

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

TITULO

**Citología líquida como alternativa de triage para
detectar NIC2+ en mujeres mexicanas con
infección por VPH de alto riesgo**

T E S I S

**Trabajo para obtener el grado de Maestra
en Ciencias de la Salud con Área de
Concentración en Epidemiología Clínica**

P R E S E N T A

INDIRA ROCIO MENDIOLA PASTRANA

Director de tesis

Dr. Jorge Salmerón

Cuernavaca, Morelos, Febrero 2015

ESCUELA DE SALUD
PÚBLICA DE MÉXICO

Citología líquida como alternativa de triage para detectar NIC2+ en mujeres mexicanas con infección por VPH de alto riesgo

Título breve

Citología líquida como prueba de triage

Indira Rocio Mendiola-Pastrana,^{1,2} Eduardo Lazcano-Ponce,¹ Héctor Figueroa-Ochoa,⁸ Patricia Alonso de Ruiz,¹ Leticia Torres-Ibarra,^{1,2} Daniel Álvarez-Escobedo,^{1,2,3} Berenice Rivera,^{1,2} Eduardo Franco,⁴ Paula Ramírez,^{1,2} Samantha Rudolph,^{2,5} Leith León,^{1,2,6} Pablo Méndez,⁷ Elizabeth Barrios,^{1,2} Rubí Hernández,^{1,2} Jorge Salmerón,^{1,2} y el Grupo de estudio FRIDA*

¹ Centro de Investigación en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México

² Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca, Morelos, México.

³ Unidad de Medicina Familiar 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cuernavaca, Morelos, México.

⁴ Division of Cancer Epidemiology, McGill University, Montreal, QC, Canada

⁵ UC Berkeley-UCSF Joint Medical Program. Berkeley, CA, USA.

⁶ Departamento de Control de Enfermedades Transmisibles por Vector y Zoonosis, Subdirección de Servicios de Salud, Dirección de Servicios de Salud, Secretaría de Salud de Michoacán. Michoacán, México.

⁷ Departamento de Investigación Estatal. Secretaría de Salud Tlaxcala. Santa Ana Chiautempan, Tlaxcala, México.

⁸ Laboratorio de Citología del Laboratorio Estatal de Salud Pública. Secretaría de Salud Tlaxcala. Santa Ana Chiautempan, Tlaxcala, México.

***Grupo de estudio FRIDA:**

Cosette Wheeler, Patti Gravitt, Mark H. Stoler, Enrique Carmona, Héctor Figueroa-Ochoa, Kevin Ault, Kathleen M Schmeler, Philippe Castle, David Bishai, Paula Ramírez, Pilar Hernández, Leith León, Daniel Álvarez-Escobedo, Elizabeth Barrios, Rubí Hernández, Indira Rocio Mendiola-Pastrana, Vicente González, Mauricio Hernández-Ávila, Leticia Torres-Ibarra, Eduardo Lazcano-Ponce, Eduardo Franco, Jack Cuzick, Attila Lorincz, Thomas C. Wright, Anna Barbara Moscicki, Yvonne N. Flores, Pablo Méndez, Joacim Meneses, Berenice Rivera, Samantha E. Rudolph y Jorge Salmerón

Autor de correspondencia:

Jorge Salmerón

Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Cuernavaca, Morelos. Instituto Mexicano del Seguro Social

Bld. Benito Juárez No. 31, Col. Centro, C.P. 62000, Cuernavaca, Morelos, México

e-mail: jsalme@prodigy.net.mx

Resumen

Antecedentes. Recientemente se han introducido estrategias de detección temprana en el programa de detección oportuna de cáncer cervical en México, como la prueba de virus de papiloma humano de alto riesgo (VPHar), la cual debe usarse en conjunto con pruebas de triage que permitan distinguir a las mujeres que deben ser referidas a colposcopia. La citología líquida es una alternativa prometedora para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC2+). No obstante, no existe información sobre el desempeño de la citología líquida como estrategia de triage, en un programa de tamizaje basado en VPHar.

Objetivo. Evaluar la citología líquida como prueba de triage, en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, para detectar NIC2+ en mujeres VPHar positivo.

Métodos. Se llevó a cabo una evaluación de prueba diagnóstica de la citología líquida como prueba de triage en mujeres VPHar positivo de 30-69 años del estudio FRIDA, desarrollado en Tlaxcala, México. Las mujeres fueron tamizadas con la prueba de VPHar, siguiendo una citología refleja en muestras cervicales de aquellas VPHar positivas. Las mujeres diagnosticadas con anomalías citológicas fueron referidas a colposcopia y colección de biopsias cervicales.

Resultados. La sensibilidad y especificidad de la citología como prueba de triage fue de 53.0% y 89.4%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad fue respectivamente de 53.8% y 88.4% en pre-menopáusicas y 52.0% y 92.6% en post-menopáusicas.

Conclusiones. Dada la baja sensibilidad de la citología no debe ser empleada como única alternativa de triage, la evaluación de su desempeño en forma conjunta con otras estrategias es imperativa.

Palabras Clave: Cáncer cervical, NIC2+, ASCUS+, VPHar, tamizaje, triage citológico, México.

Introducción

Cada año mueren 270,000 mujeres por cáncer cervical (CC), ocupando la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo.¹ El 80% de los casos de CC se presentan en países en desarrollo.^{2,3} En nuestro país, es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, con 4 mil defunciones anuales a nivel nacional.^{4,5} En 13 estados del centro y sur de la República Mexicana continua siendo la primer causa de muerte por cáncer en mujeres.⁶

Es necesario seguir trabajando en estrategias de prevención secundaria para incidir sobre esta patología.^{7,8} El actual programa de detección oportuna de cáncer cervical (PDOCC) en México utiliza la prueba de VPHar como prueba de tamizaje primario, desde el 2008, de acuerdo a las recomendaciones internacionales.⁹ La implementación de esta prueba ha disminuido la incidencia y mortalidad de CC,^{3,10,11} aunque, se estima que el actual PDOCC en México previene menos del 13% de CC potencialmente prevenible.^{7,10} A pesar de que la prueba de VPHar ha mostrado una alta sensibilidad, su especificidad menor que la de la citología no permite distinguir entre aquellas mujeres con mayor riesgo de progresión y que se beneficiarían más al ser enviadas a colposcopia.¹² La experiencia sobre las pruebas de triage, para identificar a las mujeres que se beneficiarían más al ser enviadas a colposcopia, es limitada.

