hasta el 2005 se registró una curva descendente, mientras que el cáncer de mama registró una curva ascendente en la tasa de mortalidad hasta el año 2005 que ambas curvas coincidieron, este punto de intersección corresponde a la tasa de mortalidad de 12 x 100,000. El cáncer de mama sigue ascendiendo y actualmente ya es líder de mortalidad por cáncer en México. Se ha proyectado que en el año 2030 seguirá aumentando la frecuencia de cáncer de mama (CONAPO), mientras que se observará progresiva disminución de la mortalidad por cáncer cervicouterino. Este fenómeno se ha correlacionado con incremento de la cobertura poblacional del tamizaje de la prueba de Papanicolaou y disminución de la natalidad (3).

Epidemiología en México

- En México, los genotipos de VPH asociados a CaCu son:
16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68

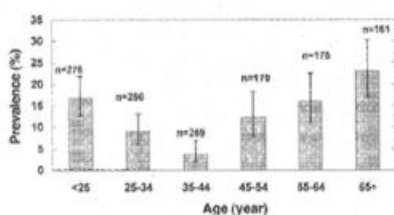


FIGURE 1 - Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection among women with normal cytology results from Morelos, Mexico.

Lazcano-Ponce Eduardo, et. al. Epidemiology of HPV Infection among Mexican women with normal Cervical cytology. Int. J. cancer; 91, 412-420 (2001)

La ciudad de México en comparación con el promedio nacional, presenta las tasas más bajas de morbilidad y mortalidad en el año 2006, y junto con las regiones centro y sur del país tiene una tendencia descendente (1)

Según estadísticas del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS en los últimos 10 años, el cáncer cervicouterino se ha mantenido como la segunda neoplasia en orden de frecuencia global, sin embargo, para la población femenina se ha ubicado en el primer lugar. En el grupo de 30 a

44años, es la tercera causa de muerte y una de las primeras 10 en todos los grupos de edad hasta los 64. En los últimos tres lustros, la tendencia de la mortalidad por esta causa, se ha mantenido estable, con un rango de 3.3 a 4.5 defunciones por 100 mil derechohabientes usuarios. Las tasas específicas de mortalidad se incrementan a medida que aumenta la edad. Si se toma como referencia a las mujeres menores de 40 años y se compara con cada uno de los grupos etarios, el riesgo de fallecer por esta neoplasia es cinco veces mayor para el grupo de 40 a 49 años y se eleva hasta 10 veces en las mujeres mayores de 80 años.

Los países latinoamericanos han tenido la desagradable experiencia de no haber tenido sistemas de tamizaje organizado por lo que actualmente se tiene una situación que requiere diversos puntos importantes para combatir los errores del pasado y mirar con objetividad y aprovechando los recursos disponibles para lograr metas tangibles en relación a la disminución del cáncer cervicouterino (9). Algunos puntos importantes para mejorar las campañas para prevenir el cáncer cervicouterino son:

- a) Incrementar el acceso de las regiones rurales, desprotegidas o aisladas al sistema de salud
- b) Supervisar la calidad de la prueba de Papanicolaou (toma y diagnóstico)
- c) Vigilancia de la certeza diagnóstica
- d) Seguimiento de los casos detectados por el tamizaje poblacional
- e) Supervisión de la calidad del Papanicolaou
- f) Supervisión de la calidad de los servicios de Colposcopia
- g) Acceso a estudio histopatológico de calidad
- h) Capacitación a personal de Citología e Histopatología
 - i) Acceso a tratamiento oportuno y adecuado
- j) Tomar precaución de la carga de la enfermedad e importancia del tamizaje
- k) Tomar precaución del subregistro en los países de América Latina

Según la OMS, México cuenta con una cobertura de 36.1% en mujeres mayores de 20 años (ENSANUT 2006) en mujeres con Papanicolaou anual y 55.6% en mujeres con Papanicolaou cada tres años. Según Murillo R., y col. la cobertura en México en el año 2008 fue de alrededor del 20% global a nivel nacional y se coloca por debajo de Ecuador (32%), Costa Rica (38%), Guatemala (41%), El Salvador (48%), Colombia (51%), Argentina (52%), Cuba (55%), Brasil (63%) y Chile (68%) (Murillo).

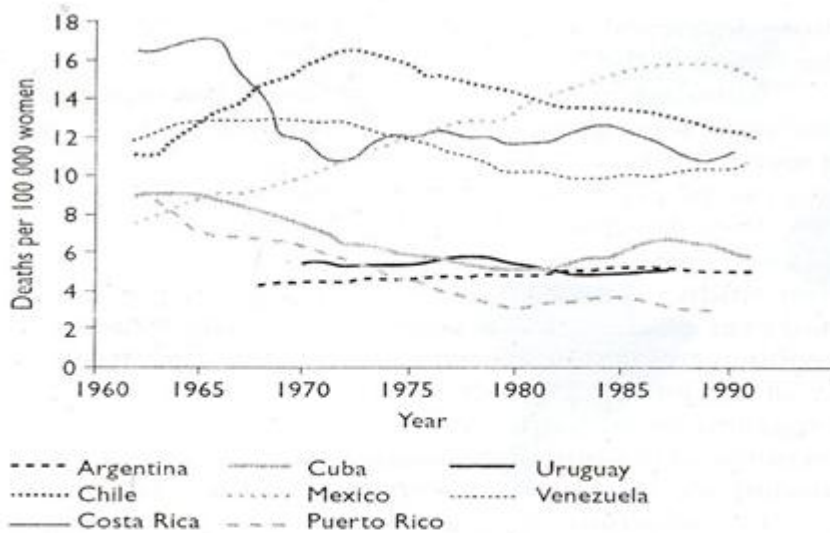


FIGURE 4. ANNUAL CERVICAL CANCER MORTALITY RATES (PER 100 000) IN SELECTED LATIN AMERICAN COUNTRIES, AGE-ADJUSTED TO THE WORLD POPULATION, 1960-1995. FIVE-YEAR MOVING AVERAGES

En México el Programa Nacional de Prevención y Control de cáncer cervicouterino se implementó en el año de 1974 (Lazcano), pero ha enfrentado grandes dificultades, durante la década de los años 80' y 90's, como la baja cobertura nacional, mortalidad en todos los grupos de edades, así como falta de monitoreo y control de calidad para la citología (toma y diagnóstico microscópico). (Lazcano-18 -Alonso).

