

UNIVERSIDAD NACIONAL  
SISTEMA DE ESTUDIO DE POSGRADO  
POSGRADO REGIONAL EN CIENCIAS VETERINARIAS Y TROPICALES

MARÍA DEL ROCÍO SEVILLA HERNÁNDEZ

SUSTENTANTE

CAMPUS BENJAMIN NÚÑEZ UNIVERSIDAD NACIONAL, 2020

EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS  
DE CITOLOGÍA VAGINAL Y COLPOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN MUJERES DE 25 A 60 AÑOS DE  
EDAD, EN PUERTO VIEJO DE SARAPIQUÍ, HEREDIA COSTA RICA, DE  
ENERO DEL 2014 A DICIEMBRE DEL 2016.

Tutor: MSc. José Díaz Mazariegos

## MIEMBROS DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

---

Dra. Caterina Guzmán Verri PhD  
Representante del Consejo Central de Posgrado

---

M Sc Sandra Estrada König  
Coordinadora del posgrado o su representante

---

M Sc José Díaz Mazariegos  
Tutor de tesis

---

M Sc Amed La Roche Loaiza  
Miembro del Comité Asesor

---

M Sc Paula Cordero Gutiérrez  
Miembro del Comité Asesor

---

María del Rocío Sevilla Hernández  
Sustentante

## AGRADECIMIENTO

Agradezco de todo corazón por todo el apoyo y la confianza depositados en mi persona por parte del grupo asesor de esta tesis constituido por los distinguidos profesionales: el Dr. José Díaz Mazariegos, el Dr. Amed La Roche y la Dra. Paola Cordero, los cuales siempre me motivaron y alentaron incondicionalmente a seguir adelante para alcanzar la meta. Ha sido un privilegio contar con su guía y apoyo. Bendiciones.

## DEDICATORIA

A mi Creador, a mi amadísimo esposo Joaquín y a mi adorado hijo Andrés, que son mis más grandes bastiones para haber superado la barrera del dolor físico y culminar con éxito esta nueva etapa de mi vida académica y profesional.

María del Rocío Sevilla Hernández

*"Tu sueño no se desvanecerá si no lo dejas marchar "*

## CONTENIDO

RESUMEN .....	10
INTRODUCCIÓN.....	14
MARCO TEÓRICO. ....	17
Antecedentes .....	17
Antecedentes Mundiales .....	19
Antecedentes Nacionales. ....	21
Descripción del Tamizaje citológico.....	23
Factores de riesgo para neoplasia cervical intraepitelial. ....	25
Edad .....	25
Múltiples compañeros sexuales. ....	25
Factores infecciosos.....	26
CAMBIOS CITOLÓGICOS DEL CÉRVIX. ....	26
Clasificación de las lesiones neoplasia cervical intraepitelial.....	27
Progresión neoplasia cervical intraepitelial.....	29
El Virus Papiloma Humano.....	30
Distribución mundial.....	30
Magnitud del problema. ....	30
Lesiones producidas según tipo de VPH. ....	31
Factores de riesgo para la infección y progresión de lesiones cervicales por VPH. ....	31
Diagnóstico neoplasia cervical intraepitelial. ....	32
Colposcopia.....	33
Biopsia de cuello uterino.....	34
Biopsia colposcópica .....	34
Curetaje endocervical (raspado endocervical). ....	34
Biopsia de cono.....	34
Definición y formulación del problema. ....	37
JUSTIFICACIÓN. ....	38
Objetivos de la investigación .....	40
OBJETIVO GENERAL .....	40
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	40
HIPÓTESIS.....	41

MATERIALES Y MÉTODOS.....	42
Tipo de estudio.....	42
POBLACIÓN.....	42
UNIVERSO.....	42
POBLACIÓN BLANCO.....	42
MUESTRA.....	42
Tamaño de muestra.....	42
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	43
Criterios de inclusión.....	43
Criterios de exclusión.....	43
VARIABLES.....	44
Variable dependiente.....	44
Variables independientes.....	44
DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS A UTILIZAR.....	45
DATOS.....	47
Captura.....	47
Herramientas a utilizar en la captura de datos.....	47
ALMACENAJE.....	48
Descripción general de la base de datos.....	48
Criterios de eliminación de registros.....	48
ANÁLISIS.....	48
Aspectos éticos.....	49
RESULTADOS.....	50
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES.....	58
RECOMENDACIONES.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....	60
ANEXOS.....	64

## Índice de Tablas

Tabla 1: distribución de la muestra según principales variables sociodemográficas	50
Tabla 2: distribución de la muestra según edad	51
Tabla 3: distribución de la muestra según resultado de procedimiento	51
Tabla 4: distribución de la muestra según resultado de CVC, colposcopia y biopsia	52
Tabla 5: distribución de la muestra según resultado de colposcopia	52
Tabla 6: distribución de la muestra según tipo de microorganismo encontrado en la citología.	53
Tabla 7: verdaderos positivos y verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos distribuidos por prueba diagnóstica.	53
Tabla 8: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo distribuidos según prueba diagnóstica	53
Tabla 9: distribución de la muestra según presencia de factores asociados.	54
Tabla 10: distribución de la muestra según presencia de factores asociados.	55

## Lista de Acrónimos

<b>ASCUS</b>	Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto
<b>CaCu</b>	Cáncer Cervicouterino
<b>CCSS</b>	Caja Costarricense del Seguro Social
<b>CECUNA</b>	Comité Ético Científico de la Universidad Nacional
<b>CIS</b>	Carcinoma In Situ
<b>CVC</b>	Citología Vaginal Convencional
<b>INEC</b>	Instituto Nacional de Estadística y Censo
<b>KP</b>	Valor de Kappa
<b>LIEAG</b>	Lesión Intraepitelial de Alto Grado
<b>LIEBG</b>	Lesión Intraepitelial de Bajo Grado
<b>NIC</b>	Neoplasia intraepitelial cervical
<b>NIE-I</b>	Neoplasia intracervical grado I
<b>NIE-II</b>	Neoplasia intracervical grado II
<b>NIE-III</b>	Neoplasia intracervical grado III
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds ratio o Razón de momios
<b>RNT</b>	Registro Nacional de Tumores
<b>VPH</b>	Virus Papiloma Humano
<b>PCR</b>	Reacción Cadena Polimerasa
<b>Sp</b>	Especificidad
<b>Se</b>	Sensibilidad
<b>ACO</b>	Anticonceptivos Orales

## RESUMEN

**Introducción:** Se realizó un estudio analítico transversal en Puerto Viejo de Sarapiquí, provincia de Heredia, del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016, con el objetivo de establecer la sensibilidad y la especificidad de la prueba de Citología Vaginal Convencional (CVC) y la Colposcopia.

