



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE**  
**POSGRADOS**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

**TESIS**

**Evaluación de la citología cervical y colposcopia para la detección de lesiones precancerosas en mujeres con lupus eritematoso sistémico**

Que para obtener el grado de

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

Presenta

**ARIADNA RODRIGUEZ REYES**

DIRECTORES DE TESIS

**D.C. MARIO GARCIA CARRASCO**

**D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO**

**M.A. CARLOS OMAR MUÑOZ GUARNEROS**

---

DC Mario García Carrasco

---

DC Claudia Mendoza Pinto

---

MA Carlos Omar Muñoz Guarneros

---

DC Irma del Carmen Zamora Ginez

---

MC Margarita Muñoz Guarneros

---

DC Luis Guillermo Vázquez Cisneros

## **AGRADECIMIENTOS**

Por medio de estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que colaboraron con su aporte científico y humano en la realización de este trabajo de investigación.

A Dios por que me has permitido gozar de buena salud, cada momento difícil que me pones aprueba siempre logras que crezca de diversas maneras.

Quiero agradecer en primer lugar a mis padres por todo el amor y cariño que siempre recibí, por ayudarme a explotar mis habilidades y forjar mi carácter, muchos de mis logros se los debo a ustedes incluyendo este. Gracias por darme la libertad de elegir lo que quiero para mi futuro, de guiar cada paso que doy, motivarme a alcanzar todas mis metas y anhelos.

A mi hermano menor quiero agradecerle todo el apoyo que me ha brindado para el cuidado y formación de mi hija. Por que gracias a ti pude dedicarme de tiempo completo a cumplir con mis deberes y obligaciones durante estos dos años de la maestría.

A mi hija, desde que llego a mi vida todo cambio, me dio motivos para ser mejor cada día, para esforzarme y salir adelante, pero sobre todo le agradezco el inmenso amor incondicional, la comprensión y el cariño que me tiene, gracias por llegar a mi vida.

Mi mas sincero agradecimiento a mis directores de tesis D.C. Mario García Carrasco, D.C. Claudia Mendoza Pinto, M.A. Carlos Omar Muñoz Guarneros por el placer de trabajar con ustedes, siempre mostraron un gran interés en este proyecto, gracias por guiarme en cada paso, por ayudar a mi crecimiento profesional pero sobre todo por la paciencia para poder trasmitirme sus conocimientos.

Quiero agradecer a los miembros del comité tutorial M.C. Margarita Muñoz guarneros, D.C. Irma del Carmen Zamora ginez y D.C. Luis Guillermo Vásquez de Lara por que durante estos dos años mediante la discusión, crítica y un apoyo invaluable obtuve mayor confianza y la tesis llego a un buen término.

También quiero agradecer a las instituciones que hicieron posible la realización de esta tesis el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante estos dos años.

Agradezco al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) por la beca otorgada, la ayuda y confianza para poder evaluar a las pacientes con LES dentro de sus instalaciones.

Gracias a la coordinación de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación por el apoyo brindado durante este proceso.

Quiero agradecer al Ginecólogo el Dr. Alejandro Taboada Cole por tomarse el tiempo de realizar la citología, colposcopia y biopsia cervical a las mujeres de mi cohorte en el área de displasias del HGZ 20.

Gracias a la patóloga la Dra. Rebeca Jimenez Herrera que se encuentra en la UMF 6 por el interés prestado y la interpetación de las biopsias.

**DEDICATORIA**

A MIS PADRES JOSÉ EMILIO GERARDO RODRIGUEZ AGUILAR Y SOFIA  
ROSA REYES NIÑO POR SU AMOR, PACIENCIA Y ESFUERZO QUE ME HA  
PERMITIDO CUMPLIR UN SUEÑO MAS EN MI VIDA Y MI CARRERA  
PROFESIONAL.

A MI HERMANO EMILIO GERARDO RODRIGUEZ REYES POR SIEMPRE  
ACOMPañARME, APOYARME Y BRINDARME SU APOYO MORAL.

PARA MI HIJA ALISSON VANESSA CASTELLANOS RODRIGUEZ POR SER EL  
MOTOR DE MI VIDA, SOÑAR CONMIGO Y CONFIAR EN MI.

## RESUMEN

### ANTECEDENTES:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) enfermedad multisistémica de origen autoinmune, inicio agudo o insidioso, su principal característica es la cronicidad con episodios de remisión y recidivas. Se han descrito diversos estudios en LES donde incrementa el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas debido a factores como: fármacos inmunosupresores, autoinmunidad y actividad de la enfermedad, lo que pone a estas mujeres en un grupo de alto riesgo para el desarrollo de las mismas.

### OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la concordancia de la citología y la colposcopia cervical para la detección de lesiones precancerosas en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico.

### PACIENTES Y MÉTODOS:

Estudio comparativo, transversal, ambilectivo, llevado a cabo en la consulta externa de Reumatología del CMN Manuel Ávila Camacho. 170 mujeres LES mayores de 18 años con vida sexual activa o previa actividad fueron evaluadas mediante la citología y colposcopia cervical por un Ginecólogo experto en el área de displasias del HGZ 20, se excluyeron mujeres embarazadas, histerectomía previa o CACU. Solo se realizó la biopsia cervical a 45 mujeres con indicación colposcópica.

Para la clasificación de la citología se usó Bethesda actualizada 2014, la Nomenclatura de IFCPC Río 2011 para la colposcopia y para la biopsia la clasificación de las lesiones histológicas propuestas por el colegio de patología americana 2012 y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.

Tipo de muestreo no probabilístico, el grado de concordancia se evaluó mediante el índice Kappa Cohen, el IC 95 % se usó R versión 3.6 con el paquete psych. Para la edad se usó el promedio y DE, los factores de riesgo se obtuvieron mediante mediana y rango, se obtuvo el porcentaje del método de planificación y fármacos inmunosupresores.

### RESULTADOS:

Se realizó un análisis de concordancia entre la citología y colposcopia cervical  $n=170$ , la edad media  $37.5\pm 2.1$ , rango 20-71 años. El IVSA mediana de 20 (14-35), el NPS mediana de 1 rango (1-4), OTB fue el método de planificación más frecuente 34 %. El uso de inmunosupresores fue del 48 %, Azatioprina 22% Metrotexato 16 %, Acido micofenólico 3 %, la duración de la enfermedad obtuvo un promedio  $10.9\pm 6.8$  rango (1-30).

En los hallazgos citológicos 94 % obtuvo una prueba normal 6 % LGSIL y no se detectaron HGSIL, mientras que la colposcopia obtuvo un 55 % de una muestra normal, 36 % LGSIL y 9 % corresponde a HGSIL.

El acuerdo global observado entre la citología y colposcopia cervical fue de  $n=85$  corresponde a un 57 %, discordancia  $n=58$  36.2 %, ( $k = 0.063$ ; IC 95% - 0.015 - 0.14). Se obtuvo un coeficiente de (kappa ponderado 0.055; IC 95% - 0.013 - 0.123).

Se realizaron  $n=45$  Biopsia Cervical las pacientes que obtuvieron muestras positivas fueron canalizadas al área correspondiente para recibir su manejo efectivo.

### **CONCLUSIONES:**

Mujeres con LES corresponden a un grupo con características específicas las cuales las colocan en un grupo de alto riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas en la actualidad no existe un cribado específico para ellas, solo se cuenta con recomendaciones de expertos. Las pruebas para un tamizaje adecuado dependen de criterios subjetivos, la formación y experiencia del personal que realiza las pruebas e interpreta. Pudimos observar una concordancia leve entre la citología y colposcopia cervical en mujeres con LES.

**PALABRAS CLAVES:** Lupus Eritematoso Sistémico, Lesiones precancerosas, Citología Cervical y Colposcopia Cervical

## INDICE

<b>1. CAPÍTULO “ANTECEDENTES”</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 ANTECEDENTES GENERALES</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO</b> .....	<b>13</b>
1.1.1.1 Definición .....	13
1.1.1.2. Patogénesis .....	13
1.1.1.3. Factores genéticos .....	13
1.1.1.4. Factores hormonales .....	14
1.1.1.5. Factores ambientales .....	14
1.1.1.6. Datos epidemiológicos .....	14
1.1.1.7. Diagnóstico .....	15
1.1.1.8. Tratamiento .....	17
1.1.1.9. Actividad de la enfermedad .....	18
1.1.1.10. Pronóstico.....	18
<b>1.1.2 LESIONES PRECANCEROSAS CERVICALES</b> .....	<b>20</b>
1.1.2.1 Definición .....	20
1.1.2.2. Patogénesis .....	20
1.1.2.3. Epidemiología.....	20
1.1.2.4. Factores de riesgo.....	21
1.1.2.5. Recomendaciones .....	21
1.1.2.6. Tratamiento.....	21
1.1.2.7. Pronóstico.....	21
1.1.2.9. Citología Cervical.....	22
1.1.2.10. Colposcopia Cervical .....	24
1.1.2.11. Medidas preventivas .....	26
Inmunización .....	26
<b>1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS</b> .....	<b>27</b>
<b>2. CAPÍTULO “MARCO METODOLÓGICO”</b> .....	<b>32</b>
<b>2.1 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>33</b>
<b>2.3 OBJETIVOS</b> .....	<b>34</b>
2.3.1 OBJETIVO GENERAL .....	34
2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
<b>2.4 METODOLOGÍA</b> .....	<b>34</b>
2.4.1. Criterios de selección de la muestra .....	35
2.4.2 Técnicas y procedimientos .....	36
2.4.3 Esquema de trabajo .....	38
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	38
<b>3. CAPÍTULO “ANÁLISIS DE DATOS”</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2 DISCUSIÓN</b> .....	<b>50</b>
<b>3.3 CONCLUSIONES</b> .....	<b>53</b>
<b>3.4 PERSPECTIVAS</b> .....	<b>53</b>

<b>ANEXOS .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO 1. Consentimiento informado del IMSS.....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO 2. Formato de captura de datos.....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 3. Criterios de clasificación de LES revisados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 4. Criterios de Clasificación de LES del <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i> (SLICC) 2012. ....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 5. Índice de actividad SLEDAI – 2K.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 6. Definición conceptual y operacional de las variables de estudio.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO 7. Criterios de clasificación de Bethesda actualizada 2014 .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 8. Criterios en base a la Nomenclatura de IFCPC aceptada en el congreso mundial de Río julio 2011 .....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO 9. Aspectos éticos.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO 10. Constancia de registro BUAP.....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO 11. Constancia de registro IMSS .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO 12. Cronograma de actividades .....</b>	<b>77</b>

## **LISTA DE CUADROS**

<b>Cuadro 1. Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>15</b>
<b>Cuadro 2. Recomendaciones de tamizaje.....</b>	<b>22</b>
<b>Cudro 3. Correlación entre la citología y la colposcopia.....</b>	<b>26</b>
<b>Cudro 4. Resumen de los principales estudios sobre la prevalencia e incidencia de las lesiones precancerosas en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico.....</b>	<b>28</b>
<b>Cuadro 5. Variables de estudio.....</b>	<b>36</b>

## **LISTA DE TABLAS**

<b>Tabla 1. Antecedentes Sociodemográficos.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 2. Antecedentes Ginecoobstétricos.....</b>	<b>43</b>

<b>Tabla 3.</b> Antecedentes específicos de Lupus Eritematoso Sistémico.....	43
<b>Tabla 4.</b> Hallazgos citológicos y colposcópicos.....	44
<b>Tabla 5.</b> Tabla cruzada entre la citología y colposcopia cervical en mujeres con LES .....	46
<b>Tabla 6.</b> Kappa de Cohen entre la citología y colposcopia cervical.....	46
<b>Tabla 7.</b> Kappa ponderada entre la citología y colposcopia cervical.....	47
<b>Tabla 8.</b> Tabla cruzada entre la Citología y Colposcopia obteniendo grado de lesión normal.....	47
<b>Tabla 9.</b> Kappa Cohen entre la Citología y Colposcopia normal.....	48
<b>Tabla 10.</b> Tabla cruzada entre la Citología y Colposcopia obteniendo grado de lesión baja LGSIL.....	48
<b>Tabla 11.</b> Kappa Cohen entre la Citología y Colposcopia LGSIL.....	48
<b>Tabla 12.</b> Tabla cruzada entre la Citología y Colposcopia obteniendo grado de lesión alta HGSIL.....	49
<b>Tabla 13.</b> Kappa Cohen entre la Citología y Colposcopia HGSIL.....	49

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Hallazgos Colposcópicos en las mujeres con LES.....	45
<b>Figura 2.</b> Hallazgos en la biopsia cervical en 45 mujeres con LES.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS

LES	Lupus Eritematoso Sistémico
GLADEL	Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
LUMINA	Lupus en Minorías: la naturaleza contra la nutrición
GLADEL	Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus
ACR	Colegio Americano de Reumatología
COPCORD	El Programa Orientado a la comunidad para el control de las Enfermedades Reumáticas
SLICC	Clínicas Colaboradoras Sistémicas de Lupus Internacional
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
SLEDAI	Índice de Actividad de la Enfermedad del lupus Eritematoso sistémico
BILAG	Grupo de Evaluación del Lupus de Islas Británicas
CLASI	Área de Enfermedad del Lupus Eritematoso Cutáneo y el Índice de severidad
CPRD	Investigación de Práctica Clínica Datalink
LBC	Citología Líquida
SIL	Lesión Intraepitelial Escamosa
PAP	Papanicolaou
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
LGSIL	Lesiones intraepitelial escamosas de bajo grado
HGSIL	Lesiones intraepitelial escamosas de alto grado
VPH	Virus del papiloma humano
OMS	Organización Mundial de la Salud
CKC	Conización del cérvix
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
USPSTF	Grupo de trabajos preventivos de Estados Unidos
CYC	Ciclofosfamida
AZA	Azatioprina

# **1. CAPÍTULO "ANTECEDENTES"**

## **1.1 ANTECEDENTES GENERALES**

### **1.1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

#### **1.1.1.1 Definición**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con afectación multisistémica quiere decir que se verán incluidos diversos órganos y sistemas de forma simultánea o secuencial, es impredecible y habitualmente recurrente y remitente con períodos de exacerbación, lo cual propicia a un difícil control y evaluación por su diversidad clínica y complejidad. (1)

Afecta a mujeres en etapa fértil (24-32 años) lo cual sugiere un papel estrogénico se presentan 80- 90 % de los casos, tienen una relación con el hombre de 9:1. La expresión de esta puede abarcar manifestaciones leves como (rash cutáneo y artritis no erosiva), hasta llegar a evolucionar a cuadros clínicos graves donde se hacen presentes la nefritis lúpica, trastornos neuropsiquiátricos o en el peor de los casos lesión a órganos diana.(2)

El término "lupus" comenzó a usarse en la Edad Media describiendo lesiones cutáneas erosivas las cuales se asemejaban a una mordida de lobo. Por primera vez se describió en el siglo XIX el rash malar o mejor conocido como alas de mariposa y durante el siglo XX en la época de los 50 surge el término LES. (3)

#### **1.1.1.2. Patogénesis**

Su etiopatogenia es desconocida, aunque existe predisposición por ciertos factores genéticos, alteraciones del sistema inmunológico que conllevan a una activación de las células B y una producción descontrolada de múltiples autoanticuerpos frente a diversos antígenos dentro de estos se encuentran los componentes nucleares. De manera indirecta surge afectación a órganos diana todo esto debido a los depósitos de inmunocomplejos, la activación del complemento y diferentes complejos inflamatorios. De tal modo que vamos a estudiarlos en factores endógenos donde intervienen las hormonas y exógenos o ambientales. (4)

#### **1.1.1.3. Factores genéticos**

Existen diversos polimorfismos predictores de LES, pero uno de los más estudiados es el Antígeno Leucocitario humano (HLA) el cual está asociado a la producción de anti-Ro / SSA y anti-La / SSB estos presentes en la afectación renal y pulmonar.

#### **1.1.1.4. Factores hormonales**

Se pudieron relacionar diversas alteraciones hormonales como un aumento del TSH sérico y anticuerpos anti tiroides.