Se ha reportado una discreta disminución de cáncer cervicouterino en la década del 2000. El Sureste y Centro de México tienen mayor mortalidad que la región del Norte. Los falsos negativos, llegan hasta 50% o más en los laboratorios de citología. (Lazcano).

Se han señalado las limitaciones intrínsecas de la citología convencional (prueba de Papanicolaou) para identificar las lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino (26). La sensibilidad de la citología convencional ha mostrado cifras tan bajas como 50 (25) y especificidad de 90. La citología convencional puede tener diversos errores en su procesamiento, lo cual contribuye a resultados falsos negativos. Con el tradicional procedimiento manual de extendido de las células en el portaobjetos es imposible estandarizar y frecuentemente se observan áreas de sobreposición celular que hacen imposible identificar células malignas cubiertas de moco, sangre y células inflamatorias con fijación insuficiente o tardía.

La técnica de Citología de Base Líquida (CBL) ha surgido como estrategia para disminuir los falsos negativos de la citología convencional. La CBL es un método estandarizado con pocos casos inadecuados, adecuada fijación, extendido aleatorio, eliminación del proceso inflamatorio, detritus celulares, sangre y moco. La Citología de Base Líquida utiliza un medio de transporte y fijador líquido, hay una excelente preservación de la muestra y el número de células sobre la laminilla está en un área circular de hasta 2 cm de diámetro, la selección de las células es aleatoria y representativa (25).

La LBC ha sido desarrollada para optimizar el desempeño de los citotecnólogos, patólogos y citopatólogos. La LBC ha logrado reducir el número de falsos negativos de la citología convencional (25).

El más grande inconveniente, para los países en desarrollo es que la CBL tiene elevado costo de procesamiento, aunque la sensibilidad de la LBC supera a la de la citología convencional y la especificidad es equiparable. La conversión a citología en base líquida, en países avanzados ha aumentado la sensibilidad, la especificidad de la citología convencional y de base líquida son igualmente altas.

Los dos sistemas más utilizados de Citología en Base Líquida son, el Sistema de ThinPrep y el Sistema de SurePath, ambos fueron desarrollados en Estados Unidos y avalados por la FDA (Food and DrugAdministration) para el tamizaje primario de cérvix. En México la COFEPRIS ha autorizado el uso de la Técnica de ThinPrep y SurePath.

En el año del 2007 la Secretaría de Salud, autorizó la aplicación de tamizaje para carcinoma cervicouterino (Ca.Cu.) a través de las pruebas de biología molecular, CH2 y PCR, en forma conjunta con la citología cervicovaginal (Lazcano 19). Esta nueva estrategia en el manejo de la Campaña de Detección y Control del Ca.Cu. en México, puede generar elevado costo beneficio, podría impulsar a México para incrementar la cobertura y mejorar la calidad del sistema que históricamente ha sido problema de salud pública nacional. (NOM 014).

Wallboomers y cols. (8), identificaron al virus del papiloma humano como oncogénico para el 97% de los carcinomas invasores del cérvix. Desde la década de los años 80s, la biología molecular se ha aplicado en el estudio de cáncer cervicouterino, a través de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa, se fabricaron primers (cebadores) para la región blanco, que es la proteína mayor de la cápside "L1" del virus del papiloma humano, permiten identificar, paneles de VPH de bajo riesgo oncogénico y paneles de 12 (26, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 53, 56, 58, 59, 66 y 68) tipos de VPH de alto riesgo, así como genotipificación de los tipos 16 y 18; considerados los de mayor riesgo próximo oncogénico, de tal modo que se pueden hacer diferentes grupos de riesgo epidemiológico para el cáncer cervicouterino y actualmente ya se cuenta con guías de manejo para las diferentes opciones de positividad.

La OMS en 2010, reportó que el adenocarcinoma invasor de cérvix presenta el tipo 18 de VPH en el 34.2% y el tipo 16 en el 33.5%. Para el carcinoma epidermoide reportó que el 55.5% estaba asociado al tipo 16 y el 11% al tipo 18. Los otros tipos de carcinoma cervical presentaron tipo 16 en el 50% y tipo 18 en el 16.2% (OMS 2010). De modo que los tipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano se asocian al 70% de los carcinomas del cérvix. Este hallazgo se correlaciona con el hecho de que la prevención primaria con la vacunación contra el virus del papiloma humano, sólo prevendría el 70% de los carcinomas cervicales y las investigaciones en pro de nuevas vacunas están en proceso.

Epidemiología en México

Tipos más frecuentes en mujeres con y sin lesiones en cérvix:		
CaCu:		
- 16 (50.2%) , 18 (16.2%)		66.4%
	31,45,33,58,52,35,39,59	
Lesiones de alto grado:		
- 16 (38.1%) , 58 (13.0%) , 18 (8.6%)		59.7%
	31,52,33,51,6,45,35	
Lesiones de bajo grado:		
- 16 (18.0%) , 6 (7.2%) , 11 (6.8%)		32.0%
	58,31,52,18,33,51,56	
Citología normal:		
- 16 (3.1%) , 18 (1.3%)		4.4%
	58,61,71,31,51,53,70,62	

Lazcano-Ponce Eduardo, et.al. Epidemiology of HPV Infection among mexican women with normal Cervical cytology. Int. J. cancer; 91, 412-420 (2001)

En México la positividad para la infección por el Virus del Papiloma Humano en las mujeres con estudios citológicos normales es del 10% (Salmerón), mientras que en el estudio ATHENA se reporta el 6.7% de mujeres positiva para VPH de AR con citología normal (9).