La citología es una técnica para preservar y preparar las células cervicales, obtenidas mediante raspado, para el estudio citológico.¹³ La citología convencional se utiliza actualmente, como prueba de triage en México, sin embargo, existe una variación regional muy importante en el desempeño de la citología convencional para la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC2+).¹⁴ En México la sensibilidad de la citología convencional ha sido reportada de hasta 59%, como tamizaje primario.¹⁵ Dentro de las desventajas mostrada por la citología convencional se encuentra la falta de capacidad para estandarizar el procedimiento de toma de muestra y lectura de las laminillas, la gran cantidad de muestras insatisfactorias, el alto porcentaje de falsos negativos y menor eficiencia debido a la cantidad de tiempo requerido para la lectura y a la necesidad de hacer una segunda visita para coleccionar la muestra en las mujeres VPHar positivo.¹⁶⁻²⁰ Esto último ha generado subsecuentemente una pérdida de seguimiento importante al añadir una visita adicional al programa. La citología líquida podría representar una alternativa prometedora como estrategia de triage solventando las dificultades implícitas con el uso de la citología convencional. La posibilidad de hacer una citología líquida refleja a partir del medio líquido en que se colectó la muestra para la de prueba de VPHar, es mucho más eficiente que coleccionar dos muestras en distintas ocasiones. Además, permite realizar la citología como estrategia de triage, sólo en las mujeres VPHar positivo, disminuyendo el número de visitas de seguimiento y los costos implicados en estos procedimientos. En estudios realizados bajo condiciones controladas, en otros países, se ha demostrado que la citología líquida podría tener hasta un 64.4% de sensibilidad para el diagnóstico de lesiones cervical pre-malignas y hasta un 95% de especificidad como prueba de tamizaje primaria.²¹ La principal ventaja de la citología líquida es ser más costo-efectiva. Además, ofrece los beneficios de una menor proporción de muestras insatisfactorias (reducción del 9.1% al 1.6%), reduce el número de falsos negativos, mayor eficiencia en los procedimientos de procesamiento de las muestras y lectura de laminillas, mayor sensibilidad para detectar lesiones de alto grado, conservando alta especificidad y reduce la proporción de citologías de difícil interpretación.^{17-19,22-24}

Se ha demostrado que la combinación de pruebas, VPHar y citología líquida, aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de lesiones pre-cancerosas en mujeres mayores de 30 años, comparado con el uso de una sola prueba como tamizaje primario.^{17,18,23} No obstante, actualmente no contamos con información sobre el desempeño de la citología líquida, en un escenario de triage, en población mexicana.^{15,20}

Con el objetivo de evaluar diferentes alternativas de triage en México, se está desarrollando el “Estudio FRIDA, Nuevas Alternativas de Detección Oportuna de Cáncer Cervical: El estudio de triage en mujeres VPH positivas”, del cual se desprendieron los datos para llevar a cabo el presente análisis. Nos propusimos evaluar el desempeño de la citología líquida como prueba de triage, en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivo, para detectar NIC2+ en mujeres de 30 a 69 años de edad con infección por VPHar, en condiciones reales de trabajo, dentro del programa de detección oportuna de la Jurisdicción No. 1 del estado de Tlaxcala.

Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó una evaluación de prueba diagnóstica para evaluar el desempeño de la citología líquida como estrategia de triage, para la detección de NIC2+, en mujeres con infección por VPHar.

La información utilizada para el presente análisis deriva del “Estudio FRIDA, Nuevas Alternativas de Detección Oportuna de Cáncer Cervical: El estudio de triage en mujeres VPH positivas” (FRIDA: Cervical Cancer Screening and Triage Study Forwarding Research for Improved Detection and Access for Cervical Cancer Screening and Triage). El estudio FRIDA se encuentra registrado ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS (R-2013-785-070), la Comisión de Investigación del Instituto Nacional de

Salud Pública (INSP) (1094), la Comisión de Investigación de la SST (SS.DECI-OI-13/12) y COFEPRIS (CAS/OR/01/CAS /123300410C0044-3578/2012). El presente análisis se encuentra registrado ante la comisión de investigación del INSP (659).

Este estudio se desarrolló en la Jurisdicción Sanitaria No. 1 del estado de Tlaxcala, representado por la zona metropolitana del estado, la cual incluye 32 municipios.^{25,26} La descripción detallada de los métodos del estudio FRIDA se encuentra en redacción (Torres L, *et al.* En redacción). La población de estudio estuvo constituida por las primeras 20,000 mujeres tamizadas con prueba para VPHar, entre 30 y 69 años de edad, adscritas a los servicios de atención pública de la Secretaría de Salud del Estado de Tlaxcala (SST). El periodo de reclutamiento fue entre Agosto del 2013 y Diciembre del 2014. El auto reporte de histerectomía previa, el auto reporte o diagnóstico de embarazo y el impedimento o negativa a participar fueron considerados criterios de exclusión.

Recolección de muestras para tamizaje primario y citología líquida

Durante las visitas de reclutamiento el personal de salud realizó un examen pélvico para obtener las muestras cervicales. En todas las mujeres reclutadas se colectaron dos muestras cervicales en la misma visita. Todas las muestras cervicales recolectadas en vial de ThinPrep® fueron procesadas utilizando el sistema cobas®4800 (Roche), que detecta 12 tipos de VPHar de forma conjunta y VPH16 y VPH18 individualmente.²⁷

Las muestras para procedimientos de citología líquida fueron colectadas por medio de cepillado endocervical utilizando un Cervex-Brush® (Rovers®) y colocada en un vial de SurePath® Preservative Fluid collection vial. El procesamiento de las muestras se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante SurePath® Preservative Fluid collection vial. La citología líquida fue procesada solo en las mujeres VPHar positivo.²⁸

Procedimientos de citología líquida

Las laminillas de citología se prepararon de forma semi-manual en el Laboratorio Central de citología, ubicado en el Laboratorio Estatal de Salud Pública de Tlaxcala. La preparación de las laminillas se realizó con el sistema de citología líquida de BD SurePath™ liquid-based Pap test. Después de la preparación de las laminillas, éstas se procesaron mediante la tinción estándar de hematoxilina y eosina.