**Materiales y métodos:** La muestra estuvo constituida por 190 pruebas alteradas registradas previamente de pacientes mayores de 25 años que presentaron alteración en las pruebas de CVC. No se tuvo contacto con las pacientes, se trabajó con datos registrados previamente en una base de datos del centro médico privado, se solicitó el consentimiento informado a las participantes para utilizar la información y el protocolo fue aprobado por el CEC UNA. Se calculó la sensibilidad y especificidad de la CVC y la colposcopia tomando como prueba Gold estándar o prueba de oro a la biopsia cervicouterina. Además, se calculó la fuerza de asociación entre la enfermedad y el factor de riesgo, la razón de probabilidades y el Chi cuadrado, con una confiabilidad del 95% y una probabilidad menor de 0.05.

**Resultados:** El 79% de las mujeres reportaron ser de nacionalidad costarricense, el estado civil que predominó fue el soltero en un 81%, y el nivel de estudios de las participantes fue 32% primaria incompleta y un 26% estudios de secundaria incompleta, la edad mínima fue de 25 años mientras que la edad máxima de 56 años, con una media en 33 años  $\pm 7$ . El grupo de edad comprendido entre los 36 años a 45 años fue predominante con un 23,2% de la muestra. Un 48% de las mujeres reportaban tener más de tres hijos. La CVC detectó un 78% de las pruebas alteradas mientras que la colposcopia mostró el 85% de las muestras alteradas. La sensibilidad de la colposcopia fue de un 89%, y su especificidad de 65%. La sensibilidad de la citología fue de 84%, con una especificidad de 61%. La especificidad de la citología y la colposcopia fue de 95% con una especificidad de 71%. Al calcular el valor de kappa encontramos que la CVC reporta un valor de Kp de 0,67 mientras que la colposcopia 0,72.

Conclusión: Al distribuir la muestra según su grado de sensibilidad y especificidad se encontró que ambas pruebas son muy sensibles. Sin embargo, al utilizar colposcopia más biopsia la especificidad aumenta al igual que el valor predictivo positivo. Los antecedentes patológicos familiares de cáncer, el hábito del fumado, la menarquía precoz y el inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años se constituyeron en factores de riesgo al obtenerse valores de OR significativos. La menarquia antes de los 12 años y las mujeres con más de tres parejas sexuales presentaron aumento del riesgo, pero sin significancia estadística.

## SUMMARY

Introduction: A cross-sectional analytical study was conducted in Puerto Viejo de Sarapiquí, province of Heredia, between January 1, 2014 and December 31, 2016, in order to establish the sensitivity and specificity of the Conventional Vaginal Cytology test (CVC) and Colposcopy.

Materials and methods: The sample consisted of records 190 previously obtained records of patients older than 25 years that presented alteration in the CVC tests. We worked with previously registered data in a database of the medical center private, informed consent was requested to the participants to use the information and the protocol was approved by the CEC UNA. The sensitivity and specificity of the CVC and colposcopy were calculated using as standard gold the cervical biopsy. The strength of association between the disease and the risk factor, the odds ratio and the Chi-square were calculated with a reliability of 95% and a probability less than 0.05.

Results: 79% of the women reported being of Costa Rican nationality, the marital status that predominated was 81% single, and the level of studies of the participants was 32% incomplete primary and 26% incomplete secondary education. The minimum age was 25 years while the maximum age was 56 years, with an average of 33 years  $\pm$  7. The age group between 36 years to 45 years was predominant with 23.2% of the sample. 48% of women reported having more than three children. The CVC detected 78% of the altered tests while the colposcopy showed 85% of the altered samples. The sensitivity of the colposcopy was of 89%, and its specificity of 65 %, the cytology at the sensitivity was 84% with a specificity of 61% and the specificity of the cytology and colposcopy tests was 95% with a specificity of 71%. When calculating the value of kappa, we found that the vaginal cytology reported a Kp value of 0.67 while the colposcopy 0.72.

Conclusion: When distributing the sample according to its degree of sensitivity and specificity, it was found that both tests are very sensitive, however, when using colposcopy plus biopsy, the specificity increases as well as the positive predictive value. The family pathological history of cancer, smoking habit, early menarche and the beginning of sexual intercourse before the age of 17 became risk factors when obtaining significant OR values. Menarche before the age of 12 and women with more than three sexual partners presented increased risk, but without statistical significance.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) constituye uno de los principales tumores que afectan al sexo femenino, tanto a las mujeres de países en desarrollo como de los desarrollados, aunque en menor grado. Este es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, con 493.000 nuevos casos y 274.000 muertes cada año, de los cuales, el 83% ocurre en países en vías de desarrollo (Muñoz N. Castellsague X, 2006). Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad en América Latina son de 28,6 y 12,9 /100.000 mujeres respectivamente en el año 2002, convirtiéndose en una de las causas más frecuentes de muerte en las mujeres de todo el mundo, sin embargo, se trata de un proceso que puede prevenirse (Parkin DM et al, 2005).

La incidencia de CaCu aumenta considerablemente con la edad, con un índice máximo entre los 45 y los 60 años; y un 25% en mujeres de 65 años en el momento del diagnóstico (AECC, 2018).

Actualmente, se cuenta con diferentes métodos de diagnóstico de CaCu, tales como citología cervical convencional o en base líquida, la colposcopia, la prueba de ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH), la captura de híbridos y el examen histopatológico. Pero la aplicación de los algunos de ellos depende de la capacidad diagnóstica de la prueba, la variabilidad en costo, así como la necesidad de determinada infraestructura, equipamiento y entrenamiento del recurso humano (Cortiñas, Paula et al., 2008).

La historia natural de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino ha mostrado que estas cuentan con el potencial de convertirse en una lesión invasiva si no son tratadas. Ante esta situación, debe realizarse el examen de Citología Vaginal Convencional (CVC) y si llegase ésta a presentar alguna anomalía, de una vez se realiza la prueba de colposcopia.