Actualmente el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), ha iniciado la estrategia del tamizaje con el uso simultáneo de la citología cervicovaginal y la Prueba de VPH para virus de alto riesgo. En el año de 2010, se procedió a hacer una estrategia de cobertura amplia para las pacientes derechohabientes del ISSSTE, que se encuentren entre los 35 y 64 años de edad.

El sistema de Citología en Base Líquida que en USA se encuentra registrado con el nombre de SurePath™ y se ha registrado en Latinoamérica con el nombre de Monocapa.® Este sistema incluye procesos para citología exfoliativa cervical y de líquidos corporales. Se menciona que aportan ciertas ventajas en comparación con la citología convencional como son:

- Incremento considerable (64.4% en USA) en la detección de NIC 3 (lesión intraepitelial de alto grado).
- Un número inferior de casos no satisfactorios o insuficientes.
- Se obtienen células en monocapa, desapareciendo artefactos como moco, sangre y elementos inflamatorios.

Justificación

El Programa Nacional de Prevención del cáncer cervicouterino se inició en el año de 1974, pero perdió intensidad y casi se perdió, por lo que en el año de 1994-98 el Sector Público de Salud, reinició el plan del tamizaje citológico a partir de los 25 años y hasta los 64 años; con el esquema de 1-1-3 años (Murillo)

El Sector Salud en México ha realizado tamizaje citológico cervical desde 1974, pero con pobres resultados porque se han registrado altas tasas de falsos negativos, falta de seguimiento, baja cobertura, deficiente calidad de la toma y fijación de los frotis, así como la falta de control de calidad de los laboratorios de Citología (Alonso).

En el año 2000, el ISSSTE reportó tasa de mortalidad de 10.3 y en el año 2008 de 7.4, lo cual constituye una disminución del 2.9, se considera que este fenómeno puede estar relacionado a la disminución de la tasa de natalidad y aumento de la cobertura poblacional, según los datos adquiridos en el análisis de biomarcadores epidemiológicos Lazcano-Ponce (6).

Nuestro estudio es relevante porque aplica y evalúa las nuevas tecnologías de Citología Cervicovaginal. La Citología de Base Líquida (LBC) constituye una estrategia de tecnología actual, para aumentar la calidad del diagnóstico microscópico del tamizaje primario del cáncer cervicouterino.

Evaluar la eficiencia diagnóstica de la citología convencional vs la Citología Líquida (SurePath), podría ofrecer numerosas ventajas al procedimiento, optimizando la labor de los técnicos y médicos patólogos que son esenciales en el desarrollo de la campaña contra el cáncer cervicouterino.

Se aplicará la prueba de Biología molecular PCR VPH-AR y se realizará el estudio citológico de manera paralela o simultánea, con lo cual, se optimizará el enfoque del diagnóstico citológico e histopatológico.

La combinación de las técnicas convencionales y modernas enfocadas hacia la prevención del cáncer cervicouterino constituyen una nueva y renovada visión, con la única meta inmediata de la detección temprana de las lesiones de cérvix premalignas y malignas.

Finalmente este estudio confía en que la medicina del futuro podrá brindar un sistema de detección temprana para el cáncer cervicouterino que sea confiable y con altos niveles de calidad.

Considero que la evaluación honesta de los resultados podrá ayudar a visualizar peculiaridades, diferencias y similitudes en el perfil de la infección del virus del papiloma humano en las derechohabientes del ISSSTE y su relación con la historia natural del cáncer cervicouterino. Igualmente se harán evidentes los puntos débiles que requieran cambios o fortalecimiento en relación al proceso de detección, prevención, control y tratamiento de esta patología en México.

Estrategia y metodología

En la Ciudad de México, en el Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado), en el Servicio de Patología, se realizaron pruebas de Citología de Base Líquida SurePath, Citologías Convencionales y pruebas de PCR para DNA de VPH de Alto Riesgo.

Se tomaron muestras cervicovaginales a 450 pacientes derechohabientes del ISSSTE, del servicio de Colposcopia de esta unidad así como de algunas clínicas de medicina familiar del ISSSTE, asintomáticas de 35 a 64 años de edad que estuvieran en la campaña de detección de cáncer cervicouterino.

El estudio se llevó a cabo en forma prospectiva a partir del 1º de enero del 2012 hasta junio 2013, en esta unidad médica a 450 pacientes mediante la realización de la técnica de citología de base líquida (SurePath) y citología convencional a cada una, correlacionando después los resultados con el estudio histológico y molecular y se determinó, cual de las dos pruebas es la más sensible y específica para realizar la detección.

1.- Toma de muestra con brocha cervical para realizar:

a) Frotis convencional para prueba de Papanicolaou

b) Lavado de brocha cervical en solución preservadora de SurePath.

c) El líquido residual conservador de SurePath sirvió para realizar el estudio de PCR VPH-AR, Cobas 4800 (Pool de 12 AR y genotipificación 16/18) en caso de que no hubiera sido realizada.

2.- Las pacientes positivas a cualquiera de las pruebas evaluadas pasaron a colposcopia con biopsia de cérvix o cepillado endocervical. En las mujeres sin lesión colposcópica visible se realizó el cepillado endocervical.

Las muestras fueron tomadas en cada una de las unidades de referencia por el médico o enfermera responsable, utilizando una brocha cervical (Roverts®), haciendo tres giros alrededor del orificio cervical, cada utensilio se usó para el extendido de Papanicolaou y lavado en el medio de transporte líquido (viales de PreserveCyt de ThinPrep®) de 20 ml. de metanol.