Se implementó un sistema de doble lectura de las citologías por parte de los citotecnólogos. Un equipo estandarizado de citotecnólogos realizó la evaluación microscópica de las laminillas. El orden de la distribución de las laminillas al interior de los citotecnólogos, para su interpretación, fue determinado mediante un sistema de aleatorización para garantizar una distribución balanceada entre los distintos observadores.

Interpretación de citología líquida

La interpretación de la citología líquida se basó en la observación de cambios morfológicos celulares de acuerdo al sistema de clasificación “Bethesda 2001”,^{29,30} adaptada a la nomenclatura utilizada en el Sistema de Información de Cáncer en la Mujer (SICAM).

Para fines de este análisis los resultado de citología fueron divididos en 2 categorías: 1) Normal, que incluye los siguientes diagnósticos: dentro de límites normales, cambios celulares benignos, cambios reactivos y células endometriales citológicamente benignas; y 2) Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto o peor (ASCUS+) que incluye los siguientes diagnósticos: infección por VPH, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)/displasia leve/NIC1, lesión intraepitelial escamosa de alto grado(HSIL) que incluye displasia moderada/NIC2 y displasia severa/carcinoma in situ /NIC3, carcinoma de células escamosas, células glandulares atípica (AGC), adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma endometrial y adenocarcinoma endocervical.

Algoritmo de interpretación.

Los resultados fueron considerados como negativos cuando ambos citotecnólogos reportaron lecturas negativas, para el mismo folio. Un 5% de estos resultados se aleatorizó para conformar el grupo de verificación interna y fue enviado a lectura por el citopatólogo, quien dio el diagnóstico final.

Un resultado discordante fue considerando cuando, después de la doble lectura, una lectura se reportó como positiva y la otra como negativa a ASCUS+. Un resultado positivo fue considerando cuando, después de la doble lectura, ambas fueron reportadas como positivas a ASCUS+.

En los casos que los citotecnólogos concluyeron un resultado discordante o positivo, las laminillas fueron enviadas al citopatólogo para establecer el diagnóstico final.

Confirmación diagnóstica

Todas las mujeres con anomalías celulares clasificadas como ASCUS+, así como una muestra de mujeres tamizaje positivo/triage citológico negativo (Grupo control de citología normal), fueron referidas a procedimientos de colposcopia y confirmación diagnóstica.

En todas las mujeres evaluadas en colposcopia se colectaron en forma sistemática cuatro biopsias en las áreas de mayor anomalía sobre la zona de transformación y un legrado endocervical. El *Gold Standard* utilizado fue el resultado histopatológico. Todas las biopsias fueron revisadas y diagnosticadas por tres patólogos, cegados al diagnóstico de los otros patólogos. En aquellos casos en que hubo desacuerdo, se consideró el diagnóstico de la mayoría como diagnóstico final. Todas las biopsias identificadas como neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o peor (NIC2+), que incluye NIC2, NIC3, cáncer y adenocarcinoma, fueron consideradas como casos para fines de este análisis. Mientras que los resultados clasificados como neoplasia intraepitelial cervical grado 1 o menor (NIC1 o menos) fueron considerados como no casos (Negativo a neoplasia, cervicitis aguda o crónica y NIC1). Las biopsias reportadas como inadecuadas fueron colectadas nuevamente con fines de confirmación diagnóstica. Todos los casos confirmados fueron referidos para seguimiento de acuerdo a criterios estándar de manejo médico en las clínicas de colposcopia y/o en servicios de oncología.

Plan de análisis estadístico

Se calculó la prevalencia global y por grupos de edad de VPHar en el total de mujeres tamizadas. Se describieron, utilizando medias, desviación estándar y proporciones, los datos demográficos de las mujeres VPHar positivo.

Se realizó un análisis descriptivo de la frecuencia de anomalías citológicas y su distribución por grupos de edad y por condición de menopausia entre las mujeres VPHar positivo. Se categorizó la población de acuerdo a grupos decenales de edad. La definición utilizada para clasificar a las mujeres como pre y post-menopáusicas es la siguiente: Pre-menopáusica: Mujeres de 30 a 49 años con menos de 12 meses sin menstruar. Post-menopáusica: Mujeres mayores de 45 años con más de 12 meses sin menstruar. Los resultados citológicos marcados como inadecuados se muestran en las tablas descriptivas, sin embargo, son excluidos de las estimaciones finales.

Se realizó un análisis descriptivo de la distribución de NIC2+ en la población de estudio.

Se evaluó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la citología líquida para detectar casos histológicamente definidos como NIC2+, como prueba de triage, en mujeres VPHar positivo por medio de tablas de contingencia de forma general y por estrato de pre y post-menopausia. Estos parámetros fueron evaluados tanto en forma cruda como ajustados por sesgo de verificación. Los supuestos empleados para ajuste por sesgo de verificación fueron los siguientes: Generación del grupo control citología normal: El total de mujeres con resultado de citología normal fueron separadas en dos grupos, 1) VPHar positivo diferente de VPH16/18; y 2) VPH16/18 positivo. El grupo 2 fue enviado en su totalidad a verificación colposcópica y toma de biopsia por ser VPH16/18 positivo, este grupo constituyó el 20% de las mujeres en el grupo control de citología normal. Del grupo 1, VPHar positivo diferente de VPH16/18 se obtuvo el 80% restante para formar parte del grupo control de citología normal. De este último grupo, al momento del análisis, sólo contábamos con 6 mujeres con información completa sobre evaluación colposcópica y toma de biopsias, por lo que el número de casos y no casos esperados en el grupo de citología normal se estimó con base en estas ponderaciones.