#### **1.1.1.5. Factores ambientales**

La exposición de rayos ultravioletas está ampliamente estudiada en la exacerbación de la enfermedad lo que provoca una formación de auto anticuerpos sin embargo si se sobre expone a la luz puede ocasionar deficiencia de Vitamina D lo cual provoca un aumento en la actividad de la enfermedad. El tabaquismo el uso de medicamentos como la penicilina y los derivados de sulfas también intervienen en este proceso de LES.(5)

#### **1.1.1.6. Datos epidemiológicos**

La incidencia y prevalencia de LES comprende diferentes variables como: etnicidad, región sociodemográfica de estudio y la manera en la que se identifica cada caso y nuevo caso, existen diversas herramientas que nos ayudaran a comprender e identificarlos de una manera práctica. Diversas cohortes de LES nos ayudaran a entender la problemática de esta enfermedad de tal modo que se pueda evaluar cuál es la predisposición de la misma.

Las tasas de incidencia mundial basándose en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (1982 o 997), varían de 0.3 - 31.5% por cada 100 000 habitantes. Las variaciones de estas cifras están dadas por las diferentes características de los pacientes ya que se evalúa la edad, sexo, origen étnico/racial, estado socioeconómico, región demográfica y exposición ambiental. El Programa Orientado a la comunidad para el control de las Enfermedades Reumáticas (COPCORD) determino una estimación de la incidencia de 0.3 - 31.5 casos por 100 000 habitantes al año y una prevalencia de 3.2 – 517.5 casos por 100 000 habitantes.(6)

La cohorte de Euro-Lupus en la cual se incluyen 1000 pacientes de 7 países diferentes encontraron que la tasa de supervivencia fue de 96.6% a los 5 años y a los 10 años del 90%, donde de manera simultánea se detectó la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas (alteraciones renales donde la principal fue nefritis lúpica en 27.9% de los pacientes, alteración del sistema nervioso central, manifestaciones cutáneas o musculoesqueléticas) y la evidencia de menor frecuencia que en comparación con países asiáticos y de otro origen étnico, la principal causa de mortalidad fueron los eventos cardiovasculares.(7)

En Estados Unidos de Norteamérica EEUU existen diversas cohortes importantes para LES, como la cohorte Lupus en Minorías: la naturaleza contra la nutrición (LUMINA), donde se destaca la relación de la validación de los criterios de clasificación con la influencia de los factores socioeconómicos y étnicos, donde se reporta alta prevalencia en países desarrollados. (8) El programa de epidemiología y vigilancia de Lupus en Michigan donde se encontró una incidencia de 5.5 por cada 100 000 habitantes, y una prevalencia 74.4.(9) El registro de Lupus de Georgia registró una incidencia 5.6 por cada 100 000 habitantes, y una prevalencia de 74.4 por 100 000. (10)

La cohorte de Clínicas Colaboradoras Sistémicas de Lupus Internacional (SLICC) recolectó datos de 31 centros incluyendo 11 países de América del Norte, América Latina, Europa y Asia, en un período del 2000 al 2011, las ventajas de esta cohorte es su amplia distribución geográfica de los pacientes. (11)

La incidencia de LES en Latinoamérica es escasa sin embargo el Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus (GLADEL) realizó una cohorte de 1480 pacientes, con un seguimiento de 10 años en el cual participaron 9 países de Latinoamérica en donde México se encuentra incluido. Una de sus principales características es un estudio multiétnico en los cuales se incluyen pacientes con ascendencia europea, amerindia, africana y asiática. (12)

### 1.1.1.7. Diagnóstico

La complejidad de la enfermedad radica en su mayoría en signos y síntomas que aparecen al inicio de la enfermedad y se van desarrollando a lo largo de esta, los cuales provocan que la enfermedad sea de difícil diagnóstico y tratamiento. Este se realiza mediante hallazgos a la exploración física con los hallazgos clínicos siendo el juicio clínico experimentado una de las principales herramientas para el diagnóstico, los parámetros serológicos donde se evalúan diversos autoanticuerpos, en conjunto confirman el diagnóstico, sin embargo, no se debe olvidar realizar un diagnóstico diferencial y repetir las pruebas en caso de ser necesario individualizando la atención de cada paciente. (13)

### Cuadro 1: Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico

Signos y Síntomas	Fiebre (inespecífica), fatiga, pérdida de peso, malestar general, pérdida del apetito y síndrome Raynaud 20%
Manifestaciones Mucocutáneas	Erupción malar, fotosensibilidad, erupción discoide, alopecia, livedo reticularis, paniculitis, ictericia (hepatitis lúpica)
Sistema Musculo - esquelético	Osteonecrosis, artralgias, mialgias, miositis (1-4 %), osteoporosis
Enfermedades Cardiovasculares	Pericarditis, miocarditis, CAD, enfermedad cardiovascular temprana y endocarditis de Libman-Sacks, hipertensión pulmonar, vasculitis

	coronaria, síndrome SICCA, queratoconjuntivitis KCS 25%
Manifestaciones Vasculares	Esclerosis y Arteritis de Takayasu
Manifestaciones Pulmonares	Serositis, pleuritis, disnea, embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar.
Síntomas Gastrointestinales	Úlceras bucales, dolor abdominal (peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica e infarto intestinal) náuseas, dispepsia.
Síntomas Renales	Glomerulonefritis (30 – 50 %), Sx nefrótico anasarca
Síntomas Neurológicos	Cefalea, trastornos cognitivos (21 – 67 %), cambios de estado de ánimo, precipita el estado epiléptico, mielitis transversa coincide con erupción lúpica, neuropatía (periférica, autónoma o craneal)
Manifestaciones Oculares	Conjuntivitis, queratitis intersticial, epiescleritis, escleritis difusa menos común, retinopatía lúpica, uveítis.
Síntomas Hematológicos	Leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia o TTP o APS, dislipidemia, PCR normal o elevada.
Manifestaciones Obstétricas	Muerte fetal ++, aborto espontáneo, 3% lupus neonatal

(Annegret Kuhn, 2015)

Las manifestaciones cutáneas ocurren en un 75 % de los pacientes, siendo uno de los primeros signos en aparecer, la manifestación más frecuente es la “erupción en alas de mariposa” o también conocido como Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo. El Lupus Cutáneo está caracterizado por lesiones cutáneas simétricas, anulares, policíclicas y o papuloescamosas y psoriasisiformes en ñas regiones de la espalda, tórax, y superficies extensoras de los brazos. Las manifestaciones de LES menos específicas son: telangiectasia periungueal, livedo racemosa, Sx Raynaud. El sistema musculo-esquelético se encuentra afectado en un 90%, viene acompañado de mialgias y artralgias generalizadas las cuales pueden producir artritis de pequeñas y grandes articulaciones desencadenando deformación articular, donde se encuentran signos radiológicos como erosión y sinovitis. En el 50% de los pacientes se presenta nefritis lúpica. Las manifestaciones cardiovasculares (endocarditis de Libman-Sacks, pericarditis, miocarditis y arteritis coronaria) también se encuentran presentes. En cuanto a la afectación pulmonar más común es la pleuritis seca o húmeda en un 40-60% de los pacientes, además se puede agregar déficit cognitivo, psicosis, depresión, convulsiones, eventos vasculares y neuropatía periférica. (14)

Existen criterios para la clasificación de LES estos fueron publicados por el ACR en el año de 1971 constaba de 14 criterios en total 21 items, donde debían cumplirse 4 criterios como mínimo teniendo una alta especificidad, pero baja sensibilidad. Se realizó una revisión sistemática en 1982 (*Anexo 4*), donde constaba de 11 criterios en el cual se incluyeron los estudios inmunológicos (Anticuerpos

Antinucleares, anticuerpos anti-DNA y anticuerpos anti-SM), se suprimieron los criterios de fenómeno de Raynaud y alopecia y la afección renal se unificó en un solo rubro reduciendo la magnitud del registró de proteinuria, la artritis se definió como no erosiva. Este sistema aportó una alta sensibilidad y especificidad siendo estos criterios los más utilizados y validados. (15). Se realizó una actualización de estos criterios en 1997 donde 11 de estos rubros deben cumplirse para poder hacer un adecuado diagnóstico de LES, 4 de ellos no incluyen manifestaciones cutáneas por lo cual estos no suelen ser los de elección. (16) La aplicación de los criterios ACR sin realizar un análisis de anticuerpos podría resultar en un diagnóstico tardío de la enfermedad por lo tanto SLICC desarrollo un complejo de 17 criterios de clasificación en el año 2012 (*Anexo 5*), para realizar el diagnóstico de la enfermedad. En conjunto ambos criterios ACR (2012) y SLICC (1982) podrán aportar un diagnóstico oportuno, mejor control y manejo del paciente ya que se realizará un diagnóstico temprano de la enfermedad retrasando de este modo el daño irreversible. (17)

#### **1.1.1.8. Tratamiento**

Los pacientes con LES no tienen cura, por lo tanto, el tratamiento está enfocado en controlar las manifestaciones, remitir la actividad o de otro modo minimizarlas para que estas sean tolerables. Uno de los objetivos más importantes es mejorar la calidad de vida de los pacientes, aumentar la supervivencia y prevenir el daño a diferentes órganos y sistemas. Lo ideal en el tratamiento es administrarlos para controlar la enfermedad el objetivo es lograr la suspensión de los fármacos o bien minimizar las dosis por el riesgo de sufrir los efectos adversos del tratamiento empleado en LES. (18)

Entre los fármacos más utilizados tenemos: antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina), inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, metotexate, micofenolato). (6)

Los agentes biológicos se clasifican en base a sus objetivos funcionales e inmunológicos donde los agentes interactúan con mediadores solubles (complemento, citoquinas), el agente interrumpe la interacción célula – célula o inhiben la señalización intracelular por unión a receptores de superficie diana. En la terapia inmunológica se incluyen los agentes dirigidos a células B, células T o citoquinas. Los agentes biológicos más utilizados son el Rituximab y el Belimumab el cual es el único aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para SLE. (19)

Como recomendaciones terapéuticas no farmacológicas se debe aconsejar acerca de la fotoprotección y la modificación del cambio de estilo de vida, consumir una dieta sana, tener un peso ideal, abstenerse de consumo de tóxicos como el tabaco y el alcohol, realizar ejercicios que no sean de alto impacto y vigilar si existen factores de riesgo como el cardiovascular. (20)

#### **1.1.1.9. Actividad de la enfermedad**

Existen índices globales que están constituidos por diversos instrumentos que nos ayudan a comprender la actividad de la enfermedad siendo de gran importancia para determinar y decidir el manejo, tratamiento y evaluar el pronóstico de cada paciente de manera individual. Para evaluar todo lo anterior se desarrolló el Índice de Actividad de la Enfermedad del lupus Eritematoso sistémico (SLEDAI) el cual incluye 4 versiones: SLEDAI, SELENA – SLEDAI, SLEDAI 2000 y MEX – SLEDAI. En cuanto al SLEDAI – 2K esta versión está modificada en la cual se evalúan 9 órganos y se incluyen 24 ítems.(21) También se conoce el índice del Grupo de Evaluación del Lupus de Islas Británicas (BILAG) y su versión actualizada BILAG – 2004, el Área de Enfermedad del Lupus Eritematoso Cutáneo y el Índice de severidad (CLASI). (21)

#### **1.1.1.10. Pronóstico**

Las principales causas de mortalidad son la edad de inicio de la enfermedad y la del momento del diagnóstico, el limitado acceso a la atención médica es parte fundamental de un mal pronóstico de los pacientes, la raza en donde se incluyen: afroamericanos, caucásicos y asiáticos, la actividad de la enfermedad y la presencia de diversas complicaciones cardiovasculares, algunas comorbilidades como: diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, osteoporosis, daño a órgano diana y cáncer.(22)

A los 5 años las principales causas de mortalidad fueron infecciones, aumento en la actividad de la enfermedad, trombosis, hipertensión descontrolada, citopenia por la administración de agentes inmunosupresores y en algunos casos menos significantes el desarrollo de tumores malignos donde 8 de estas pacientes recibieron inmunosupresores. La supervivencia a los 10 años fue del 92%, mientras que la edad media de la mortalidad fue de 44+/- 15 años. El riesgo de la mortalidad ha disminuido a lo largo de las últimas décadas, en Toronto se observó que paso de un 12,60% en los años setenta a 3,66% en la última década, aunque estas tasas muestran una disminución significativa los pacientes con LES tienen mayor riesgo de mortalidad que la población en general, además en países desarrollados la supervivencia es mayor debido al acceso oportuno de la atención médica, el nivel de educación es importante ya que va de la mano con el cumplimiento del tratamiento y el seguimiento de las recomendaciones. (1)(7)

El cáncer en mujeres con LES juega un papel importante en cuanto a su mortalidad de tal modo que es necesario realizar una adecuada prevención y vigilancia. Se realizó una cohorte la cual sugiere que las enfermedades reumáticas se convierten en una enfermedad primaria, por diversas circunstancias como: exacerbación de la enfermedad, efectos adversos a la inmunización, bajo nivel educativo y socioeconómico y por otro lado la falta de atención preventiva ya que las guías que se usan para la detección de cáncer de estas mujeres no son

específicas para pacientes con LES, esto obstaculiza la atención de servicios preventivos en comparación con la población en general. (23)

Se realizó una revisión sistemática donde se evalúa el riesgo de tumores malignos en LES incluyendo países de Asia, Europa y América, donde se observó que los pacientes con LES tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer principalmente mujeres y asiáticos. Se identificó un aumento en la tasa de incidencia de malignidades en: vagina/vulva, cérvix, cabeza/cuello, leucemias, tiroides, hígado/vesícula biliar, riñón, esófago, ano, pulmón y páncreas. Y una tasa de incidencia disminuida en ovario, colon y recto. Mientras que una cohorte retrospectiva de 7,732 casos prevalentes de LES comparado con 28,079 controles, donde se utilizó la Investigación de Práctica Clínica Datalink (CPRD) del Reino Unido en la cual se halló que la incidencia para cáncer fue de 1,28 (IC del 95% 1,17 -1,40) siendo mayor en mujeres. (24)

## **1.1.2 LESIONES PRECANCEROSAS CERVICALES**

### **1.1.2.1 Definición**

Las lesiones precancerosas cervicales hacen referencia al crecimiento anormal de células del cuello uterino, las células epiteliales escamosas (células del revestimiento de la parte externa del cuello uterino o ectocervix) y las células epiteliales columnares (células del revestimiento de la parte interna del cuello uterino o endocervix).(25) Este tipo de lesiones también son conocidas como lesiones precancerosas o neoplasia intraepitelial cervical (NIC). (26)

La displasia se subdivide en tumores leves, moderados y severos ya que serán dependientes del espesor del epitelio escamosos de cada lesión donde se involucran las células atípicas. (27)

### **1.1.2.2. Patogénesis**

El cuello uterino se encuentra cubierto por el epitelio escamosos estratificado no queratinizado y el canal endocervical está cubierto por epitelio secretor columnar la unión de estos se le conoce como unión escamocolumnar donde se encuentra en ectocervix en el cual los tejidos quedan expuestos en el canal inferior y se forma el ectropión cervical que corresponde a una eversión del epitelio columnar sobre el ectocervix , donde surgen la mayoría de los procesos inflamatorios y se instalan provocando lesiones precancerosas. En el epitelio columnar el ectropión provoca una metaplasia escamosa en el cuello uterino la cual hace referencia al reemplazo fisiológico del epitelio columnar en el ectocervix por un epitelio escamoso y durante esta metaplasia la zona de transformación se vuelve vulnerable para los virus de tipo oncogénico.(28)

### **1.1.2.3. Epidemiología**

Se han reportado pocos estudios que nos hablan de la incidencia y prevalencia de las lesiones Intraepiteliales cervicales pero en un plan de salud de Estados Unidos en población general se reportó que la incidencia de lesiones precancerosas es de 2.7 mujeres por cada 1000, Lesiones intraepitelial escamosas de bajo grado (LGSIL) 1.2 por cada 1000 mujeres y Lesiones intraepitelial escamosas de alto grado (HGSIL) 1.5 por cada 1000, prevalecen mujeres entre 20 – 29 años.(29) En otros estudios la prevalencia de displasia cervical tiene un rango de 2,3 - 6,6% en Oriente Medio 1,65 - 7,9% en Israel, 0,98 - 4,41% en la India, 1,392 - 7,8% en Estados Unidos.(30)