Se transportaron desde las clínicas en recipientes herméticos con geles fríos intercalados entre las muestras. Cada paciente se registró en su clínica con un código de barras y al llegar al laboratorio de PCR, se imprime la etiqueta con el código de barras y se coloca sobre la cara lateral y en forma vertical en cada frasco; cotejando los datos de identidad. Enseguida las muestras se colocan en refrigeración de 2-8°C, así podrán permanecer, en caso de necesidad hasta por un máximo de 6 meses, de acuerdo a los instructivos del vial para prueba de PCR de DNA de VPH (PreserveCyt de ThinPrep®).

Se hicieron bases de datos con códigos de las pacientes, siglas del nombre, número de citología en base líquida, citología convencional y PCR, edad y número de filiación.

Los componentes del sistema automatizado de citología líquida SurePath son:

-Vórtexmultivial: Permite homogeneizar las muestras en conjunto (hasta 25 muestras).

- PrepMate: Prepara los tubos cónicos antes del proceso de centrifugación.
- Centrífuga: Separa las células de interés de los interferentes de la muestra.
- PrepStain: Los tubos con muestra son utilizados para preparar laminillas y teñirlas.

El proceso de SurePath incluye los pasos siguientes:

1. Se reciben las muestras en vial PreserveCyt de ThinPrep, se rotulan y se introducen en el Multi-Vial Vortexer, se selecciona la velocidad y el tiempo y se inicia el proceso de homogenización de la muestra.
2. Cargar la gradilla del PrepMate con los viales (hasta 12 viales).
3. Posicionar cada tubo cónico de 15 ml junto al vial con la muestra que le corresponde, se depositan 4 ml de CytoRichDensityAgent (líquido de densidad CytoRich) en cada tubo.
4. Ubicar una jeringa en el orificio adyacente a cada vial.
5. Colocar la gradilla en el soporte del equipo y se inicia el proceso de “enriquecimiento celular”.
6. Verificar que cada tubo contenga 12 ml de muestra, posteriormente se transfieren los tubos con la suspensión celular a la gradilla para la centrifuga.
7. Realizar la centrifugación que está conformada por 3 pasos: Centrifugación suave (separa las células de interés de los detritus celulares), remoción del sobrenadante (mediante succionadores de bomba de vacío con un volumen residual de 4 ml), y centrifugación fuerte (concentra el material celular).
8. Decantar el sobrenadante y homogeneizar las muestras en el vórtex.
9. Colocar laminillas en la bandeja de sedimentación y rotular.
10. Ubicar la gradilla con los tubos y la bandeja de sedimentación en el equipo PrepStain con las cámaras de sedimentación.
11. Iniciar el programa GYN (muestras ginecológicas) en el equipo PrepStain.
12. En la ventana del programa, referir el número de muestras (múltiplos de 4).
13. Encender la bomba de aspiración, se inicia el sistema y pasa un volumen de diluyente por los conductos hacia el depósito de desechos líquidos.
14. Posteriormente se inicia el proceso de tinción de las muestras. Una vez que esté teñida una bandeja, el equipo emite una alarma y se debe retirar.
15. Invertir la bandeja para decantar el alcohol residual y seque el sobrante. Retire la cámara de sedimentación de cada laminilla.
16. Deshidratar la muestra con baños de xilol y alcohol.

17. Aplicar el medio de montaje permanente y colocar el cubreobjetos.
18. Retirar las gradillas de tubos del equipo PrepStain y añadir 2 ml de líquido preservante en cada tubo, cubrir con parafilm. Los botones celulares soportarán así 4 semanas a temperatura ambiente y 6 meses en refrigeración.

Posteriormente de haber sido procesadas las muestras los resultados se leyeron por los patólogos y citotecnólogos y se transfirieron a la computadora del laboratorio, posteriormente, se transfirieron a una base de datos de Excel, donde también se encuentran capturados los resultados de la prueba molecular PCR.

Para realizar la Reacción en Cadena de la Polimerasa, se trabajó con plataforma de PCR-Tiempo Real (Cobas 4800©) que identifica, un oligonucleótido de 200 pares de bases del gen polimorfo de la proteína mayor "L1" de la cápside del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo. Se hace el rastreo de un panel simultáneo de 12 tipos de VPH de Alto Riesgo que incluyen: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68, con Genotipificación del tipo 16 y tipo 18. En cada caso se evalúa como control interno, el rastreo del gen de la β -globina con 330 pares de bases. Se incluye testigos positivo y negativo para cada corrida (94 casos).

El proceso de PCR-RT esencialmente consta de los siguientes pasos:

1. Dar vórtex a los tubos y destaparlos.
2. Colocar el rack de muestras en el área de carga de las muestras.
3. Colocar una cobas 4800 DeepwellPlate (Placa de extracción), un cobas Microwellplate (Placa de PCR) y diez racks de puntas llenas en su soporte.
4. Escanear las etiquetas de Wash Buffer (WB) utilizando el escáner de mano.
5. Escanear un reservorio nuevo de 200 ml y vaciar el WB en el reservorio de reactivo.
6. Escanear la etiqueta del Elution Buffer (EB).
7. Escanear un reservorio nuevo de 50 ml y vaciar el EB en el reservorio.
8. Escanear el reactivo de MGP.
9. Escanear un reservorio nuevo de 50 ml.
10. Dar vórtex o agitar vigorosamente el envase de MGP por 10 segundos y vaciar en el reservorio. Colocar el resrvorio del reactivo en la posición 4 del rack de 50 ml.
11. Escanear el reactivo en el contenedor donde se hace el vaciado.
12. Colocar los siguientes viales de reactivos:

Posición	Reactivo
15	cobas 4800 PK 0.9 ml
18	cobas 4800 HPV (+) C 0.5 ml
19	cobas 4800 HPV (-) C 0.5 ml
23	cobas 4800 HPV MMX 0.5 ml
24	cobas 4800 HPV Mg/Mn 1.0 ml

13. Se inicia la corrida.
14. Sellar el microwell PCR plate y cubrir el MWP con el lado limpio del Sealing film.
15. Abrir el analizador cobas z 480 y colocar el MWP en el microwellplate loader.
16. Presionar nuevamente el botón para cargar la Microwellplate (Placa de PCR). Amplificación/detección inicia inmediatamente.
17. Después de que la corrida esté terminada, mostrar los resultados.
18. Imprimir los resultados por corrida.