Se estimaron intervalos de confianza al 95% para los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos tanto crudos como ajustados.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software STATA versión 12.0.

Resultados

Un total de 20,049 mujeres, de 30 a 69 años de edad fueron tamizadas utilizando el sistema cobas®4800 (Roche). La Tabla 1 muestra la distribución poblacional y la distribución de las mujeres reclutadas por grupos de edad. El promedio de edad de la población tamizada fue de 42 años. El 46.1% de la población tamizada (n=9,246) corresponde al grupo de 30 a 39 años de edad, seguido del grupo de 40 a 49 años con el 33.8% (n=6,776). 2,520 mujeres resultaron positivas a VPHar. Más de la mitad de las mujeres VPHar positivo estuvieron en el grupo de 30 a 39 años. La prevalencia global de VPHar fue 12.6%, mostrando una prevalencia mayor en las mujeres jóvenes, de 30 a 39 años (14.2%), con una meseta en el grupo siguiente de 40 a 49 años (10.5%) y un incremento posterior en los grupos de mayor edad, con la mayor prevalencia en el grupo de 60-69 años (13.9%). Las principales características demográficas las mujeres VPHar positivo se describen en la Tabla 1. El 81.4% de la población se encuentra casada o en unión libre. La media de edad de inicio de vida sexual fue 18.8 años. El 39% de la población inició vida sexual antes de los 18 años de edad. La

media de parejas sexuales en toda la vida fue de 1.7 parejas. El 58.1% de la mujeres refirió una sola pareja sexual en toda la vida, mientras que sólo el 5.9% tuvo 4 ó más parejas sexuales.

El triage mediante citología líquida fue realizado al total de mujeres VPHar positivo. Al momento del presente análisis los resultados de citología líquida se encontraban disponibles para 2,469 mujeres de 2,520 (97.9%). Entre las 2,469 mujeres con resultado de citología, 294 resultaron con diagnóstico citológico de ASCUS+ (11.9%). La proporción de muestras inadecuadas fue de 0.5% (11 laminillas) en toda la población. Al separar los resultados por grupos de edad, encontramos que la prevalencia de lesiones citológicas ASCUS+ fue mayor en el grupo de 40 a 49 años (13.3%), seguida del grupo de 30 a 39 años (12.9%), mientras que en las mujeres de 60 a 69 años de edad la prevalencia observada fue sólo de 5.3%. Dentro de los 294 ASCUS+ se encontraron 46 lesiones intraepiteliales de alto grado/displasia moderada (NIC2) (1.9%), 13 lesiones intraepiteliales de alto grado/displasia grave/cáncer in situ (NIC3) (0.5%), 4 carcinomas invasores (0.2%), 5 resultados reportados como células glandulares atípicas (ACG) (0.2%), y un adenocarcinoma, este último en el grupo de 30 a 39 años de edad (Tabla 2A). En la tabla 2B se muestra la distribución de resultados citológicos por estrato de menopausia. Un total de 1,933 mujeres fueron clasificadas como pre-menopáusicas (78.3%). La prevalencia de ASCUS+ fue 13.0% y 7.8% en pre y post-menopáusicas, respectivamente. La prevalencia de displasia moderada/NIC2 o peor fue 2.9% y 2.4%, respectivamente.

Al momento del presente análisis habían sido enviadas a colposcopia 462 mujeres, de las cuales 278 fueron normales a citología y 184 con diagnóstico ASCUS+. Sin embargo, 50 mujeres ASCUS+ todavía no asistían a su evaluación colposcópica; y 25 mujeres (10%) fueron consideradas como pérdidas en el seguimiento (Figura 1).

Un total de 337 resultados de patología se encontraban disponibles al momento del análisis. Ocho resultados fueron considerados insuficientes para el diagnóstico histopatológico, por lo que fueron excluidos (éstos presentaban diagnóstico citológico normal). Los casos de lesiones cervicales detectadas por patología fueron en total 35 NIC2+, de los cuales 10 fueron NIC2, 23 NIC3, un cáncer escamoso y un adenocarcinoma (Tabla 3). De los 199 resultados de patología disponibles para las mujeres con citología normal, 17 (8.5%) presentaron diagnóstico histopatológico de NIC2+. Mientras que únicamente 18 de las 130 (13.8%) mujeres diagnosticadas con ASCUS+ por citología presentaron diagnóstico histopatológico de NIC2+ (Tabla 3).

La sensibilidad y la especificidad de la citología líquida encontradas en nuestro análisis crudo, para diagnóstico de NIC2+, fueron de 51.4% (IC95% 34.0 - 68.6) y 62.0% (IC95% 56.0 - 67.0), respectivamente. Las estimaciones ajustadas por sesgo de verificación fueron 53.0% (33.9 - 68.6) y 89.4% (88.0 - 91.6) para sensibilidad y especificidad, respectivamente. En cuanto a los valores predictivos, el valor predictivo positivo fue de 14%; mientras que el valor predictivo negativo observado fue de 91.5% (Tabla 4). Se realizó también un análisis por estrato de menopausia para el desempeño de la citología líquida. En las mujeres pre-menopáusicas, la sensibilidad cruda fue 51.5% (33.5 - 69.2) y ajustada de 53.8% (33.5 - 69.2). La especificidad encontrada en este estrato fue de 61.0% (54.6 - 67.0) cruda y 88.4% (87.1 - 91.2) ajustada. En las mujeres post-menopáusicas la sensibilidad y especificidad cruda fue 50.0% (33.8 - 66.2) y 72.5% (69.7 - 75.3), respectivamente. Mientras que las estimaciones ajustadas para este estrato fueron 52.0% (45.4 - 80.8) de sensibilidad y 92.6% (90.0 - 94.7) de especificidad.