Cuando las condiciones son óptimas en la toma de muestra, la CVC posee una alta sensibilidad y una alta especificidad: de un 84,4% y 72% respectivamente. La sensibilidad es la cualidad más importante, ya que este valor es inversamente proporcional al porcentaje de falsos negativos y depende de varios factores, entre los que se encuentran las condiciones previas en la que se presenta la paciente, la ubicación anatómica de donde se extrae la muestra, la técnica instrumental de la extracción de la muestra, así como la extensión, la fijación y la tinción del extendido (Morales, Gabriela, 2009).

La CVC cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, con una tasa de resultados falsos negativos, señalados en la literatura mundial que varía de 5 a 50%, pero al repetir el estudio, esta tasa disminuye de 1 a 2% (Ociel Rodríguez et al, 2009).

La colposcopia permite observar si existe la presencia de una zona sospechosa de lesión, así como delimitar la extensión y la posible severidad de la lesión para orientar la obtención de una biopsia. El análisis histopatológico de la muestra establece el diagnóstico final. La utilización de la colposcopia ha reportado valores de sensibilidad entre el 83% y 98% y una especificidad que varía entre 48% y 66% (Vlastos et al., 2010; Zamudio-Andrade et al., 2001). Por ello, la prueba colposcópica puede reducir la cantidad de falsos negativos de la CVC. (Pete et al., 1998).

Es necesario mencionar que la colposcopia es una prueba cualitativa en la cual influye la experiencia del colposcopista. Por ejemplo, para la identificación de una región aceto-blanca es difícil determinar el grado máximo de cambio de tonalidad debido a la velocidad de la reacción. Además, no existen criterios cuantitativos que asocien el cambio de tonalidad con el grado de la lesión (Anderson et al., 1996).

En Costa Rica, no se encontró evidencia de que ambas metodologías de tamizaje hayan sido evaluadas, por lo que se traza como objetivo de este estudio establecer la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas en la detección de neoplasia de cuello uterino contrastado con la biopsia.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Antecedentes**

El CaCu es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, con 493 000 nuevos casos y 274 000 muertes cada año y el 83% de los casos se presenta en países en vías de desarrollo (Muñoz N. Castellsague X, 2006). A nivel mundial, el CaCU es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer. Se calcula que en 2012 hubo 530 000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer. De las aproximadamente 270 000 defunciones por CaCU que se registran cada año, más del 85% se producen en los países en vías de desarrollo. La tasa de mortalidad mundial por CaCU es de un 52% (OMS O. M., 2015).

La razón más importante que explica la alta incidencia es la falta de programas eficaces enfocados a detectar las condiciones precancerosas y tratarlas antes de que evolucionen a un cáncer invasor. En comparación con los países desarrollados, son muy pocas las mujeres en las comunidades en desarrollo que tienen acceso a exámenes para detectar lesiones cervicales precancerosas. El cáncer invasivo del cuello uterino se presenta en todas las edades, no es común que acontezca antes de los 25 años, su riesgo aumenta progresivamente hasta los 60 años de edad; 95% de los cánceres invasivos ocurren en multíparas (Kumar y Castillo Núñez, 2015).

La prueba de CVC o Papanicolaou, permite detectar el cáncer del útero desde sus etapas iniciales. Gracias a esta prueba, este tipo de enfermedad es casi siempre curable. El tejido que forma el cérvix está sometido, en cuanto a su fisiología, a una serie de modificaciones según se desarrolla la mujer, que culmina con el inicio de las relaciones sexuales. En la enorme mayoría de las mujeres estos cambios se producen dentro de la normalidad, pero en ocasiones, bajo la influencia de factores de riesgo, pueden desembocar en lesiones malignas (Kumar, 2015). El camino que lleva a esta situación es progresivo. En un primer momento, se forman células anormales sin carácter maligno, aunque premonitorio de un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en un futuro. Además, estas alteraciones no muestran

síntomas en la mayoría de los casos, ello hace aún más difícil su diagnóstico. El motivo del empleo de la citología es detectar esas lesiones pre-malignas, para ofrecer el tratamiento y la solución lo antes posible (Martin Cabrejas, 2010).

La incidencia de cáncer invasivo aumenta considerablemente con la edad, con un rango de edad máximo entre los 45 y los 60 años; y un 25% en mujeres de 65 años en el momento del diagnóstico. En las lesiones pre cancerosas, la edad de mayor incidencia se observa de 10 a 20 años antes, y con una media de edad a los 38 años en el carcinoma in situ y una media de 34 años en la displasia severa. Entre el 40 y el 50% de las muertes por carcinoma de cuello de útero ocurren en mujeres mayores de 65 años (Torres Vidal, 2011).

El rendimiento de la CCUC para el tamizaje de cáncer de cuello uterino ha sido evaluado en otros lugares del mundo. Estas valoraciones han sido ampliamente discutidas, debido a que presentan una gran variación en los resultados con sensibilidad de 9,8 a 99% y especificidad de 24 a 99% (Uzcátegui, 2012).

En Costa Rica, no se encontró que esta metodología de tamizaje haya sido evaluada, por lo que se traza como objetivo de este estudio establecer la validez de la CCUC y la Colposcopia en la detección de neoplasia de cuello uterino contrastado con prueba de referencia histopatológica en forma simultánea.

Algunos estudios llevados a cabo en Nicaragua en el año 1993 en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales investigaron la concordancia entre el diagnóstico citológico e histológico tomando una muestra de 561 pacientes con diagnóstico histológico de lesión intraepitelial y cánceres con los resultados de biopsia encontrando una concordancia en el 40%, las displasias leves y el carcinoma fueron los que más concordaron, en un 13 y 12 % respectivamente (Pichardo Reyes, 2009).

En 1997, en el Hospital Dr. Carlos Luis Valverde San Ramón, Costa Rica, se revisaron las citologías realizadas, comparando los resultados citológicos y las biopsias de cuello uterino. De 1378 citologías, 56 reportaron lesión precursora de cáncer cervicouterino y 2 carcinomas invasores. En 622 pacientes se realizaron biopsias dirigidas por colposcopia y hubo una concordancia de 91% (Segura, Édgar y Yamileth Segura, 1999).

En otro estudio realizado en el hospital Roberto Calderón de Nicaragua por la doctora Alejandrina Vindel Hernández, en el año 2012, la correlación entre el estudio histológico y el colposcópico fue del 68%. (Vindel Hernández, 2013).