Los resultados de la prueba de PCR incluyen las siguientes opciones: POSITIVO/NEGATIVO para panel de 13 tipos de VPH de Alto Grado, POSITIVO/NEGATIVO para tipo 16 de VPH, POSITIVO/NEGATIVO para tipo 18 de VPH y finalmente la última opción es INVALIDO y se refiere a que el control interno de β -globina resultó insuficiente para dar validez al estudio por escasa celularidad. Los resultados de la citología convencional y de base líquida incluyen: Inadecuado, Negativo, ASCUS, AGC, Lesión Intraepitelial de Bajo Grado, Lesión Intraepitelial de Alto Grado, Carcinoma in Situ, Carcinoma Invasor, Adenocarcinoma in situ y Adenocarcinoma Invasor.

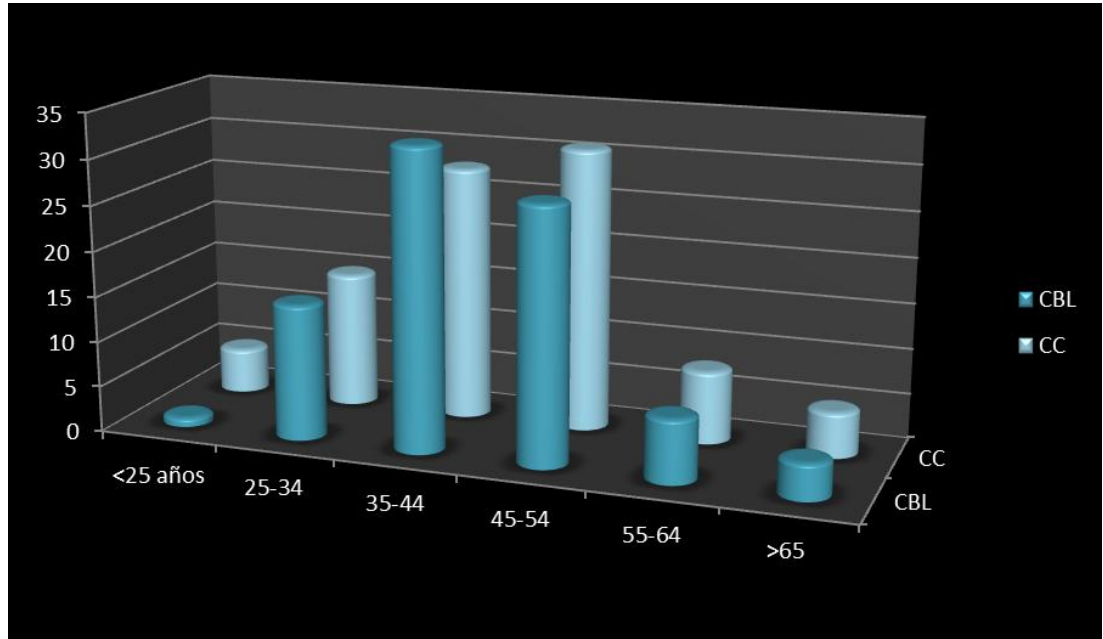
Se hicieron tablas de grupos etarios de pacientes positivas a lesión de bajo y alto grado, así como de lesiones glandulares positivas. Tablas de comparación de resultados positivos de ambas técnicas citológicas y su relación con la técnica de PCR. Así como tablas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Análisis de datos

En éste estudio hemos realizado el análisis estadístico de las frecuencias de infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo de la población derechohabiente del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicio Social para los trabajadores del Estado) en la ciudad de México. Se llevó a cabo a través de 2 técnicas citológicas: citología convencional y citología de base líquida SurePath™ y la prueba de detección molecular PCR con el Sistema Cobas 4800©.

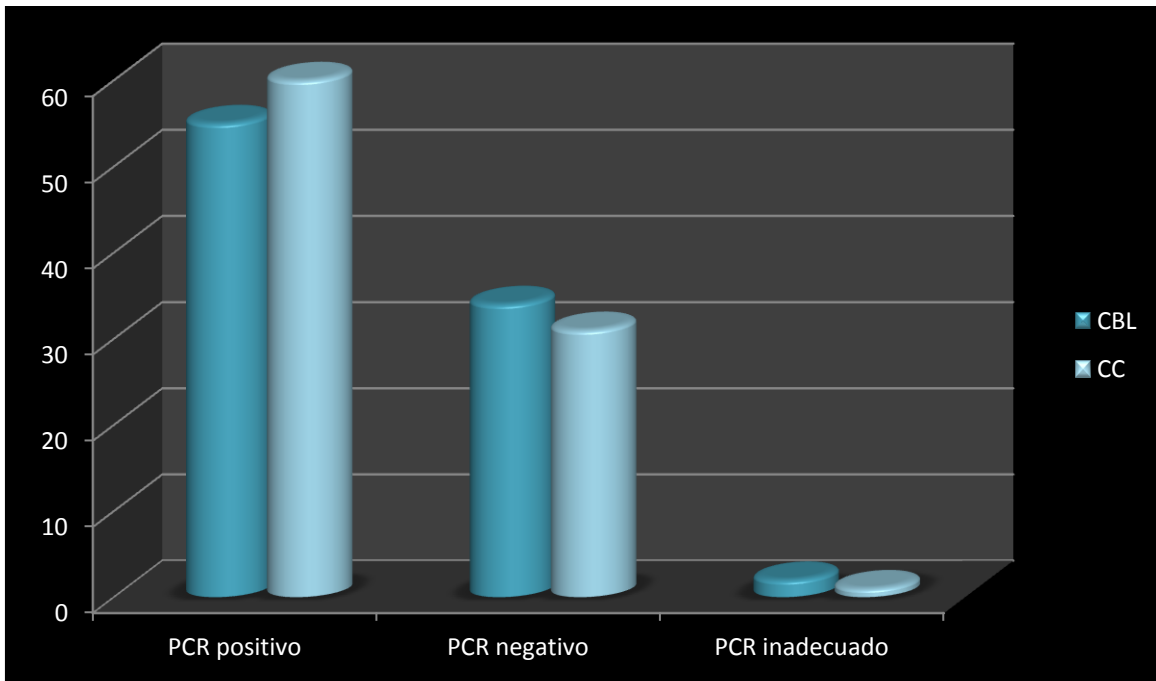
Nuestros resultados arrojaron que el pico máximo de lesiones de cérvix se presenta entre los 35 a 55 años, detectándose citológicamente a más temprana edad con el método de citología de base líquida SurePath (35-44 años) que con el método convencional (45-54 años).