Discusión

Nuestros resultados sugieren que el desempeño de la citología líquida como prueba de triage, en mujeres VPHar positivo, es relativamente pobre: la sensibilidad observada en nuestro estudio es de 53.0%. Esto adquiere especial relevancia dado que refleja el desempeño de esta prueba en condiciones reales de trabajo al interior del PDOCC en Tlaxcala. La población utilizada para este análisis representa a las mujeres de 30 a 69 años de edad de áreas urbanas de nuestro país. Estos hallazgos son compatibles con lo reportado previamente en el estudio ATHENA en los Estados Unidos (51.9%), que evaluó una serie de estrategias de triage incorporando diferentes combinaciones.³¹ Como era de esperarse, el utilizar una prueba poco sensible, después de una prueba de alta sensibilidad como la prueba de VPHar se traduce en una pobre eficiencia para detectar NIC2+. Por otro lado, la especificidad observada del triage citológico (ASCUS+) en mujeres VPHar positivo es de 89.4%. Los valores predictivos no pudieron ser ajustados debido a las limitaciones en el número de controles de citología normal. El VPP observado es de 14% y el VPN de 91.5%. Esto es consistente con lo reportado por Ronco y colaboradores en un ensayo clínico donde se comparó el desempeño de la citología líquida contra la convencional. En dicho estudio se hace referencia a que la citología líquida aumenta el número de resultados falsos positivos y disminuye los falsos negativos.¹⁴

El evaluar el desempeño de la citología líquida en condiciones reales de trabajo tiene diversas ventajas y desventajas. Se ha mencionado que la citología podría tener una sensibilidad mayor al 60% cuando se utiliza en condiciones controladas donde la toma, el manejo y procesamiento de las muestras se encuentra estrictamente vigilado y las lecturas de las laminillas se realizan por personal capacitado y estandarizado.²¹ Sin embargo, nuestra evaluación se realiza en condiciones reales de trabajo. Nuestro PDOCC tiene diversas

limitaciones, principalmente la falta de estandarización y capacitación del personal que recolecta y procesa las muestras, así como del personal que realiza las lecturas. En favor de la buena calidad de la colección y procesamiento de nuestra citología podemos mencionar que se observó únicamente un 0.5% de muestras inadecuadas, claramente inferior a lo observado en otros estudios.^{17,19} Por otro lado, en el intento por reducir las fallas en la interpretación diagnóstica, nuestro proyecto implementó un sistema de doble lectura de todas las laminillas por parte de los citotecnólogos, y posterior confirmación diagnóstica por el citopatólogo. Este sistema ha mostrado un claro beneficio en la detección de lesiones citológicas (comunicación personal), sin embargo, la evaluación de estos resultados se encuentra fuera del alcance del presente análisis.

Se ha recomendado que la prueba de VPHar, dada su alta sensibilidad, sea utilizada como prueba de tamizaje primario y acompañada de otras pruebas de triage para aumentar el desempeño del PDOCC en mujeres mayores de 30 años.^{4,12,31,32} Utilizar la prueba de VPHar, como prueba única de tamizaje, resultaría en aumento de los costos del programa, pues la infección por VPHar es común en mujeres mayores de 30 años, aun si éstas no presentan lesiones pre-malignas o malignas.⁴ Sin embargo, no contamos con información suficiente para resolver cuál es la mejor estrategia para optimizar el seguimiento de las mujeres VPHar positivo. El único estudio que ha explorado cuidadosamente las posibles alternativas de triage es el estudio ATHENA en mujeres de los Estados Unidos pero no al interior de un PDOCC formal.³¹⁻³³ El estudio FRIDA es el primer estudio que evalúa el desempeño de la citología líquida como estrategia de triage en una gran cohorte, bajo condiciones reales de trabajo, dentro del PDOCC en México.

Se ha referido que la mejor estrategia de triage pudiera ser aquella capaz de identificar de forma correcta las lesiones precancerosas, que esté disponible y a un precio razonable.⁴ El estudio ATHENA refiere que la mejor estrategia podría ser una mezcla conformada por la prueba de VPHar como tamizaje primario, seguida de la tipificación de VPH-16/18 en las positivas a VPHar y una citología líquida en aquellas mujeres positivas a VPHar diferente de VPH 16/18, para la cual reporta una sensibilidad de 72%.^{31,32} Existe un estudio que simuló las razones de costo-efectividad de diferentes estrategias de tamizaje en México. En este estudio se menciona que la mejor estrategia para implementar en México, en términos de costo-efectividad, podría ser una estrategia parecida a la propuesta del estudio ATHENA en la cual se incorpora como último paso de triage una prueba de citología con marcadores de progresión, con lo cual se logra el menor número de casos perdidos.⁴

Nuestros resultados documentan un desempeño relativamente pobre de la citología líquida como prueba de triage (53.0%). Estos hallazgos refuerzan la propuesta de utilizar no una sola prueba, si no la combinación de varias pruebas que permitan salvar las limitaciones que ofrece tanto la citología líquida como otras pruebas individuales. Esto es, hasta el momento no existe una prueba única de seguimiento para las mujeres VPHar positivo. Sin embargo, consideramos que la citología líquida conserva un lugar relevante dentro de la serie de pruebas que serán incorporadas en el futuro como evaluaciones secuenciales de triage para mujeres VPHar positivo.