#### Antecedentes mundiales

Se estima que el CCU causa alrededor de 493 000 muertes al año en el mundo. En los últimos años, se ha ido notando la marcada declinación en la mortalidad lograda hasta mediados de la década del 80, principalmente en los países desarrollados gracias al aumento de disponibilidad de programas de tamizaje con frotis de Papanicolaou. La incidencia, a su vez, muestra una tendencia al aumento: en los años recientes entre mujeres menores de 50 años en Estados Unidos y Europa, que podría ser real o estar reflejando un aumento de detección por el uso de nuevas técnicas diagnósticas, tales como test de VPH y cervicografía. También la incidencia podría estar afectada por un aumento en la frecuencia de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos. La sobrevida está fuertemente influenciada por el factor socioeconómico, lo que reflejaría la posibilidad de acceso a programas organizados de detección precoz y tratamiento. Especialmente en las regiones en desarrollo, el control de este cáncer y de sus lesiones precursoras debería contar con un importante impacto en la salud pública (Serman Felipe, 2002).

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras, neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma *in situ* -CIS-, de acuerdo con la proporción del grosor del epitelio cervical

comprometido. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia global de las lesiones pre-invasoras es de 10 a 15%, siendo las edades de máxima prevalencia -entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 25 a 49 años para NIE III, con una tasa de progresión de la neoplasia entre el 6% y el 34%, explicándose la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en diferentes poblaciones, diversos medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria (OMS O. M., 2015).

La NIE I regresa en cerca del 70% de los casos, en cambio la NIE III muestra una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32%. La NIE II muestra tasas de progresión a Carcinoma in situ (CIS) o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5 (Serman, 2012). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIE I como NIE de bajo grado y a las NIE II y III como de alto grado de desarrollar cáncer cervicouterino.

Una encuesta realizada en los Estados Unidos en el 2003 en el Plan de Salud Kaiser reporta que la tasa promedio de reporte de Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (LIEBG) era de 2,6% y 0,6% para Lesión Escamosa Intraepitelial de alto grado (LIEAG). La edad cuenta con un alto impacto tanto en la tasa de detección como en el grado de lesiones. En el Plan de Salud Kaiser la tasa más elevada de LIEBG se encontró en adolescentes de entre 15 y 19 años casi el 4% de las citologías. Se observó también que la tasa de LIEBG cae con la edad y representó solo el 1% en mujeres de 25 a 40 años (Sellors, John y R. Sankaranarayan, 2003 y M, Kumar, 2015).

La tasa de LIEAG se incrementa entre los 25 y 40 años y luego de esta edad la tasa disminuye. En contraste, la tasa de cáncer cervical invasivo confirmado histológicamente, reportada en el registro de cáncer de Estados Unidos, se incrementa hasta los 40 años de edad y muestra solo cambios mínimos hasta los 65 años de edad (K.J. Torres-Poveda et al, 2011).

En Islandia, por ejemplo, la tasa de detección de LIEAG en mujeres de 20 a 24 años se incrementó casi cuatro veces entre 1979 y 1983 y entre 1994 y 1998 y luego se estabilizó (Kumar, 2015).

#### Antecedentes nacionales

El cáncer ha sido una de las preocupaciones de las autoridades de salud de Costa Rica desde el principio del siglo pasado. En 1940 se promulgó una de las primeras leyes al respecto, sobre la creación de un Instituto de Cáncer, el cual no se concretó ya que dicha ley se derogó y dio paso en 1949 a la creación del Departamento de Lucha contra el Cáncer en el Ministerio de Salud de ese entonces (Mohs, 1983).

Estas acciones se dieron en un contexto de cambios sociales muy importantes para el país: las reformas sociales, tales como la creación de la Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S), financiada de manera tripartita por la persona asegurada, el patrono y el Estado, la aprobación del Código de Trabajo, así como la puesta en marcha de los programas de Saneamiento Ambiental, de los programas de nutrición y de vacunación entre otros. Estas políticas permitieron mejorar las condiciones de vida de la población por su efecto redistributivo.

En Costa Rica, el cáncer cervicouterino sigue siendo una de las neoplasias más frecuentes en la población femenina: posee el tercer lugar en incidencia y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer, esto a pesar de la reducción importante que se ha experimentado en ambos rubros. La incidencia se redujo en 1,85 veces en el periodo del 2000 al 2011 y la mortalidad en 1,58 veces en el periodo 2000 al 2013 (Caro-Porras, 2017).

Un estudio de sobrevida en el cáncer de cérvix confirma el impacto de tal reducción. El estudio incluyó una cohorte de pacientes diagnosticadas durante 1999, se observó que la probabilidad acumulada de sobrevida a los cinco años para toda la población fue del 88,3%. Las mujeres a las cuales se les detectó *carcinoma*

*in situ* al momento del diagnóstico, presentaron una probabilidad acumulada de sobrevida de 98,8%, mientras que a quienes se les detectó un carcinoma invasor, fue del 68,3%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Los autores concluyeron que los resultados obtenidos muestran valores superiores a los determinados en otros países con un nivel de desarrollo inferior a Costa Rica y similares a los encontrados en naciones desarrolladas. Con tales resultados, se podría suponer que las estrategias y acciones implementadas para lograr las reducciones en la incidencia y la mortalidad mostradas, fueron efectivas y sostenibles en el tiempo.

Aun cuando se evidencian los progresos en relación con los programas la prevención y tratamiento del cáncer de cérvix, la incidencia de cáncer invasor del cuello uterino muestra una disminución muy lenta, lo que implica que todavía se están realizando detecciones tardías, según las últimas estadísticas de la Caja Costarricense de Seguro Social.

En 1998 se lanza el “Programa Nacional de Prevención y Atención Integral del CCU y de Mama” en el Seguro Social. Se funda así el Centro Nacional de Citologías, se creó una normativa nacional para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras y del cáncer de cérvix a las mujeres entre 20 y 64 años llamado “El Manual de Normas y Procedimientos de Atención Integral a la Mujer para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello Útero”, I y II Nivel de Atención y Normas de Laboratorio de Citología”, vigente desde el 2007 a la actualidad y la dotación de equipos para cumplir con lo propuesto. Estos cambios ocurren de forma concomitante con la implementación de la Reforma del Sector Salud, cuando la C.C.S.S asume los contenidos y acciones del Programa de cáncer del Ministerio de Salud, el cual traspasa los servicios de atención directa a la misma Caja y el Ministerio de Salud asume su rol rector y regulador en el área de vigilancia de la salud y la normativa nacional (Mohs, 1983).