Mujeres con citología positiva a Lesiones Premalignas y Malignas de cérvix.



En la siguiente gráfica, observamos la validación del medio de conservación de la citología de base líquida (SurePath) con el de la citología convencional (PreserveCyt), y lo correlacionamos con el resultado del PCR. Como se puede ver, ambos medios son eficaces y equiparables para la conservación de las células, siendo mínimo el número de casos inadecuados en ambas, en el caso de la citología de base líquida corresponden a 2 casos y en la citología convencional un caso.

Validación del medio de conservación SurePath (CBL) y PreserveCyt (CC).

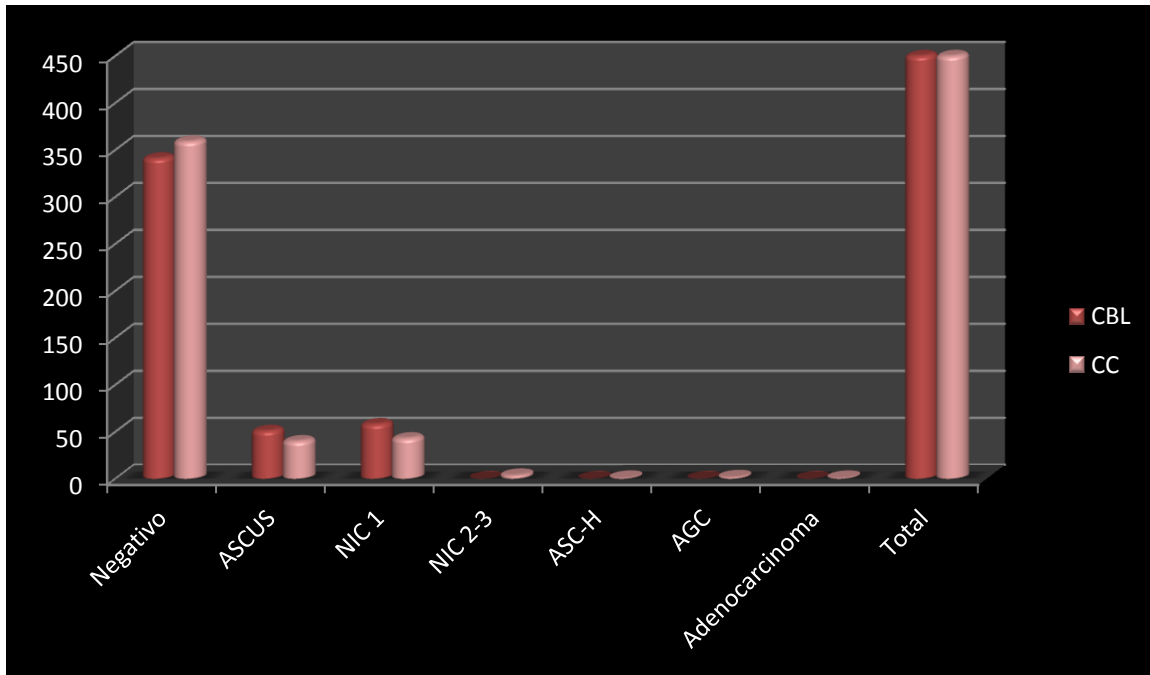


Porcentaje de relación de resultados de citología y PCR

Citología/PCR	Negativo	Positivo	Invalido
CBL	75.5%	12.22%	0.44%
CC	6.8%	13.33%	0.22%

También se identificó que la citología convencional detecta un rango más amplio de lesiones, abarcando todos los estadios y tipos de lesiones cervicales, mientras que la citología convencional detectó únicamente lesiones clasificadas como ASCUS Y LIEBG (NIC 1).

Resultados comparativos entre Citología de Base Líquida y Citología Convencional.



Esta gráfica demuestra que la Citología de Base Líquida tiene un mayor número de positivos dentro de la categoría de ASCUS que la citología convencional, al mismo tiempo, no detecta algunas de lesiones como son NIC 2-3, ASC-H, AGC y Adenocarcinoma, mismas que deben estar incluidas en la categoría de ASCUS.

En los siguientes recuadros se muestra la relación que tiene la prueba molecular de PCR con las técnicas citológicas, así como los subtipos del Virus del Papiloma Humano involucrados en cada tipo de lesión. AR se refiere a los subtipos virales que se incluyen en el pool de Alto Riesgo.