Tablas y figuras

Figura 1. Diagrama de Flujo

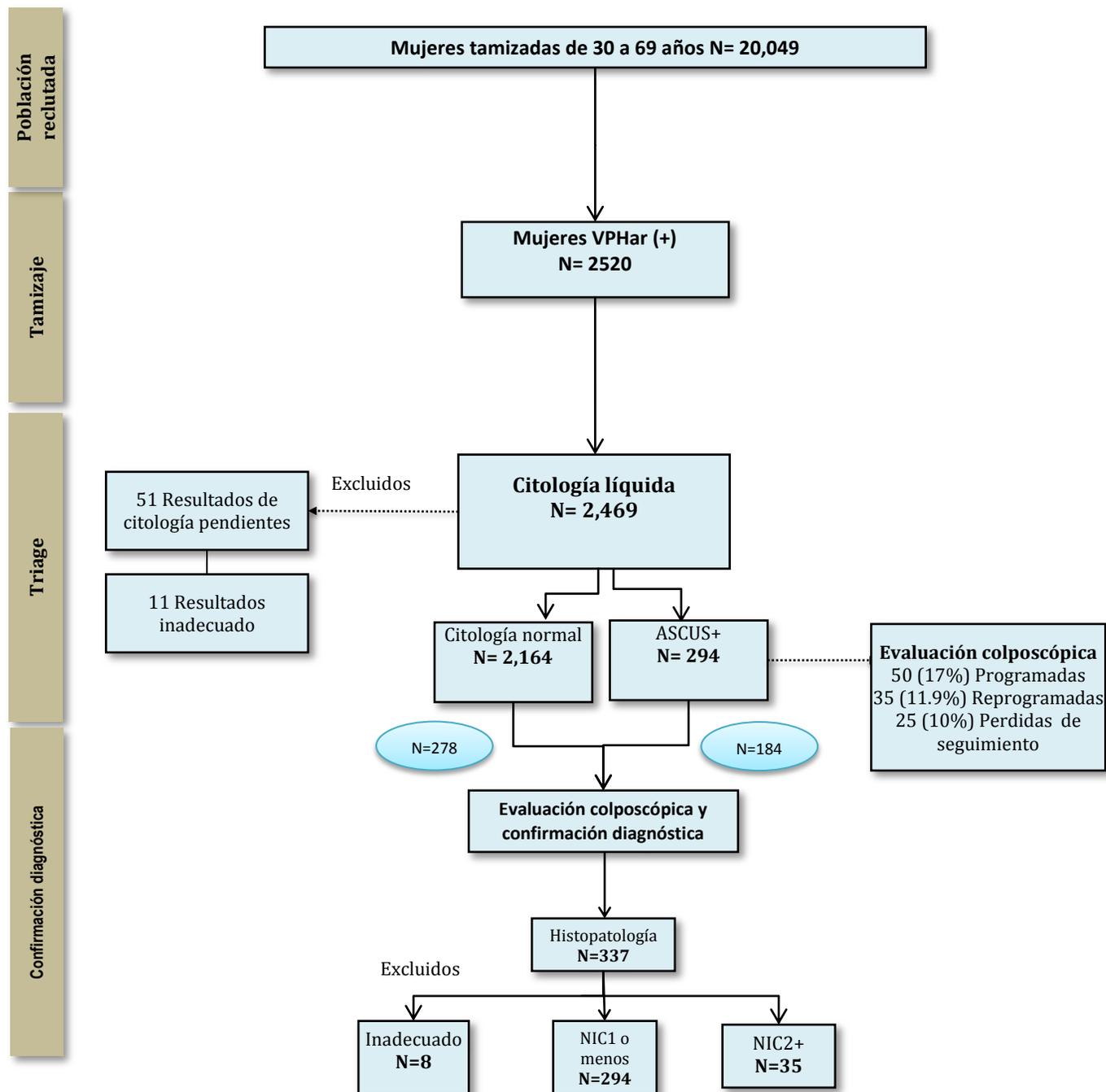


Tabla 1.
Características sociodemográficas de la población.

Características		Tamizaje con VPHar (N= 20,049) ⁺		
Edad		Media (DE)= 42(8.7)		
Grupos	Población Base* N(%)	Población ⁺ reclutada N(%)	Tamizaje con [§] VPH-AR 30-69 años, (%)	Prevalencia VPHar N(%) [#]
30-39	42,044(41.6)	9,246(22.0)	46.1	1,309 (14.2)
40-49	31,521(31.2)	6,776(21.5)	33.8	711(10.5)
50-59	20,665(20.4)	3,168(15.3)	15.8	381(12.0)
60-69	6,83(6.8)	859(12.6)	4.3	119(13.9)
Total	101,068	20,049(19.8)	100	2,520 (12.6)
Estado civil		N(%)		
		Soltera	238 (9.4)	
		Casada/ Unión Libre	2,052 (81.4)	
		Divorciada/Separada/Viuda	222 (8.8)	
		Missing	8 (0.3)	
Edad de inicio de vida sexual		Media (DE) = 18.8 (3.8)		
		Menos de 18 años	982 (39.0)	
		18 años o más	1,537(61.0)	
		Missing	1(0.04)	
Número de parejas sexuales		Media (DE) = 1.7 (1.3)		
		1 pareja	1,483 (58.8)	
		2 a 3 parejas	887 (35.2)	
		4 parejas o más	148 (5.9)	
		Missing	2(0.08)	
Número de embarazos		Media (DE) = 3.7 (2.1)		
		0	76 (3.0)	
		1 a 3	1,311 (52)	
		4 o más	1, 127 (44.7)	
		Missing	6 (0.2)	
Uso de anticonceptivos				
DIU		879 (34.9)		
Condón		452 (18.0)		
		Casi siempre o siempre	452 (18.0)	
		Nunca	2,003 (79.5)	
Hormonales		351 (13.9)		
		Si	351 (13.9)	
		24 meses o menos	255 (10.1)	
		Más de 24 meses	255 (10.1)	
		Nunca	1,910 (75.8)	
Tabaquismo				
		Actualmente	92 (3.7)	
		Exfumadora	41 (1.6)	
		Nunca	2,335 (92.6)	
		Missing	52 (2.1)	

*Distribución por grupos de edad de la población base de 30 a 69 años de edad en el Estado de Tlaxcala.

⁺Población reclutada y su distribución por grupos de edad, se muestra también la proporción que guarda respecto a la población total.

[§]Proporción de la población reclutada por grupos de edad respecto al total de mujeres reclutadas.

[#]Número de mujeres positivas a VPHar y prevalencia de VPHar general y por grupo de edad.

Todas las muestras fueron analizadas con Cobas®4800 (Roche).

Tabla 2A.
Citología como triage por grupos de edad.