La evaluación de las acciones y metas se realizan por medio del seguimiento a los datos de incidencia y mortalidad del Registro Nacional de Tumores (RNT) y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), los indicadores de desempeño de los servicios de nivel primario y especializado. Estos últimos indicadores son pactados de previo con la unidad de Compra de Servicios de Salud de la Institución. Asimismo, se monitorean los resultados el Centro de Citología que como se mencionó, pertenece también a la C.C.S.S.

### **Descripción del tamizaje citológico**

Pese a su éxito, la citología tiene limitaciones importantes, siendo los falsos negativos la principal (cerca de la mitad de los frotis son falsos negativos). Cerca de un tercio de ellos son atribuibles a errores de interpretación y dos tercios a errores en la toma de muestra y la preparación de la placa (Martin Cabrejas, 2010). Sin embargo, en nuestro país el principal problema es que no alcanzamos la cobertura ideal sobretodo en mujeres con factores de riesgo porque existen condiciones de limitaciones de tiempo de mujeres que se insertan al plano laboral, la existencia de prejuicios culturales y migratorios, el machismo, la inaccesibilidad de la atención por falta de un seguro social, entre otros.

La terminología recomendada actualmente para reportar los resultados de la citología cervical -el sistema de Bethesda- considera la información referente a VPH como parte de los criterios citológicos para definir los grados de lesión. Además, se ha creado una nueva categoría de lesiones límite o borderline: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estos cambios han resultado en un aumento proporcional de lesiones de bajo grado (LSIL), las que, combinadas con ASCUS dan cuenta de hasta el 30% de los frotis. En el seguimiento, la mayoría de estas anomalías regresan a normal, y en algunos casos constituyen lesiones de bajo grado persistentes o lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) oculta (20% de las de bajo grado y 10% de las ASCUS). Existe gran debate sobre si el manejo de LSIL debiera ser conservador o intervencionista. El National Institute of Health (NIH) está coordinando una serie de acciones para determinar si la prueba

de VPH podría mejorar la detección de HSIL oculta entre mujeres con diagnóstico inicial de ASCUS o HSIL (Marilyn Rosa, 2007).

El útero está dividido en cuerpo, istmo y cérvix. El cérvix es la porción inferior del útero, sobresaliendo en la vagina superior; mide entre 2,5 y 3 centímetros de longitud en la nulípara adulta y cuando está posicionado normalmente, está angulado ligeramente hacia abajo y hacia atrás. La porción vaginal referida como exocérvix, cuenta con una superficie elíptica convexa, dividida en el labio anterior y el labio posterior por el orificio cervical externo. El orificio externo está conectado al istmo, es elíptico, mide 8mm en su diámetro mayor y contiene crestas de mucosa longitudinal (J. Kurman, 2014).

El útero está revestido por epitelio escamoso no queratinizado maduro y columnar, que descansa sobre un parénquima compuesto de una mezcla de tejido conectivo, músculo liso y elástico. El epitelio escamoso se divide en 3 zonas: basal, media y superficial. La basal es la responsable de la renovación epitelial continua, posee células basales y parabasales; las primeras contienen citoplasma escaso, núcleos ovals orientados perpendicularmente a la lámina basal subyacente. Las células parabasales contienen de una a dos células de grosor, son más grandes y contienen más citoplasma, nombradas así debido a su localización anatómica (J. Kurman, 2014).

Zona media o estrato espinoso: corresponde a la porción predominante del epitelio, células con maduración con un mayor volumen del citoplasma que es vacuolado y claro por abundante glucógeno, el tamaño del núcleo es estable, no se dividen.

Zona superficial: corresponde a células aplanadas con citoplasma más amplio eosinofílico, rosado, núcleo picnótico más pequeño que el de las intermedias. El epitelio columnar está compuesto por una capa de células cilíndricas, secretor de mucina, reviste el canal endocervical y las estructuras

glandulares subyacentes, tienen núcleos basales y citoplasma alto. Entre el epitelio escamoso y el columnar hay una transición llamada zona de transformación, la cual cambia según su crecimiento y desarrollo por influencia hormonal o en el embarazo, los cuales pueden dejar expuesto el epitelio columnar que lo hace más vulnerable a las infecciones y de donde se originan las neoplasias escamosas cervicales (J. Kurman, 2014).

La neoplasia cervical intraepitelial (NIC o también, CIN, por las siglas en inglés de “Cervical Intraepitelial Neoplasm”) es un crecimiento anormal y precanceroso de células escamosas en el cuello uterino. Los cambios microscópicos iniciales que corresponden al desarrollo de una neoplasia cervical intraepitelial son las displasias del epitelio, es decir, la superficie que recubre el cuello uterino, lo cual es indetectable y asintomático en la mujer. Menos del 5% de las citologías de cuello uterino resultan en una displasia cervical. Son más frecuentes en las edades reproductivas, en particular entre los 25 y 35 años. (Pérez Echemendia, 2006) (Aguilar Vo, 1997).

### **Factores de riesgo para neoplasia cervical intraepitelial**

#### **Edad**

El carcinoma invasor es una enfermedad de incidencia creciente con la edad, hasta la menopausia, momento en que disminuye ligeramente para quedar en cifras constantes. Para la mayoría de los autores la incidencia para las lesiones es a los 45 años, luego la curva de frecuencia se convierte en una meseta. Las lesiones de bajo y de alto grado se presentan en mujeres más jóvenes entre 25 y 30 años (Peluffo M, 2003).

#### **Múltiples compañeros sexuales**

Respecto del número de parejas sexuales, se ha demostrado la presencia de VPH, cervical o vulvar en 17-21% de las mujeres con una pareja sexual y en 69-83% de aquellas con cinco o más parejas sexuales. Al considerar las relaciones

homosexuales entre mujeres se ha encontrado la presencia de VPH, cervical en 13% de estas parejas. En población de prostitutas, la seroprevalencia y detección de VPH, en cérvix tipos, 16, 18, 31 y 58 es de 14 y 10 veces mayor con respecto a la población general (Rivera y otros, 2002).