Citología Líquida	PCR				Total (casos)
	16+	18+	AR+	Negativo	
Negativo	10	3	48	280	341
Ascus	3	2	20	26	51
LEIBG	3	4	32	18	57
Total	16	9	100	324	449
Relación de Porcentajes	3.56%	2%	22.27%	72.16%	100%

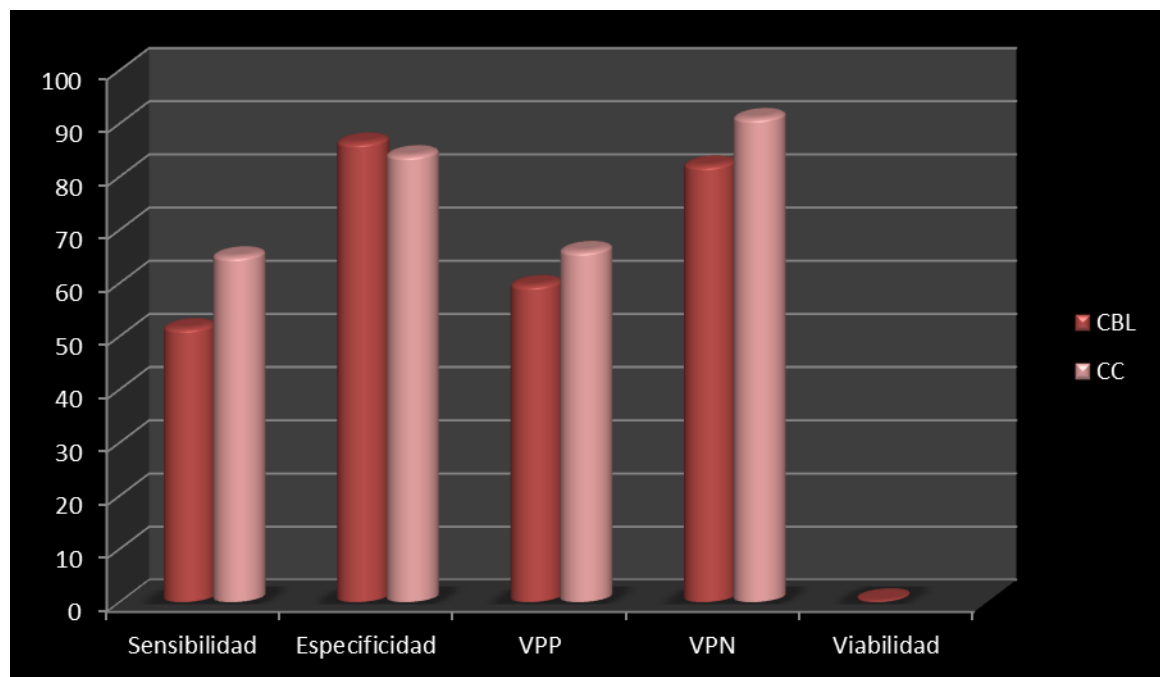
Citología Convencional	PCR				Total (casos)
	16+	18+	AR+	Negativo	
Negativo	3	1	27	329	360
Ascus	2	0	16	18	34
LEIBG	7	6	37	10	47
ASC-H	0	0	1	0	1
LEIA	1	0	4	1	5
AGC	0	0	1	1	2
Adenocarcinoma invasor	0	0	1	0	1
Inadecuados	0	0	0	1	1
Total	13	7	87	360	450
Relación de Porcentajes	2.88%	2%	19.33%	8.00%	100%

Como puede observarse, el subtipo 16 es el más frecuentemente asociado a todas las categorías de lesión premaligna o maligna del cérvix y el subtipo 18 es el segundo en frecuencia correspondiendo aproximadamente a la mitad de los casos positivos al subtipo 16. Dentro del grupo AR se encuentran los demás subtipos de VPH de Alto Riesgo.

En cuanto a la sensibilidad, la citología convencional es mayor que la citología de base líquida: 65 vs 51.5. La especificidad de la citología líquida es de 86.4 y de la citología convencional es de 84. El porcentaje de citologías de base líquida positivas que fueron positivas al PCR fue de 11.55%, mientras que el porcentaje de positivas a lesión cervical con la citología convencional fue de 13.33% correlacionándolas con el PCR positivo.

Tabla de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, Viabilidad.

	CBL	CC
Sensibilidad	51.5	65
Especificidad	86.4	84
VPP	59.6	66
VPN	82.1	91
%PCR positivo	11.55%	13.33%
Viabilidad	0.44	0.22



Conclusiones:

El cáncer cervicouterino es uno de los 3 tumores malignos más comunes en términos de incidencia y mortalidad en mujeres de todo el mundo.

En diversos estudios que se han realizado a lo largo del mundo, la sensibilidad de la citología convencional ha mostrado cifras tan bajas como 50 y especificidad de 90. Debido a la cantidad de errores que la citología convencional puede tener en su procesamiento, hay una alta incidencia de resultados falsos negativos. En nuestro estudio, la Citología Convencional mostró una sensibilidad mayor que la Citología de Base Líquida, siendo esta última más específica.

La edad en la que las detecciones se realiza es menor con la Citología de Base Líquida que con la Citología Convencional. El medio de conservación que utilizan ambas técnicas (SurePath y PreserveCyt), es adecuado, resultando equiparables los resultados de la prueba molecular (PCR) en la que 2 casos son inadecuados para la citología de base líquida y sólo uno para la citología convencional.

La Citología de Base Líquida muestra características celulares morfológicas que obligan a emitir un diagnóstico de ASCUS con mayor frecuencia que con el de la Citología Convencional.

También se observó que con el tradicional procedimiento manual de extendido de las células en el portaobjetos frecuentemente se observan áreas de sobreposición celular que hacen imposible identificar células malignas cubiertas de moco, sangre y células inflamatorias con fijación insuficiente o tardía. Ambas técnicas mostraron buena preservación de la muestra y el porcentaje de inadecuados fue excesivamente bajo. La CBL mostró adecuada fijación, extendido aleatorio, eliminación del proceso inflamatorio, detritus celulares, sangre y moco.