Citología como triage por grupos de edad										
Mujeres VPHar (+) N= 2,520			Grupos de edad							
Citología Líquida*	Total		30-39 años		40-49 años		50-59 años		60-69 años	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Normal	2,164	87.7	1,108	86.6	604	86.3	345	92.0	107	93.9
Inadecuado	11	0.5	7	0.5	3	0.4	0	0.0	1	0.9
ASCUS+	294	11.9	165	12.9	93	13.3	30	8.0	6	5.3
Células Escamosas Atípicas ASC	53	2.2	27	2.1	19	2.7	6	1.6	1	0.9
LIBG Displasia Leve (NIC1)	172	7.0	104	8.1	50	7.1	13	3.5	5	4.4
LIAG Displasia Moderada (NIC2)	46	1.9	24	1.9	14	2.0	8	2.1	0	0.0
LIAG Displasia Severa/Cáncer In Situ (NIC3)	13	0.5	5	0.4	6	0.9	2	0.5	0	0.0
Carcinoma Invasor	4	0.2	0	0.0	3	0.4	1	0.3	0	0.0
Células Glandulares Atípicas de Significado Incierto ACG	5	0.2	4	0.3	1	0.1	0	0.0	0	0.0
Adenocarcinoma	1	0.04	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

*Total de mujeres VPHar (+) con resultado de citología disponible a diciembre 2014: 2,469 de 2,520. Las prevalencias fueron calculadas utilizando la n del total de citologías disponibles.

*La n de mujeres mostradas por grupo de edad corresponde al número de citologías disponibles por grupo de edad al momento del análisis.

Se muestra la distribución desagregada de los 294 resultados considerados ASCUS+, global y por grupos de edad.

Tabla 2B.
Citología como triage por estrato de menopausia.

Citología como triage por estrato de menopausia						
Mujeres VPHar (+) N= 2,520			Estrato de Menopausia			
Citología Líquida*	Total		Pre-menopausia		Post-menopausia	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Normal	2,164	87.7	1,672	86.5	492	91.8
Inadecuado	11	0.5	9	0.5	2	0.4
ASCUS+	294	11.9	252	13.0	42	7.8
Células Escamosas Atípicas ASC	53	2.2	46	2.4	7	1.3
LIBG Displasia Leve (NIC1)	172	7.0	150	7.8	22	4.1
LIAG Displasia Moderada (NIC2)	46	1.9	38	2.0	8	1.5
LIAG Displasia Severa/Cáncer In Situ (NIC3)	13	0.5	9	0.5	4	0.7
Carcinoma Invasor	4	0.2	3	0.2	1	0.2
Células Glandulares Atípicas de Significado Incierto ACG	5	0.2	5	0.3	0	0.0
Adenocarcinoma	1	0.04	1	0.1	0	0.0

Total de mujeres VPHar (+) con resultado de citología disponible a diciembre 2014: 2,469 de 2,520. Las prevalencias fueron calculadas utilizando la n del total de citologías disponibles.

*La n de mujeres mostradas por estrato corresponde al número de citologías disponibles por estrato al momento del análisis.

Se muestra la distribución desagregada de los 294 resultados considerados ASCUS+, global y por estrato.

Tabla 3.
Resultados de patología distribuidos por diagnóstico citológico.

Resultados de patología distribuidos por diagnóstico de citología								
Citología Líquida	Total	Resultados de Patología*						
	n	NIC1 o Menor	NIC2 +	NIC2	NIC3	Carcinoma Escamoso	Adenocarcinoma	Total
Normal	2164	182	17	6	9	1	1	199
ASCUS+	294	112	18	4	14	0	0	130
Total	2458⁺	294	35	10	23	1	1	329⁺

*Se muestra la distribución desagregada de los 35 casos diagnosticados como NIC2+ y su distribución por diagnóstico citológico.
⁺ Se excluyeron 11 mujeres con diagnóstico inadecuado por citología y 8 con diagnóstico inadecuado en patología.

Tabla 4.
Desempeño de la citología líquida

Desempeño Citología Líquida	<i>Sensibilidad</i>		<i>Especificidad</i>		<i>VPP*</i>	<i>VPN*</i>
	Crudo	Ajustado	Crudo	Ajustado	Crudo	Crudo
Global	51.4 (34.0 - 68.6)	53.0 (33.9 - 68.6)	62.0 (56.0 - 67.0)	89.4 (88.0 - 91.6)	14.0 (8.4 - 21.0)	91.5 (86.7 - 94.9)
Pre-Menopausia	51.5 (33.5 - 69.2)	53.8 (33.5 - 69.2)	61.0 (54.6 - 67.0)	88.4 (87.1 - 91.2)	14.8 (8.9 - 22.6)	90.5 (85.1 - 94.5)
Post-Menopausia	50.0 (33.8 - 66.2)	52.0(45.4 - 80.8)	72.5 (69.7 - 75.3)	92.6 (90.0 - 94.7)	6.7 (4.1 - 10.1)	97.4 (95.9 - 98.4)

Se muestran las estimaciones crudas y ajustadas por sesgo de verificación. IC 95% fueron calculados para todas las estimaciones.

Para realizar el ajuste por sesgo de verificación se realizó una ponderación de los diagnósticos de patología del grupo control de citología normal, disponibles al momento del análisis.

*Los valores predictivos no pudieron ser ajustados por la falta de controles de citología normal.