### Factores infecciosos

Uno de los factores predisponentes para el desarrollo de anomalías escamosas del epitelio cervical es la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), especialmente los serotipos 16 y 18 que son los responsables del 70% de las neoplasias de cérvix. En los últimos 20 años, se hallaron cada vez más pruebas de que el VPH es el principal factor causal de la patogenia de prácticamente todas las lesiones precursoras de carcinoma cervical (Salomón, 2014).

Actualmente, se conocen más de 70 tipos de Virus del Papiloma Humano (VPH), mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, siendo comunes las infecciones de piel y de mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital. La International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS los clasifica como "carcinogénicos" (tipos 16 y 18), "probablemente carcinogénicos" (tipos 31 y 33), y "posiblemente carcinogénicos" (otros excepto 6 y 11) (OMS I. W., 2015).

Desde una perspectiva conceptual, las anomalías asociadas al VPH se clasifican en dos tipos: las infecciones transitorias que por lo general desaparecen al cabo de 1 a 2 años, y el VPH persistente, que está asociado a un aumento del riesgo de presentar una lesión precursora de carcinoma o un carcinoma invasor (Salomón, 2014).

### **Cambios citológicos del cérvix**

Las células del cuello del útero están muy activas durante los años en que las mujeres menstrúan y la actividad constante promueve el crecimiento anormal

de las células cuando ciertas condiciones están presentes. La displasia no es cáncer. Sin embargo, las células anormales pueden convertirse en cáncer si no se tratan. De acuerdo con los resultados obtenidos en diversos estudios epidemiológicos, el factor asociado en forma más consistente con el cáncer cervicouterino es la infección por el virus de papiloma humano (VPH) transmitido por una pareja masculina (Juárez-Albarrán, 2008).

La presencia del virus VPH entre los hombres es dos o tres veces mayor comparado con las mujeres, por lo tanto, de cada cinco varones, según sus conductas sexuales, dos o tres están infectados (Grupo de Trabajo VPH, 2013).

“Al inicio de las relaciones sexuales, se dice que 20% de las mujeres contraen este padecimiento, pero la mayor incidencia se presenta entre quienes tienen de 25 a 40 años de edad. El VPH (tipos 16,18, 31,33 y 25) puede causar un crecimiento verrugoso en la piel, los pies, los genitales o el ano”. (Domínguez Bauta, Susana et al., 2018).

El VPH en general es sintomático y fácilmente transmisible, en algunas personas, el virus puede permanecer activo durante años y existir en casi toda el área ano-genital. La evolución de la infección por el VPH es un proceso gradual y con imposibilidad de calcular el tiempo en meses o años de duración, desde la fecha del contagio de la infección hasta la displasia, y posteriormente que este avance, para que se desarrolle finalmente un cáncer invasor. Algunas veces, la evolución es muy rápida (pocos meses) y se salta algunas etapas, en otras ocasiones pasan varios años sin que progrese a cáncer. Sin embargo, la persistencia del virus tipo 16, por más de cuatro años, se asocia con gran frecuencia al desarrollo de lesiones de alto grado y por lo tanto a un cáncer de cérvix (Mendoz, 2013).

### **Clasificación de las lesiones de neoplasia cervical intraepitelial**

Varios esquemas de clasificación se han desarrollado para caracterizar los resultados de las pruebas de detección CaCU. El sistema de clase desarrollado

originalmente por Papanicolaou ha sido substituido por el sistema de NIC (neoplasia intracervical) y el sistema de Bethesda que clasifica las displasias en bajo y alto grado. En la mayoría de los casos, estas son lesiones precancerosas que pueden ser tratadas fácilmente con curación del casi 100%. El sistema de clasificación de NIC y el sistema de Bethesda son los más usados actualmente (Marilyn Rosa, 2007).

La neoplasia cervical intraepitelial (NIC) cuenta con tres grados distintivos, basados en el espesor de la invasión por parte de las células escamosas malignas:

**NIC 1** (Grado I), es el tipo de menor riesgo, representa solo una displasia leve o crecimiento celular anormal. Se considera una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y se caracteriza por estar confinado al 1/3 basal del epitelio cervical.

**NIC 2** (Grado II), es considerado una lesión escamosa intraepitelial de alto grado y representa una displasia moderada, confinada a los 2/3 basales del epitelio cervical.

**NIC 3** (Grado III): en este tipo de lesión, considerada también de alto grado, la displasia es severa y cubre más de los 2/3 de todo el epitelio cervical, en algunos casos incluye todo el grosor del revestimiento cervical. Esta lesión es considerada como un carcinoma in situ.

En el foro de Bethesda de 1988 las lesiones intraepiteliales fueron subdivididas en dos categorías, de acuerdo con las dos posibles decisiones terapéuticas (observación o intervención quirúrgica). Según el nuevo sistema, las lesiones NIC1 (CIN-I) y cambios celulares por VPH se han renombrado como LSIL (low grade squamous intraepitelial lesión) o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y las lesiones NIC 2 y NIC 3 (CIN-II y III) se denominan HSIL (High Grade SIL) lesión de alto grado (Salomón, 2014).

Una preocupación expresada acerca de la clasificación en dos grados consiste en que la línea divisoria que separa a los precursores a alto y bajo debería establecerse entre CIN 2 y CIN 3 porque la evolución natural de lesiones CIN 2, sin tratamiento, es más parecida al CIN 1 que a la de CIN3.

La mayoría de las LSIL se curan espontáneamente y sólo un pequeño porcentaje progresan a HSIL, por lo que las LSIL no se tratan como una lesión premaligna. La frecuencia de las HSIL es una décima parte de la frecuencia de LSIL. (Kumar, 2015)

Se ha observado discrepancia entre patólogos de 10 a 15% en la interpretación de LSIL y HSIL de los extendidos citológicos del cuello uterino. El estudio citológico también puede discrepar con el histológico: entre 15 y 25% de las mujeres que tienen LSIL, presentan CIN2 o CIN3 en la histología cuando se continúa investigando (Salomón, 2014) (Kumar, 2015).

### **Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial**

Los casos de NIC progresan por estos estados antes de desarrollar un cáncer. Sin embargo, si bien es cierto que los cánceres cervicouterinos, en especial los invasores de células escamosas, vienen precedidos por una fase de enfermedades preinvasoras de largo tiempo, existen evidencias que el cáncer de cuello puede ocurrir sin que haya una detectable progresión a lo largo de los tres estadios y que una neoplasia intraepitelial de alto grado puede ocurrir sin que primero haya existido una lesión de bajo grado (Monnier et al, 2006).