Se estima que en el 2012 el cáncer de cuello uterino (CACU) ocupó el segundo lugar, en regiones menos desarrolladas obtuvo 444,00 casos, mientras que en regiones más desarrolladas ocupa el onceavo lugar con 83,000 casos, este cáncer provocó alrededor de 266,000 muertes lo que representa 7.5% de total de muertes.(31) El cáncer cervicouterino es la principal causa de mortalidad en mujeres

de 20 - 40 años de edad en América Latina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que hay 529.409 mujeres con diagnóstico de cáncer cervical y 274.883 morirán de esta enfermedad. (32)

#### **1.1.2.4. Factores de riesgo**

La edad es un factor importante (25 – 55 años), la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), el cual incluye más de 250 cepas de alto y bajo. También influye el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, el tener múltiples parejas sexuales, el uso de anticonceptivos orales a largo plazo, así como el tabaquismo y las infecciones recurrentes por *Trichomonas Vaginalis* y *Chlamydia Trachomatis*. (25)

#### **1.1.2.5. Recomendaciones**

La recomendación de la OMS basada en su guía Control integral del Cáncer Cervicouterino con actualización diciembre 2014 en la Cumbre mundial de cáncer en Melbourne (Australia) hace énfasis en la prevención primaria administrar dos dosis de la vacuna VPH en niñas entre 9 - 13 años, para prevenir infecciones causadas por este virus, la vacuna funje como efecto protector. La detección secundaria a partir de los 30 años consiste en realizar colposcopia cervical conjunto con el cribado para la detección de VPH y posterior aplicar el tratamiento para lesiones precancerosas detectadas ya que si estas no son tratadas a tiempo pueden ser precursoras de HGSIL y desarrollar CACU. (33)

#### **1.1.2.6. Tratamiento**

El tratamiento para LGSIL es la crioterapia, escisión electroquirúrgica con asa (LEEP o LLETZ ) y conización del cérvix (CKC). (25) Actualmente para el manejo de HGSIL (NIC III) es la crioterapia a base de gas la cual congela el tejido cervical para inducir necrosis localizada, es el tratamiento ablativo más utilizado, aunque debido al alto costo de refrigeración, adquisición, transporte y costo este será difícil de implementar en el sector público. (34)

#### **1.1.2.7. Pronóstico**

Las tasas de incidencia muestran un aumento en zonas de América Latina como Brasil y Colombia, mientras que las tasas de mortalidad disminuyeron en Chile, Uruguay, Costa Rica y México, esto podría deberse a una mejora en los programas de detección, aunque esto es solo una hipótesis. En México las mujeres que viven en entornos rurales tienen mayor tasa de mortalidad que las de sitios urbanos. (35)

La principal causa de muerte en estas mujeres se debe a la falta de prevención, detección, así como un tratamiento tardío. Sin embargo, en países

desarrollados la detección con la citología cervical, produjo disminución de las lesiones precancerosas y por ende CACU.(34)

### 1.1.2.8. Tamizaje para la detección de lesiones cervicales precancerosas

#### 1.1.2.9. Citología Cervical

La citología cervical también conocida como Papanicolaou o frotis cervical, consiste en obtener muestras celulares del cérvix, endocervix y fondo de saco, para posteriormente fijarlas en una laminilla y poder observarlas en el microscopio y emitir un diagnóstico. Un método más reciente es la citología en base líquida (LBC), las ventajas es que disminuye tasas de falsos negativos y puede usarse para detección VPH y como desventaja es que no está disponible en el sector público y es más costosa. (36)(37)

Las recomendaciones para una población general emitidas por el Colegio Americano de Ginecología Obstetricia (ACOG), la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) y el Grupo de trabajos preventivos de Estados Unidos (USPSTF) son las siguientes: (37) (38)

#### Cuadro 2. Recomendaciones de tamizaje

Población / edad	Método de tamizaje	Resultados	Comentarios
<21 años	No realizar		La prueba de VPH no debe utilizarse para la detección o manejo de ASC-US en este grupo de edad
21 – 29	Realizar citología cada 3 años	Si la citología y el VPH (-) realizar tamizaje cada 3 años.  VPH (+), LGSIL o HGSIL consultar ASCCP.	La prueba VPH no debe utilizarse sola como tamizaje.
30 – 65	Realizar en conjunto VPH y citología cada 5 años de preferencia	VPH (+), LGSIL o HGSIL consultar ASCCP.  Si VPH (+) y Citología (-) Opción 1: 12 meses de seguimiento en conjunto. Opción 2: Test VPH 16, 18 si estos son (+) referir a la colposcopia si son (-)	La detección VPH sola no es un método de tamizaje recomendado.

		12 meses de seguimiento conjunto.  Si ambas pruebas VPH y Citología (-) realizar tamizaje cada 5 años.	
30 – 65	Cada 3 años puede realizarse la Citología sola	VPH (+), LGSIL o HGSIL consultar ASCCP.  Si la citología cervical es (-) y VPH (-) realizar citología cervical sola cada 3 años.	La detección VPH sola no es un método de tamizaje recomendado
> 65	Después de obtener pruebas negativas de VPH y citología cervical suspender el tamizaje		Mujeres con NIC 2 o antecedente de CACU deben continuar con el seguimiento por 20 años.
Mujeres con Histerectomía	No realizar tamizaje		
Mujeres vacunas VPH			Seguir las mismas recomendaciones que mujeres sin vacunar.

Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 2012;62(3):147–72

Desde la introducción de la citología cervical se ha visto una disminución en la incidencia y prevalencia de las lesiones precancerosas. Existe una fase larga llamada latente donde las lesiones pueden ser identificadas y tratadas con éxito. La edad es un factor de riesgo importante autores como Elhakeem et al y Afrakhteh et al pudieron concluir un aumento progresivo de las LGSIL a invasivo el pico fue de 20 – 29 años y de HGSIL a carcinoma invasivo fue de 30-39 años la máxima incidencia se encontró en el grupo de edad 50 – 59 años.(39)

Existen datos que indican que más de la mitad de los casos de CACU pueden prevenirse con un cribado adecuado, el 50 % de las mujeres que cuenta con diagnóstico de CACU nunca se sometió a una citología cervical, en mujeres con

CACU que tuvieron un tamizaje adecuado se obtuvo que menos de 10 por 100,000 habitantes al año presentaron esta patología. (40)

La citología cervical ha reducido la mortalidad del 70 % de las mujeres, aunque existe un 20 – 50% de falsos negativos. Los errores de la citología son causados por errores de muestreo aun cuando su especificidad es de 0,76% con una sensibilidad de 0,57%. (41) Fatemeh et al concluyen que para la detección de células anormales endocervical y epitelial fue de 49.5 % en Pap y 89.4 % en LBC, en ambos los resultados fueron similares, en la detección de células atróficas y metaplasias obtuvieron un 95.4% y 98.7 % respectivamente ( $p < 0,001$ ). Yousefi et al obtuvo Pap de 33,4% y LBC de 76,9% , otro estudio realizado por Kirschner et al obtuvo 23,3% y 40 % en LBC.(36)

El principal objetivo del cribado cervical es prevenir el CACU, R landy et al reportaron que el 57.5 % de las mujeres con citología mayor a 12 meses se encontró en etapa 2 y mujeres que habían tenido una citología previa menor a 12 meses solo un 11 %, estos resultados son compatibles con citologías dentro de 9 y 18 meses. La citología fue mas sensible en mujeres jóvenes previamente examinadas, el monitoreo es sumamente importante para una detección oportuna.(42)

Yuyeon Jung et al sugieren que utilizando en combinación la citología cervical y prueba de ADN del VPH para la detección de lesiones precancerosas mejorán ampliamente el método de detección. Ya que mujeres portadoras VPH 16 y 18 obtuvieron citologías normales y tienen hasta 35 veces mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas. La prueba de VPH es menos subjetiva y más sensible para la detección de lesiones precancerosas que la citología cervical sola reportaron que es 35.7 % mayor sensibilidad. (43)

#### **1.1.2.10. Colposcopia Cervical**

El diagnóstico colposcópico de las lesiones precancerosas requiere la comprensión y el conocimiento de 4 principales características: tono de color e intensidad del aceto-blanqueamiento, los márgenes, así como el contorno de las superficies del área aceto -blanca, el patrón vascular y el yodo. Las LGSIL tienden a ser más delgadas, menos densas y extensas, el margen de forma irregular en cuanto a las características vasculares existe un fino puntilleo o áreas de mosaicos. Mientras que las HGSIL están asociadas a áreas más densas, opacas y grisáceas, aceto-blancas con puntilleo grueso e irregular con márgenes bien delineados. (44)

Durante la colposcopia se realiza una inspección visual del cuello uterino, esta es considerada satisfactoria si la unión escamocolumnar y la zona de transformación son visibles. Se pueden detectar anomalías en vasos sanguíneos (signos de puntuación y vasos atípicos), de igual modo el epitelio dañado después de realizar la aplicación de ácido acético al 3-5 % o la aplicación de yodo (solución de Lugol se aplica la prueba de Schiller). El propósito de la

colposcopia que nos ayude a tomar la decisión del adecuado manejo y tratamiento. Todas las mujeres con anomalías citológicas de alto grado deben ser referidas a toma de colposcopia con biopsia al igual que las mujeres con VPH y citológicas anormales recurrentes.(45)

Para que la colposcopia cervical sea más efectiva recientemente La Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) publicó la nueva nomenclatura con el objetivo de crear una terminología basada en la evidencia para aumentar la precisión diagnóstica.(46)

En julio del 2012 en el Congreso Mundial celebrado en Río de Janeiro, Brasil, la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical IFCPC 2011 realizó una actualización para ampliar la terminología de “colposcopia satisfactoria o adecuada” y “colposcopia insatisfactoria e inadecuada” estos términos fueron sustituidos por tres variables : 1) adecuados o inadecuados, con la razón dada, y 2) la visibilidad de la unión escamosa, y 3) tipo de zona de transformación, además que se debe incluir se requiere descripción del tamaño y ubicación de la lesión cervical si esta dentro o fuera de la zona de transformación, para la lesión de alto grado se agregaron 2 signos “señal de borde interior” y “señal de cresta” (47)

Para la biopsia cervical Clasificación de las lesiones histológicas ha sido la “Lower Anogenital Squamous Terminology”, propuesta en 2012 por el Colegio de Patología Americana y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, y aceptada por la Organización Mundial de la Salud en 2014 obteniendo : Cervical intraepithelial neoplasia o neoplasia intraepitelial cervical (CIN) puede ser de bajo grado (low-grade), y se cataloga como CIN 1, o de alto grado (high-grade), y se cataloga como CIN 2 (con moderados cambios en la célula) o CIN 3 (con severas atipias celulares).(48)

Yuyeon Jung et al concluyeron que puede haber una subestimación de la colposcopia con biopsia debido a la progresión de la enfermedad de alto grado, demostraron que un mayor número de biopsias mejoran las tasas de detección, algunos autores sugieren que tomar biopsias en cuellos uterinos aparentemente normales pueden identificar hasta 30 % de las HGSIL. (43)

En la siguiente tabla Pimple SA et al encontraron una correlación entre ambas pruebas y sus resultados fueron:

### Cuadro 3. Correlación entre la citología y la colposcopia

Correlación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Citología Cervical	58	57.5
Colposcopia cervical	74.5	92.9

M. U. Barut et al., “Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 21, pp. 3860–3867, 2015

### **1.1.2.11. Medidas preventivas**

#### **Inmunización**

Existen dos vacunas profilácticas contra el VPH las cuales han sido aprobadas por la FDA y son las bivalentes (Cervarix) la cual previene infección por VPH serotipo 16 y 18 y la cuadrivalente (Gardasil) la cual es usada para prevenir VPH serotipos 6,11,16,18. Ambas se usan de manera preventiva para el desarrollo de lesiones precancerosas (54) En el año 2006 se inició el programa clínico de la vacuna nonavalente la cual incluye 9 tipos de VPH 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58 los cuales son responsables del 90 % de los cánceres cervicales, el 82% de las lesiones precancerosas ano genitales y del 90 % de las verrugas genitales, esta vacuna fue aprobada por la FDA en el 2014. (56)

## **1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

### **1.2.1 LES Y LESIONES CERVICALES PRECANCEROSAS**

#### **1.2.2 Factores de riesgo**

Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas en especial para este grupo de mujeres con LES como el VPH y el uso de fármacos inmunosupresores.

#### **1.2.3 Virus del Papiloma Humano**

El VPH de alto grado (16 y 18) esta asociado a malignidad en el 70 % de los casos. La prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres con LES es mayor que en una población general, (OR 26,9; IC del 95%: 3,2 - 222,3;  $p= 0,002$ )(49). Tam et al concluyeron que las mujeres LES + VPH tienen mayor prevalencia en comparación con los controles sanos (4,7% frente al 1,1%). Moscicki et obtuvo que el VPH esta asociado para el desarrollo de LGSIL (OR de 26,9 IC del 95%: 3,2-222,3).(49)

Determinaron que el VPH (alto riesgo) esta presente (10,6%) mujeres con LES vs sanas (4,2%).(50) Las dosis acumuladas de glucocorticoides puede aumentar riesgo VPH.(51)

#### **1.2.4 Fármacos inmunosupresores**

Mujeres con LES tienen mayor riesgo de desarrollar una displasia cervical debido a dosis acumuladas de inmunosupresores.(52) Nyber et al determinaron tienen mayor riesgo de atipia cervical ( $p=0.01$ ) y aquellas tratadas con citotóxicos tiene mayor incidencia.(53) El uso de Azatioprina y dosis acumuladas de ciclofosfamida (CYC) por más de 10 años obtuvo un [OR 5,6, IC del 95% 1,1- 29,3;  $p=0,041$ ), CYC ( $p =0,03$ ).(49)

Existen diversos estudios que han evaluado la incidencia, prevalencia, así como el riesgo de desarrollar las lesiones precancerosas en mujeres con LES, a continuación, se presentan un resumen de los principales estudios.

**Cuadro 4. Resumen de los principales estudios sobre la prevalencia e incidencia de las lesiones precancerosas en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico**

<b>Autor / Año</b>	<b>Ciudad</b>	<b>Diseño</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>
<b>Iuri Usêda Santana 2011</b>	Brasil	Revisión Sistemática	33 artículos cumplieron criterios inclusión 24 cohorte (9 prospectivos y 15 retrospectivos) 6 transversales 3 casos y controles 5 técnicas diagnóstico molecular	Se evaluo la relación LES ,VPH , LGSIL HGSIL , CACU. 33 artículos cumplieron criterios inclusión, 18 encontraron LGSIL y 3 HGSIL. Las mujeres LES tienden a tener mayor frecuencia VPH pero no de CACU.
<b>Hai-Long Wang et al 2017</b>	China	Retrospectivo	Enfermedad Reumática 3982 Diagnostico malignidad 61  LES 225	Los pacientes con LES mostraron mayor riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino RS = 6.897 IC 95% 2.748 - 14.144)
<b>Hjalmar Wadstrom et al 2016</b>	Suecia	Transversal	LES 4,976  Controles 29,703	Existe mayor riesgo de neoplasia cervical en mujeres con LES hasta dos veces mayor es el riesgo, así como un incremento en aquellas que usaron Inmunosupresores

<b>Seoyoung C. Kim et al 2015</b>	EE.UU.	Transversal	SID 133,333:  LES 14,513  Controles  533,332	Incidencia en LES de HGSIL fue 141.1 por 100,000.  El riesgo de HGSIL 1.5 veces mayor en LES en comparación con SID, también puede aumentar por el uso de Inmunosupresores.
<b>Emilie Zard et al 2014</b>	Brasil Argentina China Emiratos Árabes Unidos, EE.UU., México	Metaanálisis	LES 416  Controles 11,408	Existe 9 veces mayor el riesgo de desarrollar HGSIL.
<b>Lai-Shan Tam 2011</b>	Hong Kong	Cohorte	LES  137	Existe una mayor prevalencia de SIL en mujeres con LES y VPH -16.  Se asocian al uso AZA y CYC para el desarrollo de SIL.