Las ventajas de la Citología de Base Líquida que se observaron al realizar este estudio fueron la de optimizar el desempeño de los citotecnólogos y patólogos al hacer más fácil y rápida la interpretación de la laminilla. La laminilla que se obtiene es de fondo limpio, con células representativas de la muestra y la detección de lesiones es más temprana que con la Citología Convencional. Las desventajas incluyen el elevado costo de procesamiento y la menor sensibilidad contra la Citología Convencional, aunque la Especificidad de ambas técnicas resulta equiparable.

La combinación de las técnicas convencionales y modernas enfocadas hacia la prevención del cáncer cervicouterino constituyen una nueva y renovada visión, con la única meta inmediata de la detección temprana de las lesiones de cérvix premalignas y malignas.

Finalmente este estudio confía en que la medicina del futuro podrá brindar un sistema de detección temprana del CACU que sea confiable y altos niveles de calidad.

Bibliografía:

1. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Avila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51 (Suppl 2):S208-S218
2. Flores Y, Bishai D, Lazcano E y cols. Improving cervical cancer screening in Mexico: Results from the Morelos HPV study. *Salud Publica Mex* 2003;45 (Suppl 3):S388-S398
3. Estadísticas de mortalidad relacionada con la salud reproductiva. México 1997. *Salud Publica Mex* 1999;41:138-146
4. Hernández-Peña P, Lazcano-Ponce E, Alonso-de Ruiz P. Análisis costo beneficio del programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino. *Salud Publica Mex* 1997;39:379-387
5. Cervical Cancer Action. Progress in Cervical Cancer Prevention: The CCA Report Card. 2012 (www.cervicalcanceraction.org consulta 21/05/13)
6. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejia LS, Allen-Leigh B, et al. Papanicolaou Coverage, Birthrate, and the Importance of Decreasing Cervical Cancer Mortality in Mexico: Effect of Diagnostic Validity of Cytology. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev* 2008;17:2808-2817.
7. WHO/CO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV INformation Center). Americas Continent Summary Report Update on Human Papillomavirus and Related Cancers. 2010 (www.int/hpvcentre consulta 21/5/13)
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos M, F y cols. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19
9. Herrero R, Ferreccio C, Salmerón J et al. New Approaches to Cervical Cancer Screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26 (Suppl 11):L49-L58
10. Murillo R, Almonte M, Ana Pereira A y cols. Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26 (Suppl 11):L37-L48
11. Stoler M, Wright TC, Sharma A y cols. High-Risk Human Papillomavirus Testing in Women With ASC-US Cytology. Results From the ATHENA HPV Study. *Am J ClinPathol* 2011;135:468-475
12. The ALTS Group: Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J ObstetGynecol* 2003;183:1383-1392
13. Wikstrom A, Van Doornum GJJ, Quint WGV, Schiller JT, Dillner J. Identification of human papillomavirus seroconversions. *J Gen Virol* 1995;76:529-39.

14. Sherman ME, Shiffman M, Cox JT, for the ALTS Study Group. Effects of age and human papiloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of UNdetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS)
J Natl Cancer Inst 2002;94:102-107
15. Solomon D, Nyar R (Ed). The Bethesda System for reporting cervical cytology. 2nd Edition Springer, New York 2001
16. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB.
Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix.
Obstet Gynecol. 2012;120:1465-71
17. deSanjose S, Quint WG, Alemany L y cols. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study.
Lancet Oncol 2010;11:1048-1056
18. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R y cols. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication
Int J Cancer 2011;128:927-935
19. Cervical Biopsia-Based Comparison of a New Liquid-Based Thin-Layer Preparation with Conventional Pap Smears. María da Gloria Mattosinho de Castro Ferraz, et al.
Diagnostic Cytopathology, 2004, Vol 30, no 4, 220-226.
20. Accuracy of a low Price Liquid-Based Method for cervical cythology in 632 women referred for colposcopy after a positive Pap smear. B.M. Van Hemel, et al. Diagnostic Cytopathology Vol 37, No. 8, 2009, 579-584.
21. A comparative studio of two devices used for cervical cell sampling raises some doubts about liquid based cytology. A. Kothary, et, al. Int J Ginecol Cancer 2006, 16, 1579-1586.
22. Cervical carcinoma and reproducible factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. P. Apleby, et al. Int. J. Cancer: 119, 1108–1124 (2006).
23. American Cancer Society Guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. Debbie Saslow, et al. CA A Cancer Journal for Clinicians. 2002, Vol 52, 6, 352-362.
24. Comparison of conventional and liquid-base cytology, and human papiloma virus testing using Sure Path preparation in Japan. Hideki Taoka, et al. Human Cell 2010; 23: 126-133.

25. Liquid based cervical cytology. A review of the literature with methods of evidence- based medicine. Paul J.J.M Klinkhamer, et al. Cancer cytopathology 2003; 99: 263-271.
26. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. PH Sykes, et al. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2008:1375-1381.
27. Age –specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomized clinical trials. PE Castle, et, al. International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2010; 117: 1067-1073.
28. Human Papillomavirus Testing Using Hybrid Capture II with SurePath Collection. Initial Evaluation and Longitudinal Data Provide Clinical Validation for This Method. Cancer Cytopathology.2006. American Cancer Society. 468-474.

Anexos:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe _____ autoriza plenamente a los médicos investigadores encargados del proyecto de investigación: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE DOS TÉCNICAS CITOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIÓN PREMALIGNA O MALIGNA DEL CÉRVIX para utilizar los resultados de mis estudios para la evaluación de dicho proyecto.

Nombre del Procedimiento: Toma de Papanicolau y muestra para citología líquida
(Procedimiento rutinario de la clínica de Colposcopia)

Riesgos esperados: Ninguno

Beneficios esperados: Detección de lesiones premalignas o malignas del cérvix

México D.F., a _____ de _____ del 2012.

Dra. Maribel Floriano Meza
R3 de Anatomía Patológica
Investigador responsable

Nombre y firma de la paciente

Nombre y firma de testigo