Aunque la mayoría de HSIL derivan de LSIL, aproximadamente el 20% de los casos de HSIL aparecen "*de novo*", sin LSIL previos. Las tasas de progresión no son uniformes, y aunque sobre todo VPH 16 está asociado con un riesgo elevado, es difícil predecir la evolución en una persona en particular. La progresión hacia carcinoma invasivo, si llega a ocurrir, puede ocurrir en pocos meses o producirse durante más de una década (Kumar, 2015).

## **El Virus Papiloma Humano**

El Virus Papiloma Humano, presenta un ADN de doble cadena, con aproximadamente 8.000 pares de bases. El genoma puede dividirse en una región temprana (E), una región tardía (L) y una región control (Klussmann J, 2001).

La tipificación viral se realiza de acuerdo con la diferencia en el genoma presente entre ellos, de modo tal que un nuevo tipo se identifica al encontrar una secuencia génica E<sub>6</sub>, E<sub>7</sub> y L<sub>1</sub> que difiera en más del 10% respecto de otro conocido. Un subtipo o variante se define por una diferencia génica entre 2-5%. (Wieland U, 2001).

La infección por VPH es considerada como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Se han identificado más de 100 tipos de VPH y alrededor de 30 están asociados a lesiones anogenitales intraepiteliales e invasoras. De principal interés son los tipos considerados de alto riesgo oncogénico, principalmente 16 y 18, vinculados a cánceres ginecológicos y no ginecológicos (Rivera, 2002).

### **Distribución mundial**

La mayor prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico, tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59, se encuentra en África y América Latina. VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto en Indonesia y Argelia donde VPH 18 es el más común, el VPH 45 presenta alta frecuencia en África Occidental. Los tipos 33, 39 y 59 se concentran en Centroamérica y Sudamérica (FJO Carrillo, 2015).

### **Magnitud del problema**

La prevalencia máxima de VPH cervical estudiada por técnica de PCR se presenta entre los 20 y 25 años de edad. Entre el 10 y el 20% de las mujeres VPH positivas presentan alteraciones citológicas en el cérvix y el 60% de las mujeres sexualmente activas también son VPH positivas. Las mujeres con CVC negativa presentan una prevalencia de VPH variable entre 3,7 y 47,9% según método y

población estudiada; entre 40 y 60% de los hombres cuyas parejas presentan VPH cervical tienen lesiones clínicas o subclínicas. Un 50% de los hombres cuyas parejas femeninas presentan condilomas acuminados tienen lesiones visibles, 25% adicional presenta lesiones subclínicas (FJO Carrillo, 2015 y Hernández, 2012).

#### Lesiones producidas según tipo de VPH

Entre las lesiones producidas por el VPH se encuentran aquellas que presentan lesiones verrucosas donde destacan los condilomas acuminados con los tipos 6, 11 y con menos frecuencia el tipo 16. En las lesiones intraepiteliales destacan los tipos 16,18, 31, 6 y 11 (Castro-Vásquez Ma del Carmen & Arellano-Gálvez, 2012).

En cuanto a los tipos de VPH, en relación con el cáncer de cérvix se encuentran los tipos 16, 18, 31, 45, 33, 35, 51, 52, 58, 59 y 73, que han sido clasificados como de alto riesgo oncogénico. En los cánceres de vulva, vagina, pene, región perianal y anal, destacan los tipos 16 y 18, también presentes en cánceres de vía aérea superior y esófago (María Scuceses,2010 y Bello de Alford, 2011).

#### Otros factores de riesgo para la infección y progresión de lesiones cervicales por VPH

El uso de anticonceptivos orales (ACO) durante 5 a 9 años, en presencia de VPH cervical, aumenta el riesgo de cáncer de cérvix a 2,82 y a 4,03 con el uso por más de 10 años. El uso de ACO por más de 12 años, en presencia de VPH cervical se asocia a un aumento del riesgo de adenocarcinoma *in situ* de 5,5 veces (Rivera, René y otros, 2002).

Al considerar la inmunodeficiencia, se ha establecido que pacientes con HIV positivo presentan prevalencias de VPH cervical entre 38 y 75%. Las mujeres HIV positivas sintomáticas y con recuentos de linfocitos CD4 bajos (< 200 cel/microlitro) tienen prevalencias de VPH cervical de 71%. Estas pacientes cuentan con un riesgo dos veces mayor de presentar VPH de alto riesgo con una persistencia viral dos

veces mayor, 76% de las mujeres HIV positivas presentan infección por VPH anal (Rivera, René y otros, 2002).

La circuncisión masculina reduce la infección por VPH en pene en 37% y se asocia a una disminución de carcinoma cervical del 50%. Respecto del sistema HLA, el antígeno DR15-DQ6, en presencia de VPH 16 cervical aumenta el riesgo de NIE. HLA, DRB1 y DQB1, se encuentran elevados en el cáncer cervical con DNA positivo para VPH 16 (Rivera, René y otros, 2002).

Nobbenhuis y otros, en un estudio realizado en 353 pacientes, derivadas por PAP con NIE de bajo y alto grado, establecen que aquellas pacientes que presentan VPH de alto riesgo en cérvix, detectado por técnica de PCR, eliminan el 50% de la carga viral en los 2 primeros años de seguimiento. Aquellas pacientes que inicialmente no presentan VPH en muestra cervical, pero lo adquieren posteriormente en la evolución, eliminan el 50% de la carga viral antes del primer año de seguimiento, lo cual sugiere que la persistencia viral en cuello uterino depende de si la infección es de reciente comienzo o de mayor data. Estos autores demuestran que, al seguir estas pacientes con estudios citológico, colposcópico y de biopsia se aprecia que la progresión de lesiones (definida como el alcanzar una NIE III o un PAP sospechoso de cáncer micro invasor) es cuantitativamente mayor en el grupo que fue corregido por aclaramiento o depuración; es decir, aquellas en las que el virus VPH persistió en el cérvix. (Rivera, René y otros, 2002).