*Hai-Long Wang et al 2017 (54), Hjalmar Wadstrom et al 2016 (55), Seoyoung C. Kim et al 2015 (56), Emilie Zard et al 2014 (57), Lai-Shan Tam 2011(49).*

## 1.2.5 MEDIDAS PREVENTIVAS LES

### Inmunización

Algunos estudios sugieren riesgos potenciales en mujeres que pueden desarrollar enfermedades autoinmunes. (58) La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) recomienda realizar la inmunización VPH en mujeres jóvenes o LES inactivo ya que la seroconversión está presente en pacientes con tratamiento inmunosupresor. (59) También recomienda suspender las vacunas vivas atenuadas en pacientes que usen Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), glucocorticosteroides y agentes biológicos en dosis altas y como excepción absoluta el Rituximab ya que perjudica la respuesta inmune humoral por lo que se recomienda administrarla 6 meses después de suspensión de dicho fármaco.(60)

## Tamizaje

Nath et al encontraron una prevalencia mayor de frotis anormales asociado al VPH en mujeres con LGSIL y LES vs controles sanos.(50) Tam L-S et al concluyeron que la prevalencia de citologías anormales es significativamente mayor en esta población.(49)

L Andreoli et al emitieron diversas recomendaciones basadas en la opinión de expertos donde se exhorta a que se realice la prueba de la citología cervical 1 vez al año en mujeres con LES.(58) Nguyen ML et al sugiere realizar citología cervical cada año y recomiendan la vacuna VPH a mujeres jóvenes con LES inactiva o estable.(52)

Otros expertos como Sasha Bernatsky et al identificaron que a mayor actividad de la enfermedad es menos probable realizarse pruebas de tamizaje como la citología cervical eso fue preocupante ya que los últimos informes sugieren que existe un mayor riesgo de desarrollar una displasia cervical por ende CACU (61)

Mujeres con LES tienen 15 % más riesgo de CACU debido a las HGSIL pero existe poca información de las lesiones precancerosas en LES en su mayoría son estudios transversales, muestras pequeñas y contradictorios.(51)

Actualmente no existen guías específicas para el tamizaje en esta población aunque existe evidencia de una mayor incidencia en LES vs población general, lo cual está relacionado a sesgos de vigilancia en el seguimiento de estas mujeres para la detección de CACU, la naturaleza de la enfermedad y actividad de la misma, la detección de lesiones cervicales precancerosas puede no ser detectada a tiempo.(49)

La recomendación de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) para pacientes inmunocompetentes con evidencia de LGSIL a los cuales se les recomienda que deben ser referidos a colposcopia. Robinson et al encontraron evidencia de la progresión histológica sin embargo 4 de ellas tuvieron citologías normales por lo cual la sensibilidad del Papanicolaou es de solo 19% además la discordancia que existe entre las pacientes que tenían prueba citológica y colposcopia tuvieron la necesidad de realizar biopsias cervicales dirigidas después de la citología en mujeres con LGSIL. Las mujeres inmunocomprometidas tienen mayor incidencia y prevalencia en las lesiones cervicales entre más alto sea el grado de inmunosupresión mayor probabilidad de infección por VPH de alto riesgo y displasias cervicales persistentes, todo esto nos hace llegar a la conclusión de que la colposcopia desempeña un papel importante en la diferenciación de alto y bajo grado de la enfermedad de las displasias cervicales y esto se correlaciona con la biopsia que será nuestro “estándar de oro” para el diagnóstico de lesiones cervicales.(62)

Las mujeres positivas al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tiene características asociadas a LES, debido al deterioro gradual de la función inmune y destrucción de la misma, existen diversos cambios inmunológicos en la mucosa cervical ya que se interrumpe la respuesta inmune al igual que las mujeres con LES, ambos grupos son propensos a desarrollar lesiones precancerosas. Sun et al reportaron que las mujeres VIH , LGSIL y VPH tienen 50 % mayor riesgo de persistencia y la prevalencia de ASCUS, LGSIL y HGSIL es de 8.3, 23.5 y 18 % respectivamente. Las recomendaciones para estas mujeres en EE.UU. son: realizar la citología cervical cada 6 meses hasta que dos pruebas sean negativas y posteriormente se realizaran cada año.(63)

## **2. CAPÍTULO “MARCO METODOLÓGICO”**

### **2.1 JUSTIFICACIÓN**

Las lesiones precancerosas en cérvix son una patología frecuente con alta morbi – mortalidad en países menos desarrollados, el cáncer cervicouterino es la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. En mujeres con LES la incidencia de malignidad incluyendo cáncer cervicouterino es más alta que en la población en general, se puede prevenir con un adecuado tamizaje utilizando la citología cervical y un diagnóstico con la colposcopia cervical y biopsia.

Las mujeres con LES se encuentran expuestas a diversos factores que incrementan el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas, existe una prevalencia mayor que en la población general y es prioritario realizar una detección temprana.

Factores como el VPH en sus serotipos 16 y 18 presentes en el 70 % de los casos y el uso de Inmunosupresores como AZA y CYC se encuentran altamente relacionados y promueven el desarrollo de lesiones precancerosas de alto grado las cuales son precursoras de cáncer cervicouterino.

Existe evidencia de una mayor susceptibilidad en estas mujeres las pruebas de tamizaje como la citología y la colposcopia con biopsia las cuales pueden detectar la enfermedad en una etapa asintomática siendo altamente específicas y sensibles en una población general en mujeres con LES no han sido evaluadas ampliamente a diferencia de las mujeres con VIH y la población en general que tienen un cribado específico para su prevención y detección oportuna de tal modo que es indispensable conocer la concordancia que existe entre ambas pruebas en nuestra población de estudio.

## 2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la última década ha disminuido la mortalidad de Cáncer Cervicouterino a nivel mundial debido a los programas de detección para lesiones precursoras de cáncer sin embargo en México continúa siendo una de las primeras causas de muerte en la mujer mexicana por lo que esto es un problema de salud pública que requiere de un seguimiento constante, está bien identificado que la citología cervical es un método eficaz en la detección temprana de lesiones precancerosas y gracias a ello la incidencia del cáncer cervicouterino ha disminuido pero esta intervención necesita un seguimiento permanente para mejorar la calidad del programa, la citología cervical en conjunto con la colposcopia identifica aproximadamente el 80 % de las lesiones precursoras de cáncer.

Diversos estudios han demostrado que la prevalencia de lesiones precancerosas en mujeres con LES es mayor que en la población en general se concluyen que es hasta 9 veces mayor el riesgo de desarrollarlas.

Otros estudios han identificado la susceptibilidad de estas mujeres debido al estado de inmunosupresión en el que se encuentran por la propia enfermedad, el uso crónico de inmunosupresores los cuales son utilizados para el control de la inflamación y la predisposición de adquirir el virus del papiloma humano por lo que estas mujeres están en un grupo de alto riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas.

Con base en los hechos planteados, surge la siguiente pregunta:

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

*¿Cuál es la concordancia de la citología cervical y la colposcopia para la detección de lesiones precancerosas en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico?*

## 2.3 OBJETIVOS

### 2.3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la concordancia de la citología y la colposcopia en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico.

### 2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el porcentaje de acuerdo entre la citología y la colposcopia cervical
2. Evaluar la concordancia de la citología y la colposcopia cervical.
3. Determinar la concordancia por grado lesión precancerosa entre la citología y colposcopia cervical.
4. Determinar la frecuencia de las lesiones precancerosas.

## 2.4 METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

### Taxonomía de Feinstein

Por el objetivo de estudio	<b>COMPARATIVO</b>
Por la asignación del agente	<b>OBSERVACIONAL</b>
Por su temporalidad	<b>TRANSVERSAL</b>
Por la recolección de datos	<b>AMBILECTIVO</b>
Por el grupo de estudio	<b>HOMODÉMICO</b>

## MARCO MUESTRAL

### Ubicación espacio temporal

El presente estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Puebla, en la cohorte de Lupus Eritematoso Sistémico de la consulta externa de Reumatología y en el Hospital General de Zona No. 20 delegación Puebla del mismo Instituto en la

consulta externa de Displasias en el área de Ginecología, las muestras fueron analizadas en la Unidad de Medicina Familiar No. 6 en el área de Patología, en un período comprendido de agosto 2017 a julio 2019.

### Universo de estudio

Mujeres de la cohorte de Lupus Eritematoso Sistémico de la consulta externa de Reumatología, adscritas a la Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Puebla.

### Sujetos de estudio

Mujeres con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicados 1997.

#### 2.4.1. Criterios de selección de la muestra

Inclusión	Exclusión	Eliminación
Participen de manera voluntaria	Embarazadas	No concluir alguna fase del estudio
> 18a	Histerectomía	Abandonarlo de manera voluntaria
VSA activa	Antecedente CACU	
Previa actividad sexual	Medicamentos o duchas vaginales < 48 hrs.	

### Tipo de muestreo

No probabilístico

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado mediante una metodología similar a nuestro proyecto donde se describe la Sensibilidad y Especificidad (*karimollah Hahian-Tilaki 2014*) (*M Branca 2001*), considerando que esta dirigido a una patología poco frecuente por recomendaciones del comité el tamaño de la muestra será por conveniencia y por consiguiente se evaluó la concordancia entre la Citología Cervical y la Colposcopia Cervical.

### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

**Dependiente:** Lesiones Precancerosas

**Independiente:** Citología cervical y Colposcopia

A continuación se presenta el cuadro de variables, los criterios de clasificación se encuentran en el Anexo 7.

**Cuadro 5. Variables de estudio**

Variable de estudio	Instrumento de medición	Escala de Medición	Valor
<b>Citología cervical</b>	Criterios de Clasificación de Bethesda actualizada 2014	Ordinal	Normal LGSIL HGSIL
<b>Colposcopia cervical</b>	Criterios en base a la Nomenclatura de IFCPC aceptada en el congreso mundial de Río julio 2011	Ordinal	Normal LGSIL HGSIL

## 2.4.2 Técnicas y procedimientos

### Etapa 1.

El proyecto fue evaluado y aceptado por el comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla con número de registro 565, fue autorizado por el Comité local de Ética en Investigación en Salud del Instituto mexicano del Seguro Social con número de registro R-2018-2106-003

Se identificaron a las mujeres con lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios del ACR en la consulta externa de reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Puebla en el cual se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron invitadas a participar en el protocolo.

Se realizó una amplia explicación de manera clara en que consiste este proyecto, los riesgos y beneficios que ellas obtendrán y en que radica su participación, además de hacer énfasis en la confidencialidad de sus datos.

Posterior a la explicación del protocolo se les dio un consentimiento informado y les otorgue el tiempo necesario para que pudieran leerlo y posteriormente se resolvieron las dudas que surgen durante esta previa lectura, una vez resueltas las dudas se procedió a la firma del consentimiento informado.

Se realizó una entrevista estructurada para la obtención de los datos sociodemográficos, clínicos y tratamiento empleando en la hoja de recolección de datos, así como la aplicación de los diferentes instrumentos los cuales se encuentran en los Anexos.

Al completar los cuestionarios se procedió a otorgar la cita para toma de la citología cervical y colposcopia cervical las cuales fueron realizadas el mismo día.

## **Etapa 2.**

Se preparo a la paciente para realizar citología cervical y colposcopia.

Se dialogo y explico el procedimiento que se realizaría, se menciono que del resultado obtenido se daría seguimiento y tratamiento de así requerirlo.

Se identifico el área de abordaje, disponibilidad del material y se probo la fuente de luz.

Se ingreso a las pacientes y se les pidió que se colocaran en posición ginecológica.

## **Etapa 3. Citología cervical / Colposcopia Cervical y Biopsia**

Se realizó lavado de manos, se colocaron guantes estériles, se realizó la inspección visual de genitales externos y se procedió a informar a la paciente que se colocaría el espejo vaginal el cual podría causar presión o dolor, se insertó suavemente es espejo vaginal se abrieron las hojas para poder visualizar el cérvix, posterior a su identificación se fijo el espejo.

Se observó el cérvix y se busco evidencia de cervicitis, secreción, ectropión, quiste Naboth, úlceras, lesiones en fresa, posterior se utilizo gasa o algodón para retirar el exceso de secreción, sangre o solución, se identifico el orificio cervical y la unión escamocolumnar alrededor se remojo en de ácido acético diluida, un algodón lo suficientemente grande que cubra el cérvix totalmente, se procedió a la colocación del algodón con ácido acético sobre el cérvix se dejo para que este pudiera absorberse esperamos un minuto a que apareciera una reacción acetoblanca en caso de ser positiva, posterior se aplico Lugol y se dejo actuar otro minuto, se determino si el cérvix es normal o anormal. Posterior a la completa inspección, se uso una gasa con solución para remover el ácido acético que haya quedado en el cérvix o vagina.

Las mujeres que obtuvieron colposcopia positiva, se identifico la zona de la lesión y con una pinza se tomo la muestra que posterior fue colocada en un recipiente con solución.

Se removió el especulo de manera suave y se le informo a las pacientes su resultado de la colposcopia.

## **Etapa 4.**

Posterior a la toma de la citología cervical y biopsia las muestras fueron llevadas al servicio de patología que se encuentra ubicado en la Unidad de Medicina Familiar No. 6 para su tinción e interpretación.

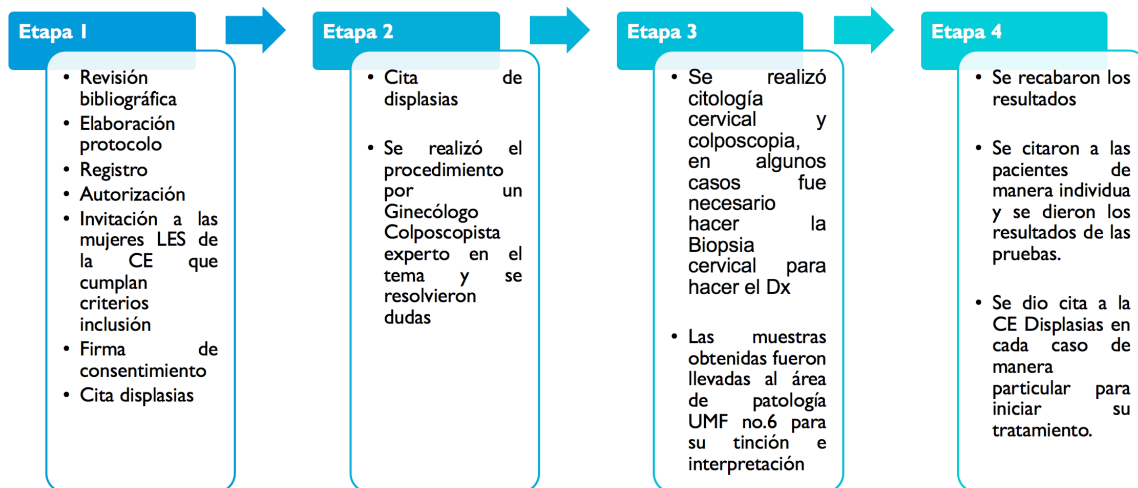
Se recabaron los resultados la citología cervical y la colposcopia con biopsia dirigida, se cito a las pacientes de manera individual para informar dicho resultado. Si este resultado demostró alguna patología se les llamo por teléfono para citarlas

e informarles los resultados de manera inmediata, de tal modo que se les otorgo la cita electrónica para que pudieran recibir atención inmediata con el con el Ginecólogo especialista en displasias.

Recolecte los datos, los cuales fueron vaciados en una hoja de Excel y los resultados fueron interpretados con el programa SPSS.

Se obtuvieron los resultados los cuales fueron divulgados.

### 2.4.3 Esquema de trabajo



### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el índice de Kappa Cohen para evaluar el grado de concordancia entre citología y la colposcopia cervical, para el cálculo del IC 95% se usó R versión 3.6 con el paquete psych, para evaluar la discrepancia se uso Kappa Ponderada entre citología y colposcopia cervical y posteriormente kappa Cohen por grados de lesión (normal,LGSIL,HGSIL). Para la edad se uso el promedio y la DE, para los factores de riesgo como IVSA y NPS se uso mediana y rango, el método de planificación y el uso de inmunosupresores se expreso en porcentaje.

### RECURSOS HUMANOS

#### Investigadores responsables:

DC. Mario García Carrasco.

Médico Reumatólogo adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Oriente.