1. Palacio L, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979-2006. *Salud Pública Mex.* 2009;supl2:S208-S218.
2. Campo-Rodriguez P, Puerto M. Comparación Entre Las Técnicas De Citología Compartida : Convencional VS Base Líquida. *Repert Med y Cirugía.* 2011;20(4):240-244.
3. Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3(1):S376-S387. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746031>.
4. Beal CM, Salmerón J, Flores YN, et al. Cost analysis of different cervical cancer screening strategies in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2014;56(5):492-501.
5. Torres-Sánchez L, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Vara-Salazar E de la, Lazcano-Ponce E. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. *Salud Publica Mex.* 2014;56(5):473-491.
6. Kably A, Ruiz J, Lazcano E, Vargas V, Aguadio R, Alonso P. La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(12):788-793.
7. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, et al. Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Publica Mex.* 2010;52(6):S44-S59. <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v52n6/v52n6a10.pdf>.
8. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51(2):S208-S219.
9. Bosch X. Epidemiology of human papillomavirus infections : New options for cervical cancer prevention. *Salud Publica Mex.* 2003;45(1):S326-S339.
10. Hidalgo-Martínez AC. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y el porqué no funciona el programa nacional de detección oportuna. *Rev Biomed.* 2006;17(1):81-84. <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb0617110.pdf>.
11. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejia L, Allen-Leigh B, et al. Decreasing Cervical Cancer Mortality in Mexico : Effect of Papanicolaou Coverage , Birthrate , and the Importance of Diagnostic Validity of Cytology. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev.* 2008;17(October):2808-2818. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2659.
12. Szarewski A, Mesher D, Cadman L, et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):1867-1873. doi:10.1128/JCM.00181-12.
13. Sawaya G, Sox H. Trials That Matter : Liquid-Based Cervical Cytology : Disadvantages Seem to Outweigh Advantages THE. *Ann Intern Med.* 2003;147(9):668-670.
14. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335(May):28. doi:10.1136/bmj.39196.740995.BE.
15. Salmeron J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State , Mexico. *Cancer Causes Control.* 2003;14:505-512.
16. Alonso P, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M. *Cáncer Cervico Uterino. Diagnóstico, Prevención Y Control.* México; 2000:254 pp.
17. Vesco K, Whitlock E, Eder M, et al. Screening for Cervical Cancer : A Systematic Evidence Review for the U . S . Preventive Services Task Force. In: *AHRQ Publication.* Vol 11-05156-E. Portland, Oregon; 2011:263.
18. Goggin P, Mayrand M, Collaborators. *Recommendations on Optimizing Cervical Cancer Screening in Québec.* Institut National de Santé Publique Du Quebec; 2009:117.

19. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9505):122-132. doi:10.1016/S0140-6736(06)67961-0.
20. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, Mcgoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2004;8(20):1-96.
21. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer*. 2004;102(5):269-279. doi:10.1002/cncr.20599.
22. Lazcano-Ponce E, Moss S, Cruz-Valdez A, Hernández-Avila M. Factores que determinan la participación en el tamizaje de cáncer cervical en el estado de Morelos *. *Salud Publica Mex*. 1999;41(4):278-285.
23. Ogilvie G, Krajdén M, Van Niekerk D, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial -- the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer*. 2012;107(12):1917-1924. doi:10.1038/bjc.2012.489.
24. Davey E, Macaskill P, Richards A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*. 2007;335:31. doi:10.1136/bmj.39219.645475.55.
25. INEGI. Perspectiva estadística Tlaxcala. Diciembre 2012, en: http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/estd_perspect/tlax/Pers_tla.pdf (septiembre 17 de 2013). 2013:2013.
26. CONEVAL. *Informe de Pobreza Y Evaluación En El Estado de Tlaxcala 2012*. México, Tlaxcala; 2012:1-55.
27. Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA. *COBAS® HPV Test. For in Vitro Diagnostic Use. Instructions for Use.*; 2011:1-50.
28. Becton-Dickinson. SurePath Collection Product Insert (for Use with the PrepStain). 779-07084-00 Rev F. 2011:1-79.
29. Bergeron C. The 2001 Bethesda System. *Salud Publica Mex*. 2003;45(3):340-344.
30. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002;287(16):2114-2119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386>.
31. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: Results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):184.e1-e184.e11. doi:10.1016/j.ajog.2012.11.020.
32. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. *Primary Cervical Cancer Screening with Human Papillomavirus : End of Study Results from the ATHENA Study Using HPV as the First-Line Screening Test*. The Authors; 2014:1-9. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
33. Wright T, Stoler M, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright T. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women With High-Risk HPV + Cytology- Negative Results. *Anat Pathol*. 2011;136:578-586. doi:10.1309/AJCPUSSEXAS6DKZ.

Agradecimientos.

Quiero agradecer a Dios por siempre estar a mi lado, me ha cuidado y guiado a cada paso que doy, la mayoría de las veces sin que yo se lo pidiera y a pesar de que en ocasiones me he olvidado de él, se ha mantenido firme soportando mis pasos, haciéndome más fuerte y protegiéndome.

A mi madre, una mujer guerrera y luchadora que me ha enseñado que la vida es difícil, pero que con determinación y disciplina puedes lograr tus metas. Quien me ha apoyado durante toda la vida y me ha alentado a seguir adelante sin importar lo difícil o imposible que parezcan las cosas, encontrado siempre la forma de sostener nuestro camino. Gracias mamá, sin ti no sería lo que soy.

A mis hermanos quienes, a pesar de ser menores que yo, me han enseñado que la vida está llena de alegría y a disfrutarla. Son mi pequeño motor en esta vida y me llena de orgullo ser un ejemplo para ellos. Yoce, Yamy y José Carlos este logro es para ustedes.

A mi novio, quien ha sido paciente, comprensivo y alentador. Alejandro te agradezco la firmeza y persistencia con la que has decidido mantenerte a mi lado, te agradezco la confianza que siempre has tenido en mí, pero sobre todo te agradezco el haber adornado mi mano con la mejor joya que una mujer puede recibir, tu mano para caminar juntos la vida.

A mis amigos y compañeros en esta etapa de mi vida, Dani, Rubí, Eli, Leti y Leith. Gracias por ponerle su chispa a cada día que pasamos trabajando juntos en esta etapa. Personas maravillosas, me siento muy agradecida por haberlos conocidos y haber compartido con ustedes esta experiencia, de cada uno me llevo aprendizajes y experiencias para la vida.

A mi director de tesis, el Dr. Jorge Salmerón, quien a pesar de mis dificultades y mi comienzo lento, estuvo dispuesto a brindarme su mano y a confiar en que yo podía lograrlo. Gracias Doctor por todas sus enseñanzas y por dejarme formar parte del grupo tan de cerca, me voy satisfecha con lo aprendido y lo logrado, y agradecida por permitirme seguir formando parte de este grupo.

A mis asesores y lectores les agradezco mucho su apoyo para el desarrollo de mi proyecto de tesis, gracias por sus aportaciones y mejoras al mismo.

Estas últimas líneas sirvan para agradecer a todas aquellas personas que conocí durante este periodo de formación, cada una de ellas tuvo una contribución importante en el proceso, me dieron enseñanzas de vida, nuevos conocimientos, me ayudaron a desarrollar de nuevas capacidades, me hicieron más fácil mi estancia. Muchas gracias.