Investigador Titula A

Adscrito al Hospital General Regional 36 IMSS Puebla

Matrícula: 3349497/mgc30591@yahoo.com.mx/cel:22-23-23-34-98

DC. Claudia Mendoza Pinto

Médico Reumatólogo adscrita al Centro de Investigación Biomédica de Oriente

Investigador Asociado D

Adscrita al Hospital General Regional 36 IMSS Puebla  
Matrícula: 99360345/cmp\_26@yahoo.com.mx/cel:22-28-11-21-53

M.A. Carlos Omar Muñoz Guarneros  
Profesor e investigador Titular Medio Tiempo para la Facultad de Medicina.  
Matrícula:100518724/carlos.munoz@correo.buap.mx/22-23-83-22-23.

M.C. Alejandro Taboada Cole  
Médico Ginecólogo y Obstetra  
Adscrito al Hospital General Regional 36 IMSS Puebla  
Matrícula: 99220260/dr.alextaboada@yahoo.com.mx/cel:22-23-63-09-83

MCP. Ariadna Rodríguez Reyes  
Alumna de la maestría en Ciencias médicas e Investigación de la Benemérita  
Universidad Autónoma de Puebla  
Correo electrónico: ariadnarore@gmail.com/cel:22-24-86-47-03

Pacientes que de manera voluntaria participaran en el protocolo.

Personal del servicio de patología para interpretación de la citología y colposcopia  
del la Unidad de Medicina Familiar No. 6.

Personal del servicio de displasias del Hospital General de Zona no. 20 para la  
toma de la Citología, Colposcopia y Biopsia.

## **RECURSOS MATERIALES**

Material de papelería: hojas, fotocopias, lapiceros y lápices.

Computadora, Fotocopiadora.

Software estadístico SPSS.

Equipo para toma de Papanicolaou: Portaobjetos (laminilla de vidrio 25x75mm con un espesor de 0.8 a 1.1 mm, lápiz de punta diamante, tungsteno o grafito del número 2, espátula de Ayre modificada aproximadamente 17.5 cm estéril, Espejo vaginal de Graves, guantes de látex, fijadores: (citospray), mesa de exploración con piñeras, lámpara, un juego de campos estériles, hoja de pesquisa.

Equipo para toma de Colposcopia con Biopsia: mesa de exploración con piñeras, banco de altura, mesa Pasteur, cubeta metálica, pinza de anillos, pinza biopsia cervical, especulo de Kogan, espejo vaginal de Graves, ácido acético diluido al 6%, guantes de látex, gel lubricante, Nitrofurazona en pomada o Sulfadiazina de plata en crema, gasas 10x10, frascos de plástico 60 con boca ancha (para recolección de material), formol 10 %, solución fisiológica, Cytobrush, Espátulas de Ayre, Citospray, bata para paciente.

## **RECURSOS FINANCIEROS**

Recursos de la Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho del Instituto Mexicano del Seguro Social, el Hospital General de Zona No. 20 y la Unidad de Medicina Familiar No. 6 en el área de Patología, delegación Puebla, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El proyecto fue sometido a concurso para obtención de financiamiento posterior a su aceptación.

### **3. CAPÍTULO “ANÁLISIS DE DATOS”**

#### **3.1 RESULTADOS**

Partimos de una cohorte de 281 pacientes femeninas con diagnóstico de LES que se siguen de manera continua en la consulta externa de Reumatología.

Se invitaron a 281 mujeres de las cuales 170 cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que participaron en el proyecto de manera voluntaria, se les realizó citología cervical y colposcopia cervical, fue necesario realizar biopsia cervical a 55 mujeres para efectuar el diagnóstico y poder referir a la clínica de displasias para su apropiado tratamiento de manera individual a cada una de estas mujeres.

Se excluyeron a 111 mujeres de las cuales 95 tenían antecedente de histerectomía, 6 se reportan como núbiles y 10 no aceptaron participar.

Por lo anterior se incluyeron 170 mujeres para el análisis estadístico.

Obtuvimos una

**n = 170**

En la **tabla 1** de antecedentes sociodemográficos el grado máximo académico lo obtuvo la preparatoria con un total de 49 mujeres, correspondiente al 29 % de la población, 31% de ellas terminaron la secundaria y 30% son profesionistas. El estado civil que predominó fue que el 66 % es casada y en la ocupación el 56 % ama de casa.

**Tabla 1.** Antecedentes Sociodemográficos

<b>Variables</b>	<b>Promedio ± DE Rango (n=170)</b>
<b>Edad (años)</b>	37.5 ± 2.12 (20 - 74)
<b>Tabaquismo</b>	<b>Total (%) (n=170)</b>
Nunca	145 (85)
Previo	23 (13)
Actual	2 (2)
<b>Ocupación</b>	<b>Total (%) (n=66)</b>
Empleada	14 (21)
Profesionista	12 (18)
Jubilada	2 (3)
<b>Estado Civil</b>	<b>Total (%) (n=128)</b>
Soltera	26 (20)
Divorciada	9 (7)
Viuda	6 (5)
Unión Libre	2 (1)
<b>Grado Académico</b>	<b>Total (%) (n=142)</b>
Primaria	25 (18)
Tecnico	10 (7)
Posgrado	3 (2)

En la **tabla 2** de antecedentes ginecoobstétricos 59 mujeres usaron como métodos de planificación la Oclusión Tubarica Bilateral, corresponde a un 34 % de la población total, 14.8 % de ellas usan DIU tipo cobre y 4.2 % DIU mirena.

**Tabla 2.** Antecedentes Ginecoobstétricos (n=170)

<b>Variables</b>	<b>Mediana / Rango</b>
IVSA	20 (14-35)
NPS	1(1-4)
<b>MPF</b>	
	<b>Total (%)</b>
Preservativo	5 (3)
Ninguno	20 (12)
Otros	86 (56)

IVSA Inicio de vida sexual activa, NPS Número de parejas sexuales, MPF Método de planificación familiar.

En la **tabla 3** uno de los aspectos más importantes es el uso de los inmunosupresores, en nuestra población total corresponde al 52 %, 37 de ellas usan Azatioprina, corresponde al 22 %, seguido del uso de Metotrexato en el 16 % y finalmente Acido Micofenólico en el 3 %.

**Tabla 3.** Antecedentes específicos de Lupus Eritematoso Sistémico

<b>Variables</b>	<b>Promedio ± DE Rango (n=170)</b>
Duración de la enfermedad (años)	10.9 ± 6.8 (1-30)
	<b>Total (%)</b>
Uso de inmunosupresores	82 (52)

Inmunosupresores (Ciclofosfamida, Acido micofenólico, Azatioprina y Metrotexato)

En la **tabla 4** en hallazgos citológicos se observó que 160 mujeres obtuvieron una citología normal, 10 presentaron LGSIL y no se reportó ninguna HGSIL. En la colposcopia cervical se observó que 94 mujeres obtuvieron una prueba normal mientras que 61 presentaron LGSIL y 15 obtuvieron HGSIL.

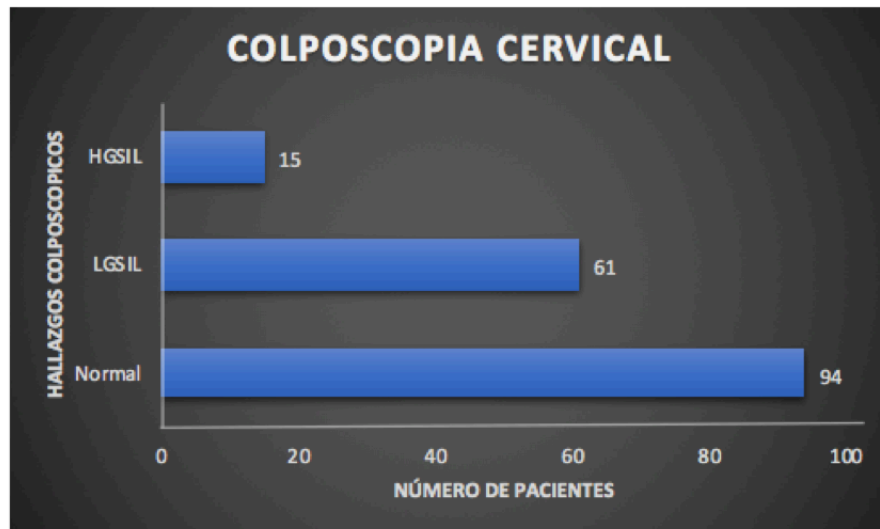
A 55 mujeres con colposcopia positiva (LGSIL/HGSIL) se realizó biopsia cervical no se obtuvieron casos de pacientes con Carcinoma *in situ* o Carcinoma *in vasor*, posterior a la interpretación de las biopsias y obtención del diagnóstico efectuado por el patólogo, dependiendo del grado de lesión observado en la muestra se les dio tratamiento personalizado en la clínica de displasias por un Ginecólogo especialista.

Actualmente a 2 pacientes se les realizó Histerectomía y otras 2 están en tratamiento para aplicación de Imiquimod.

**Tabla 4.** Hallazgos citológicos y colposcópicos (n=170)

<b>Variables</b>	<b>Total (%)</b>
<b>CITOLOGÍA EXFOLIATIVA</b>	
NORMAL	(94)
LGSIL	(6)
HGSIL	(0)
<b>COLPOSCOPIA CERVICAL</b>	
NORMAL	(55)
LGSIL	(36)
HGSIL	(9)

LGSIL (Lesión Intraepitelial de bajo grado) HGSIL (Lesión Intraepitelial de alto grado)

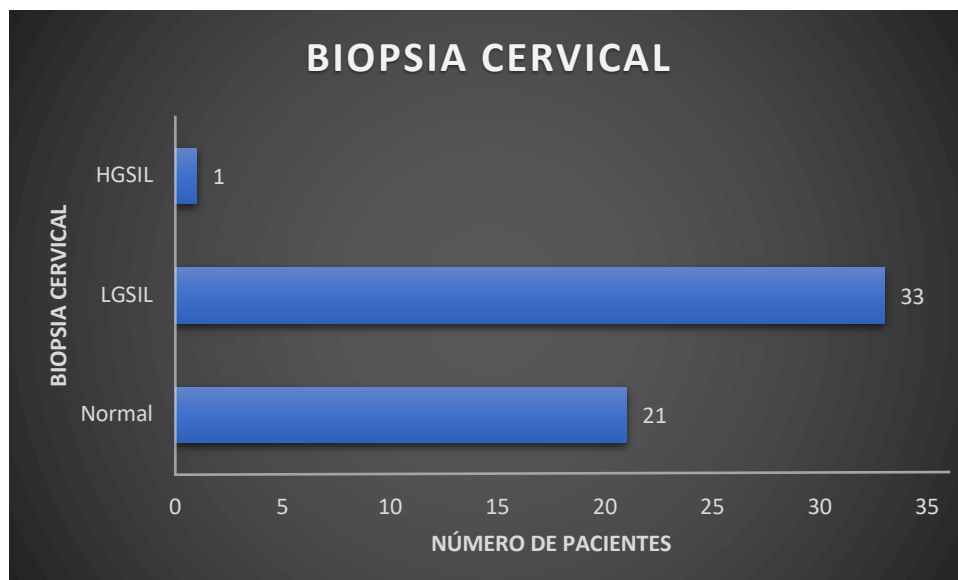


LGSIL : Lesión de bajo grado, HGSIL : Lesión de alto grado.

**Figura 1.** Hallazgos Colposcópicos en 170 mujeres con LES

Contamos con una

**n = 55**



LGSIL : Lesión de bajo grado, HGSIL : Lesión de alto grado

**Figura 2.** Hallazgos en la biopsia cervical en 55 mujeres con LES

En la **tabla 5** el acuerdo global observado entre los dos métodos obtuvo una n=85 equivalente al 57 %, una discordancia n=58 del 36.2 % y en la **tabla 11** se obtuvo un Coeficiente Kappa de 0.063 (k = 0.063), representa una fuerza de concordancia leve, (IC 95% -0.015-0.14), se empleó R versión 3.6 con el paquete psych.

**Tabla 5.** Tabla cruzada entre la citología y colposcopia cervical en mujeres con LES (n=170)

**Tabla cruzada Citología\*Colposcopia Cervical**

			Colposcopia Cervical			Total
			Normal	LGSIL	HGSIL	
Citología Cervical	Normal	Recuento	91	55	14	160
		% del total	53.5%	32.4%	8.2%	94.1%
	LGSIL	Recuento	3	6	1	10
		% del total	1.8%	3.5%	0.6%	5.9%
	HGSIL	Recuento	0	0	0	0
		% del total	0 %	0 %	0 %	0 %
Total		Recuento	94	61	15	170
		% del total	55.3%	35.9%	8.8%	100.0%

LGSIL (Lesión Intraepitelial de bajo grado) HGSIL (Lesión Intraepitelial de alto grado)

**Tabla 6.** Kappa de Cohen entre la citología y colposcopia cervical (n=170)

**Medidas simétricas**

	Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada
Medida de acuerdo Kappa	.063	.040	1.723	.085
N de casos válidos	170			

En la **tabla 7** se obtuvo un coeficiente Kappa ponderado de 0.55 lo que representa una fuerza de concordancia leve.

**Tabla 7.** Kappa ponderada entre la citología y colposcopia cervical (n=170)

**Kappa Ponderada**

Ponderada	Kappa	Error estándar asintótico	z	Valor P	Límite de IC asintótico inferior al 95 %	Límite de IC asintótico superior al 95 %
Lineal	.055	.035	1.658	.097	-.013	.123

Se calculo Kappa Cohen por los grados de lesión cervical precancerosa obteniendo:

En la **tabla 8** el acuerdo global observado entre los dos métodos obtuvo una n=98 equivalente al 57.6 %, una discordancia n=72 corresponde al 42.4 % y en la **tabla 9** se obtuvo un coeficiente Kappa de 0.066 (k = 0.066) lo que representa una fuerza de concordancia leve.

**Tabla 8.** Tabla cruzada entre la Citología y Colposcopia obteniendo grado de lesión normal (n=170)

**Tabla cruzada Citología normal\* Colposcopia normal**

			Colposcopia normal	Colposcopia normal Positivo	Total
Citología normal	Normal	Recuento	91	69	160
		% del total	53.5 %	40.6 %	94.1 %
	Positivo	Recuento	3	7	10
		% del total	1.8 %	4.1%	5.9 %
Total	Recuento	94	76	170	
	% del total	55.3 %	44.7%	100 %	

**Tabla 9.** Kappa Cohen entre la Citología y Colposcopia normal (n=170)

**Medidas simétricas**

	Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada
Medida de acuerdo Kappa	.066	.041	1.658	.097
N de casos válidos	170			

En la **tabla 10** el acuerdo global observado entre los dos métodos obtuvo una n=111 equivalente al 65.3 %, una discordancia n=59 del 34.8 % y en la **tabla 16** se obtuvo un coeficiente Kappa de 0.76 (k = 0.76) representa una fuerza de concordancia leve.

**Tabla 10.** Tabla cruzada entre la Citología y Colposcopia obteniendo grado de lesión bajo (LGSIL) (n=170)

**Tabla cruzada Citología LGSIL \* Colposcopia LGSIL**

			Colposcopia Normal	LGSIL Positivo	Total
Citología LGSIL	Normal	Recuento	105	55	160
		% del total	61.8 %	32.4 %	94.1 %
	Positivo	Recuento	4	6	10
		% del total	2.4 %	3.5 %	5.9 %
Total		Recuento	109	61	170
		% del total	64.1 %	35.9 %	100 %

LGSIL (Lesión Intraepitelial de bajo grado)

**Tabla 11.** Kappa Cohen entre la Citología y Colposcopia LGSIL (n=170)

**Medidas simétricas**

	Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada
Medida de acuerdo Kappa	.076	.051	1.639	.101
N de casos válidos	170			

**Tabla 12.** Tabla cruzada entre la Citología y Colposcopia obteniendo grado de lesión alta (HGSIL) (n=170)

**Tabla cruzada Citología HGSIL\* Colposcopia HGSIL**

			Colposcopia		Total
			Normal	HGSIL Positivo	
Citología HGSIL	Normal	Recuento	155	15	170
		% dentro de Citología HGSIL	91.2 %	8.8 %	100 %
		% dentro de Colposcopia HGSIL	100 %	100 %	100 %
Total		Recuento	155	15	170
		% dentro de Citología HGSIL	91.2 %	8.8 %	100 %
		% dentro de Colposcopia HGSIL	100 %	100 %	100 %

HGSIL (Lesión Intraepitelial de alto grado)

**Tabla 13.** Kappa Cohen entre la Citología y Colposcopia HGSIL (n=170)

**Medidas simétricas**

	Valor	Error estándar asintótico <sup>b</sup>	T Aproximada <sup>b</sup>
Medida de acuerdo Kappa	.000	.000	1.639
N de casos válidos	170		

En tabla de contingencia 18 entre citología cervical HGSIL y colposcopia cervical HGSIL no se pudo calcular la medida de asociación ya que para realizar la tabulación cruzada se necesita una variable como mínimo y la Citología cervical no reporto ninguna HGSIL.

### 3.2 DISCUSIÓN

En este estudio transversal de 170 mujeres con LES se determinó el grado de acuerdo por medio del coeficiente Kappa de Cohen entre la citología cervical y la colposcopia cervical.

Se obtuvo una fuerza de concordancia leve entre la citología cervical y colposcopia cervical, como uno de nuestros principales resultados.

Consecutivamente entre la citología normal y colposcopia normal se obtuvo una concordancia leve, y en la sección de LGSIL entre ambas pruebas obtuvo una concordancia leve.

En este trabajo se observó que la concordancia entre ambas pruebas fue leve, aunque no se pudo contrastar contra la prueba de oro ya que no sería ético realizar la biopsia en aquellas que no tengan indicación, la biopsia cervical solo se indicó a 55 mujeres. Se ha demostrado que la sensibilidad y la especificidad de la colposcopia cervical es mayor que la citología, esto fue estudiado en la población aparentemente sana, nuestra población tiene factores de riesgo que las hacen diferentes como el estado de inmunosupresión propio de la enfermedad y el uso de fármacos inmunosupresores que las colocan en un grupo de alto riesgo, por lo que consideramos que el tamizaje en mujeres con LES es primordial.

Hasta nuestro conocimiento no existen estudios que evalúen la concordancia en esta población en específico, contamos con opinión de expertos para realizar una detección oportuna de CACU en mujeres con LES. Para realizar una adecuada detección es necesario realizar pruebas de tamizaje como la Citología Cervical y pruebas diagnósticas como la Colposcopia Cervical con Biopsia dirigida.

Existe una hipótesis donde puede haber una asociación entre los trastornos inmunológicos y las lesiones precancerosas o malignas, autores como Esmaeli et al compararon las tasas de citologías anormales en mujeres con enfermedades autoinmunes contra los controles aparentemente sanos, se incluyeron 74 mujeres LES y se encontró que las citologías anormales fueron significativamente mayor en comparación con los controles y que LES y AR obtuvieron los mayores porcentajes sin embargo esto no fue significativo.(64)

El uso de terapias inmunosupresores puede aumentar el riesgo de desarrollar una neoplasia cervical, por eso debe hacerse énfasis en la detección, vigilancia, tratamiento, así como su seguimiento a largo plazo. Anna-Barbara Moscicki et al hallaron que la neoplasia cervical de alto grado y cáncer fue mayor en las mujeres LES vs AR, las limitaciones que encontraron al hacer la revisión fue que el tamaño de la n era limitado, de igual modo la actividad de la enfermedad y el uso de inmunosupresores, por lo cual emitieron las siguientes recomendaciones: todas las mujeres con LES independientemente del uso de Inmunosupresores al igual que las mujeres con AR tienen mayor riesgo de neoplasia cervical y cáncer comparadas

con la población general y deberán seguir las mismas pautas para la detección de CACU para mujeres VIH positivo y las mujeres AR que no están en tratamiento con terapia inmunosupresora deberán seguir las pautas para la detección de CACU para la población general. (65)

Existen diversos factores para el CACU como el IVSA 17 años, > 5 parejas sexuales, inmunosupresión, tabaquismo, radioterapia pélvica y exposición a dietilestilbestrol (DES) en útero, > 45 años. Existe un dilema entre los médicos clínicos de como manejar a las mujeres con pruebas de citología y VPH anormales. Por lo que Michelle J. Khan decidieron realizar una revisión sobre el manejo en mujeres posterior a la histerectomía, tratamiento HGSIL y CACU para proporcionar orientación en estos grupos vulnerables ya que la opinión de expertos es lo que prevalece debido a que no hay guías específicas para estos grupos específicos. Recomiendan que, aunque la prueba VPH no esta aprobada FDA en muestras vaginales debido a la alta prevalencia de HGSIL y CACU se debe realizar ya que el valor predictivo de la prueba es alto y puede detectar a pacientes asintomáticas en cambio su uso en mujeres con histerectomía no esta claro ya que existen pocos estudios que informan acerca de esto. Proponen que a todas las mujeres con LSIL se les realice test VPH y repetir la prueba al año si esta es persistente realizar colposcopia con biopsia en cualquier lesión. la vigilancia de estas mujeres en riesgo debe continuarse hasta 20 años después del tratamiento.(66)

El CACU se desarrolla a partir de lesiones precancerosas las cuales pueden ser identificadas a tiempo en un período premaligno lo que nos da una excelente oportunidad de prevención Amrita Singhal et al establecieron la utilidad de la citología cervical y la colposcopia en la detección de las lesiones precancerosas siendo ambas pruebas sensibles y específicas obtuvieron buena concordancia y precisión para la detección de HGSIL. (67)

El fracaso en la detección puede atribuirse a la falta de seguimiento del paciente, errores en el área de laboratorio, error clínico al tomar la muestra, realizar una clasificación errónea, entre más sensible es el método de diagnóstico disminuirán las lesiones precancerosas y será probable minimizar la morbi – mortalidad de CACU. (68)

Francois Saayman et al hallaron que la incidencia de LGSIL en mujeres VIH positivas es mayor que las mujeres VIH negativas, 2.6 por cada 100 mil, también observaron que las mujeres VIH positivo tiene menor riesgo de invasión y mayor riesgo de mejorar la displasia cervical, esto se debe a que las mujeres VIH positivo tienen un mejor control de la citología cervical ya que se toma de manera regular y son referidas a la colposcopia cervical de manera inmediata ya que son un grupo de alto riesgo.(69)

En mujeres con VIH la precisión de la citología y colposcopia es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas como parte de la prevención del CACU. Las LGSIL tienen una tasa más alta que la población

aparentemente sana es por eso que las guías actuales sugieren un cribado citológico intensivo debido al alto riesgo de desarrollar LGSIL, se recomienda realizar la colposcopia en mujeres con VIH, aunque su prueba de tamizaje sea normal. L. Stewart Massad et al pudieron correlacionar la citología, colposcopia y biopsia en mujeres con VIH comparadas con mujeres sin VIH, obteniendo una kappa deficiente y tasas similares de discrepancia (70)

La citología convencional tiene una tasa alta de falsos negativos. Karimi-Zarchi et al identificaron que existen pocos estudios que evalúan el rendimiento de la citología cervical en paciente con inmunodeficiencia incluyendo LES. Otros estudios han demostrado que pacientes con VIH con citología negativa deben ser evaluados cada 6 meses. Sugieren que la colposcopia debe considerarse como una detección de rutina anual en esta población. (71)

En estudios recientes se cuestiona la precisión de la colposcopia ya que depende de diversos factores como edad, el VPH, tamaño de la lesión, localización de la lesión, la correlación que existe entre el diagnóstico colposcópico y el grado de biopsia varían de acuerdo al grado de entrenamiento. S Stewart Massad et al concluyeron que, en mujeres seropositivas comparadas con mujeres aparentemente sanas, la correlación entre la impresión colposcópica y el resultado de la biopsia fue de regular a leve, se obtuvo una sensibilidad menor y un alto valor de especificidad de igual manera valor predictivo negativo. (72)

A pesar de que la citología cervical se usa como detección primaria la precisión de la misma ha sido controversial, es una prueba económica para la detección de SIL, pero hay información insuficiente sobre la concordancia. Junn – Soo Pyo et al realizaron una comparación entre la citología anormal e histología obtuvieron una sensibilidad y especificidad más alta en la prueba histológica y concluyeron que la experiencia del citopatólogo y citotecnólogos para la precisión diagnóstica en el examen citológico es primordial.(73)

Karen M. Clary et al concluyeron que la interpretación de la citología convencional es subjetiva por ende las tasas podrían variar entre ASCUS y LGSIL por lo que se recomienda que exista un monitoreo entre la consistencia de los citotecnólogos y los patólogos para mejorar los programas de eficacia y calidad sin embargo existe poca información al respecto ya que los datos son limitados por lo que es imprescindible continuar investigando la relación entre la concordancia y discordancia de ambas pruebas.(74)

Giselle Fachetti-Machado et al identificaron que la baja sensibilidad y la tasa alta de falsos negativos en la citología cervical, puede deberse a la diversidad de puntos de corte elegidos para considerar las pruebas como positivas o negativas, así como los diferentes criterios para interpretar y clasificar los frotis anormales. Sugieren que la colposcopia con biopsia dirigida sea necesaria para las mujeres que cuenten con citología anormal incluyendo aquellas con resultados de colposcopia LGSIL o

clasificadas como hallazgos IFCCPC, tomar múltiples biospías también sería una estrategia aceptable para mejorar la sensibilidad de la colposcopia.(75)

G Bigras et al concluyeron que la concordancia no es sinónimo de exactitud ya que se necesita la precisión de una variable cuantificable y se sabe que el diagnóstico integra diversas características morfológicas y clínicas que son interpretadas por diferentes observadores y la experiencia y visión juegan un papel importante para la conclusión diagnóstica. Por lo cual puede inferirse que el diagnóstico de la citología cervical no es confiable por si solo. (76)

### **3.3 CONCLUSIONES**

1. El porcentaje de acuerdo entre la citología y colposcopia cervical corresponde a un 57 %.
2. Existe una fuerza de concordancia leve entre la citología cervical y la colposcopia.
3. El grado de discrepancia entre los observadores obtuvo una concordancia leve.
4. Se evaluaron las pruebas por grados de lesión donde la citología y colposcopia normal obtuvieron un acuerdo global observado del 57.6 %, se obtuvo una fuerza de concordancia leve.
5. Para el resultado de citología y colposcopia LGSIL se obtuvo un acuerdo global de 65.3 %, con una fuerza de concordancia leve.
6. Para las HGSIL no se realizó el cálculo de asociación debido a que la citología cervical no obtuvo ninguna muestra con HGSIL

### **3.4 PERSPECTIVAS**

#### **BENEFICIOS**

Realizar una detección temprana mediante un método de tamizaje, así como un diagnóstico oportuno con la colposcopia y biopsia dirigida.

Existen diversos beneficios de nuestras pacientes dentro del IMSS existe un programa de cita electrónica para pacientes de primera vez, la ventaja es que facilita y agiliza el proceso de atención. Al momento de detectar alteraciones en nuestras muestras citamos a nuestras pacientes para realizar una interconsulta y recibieron la cita en menos de una semana en la unidad de displasias de la UMF 55 adscrita al HGZ 20 donde son valoradas con nuestros resultados e inician el tratamiento de manera inmediata.

Las pacientes que fueron diagnosticadas con algún tipo de lesión intraepitelial ya están siendo valoradas en el área de displasias de la UMF No. 57 incorporada al HGZ 20 y están recibiendo el tratamiento.

Actualmente a 2 pacientes se les realizó Histerectomía y otras 2 están en tratamiento para aplicación de Imiquimod.

## LIMITACIONES

En un inicio se pretendía evaluar la Sensibilidad y Especificidad de la citología y colposcopia con biopsia dirigida en mujeres con LES, pero nuestra cohorte de 300 mujeres donde solo 170 cumplieron criterios de inclusión no cumplió con la n de más de 1000 mujeres, decidimos realizar la concordancia entre ambas pruebas descartando la biopsia por ética profesional.

En el sector salud no contamos con LBC debido a que esta prueba es costosa solo se realiza en el sector privado, pero como se demostró en la bibliografía cuenta con una mejor especificidad que la Colposcopia Cervical convencional.

Lo ideal sería realizar la concordancia con el Gold Estándar (Biopsia) , pero este procedimiento tiene indicaciones específicas que no se cumplían en las 170 mujeres estudiadas y se decidió no realizarla para cumplir con el marco de ética profesional.

Dentro del IMSS en el área de Patología existe la unidad de citología donde las personas que realizan la evaluación de la muestra son Citotecnólogos cuentan con una formación para realizar screening para la detección de cáncer cuando ellos detectan una muestra positiva también son evaluadas por el Patólogo quien realiza la confirmación de la misma, para nuestro proyecto es una limitante en cuanto a los resultados de citología cervical ya que la detección de LGSIL fue baja con respecto a lo encontrado en la colposcopia cervical.

Otro problema fue la prevalencia de las lesiones precancerosas esto es una limitante de la predicción e inferencia del estadístico Kappa aunque este sea útil para evaluar la concordancia.

Kappa es dependiente de categorías, entre mayor sea el número más difícil será la correcta clasificación, en nuestro estudio tuvimos 3 categorías con respecto a los resultados esto promueve que el valor de kappa sea más bajo.

Una de nuestras limitantes más importantes fue que el IMSS pasaba un momento de adaptación por lo que el tiempo que pudieron otorgarnos para realizar nuestros procedimientos fue muy limitado y todas las áreas incluyendo patología y displasias se modificaron, no fue posible realizar un estudio piloto para evaluar la variabilidad inter e intraobservador incluyendo al citotecnólogo, patólogo y al ginecólogo.

## **FORTALEZAS**

El número de mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico de nuestra cohorte.

Las muestras fueron tomadas por un ginecólogo Colposcopista experto, posterior las muestras de citología cervical fueron valoradas por un citotecnólogos específico para muestras cervicales, y al final fue un patólogo quien evaluó las biopsias.

## **PERSPECTIVAS**

Nuestro estudio sirve como pauta para que surjan nuevas hipótesis en mujeres con LES, en inicio identificar por que tienen una mayor incidencia, si el uso de medicamentos esta asociada, si la actividad de la enfermedad tiene alguna relación, también el tamizaje y las indicaciones ya que esta población se comporta de manera diferente a la aparentemente sana.

Aumentar el tamaño de la muestra sería muy significativo ya que podría realizarse un estudio de sensibilidad y especificidad de ambas pruebas.

Hemos detectado a varias pacientes con LGSIL, algunas de las lesiones precancerosas remiten solas pero las que no remiten sin un adecuado tamizaje, tratamiento y seguimiento podrían desarrollar lesiones cancerosas. De tal modo que el seguimiento de estas pacientes es importante para la prevención del CACU.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* [Internet]. 2014;6736(14):1–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8)
2. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002;16(5):847–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473278>
3. Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition*. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition. 2012. 1-694 p.
4. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2015;64:125–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.004>
5. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus. Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):631–55.
6. Carter E, Barr S, Clarke A. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2016;1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27558659>
7. Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing Worldwide Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2010;36(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.005>
8. Alarcón GS. Cohortes multi??tnicas de Lupus: i?qu?? nos han ense??ado? *Reumatol Clin*. 2011;7(1):3–6.
9. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia lupus registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):357–68.
10. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan lupus epidemiology and surveillance program. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):369–78.
11. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74(9):1706–13. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-205171>
12. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* [Internet]. 2015;24(6):536–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697768>
13. Shmerling ES and R. The American College of Rheumatology criteria for the classi @ cation of systemic lupus erythematosus: Strengths , weaknesses , and opportunities for improvement. 1999;586–95. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrrheum.2016.137>
14. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(2):423–32.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7.
16. Scussel Lonzett L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich R, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma [1] (multiple letters). *Arthritis Rheum*. 2001;44(3):735–6.
17. Petri M, Orbai A, Alarco GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. 2012;64(8):2677–86.
18. Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Ruíz-Irastorza G, Pego-Reigosa JM, Sabio Sánchez JM, Serrano-Aguilar P. Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;146(9):413.e1-413.e14. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775316000476>
19. Bernal CB, Zamora LD, Navarra S V. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):146–53.
  20. Recommendations E, The FOR, Of M, Lupus S. EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ( SLE ) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics ( ESCISIT ). 2007;1–64.
  21. Medina-Rosas J, Al-Rayes H, Moustafa AT, Touma Z. Recent advances in the biologic therapy of lupus: the 10 most important areas to look for common pitfalls in clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2016;16(10):1225–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429254>
  22. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2003;82(5):299–308. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-200309000-00002>
  23. Yazdany J, Tonner C, Trupin L, Panopalis P, Gillis JZ, Hersh AO, et al. Provision of preventive health care in systemic lupus erythematosus : data from a large observational cohort study. 2010;
  24. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997217302057>
  25. World Health Organization. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ. WHO Guidel [Internet]. 2014;52 p. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104174/1/9789241506779\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104174/1/9789241506779_eng.pdf?ua=1)
  26. Kalyani R, About H, Submission I, Advertise S, Ahead A, Print O, et al. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2011;5(3):9–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2007.02652.x>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4154680&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>  
<http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1&chap=1>  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2393>
  27. Srivastava S. P16INK4A and MIB-1: An immunohistochemical expression in preneoplasia and neoplasia of the cervix. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 2010;53(3):524. Available from: <http://www.ijpmonline.org/text.asp?2010/53/3/524/68301>
  28. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* [Internet]. 1998;51(2):96–103. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=500501&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  29. Henk HJ, Insinga RP, Singhal PK, Darkow T. Incidence and Costs of Cervical Intraepithelial Neoplasia in a US Commercially Insured Population. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2010;14(1):29–36. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00128360-201001000-00005>
  30. Negrin LGC. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. :1–14.
  31. Gupta K, Malik NP, Sharma VK, Verma N, Gupta A. Prevalence of cervical dysplasia in western Uttar Pradesh. *J Cytol*. 2013;30(4):257–62.
  32. Zhang Q, Zhao M, Cao D, Wei X, Wang L, Li Y, et al. Assessment of the Effectiveness of HPV16/18 Infection Referred for Colposcopy in Cervical Cancer Screening in Northwest of China†. (July 2017).
  33. Cancer Australia. Cancer Australia Strategic Plan 2014-2019. 2014.
  34. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Chong S, Christine Q. Treatment of cervical intraepithelial lesions. 2017;138:20–5.
  35. Murillo R, Herrero R, Sierra MS, Forman D. Cervical cancer in Central and South America: Burden of disease and status of disease control. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;44:S121–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.015>
  36. Haghghi F, Ghanbarzadeh N, Ataee M, Sharifzadeh G, Mojarrad J, Najafi-Semnani F. A

- comparison of liquid-based cytology with conventional Papanicolaou smears in cervical dysplasia diagnosis. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2016;5(1):162. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995101><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5137229><http://www.advbiores.net/text.asp?2016/5/1/162/192735>
37. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012;62(3):147–72. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21139/full>
  38. Toward Optimized Practice Cervical Cancer Screening Working Group. Cervical Cancer Screening Clinical Practice Guideline. 2016;(May). Available from: <http://www.topalbertadoctors.org/download/587/cervical+cancer+guideline.pdf>
  39. Article O. Detection of abnormal cervical cytology in Papanicolaou smears. 2012;29(1):45–8.
  40. Schlichte MJ, Guidry J. Current Cervical Carcinoma Screening Guidelines. 2015;918–32.
  41. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Med Sci Monit* [Internet]. 2015;21:3860–7. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/895227>
  42. Landy R, Castanon A, Hamilton W, Lim AWW, Dudding N, Hollingworth A, et al. Evaluating cytology for the detection of invasive cervical cancer. 2016;201–9.
  43. Jung Y, Lee AR, Lee S, Lee YS, Park DC, Park EK. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. 2018;61(4):477–88.
  44. Boicea A, Pătraşcu A, Şurlin V, Iliescu D, Schenker M, Chiuţu L. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(3 SUPPL.):735–41.
  45. Baasland I, Hagen B, Vogt C, Valla M, Romundstad PR. Colposcopy and additive diagnostic value of biopsies from colposcopy-negative areas to detect cervical dysplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(11):1258–63.
  46. Nam K. Colposcopy at a turning point. 2018;61(1):1–6.
  47. Science G. Explanation and Use of the Rio 2011 Colposcopy Nomenclature of the IFCPC ( International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy ) Comments on the general colposcopic assessment of the uterine cervix : adequate / inadequate ; squamocolumnar junction ; transformation zone. 2011;2011–3.
  48. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. 2012;120(6):1465–71.
  49. Tam L-S, Chan PKS, Ho SC, Yu M-Y, Yim S-F, Cheung T-H, et al. Risk factors for squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011;63(2):269–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890985>
  50. Santana IU, Gomes N, Lyrio LDC. Systemic lupus erythematosus , human papillomavirus infection , cervical pre-malignant and malignant lesions : a systematic review. 2011;665–72.
  51. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Méndez-Martínez S, Taboada-Cole A, Etchegaray-Morales I, et al. Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus* [Internet]. 2017;96120331668670. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316686708>
  52. Nguyen ML, Flowers L. Cervical Cancer Screening in Immunocompromised Women. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2013;40(2):339–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2013.02.005>
  53. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, Taboada-Cole A, Munoz-Guarneros M, Solis-Poblano JC, et al. The impact of glucocorticoids and anti-cd20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(12):1475–80.
  54. Wang HL, Zhou YM, Zhu GZ, Yang Z, Hua BJ. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases: a retrospective hospital-based study. *Clin Rheumatol*. 2017;1–5.

55. Wadström H, Arkema E V., Sjöwall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology* [Internet]. 2016;kew459. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kew459>
56. Seoyoung C. Kim, MD, ScD1, 2, 3, Robert J. Glynn, ScD, PhD1, Edward Giovannucci, MD, ScD3, Sonia Hernandez-Diaz, MD, DrPH3, Jun Liu, MD, MPH1, Sarah Feldman, MD, MPH4, Elizabeth W. Karlson, MD2, Sebastian Schneeweiss, MD, ScD1, and Daniel H. Solomon M, MPH1. Based Cohort Study. 2004;22(4):251–6.
57. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Autoimmunity Reviews Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus : A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(7):730–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.001>
58. Nicol AF, Andrade C V., Russomano FB, Rodrigues LLS, Oliveira NS, Provance DW. HPV vaccines: A controversial issue? *Brazilian J Med Biol Res*. 2016;49(5):1–5.
59. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76(3):476–85. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
60. Herta I, Grein R, Groot N, Lacerda MI, Wulffraat N, Grein IHR, et al. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2016;14(1):12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0072-x>
61. Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C, Ramsey-Goldman R, Clarke AE, Pineau CA. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):45–9.
62. Stany M, Rose GS, Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology in immunocompromised patients. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(1):186–92.
63. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;25(5):653–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.05.008>
64. PakistanJournal.pdf. Esmaeili H1, Ghahremanzadeh K Assoc Pap smear Abnorm with autoimmune Disord 2011;1510 Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22097097> [Internet]. 2011;15:10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22097097>
65. Moscicki A, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, Maclaughlin KL, Murphy J, et al. ORIGINAL RESEARCH ARTICLES : CERVIX AND HPV Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. 2019;23(2):87–101.
66. Khan MJ, Massad LS, Kinney W, Gold MA, Jr EJM, Darragh TM, et al. Gynecologic Oncology A common clinical dilemma: Management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results ☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.023>
67. Verma S. Predictive Accuracy of Cervical Cytology and Colposcopy in Diagnosing Premalignant and Malignant Cervical Lesions: A Hospital - based Study from the Sub - Himalayan Region of Indian Subcontinent. 2019;39–43.
68. Dinkelspiel H, Kinney W. Gynecologic Oncology State of the Science: Cervical cancer screening in transition ☆, ☆☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014;133(3):389–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.040>
69. Saayman F, Gelderen CJ Van, Michelow P, Berg EJ Van Den, Adam Y. International Journal of Gynecology and Obstetrics Effect of 2 referral intervals on diagnostic discordance between cytology and histology at a colposcopy clinic. 2013;120:257–61.
70. Massad LS, Schneider M, Watts H, Darragh T, Abulafia O, Salzer E, et al. Correlating Papanicolaou Smear , Colposcopic Impression , and Biopsy : Results from the Women ’ s Interagency HIV Study. 5(4):212–8.
71. Karimi-zarchi M, Zanbagh L, Shafii A, Taghipour-zahir S, Teimoori S, Fellowship GO, et al.

- Electronic Physician ( ISSN : 2008-5842 ). 2015;(November):1542–8.
72. Manuscript A. NIH Public Access. 2015;135(October 2012):481–6.
73. Pyo J, Kang G, Yoon HK, Kim HJ. Diagnostic Test Accuracy Review of Cytology for Squamous Intraepithelial Lesion and Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix. 2019;34(2):1–11.
74. Sign-out B, Time T, Chmara BA, Ascp CT, Sugrue C, Ascp SCT, et al. The Role of Monitoring Interpretive Rates , Concordance Between Cytotechnologist and Pathologist Interpretations. 1988;1988.
75. Fachetti-machado G, Figueiredo-alves RR. Performance of Conventional Cytology and Colposcopy for the Diagnosis of Cervical Squamous and Glandular Neoplasias Desempenho da citologia convencional e da colposcopia para o diagnóstico de neoplasias cervicais escamosas e glandulares. 2018;
76. Bigras G, Wilson J, Russell L, Johnson G, Morel D, Saddik M. Interobserver concordance in the assessment of features used for the diagnosis of cervical atypical squamous cells and squamous intraepithelial lesions ( ASC-US , ASC-H , LSIL and HSIL ). 2011;1–8.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado del IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del estudio:	<b>EVALUACIÓN DE LA CITOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES CERVICALES.</b>
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla a ___ de ___ del 20__.
Número de registro:	R-2018-2016-003
Justificación y objetivo del estudio:	<p>El sistema inmunológico es una defensa natural que posee nuestro organismo, la cual está encargada de protegernos de diferentes patógenos los cuales pueden ser virus, bacterias, etc. Estos pueden causar daño irreversible o permanente en nuestro organismo, de tal modo que este sistema es el encargado de protegernos de infecciones y enfermedades, su función principal es detectar agentes que traten de dañar nuestro organismo protegiendo nuestras células y tejidos para que estos puedan funcionar de manera adecuada. Las principales barreras de este sistema son la piel, las mucosas y nuestras vías respiratorias. Existen algunas células llamadas anticuerpos que actúan ayudando a detectar todos los agentes que afectan nuestro cuerpo e intentan destruirlos, pero por algún motivo que aún no conocemos con exactitud en tu caso ese sistema que se encarga de la defensa en tu cuerpo actúa de una manera diferente y también llega a no poder identificar tus propios tejidos sanos y células que se encuentran dentro de él, de tal modo que las identifica de una manera errónea lo que puede causarte inflamación en tus múltiples órganos y sistemas a los cual lo conocemos como Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En mujeres con tus mismas condiciones es frecuente que por no tener el adecuado sistema para detectar ciertos agentes o individuos que se instalen en el cérvix o alrededor de él estos pueden evolucionar con el tiempo y causar lesiones cervicales desde el inicio de la enfermedad. Existen diversos estudios donde se pudo identificar que hasta 9 veces es más común que se presenten las lesiones cervicales en mujeres con LES en comparación con la población general que no cuentan con LES y estas pueden evolucionar rápidamente lesiones cervicales de alto grado que posterior pueden provocar cáncer a nivel cervical hasta llegar a la muerte si estas lesiones cervicales no son diagnosticadas de manera temprana y oportuna.</p> <p>Objetivo: Determinar la sensibilidad y especificidad de la citología y la colposcopia con biopsia en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico.</p>

**RODRÍGUEZ-REYES, A 2019 “Citología y colposcopia  
en mujeres con lupus eritematoso sistémico”**

Procedimientos:	Se realizará una revisión del expediente clínico e identificación de pacientes los cuales cumplan con los criterios de inclusión. Posterior se aplicará un cuestionario y se les dará cita para la citología cervical y colposcopia con toma de biopsia para hacer el diagnóstico histológico de tal modo poder realizar un análisis de los resultados.
Posibles riesgos y molestias:	Riesgo mayor que el mínimo. Posterior a la Citología Cervical y Colposcopia con biopsia es posible experimentar molestias a nivel pélvico y escaso sangrado.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	A las mujeres con diagnóstico positivo a Lesión Cervical de Bajo y Alto grado posterior a la toma de Citología Cervical o Colposcopia con biopsia se les informará de la situación, se dará seguimiento en conjunto por un especialista Ginecólogo dando prioridad a estas mujeres por los riesgos antes mencionados.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	De manera inmediata y oportuna se le informará el resultado de manera individual ya que la decisión será tomada del mismo modo, si requiere de algún manejo especial, este será otorgado por la propia institución.
Participación o retiro:	Entiendo que mi participación en este protocolo de investigación es de manera voluntaria y conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin dar explicaciones y sin que esto afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Durante el estudio y posterior a él se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como lo dispuesto en la última revisión de la declaración de Helsinki.
En caso de colección de material biológico:	<input type="checkbox"/> No autorizo que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Beneficios al término del estudio:	Obtenidos los resultados se podrán poner en marcha programas de prevención los cuales tendrán un alto impacto en la calidad de vida de estas mujeres.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Dr. Mario García Carrasco Celular: 0 44 22 23 34 98 Correo: mgc30591@yahoo.com
Colaboradores:	Dr. Mario García Carrasco Dra. Claudia Mendoza Pinto Dr. Alejandro Taboada Cole Dra. Ariadna Rodríguez Reyes
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. CDMX. CP 06720. Teléfono 01 (55) 56 2769 00 Extensión 2123, Correo electrónico: comision-etica@imss.gob.mx. También puede dirigirse con la Dra. Ariadna Rodríguez Reyes Celular: 0 44 22 24 86 47 03 correo: ariadnarore@gmail.com.	

**RODRÍGUEZ-REYES, A 2019 “Citología y colposcopia  
en mujeres con lupus eritematoso sistémico”**

Nombre y firma del sujeto de estudio  _____	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  _____
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección relación y firma  _____	Nombre, dirección, relación y firma  _____
En este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	

**ANEXO 2. Formato de captura de datos**

<b>CITA:</b>					
<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>					
<b>FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DISPLASIAS CERVICAL EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO</b>					
<b>NOMBRE DEL ESTUDIO</b>			Evaluación de la citología cervical y colposcopia en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico para la detección de lesiones cervicales.		
<b>FECHA:</b>			<b>FOLIO:</b>		
<b>Diagnóstico</b>					
<b>Nombre</b>					
<b>Número de Afiliación</b>			<b>Fecha de nacimiento</b>		
<b>Edad actual</b>			<b>Edad de diagnóstico</b>		
<b>Teléfono</b>		<b>Casa</b>		<b>Celular</b>	
<b>Ocupación</b>		Estudiante Profesionista Ama de casa Empleada Jubilada			
<b>Estado civil</b>		Soltera Unión libre Casada Divorciada Viuda			
<b>Escolaridad</b>		Analfabeta Kinder Primaria Secundaria Preparatoria Tecnico Profesional Posgrado			

**Antropométricos**

<b>Peso (kg)</b>		<b>Talla (m)</b>		<b>IMC</b>	
<b>Talla (mmHg)</b>		<b>Cintura (cm)</b>		<b>Clasificación</b>	

**Antecedentes personales patológicos**

<b>DM</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>HAS</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Nefropatía diabética</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Dislipidemia</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Tabaquismo</b>			<b>Alcoholismo</b>		
<b>Nunca</b>	<b>Previo</b>	<b>Actual</b>	<b>Nunca</b>	<b>Previo</b>	<b>Actual</b>

**Antecedentes Ginecoobstétricos**

<b>Menarca</b>		<b>FUR</b>		<b>CICLOS</b>	
<b>IVSA</b>		<b>NPS</b>		<b>MPF</b>	
<b>G</b>	<b>P</b>	<b>C</b>	<b>A</b>	<b>FUP/C</b>	
<b>FUPAP</b>		<b>FUCOLPOS</b>		<b>FUBX</b>	

**Variables concernientes a LES**

<b>Duración de la Enfermedad (años)</b>			<b>Actividad de la enfermedad (SLEDAI 2K)</b>		
<b>Puntaje SLICC</b>			<b>Anti-DNA</b>		
<b>C4</b>			<b>C3</b>		
<b>Uso de antimalárico</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Uso inmunosupresor</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>



<b>ANEXO 3. Criterios de clasificación de LES revisados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
1. Rash/erupción malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares, con tendencia a respetar pliegues nasolabiales
2. Rash/erupción discoide	Lesiones en forma de placas parcheadas eritematosas elevadas, con descamación queratósica adherente y condensación folicular; puede haber cicatrización atrófica en lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción inusual a luz solar, por historia clínica (referida por el paciente) u observada por el médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un clínico
5. Artritis	Artritis no erosiva afectando a 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame
6. Serositis	A. Pleuritis: historia convincente o dolor pleurítico o roce pleural o evidencia de derrame pleural, o B. Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o evidencia de derrame pericárdico
7. Enfermedad renal	A. Proteinuria persistente > 0.5 gr/día o > 3+ si no se cuantifica, o B. Cilindros celulares (pueden ser de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)
8. Enfermedad neurológica	A. Crisis epilépticas: en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas causales (uremia, cetoacidosis, trastorno electrolítico), o B. Psicosis: en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas causales (uremia, cetoacidosis, trastorno electrolítico)
9. Trastorno hematológico	A. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o B. Leucopenia: < 4000/mm <sup>3</sup> en <hr/> 2 ocasiones, o C. Linfopenia: < 1500/mm <sup>3</sup> en <hr/> 2 ocasiones, o D. Trombocitopenia: < 100000 mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos causales
10. Trastorno inmunológico	A. Preparación de célula LE positiva, o B. Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA nativo, o C. AntiSm (anticuerpos anti-antígeno nuclear Sm), o D. Test serológico de sífilis falsamente positivo (VDRL) durante al menos 6 meses (confirmado por test de inmovilización de Treponema o test de fluorescencia –FTA-Abs-)
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal (por inmunofluorescencia o ensayo equivalente) en cualquier momento, en ausencia de fármacos con relación conocida con lupus "inducido por fármacos"

Tomado de: *Eng M. Tan Arthritis and rheumatism 1982, Nov. Vol.25, No. 11*

**ANEXO 4. Criterios de Clasificación de LES del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012.***

<b>Criterios clínicos</b>	<b>Definición</b>
1. Lupus cutáneo agudo (incluyendo rash malar; no contar si discoide malar)	Lupus bulloso Variante de necrosis epidérmica tóxica del LES Rash maculopapular Rash fotosensible O lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o anulares policíclicas)
2. Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico (verrucoso) Paniculitis lúpica (profundus) Lupus mucoso Lupus tumidus Overlap lupus discoide/liquen plano
3. Úlceras orales	Bucal, lengua o úlceras nasales (En ausencia de otras causas) Vasculitis, infección (herpes), enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reactiva
4. Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles en ausencia de otras causas como: alopecia areata, drogas, deficiencia de hierro y alopecia androgénica
5. Sinovitis	Dos o más articulaciones Tumefacción o derrame o dolor Rigidez matutina > 30 minutos
6. Serositis	Pleuritis (derrame pleural, roce pleural) Pericarditis (dolor pericárdico, derrame pericárdico, roce pericárdico, alteraciones ECG sugestivas de pericarditis)
7. Renal	Proteinuria de 500 mg/24 h (por cociente proteínas/creatinina en orina o proteinuria 24 h) O cilindros de hematíes
8. Neurológico	Crisis Psicosis Mononeuritis múltiple (ausencia de otra causa, como vasculitis) Mielitis Neuropatía periférica o craneal (ausencia de otra causa como vasculitis, infección o diabetes) Estado confusional (ausencia de otras causas)
9. Anemia hemolítica	
10. Leucopenia	< 4000/mm <sup>3</sup> en al menos una ocasión
Linfopenia	< 1000/mm <sup>3</sup> en al menos una ocasión
11. Trombocitopenia	< 100000/mm <sup>3</sup> en al menos una ocasión
<b>Criterios inmunológicos</b>	<b>Definición</b>
1. ANA	Por encima del rango del laboratorio
2. Anti-dsDNA	Por encima del rango del laboratorio (excepto ELISA: dos veces por encima del rango del laboratorio)
3. Anti-Sm	
4. Anticuerpos anti-fosfolípido (cualquiera de los siguientes)	Anticoagulante lúpico RPR falsamente positivo Anticardiolipina a título medio o alto (IgA, IgG o IgM) Anti-2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
5. Complemento bajo	C3 C4 CH50
6. Test coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Tomado de: Michelle Petri, Arthritis Rheum, 2012 August; 64(8) 2677 - 2686

**ANEXO 5. Índice de actividad SLEDAI – 2K**

PESO	VARIABLE	DEFINICIÓN
8	Convulsiones	De inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
8	Psicosis	Psicosis Capacidad alterada para desarrollar actividades cotidianas debido a disturbio severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o conducta catatónica. Excluir uremia y causas secundarias a drogas.
8	Síndrome Orgánico Cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria y otra función intelectual de inicio rápido y características clínicas fluctuantes, incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente, más por lo menos dos de los siguientes: alteración e percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
8	Trastorno visual	Cambios retinianos por LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragia coroidea o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o causas secundarias a drogas.
8	Trastorno de nervios craneanos	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneanos. Incluye vértigo debido a Lupus.
8	Cefalea lúpica	Cefalea severa, persistente; puede ser tipo migraña, pero NO DEBE responder a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De inicio reciente: Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infarto periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
4	Artritis	> o Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación (sensibilidad, tumefacción o derrame).
4	Miositis	Debilidad y dolor muscular proximal con CPK/aldolasa elevado cambios de EMG o biopsia que indican Miositis
4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares O eritrocitos.
4	Hematuria	Más de 5 gr por campo. Excluir cálculos u otros.
4	Proteinuria	Mayor de 0,5 g/24h. de inicio reciente o incremento > de 0,5g/24 hrs
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo. Excluir infecciones.
2	Rash	De inicio reciente o recurrencia de rash de tipo inflamatorio
2	Alopecia	De inicio reciente o recurrencia de pérdida de cabello anormal parche o difuso.
2	Úlceras mucosas	De inicio reciente o recurrencia de úlcera nasal u oral.
2	Pleuresía	Dolor pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico y por lo menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por EKG o ecocardiograma.
2	Hipocomplementemia	Disminución en CH50, C3, C4 por debajo de límite inferior normal de laboratorio.
2	Actividad del ADN	Actividad > del 25% por prueba de Farr o por encima del rango normal de laboratorio
1	Fiebre	>38° C Excluir causa infecciosa
1	Trombocitopenia	<100,000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a drogas
1	Leucopenia	<3000/mm <sup>3</sup> . Excluir causas secundarias a droga

Tomado de: Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. *J Rheumatol* 1992; 19:1551-8.

**ANEXO 6.** Definición conceptual y operacional de las variables de estudio

Variable de estudio	Definición Conceptual	Definición Operacional
<b>Citología cervical*</b>	Prueba de laboratorio que consiste en tomar una muestra de células del endocervix, procesarlas, observarlas mediante microscopio de luz para detectar alteraciones en la morfología celular	Grados de lesión cervical encontrados a través del método de Papanicolaou
<b>Colposcopia cervical**</b>	Procedimiento exploratorio	Características encontradas al observar la zona de transformación con el Colposcopia

\* Criterios de Clasificación de Bethesda actualizada 2014

\*\* Criterios en base a la Nomenclatura de IFCPC aceptada en el congreso mundial de Río julio 2011

**ANEXO 7. Criterios de clasificación de Bethesda actualizada 2014**

<p>TIPO DE MUESTRA Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.</p>
<p>ADECUACIÓN DE LA MUESTRA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfactoria para evaluación:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación.</li> <li>• Indicador de calidad: parcialmente obscurecido por sangre, inflamación, etc.</li> </ul> </li> <li>• Insatisfactoria para evaluación:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestra rechazada no procesada por....(especificar la razón).</li> <li>• Muestra procesada y examinada pero inadecuada por....(especificar la razón).</li> </ul> </li> </ul>
<p>CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo para lesión intraepitelial o malignidad.</li> <li>• Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares).</li> <li>• Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.</li> </ul>
<p>INTERPRETACIÓN/RESULTADO</p> <p>Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No existe evidencia celular de neoplasia.</li> </ul> <p>Hallazgos no neoplásicos (opcional):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo</li> <li>• Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino.</li> <li>• Células glandulares en mujeres con histerectomía.</li> </ul> <p>Organismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trichomonas vaginalis</i></li> <li>• Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Candida</i>.</li> <li>• Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.</li> <li>• Bacterias de características morfológicamente compatibles con <i>Actinomyces</i>.</li> <li>• Cambios celulares compatibles con herpes simple.</li> <li>• Cambios celulares compatibles con citomegalovirus.</li> </ul> <p>Anormalidad en células epiteliales</p> <p>Células escamosas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células escamosas atípicas             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).</li> <li>• Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).</li> <li>• Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.</li> <li>• Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma de células escamosas.</li> </ul>

<p>Células glandulares:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Células glandulares atípicas<ul style="list-style-type: none"><li>• Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).</li></ul></li><li>• Células glandulares con atipias a favor neoplasia.</li><li>• Adenocarcinoma endocervical in situ.</li><li>• Adenocarcinoma<ul style="list-style-type: none"><li>• Endocervical, endometrial, extrauterino.</li><li>• Sin especificar.</li></ul></li><li>• Otras neoplasias malignas (especificar)</li></ul> <p>Otro</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).</li></ul>
<p><b>PRUEBAS AUXILIARES</b></p> <p>Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.</p>
<p><b>EVALUACIÓN AUTOMATIZADA</b></p> <p>Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.</p>
<p><b>NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL):</b></p> <p>Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).</p>

Nayar R, Wilbur D, C: The Pap Test and Bethesda 2014. Acta Cytologica 2015;59:121-132. doi: 10.1159/000381842

## ANEXO 8. Criterios en base a la Nomenclatura de IFCCP aceptada en el congreso mundial de Río julio 2011

### Terminología colposcópica del cuello uterino de IFCCP 2011 1

<b>Evaluación General</b>		<p>- Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz)</p> <p>- Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible.</p> <p>Tipos de zona de transformación 1,2,3</p>	
<b>Hallazgos colposcópicos normales</b>		<p>Epitelio escamoso original:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maduro</li> <li>• Atrófico</li> </ul> <p>Epitelio columnar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ectopía</li> </ul> <p>Epitelio escamoso metaplásico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistes de Naboth</li> <li>• Aberturas glandulares y/o criptas glandulares</li> </ul> <p>Deciduosis en el embarazo</p>	
Hallazgos colposcópicos anormales	Principios generales	<p>Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj.</p> <p>Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.</p>	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso. Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado.
	No específicos	<p>Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo</p>	
Sospecha de invasión		<p>Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.</p>	
Hallazgos varios		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalía congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCCP colposcopic nomenclature.

## **ANEXO 9. Aspectos éticos**

El presente estudio se llevó a cabo bajo la supervisión y dirección de investigadores expertos y bajo diversos lineamientos:


Reglamento de la Ley General de Salud (Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM- 012-SSA3- 2007). El cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. En el cual nos exhorta a que la investigación científica y tecnológica destinada a la salud es un factor determinante para mejorar las acciones de proteger, promover y restaurar la salud del individuo y la sociedad en general, por lo cual se debe garantizar el cuidado del aspecto ético, bienestar e integridad física de las personas, así como su respeto y dignidad regla que todo científico debe conocer y llevar a cabo. El objetivo principal es establecer criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico que correspondan como base a la Ley general de Salud y su Reglamento en Materia de investigación en Salud ya que estaremos regidos para obtener una autorización, ejecución y seguimiento de los protocolos o proyectos de investigación. Considerando de tal modo el Artículo 13. donde se debe prevalecer el criterio de dignidad y la protección de sus derechos, así como su bienestar, Artículo 14. toda investigación que se realice en humanos debe desarrollarse bajo diversas bases: debe ser realizada por profesional lo que nos indica el Artículo 114 el cual debe contar con el dictamen favorable para las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad. De acuerdo al Artículo 17. este proyecto de investigación tiene un riesgo mayor que el mínimo puesto que realizaremos exámenes físicos para realizar un diagnóstico rutinario.

En otra instancia la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial del escrito los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos donde nos indica que el deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de este deber. El propósito de la investigación médica en humanos es comprender y conocer las causas, evolución y efectos de las enfermedades para poder ofrecer una mejora en cuanto a las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Y Como objetivo principal es generar nuevos conocimientos, este nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

Sin olvidar el código de Nüremberg el cual nos indica los requisitos de la no maleficencia: tomaremos como investigadores todas las precauciones necesarias para no causar daño intencionalmente a personas o instituciones que estén relacionados con la presente investigación. La beneficencia donde los resultados de esta investigación van a mejorar el conocimiento para la toma de decisiones en los programas de prevención y detección. La justicia se recabará la información y se analizará en cuanto se obtengan los resultados obtenidos de esta investigación estos cumplirán con el principio de justicia y sentido de equidad.

Durante el estudio las pacientes que fueron detectadas con un diagnóstico positivo a lesión cervical de bajo o alto grado se les dio seguimiento, se les proporciono una cita electrónica en la clínica de displasias y fueron referidas al servicio su valoración y tratamiento de manera individual a cada una de ellas.

ANEXO 10. Constancia de registro BUAP

  
**BUAP**

Oficio Nò SIEP / C.I. / 050/2018  
Asunto: Constancia de Registro

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO  
D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO  
M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS  
M.C. ALEJANDRO TABOADA COLE  
ARIADNA RODRÍGUEZ REYES  
**PRESENTE S:**

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **CONSTAR** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

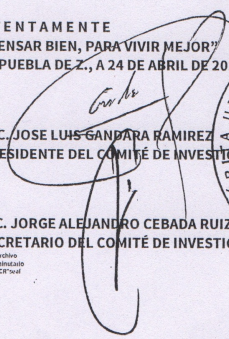
- > ARIADNA RODRÍGUEZ REYES
- > D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO
- > D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO
- > M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS
- > M.C. ALEJANDRO TABOADA COLE


Titulado:  
"EVALUACIÓN DE LA CITOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRECANCEROSAS EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 24 de abril de 2018.  
Número de Libro: 2  
Número de Hoja: 60  
Número de Registro: 565  
Vigencia: Inicio 19 de abril 2018      Termino 30 de agosto de 2019

ATENTAMENTE  
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"  
H. PUEBLA DE 2., A 24 DE ABRIL DE 2018.

  
M.C. JOSE LUIS GANDARA RAMIREZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

  
D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ  
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. a:ohm  
c.c.p. m:mszib  
cc: c:cp:msz

Facultad de Medicina | 13 Sur 2702, Col. Volcanes,  
Puebla, Pue. C.P. 72410  
01 (222) 229 55 00  
Ext. 6047 y 6048

## ANEXO 11. Constancia de registro IMSS

14/2/2018

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 2106 con número de registro 16 CI 21 114 025 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 003 2017082.  
H GRAL ZONA NUM 5

FECHA Miércoles, 14 de febrero de 2018.

DR. MARIO GARCÍA CARRASCO  
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"EVALUACIÓN DE LA CITOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRECANCEROSAS EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es A U T O R I Z A D O, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-2106-003

ATENTAMENTE

  
DR. JULIO ROBERTO REYES LEYVA  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2106

IMSS  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**ANEXO 12. Cronograma de actividades**

<b>Cronograma de Actividades</b>													
	<b>2017</b>			<b>2018</b>						<b>2019</b>			
	Ago	Oct	Dic	Ene	Mar	May	Jul	Sep	Nov	Ene	Mar	Mayo	Jul
	Sep	Nov		Feb	Abr	Jun	Ago	Oct	Dic	Feb	Abr	Junio	
<b>Revisión Bibliográfica</b>	X												
<b>Elaboración del protocolo</b>		X	X										
<b>Autorización del protocolo</b>				X									
<b>Recolección de datos</b>					X	X	X	X					
<b>Captura de datos</b>									X	X			
<b>Análisis de datos</b>											X	X	
<b>Redacción de tesis</b>													x