## **Procedimientos ginecológicos para el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial**

### **El Papanicolaou (PAP)**

El PAP consiste en obtener células del cuello del útero con una espátula o un cepillo muy pequeño llamado "cytobrush", para luego fijarlas y colorearlas sobre un portaobjetos en el laboratorio y ser estudiadas por un citólogo.

Generalmente, la Neoplasia Cervical Intraepitelial se descubre durante un examen ginecológico de rutina llamado Papanicolaou. El propósito de este examen

es diagnosticar el trastorno en estadios iniciales mientras no haya aún progresado a un carcinoma invasivo y poder tratarlo con facilidad. Por esta razón es que estas células rara vez contienen glucógeno en sus superficies, durante la inspección con Lugol, en el cuello uterino se aprecian estas células como yodo-negativas. Sin embargo, muchas de estas lesiones se tornan blanquecinas con la aplicación de ácido acético al 3-5% durante una colposcopia. La aparición de este tipo de lesiones en el cuello uterino es indicativa para una citología y toma de biopsia. La toma de la muestra no debería presentar mayor dificultad para la obtención de ambos epitelios (endocervix y exocervix), ya que en mujeres de edad fértil la unión escamo-columnar se encuentra a nivel del orificio cervical externo. En cuanto a la atención primaria, las muestras son tomadas por enfermeras, responsables de esta actividad, donde existen normas para las técnicas de toma y manejo de las muestras (Arends, MJ et al, 1998).

Cuando las condiciones son óptimas en la toma de muestra, la citología cervical tiene una alta sensibilidad y especificidad de un 84,4% y 72% respectivamente. Su sensibilidad es la cualidad más importante, puesto que este valor es inversamente proporcional al porcentaje de falsos negativos. Esta sensibilidad depende de varios factores, entre los que se encuentran las condiciones previas en la que se presenta la paciente, la ubicación anatómica de donde se extrae la muestra, la técnica instrumental de la extracción de la muestra, así como la extensión, la fijación y la tinción del extendido.

### **Colposcopia**

La colposcopia nace primero en la década de 1920, en Alemania, con Hinselmann, quien estaba convencido de que la observación a simple vista y la palpación eran insuficientes para diagnosticar el carcinoma del cuello uterino en su fase inicial, y que la utilización de un auxiliar óptico permitiría un diagnóstico más exacto. Por lo cual ideó un aparato denominado Colposcopio, que permitiría observar con diversos aumentos el epitelio exocervical y vaginal. Posteriormente, al aplicar ácido acético en el cuello uterino se puede visualizar si existen lesiones

blanquecinas producidas por el virus del papiloma humano y son consideradas como una lesión premaligna.

### **Biopsia de cuello uterino**

Se pueden usar varios tipos de biopsias para diagnosticar los cánceres o los pre-cánceres de cuello uterino. Si la biopsia puede extirpar completamente todo el tejido anormal, este puede ser el único tratamiento necesario.

### **Biopsia colposcópica**

Para este tipo de biopsia, se examina el cuello uterino con un colposcopio para detectar áreas anormales. Se utilizan unas pinzas de biopsia para extirpar una pequeña sección (de aproximadamente 1/8 de pulgada) del área anormal en la superficie del cuello uterino.

### **Curetaje endocervical (raspado endocervical)**

Algunas veces, la zona de transformación (el área en riesgo de infección con VPH y pre-cáncer) no se puede ver con el colposcopio y se tiene que hacer un procedimiento adicional para examinar esa área y determinar si hay cáncer. Esto significa que es necesario efectuar un raspado en el endocérvix al insertar un instrumento estrecho (la cureta) en el canal endocervical (la parte del cuello uterino más cercana al útero). La cureta se usa para raspar el interior del canal y extraer una muestra de tejido que luego se envía al laboratorio para examinarla.

### **Biopsia de cono**

En este procedimiento, también conocido como conización, se extrae del cuello uterino un fragmento de tejido en forma de cono. La base del cono está constituida por el exocérvix (la parte externa del cuello uterino), y la punta o ápice del cono está formada por el canal endocervical. El tejido que se extirpa en el cono incluye la zona de transformación (el límite entre el exocérvix y el endocérvix, donde hay más probabilidad de que los cánceres y los pre-cánceres se originen).

Una biopsia de cono también se puede utilizar como tratamiento para extirpar por completo muchos pre-cánceres, así como tumores cancerosos en etapas muy tempranas.

Los métodos que se utilizan comúnmente para las biopsias de cono son el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, por sus siglas en inglés), también conocido como escisión con asa grande de la zona de transformación (LLETZ) y la biopsia de cono con bisturí frío.

En Costa Rica se desarrolla el programa de tamizaje nacional, de detección precoz del cáncer de cérvix, para lo que se realiza citología a toda paciente mayor de 25 años. Ante un resultado anormal, la mujer pasa de inmediato a la consulta de patología de cuello cervical, donde es atendida minuciosamente a fin de establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados de las lesiones cervicales.

Entre 1930 a 1940 la colposcopia se difunde en los países de Europa central y el Mediterráneo. Pero sólo es conocida en otros países del mundo después de la Segunda Guerra Mundial. En 1952, Funk Bretano y de Watteville la presentan en el Congreso de Argelia con el tema "Diagnóstico precoz del cáncer del cuello del útero". En Europa y América del Sur, la colposcopia es aceptada como parte esencial de la visita ginecológica. En los Estados Unidos es ignorada y en la década de 1970 se acepta como medio de diagnóstico de segundo nivel después del examen citológico anormal, que permitía una biopsia dirigida que excluyera la necesidad de la conización, tradicionalmente utilizada por indicación citológica (Salmerón, 1996).

La citología y la colposcopia permiten, en consecuencia, el diagnóstico temprano y el preclínico. A partir de tal descubrimiento, se han realizado nuevas investigaciones relacionadas con el diagnóstico de neoplasia cervical por colposcopia y estudios comparativos entre el resultado de citología exfoliativa, colposcopia, biopsia y otros en relación con el manejo del carcinoma preclínico del cuello uterino. A todas las pacientes con una citología anormal se les realizaba una

biopsia para diagnóstico histológico. Sin embargo, el cono biopsia no es un procedimiento benigno, pues a menudo se asocia con daños significativos y complicaciones quirúrgicas durante el embarazo. Por otra parte, cuando un cono biopsia es realizado debido a la sospecha de un frotis de Papanicolaou positivo, la incidencia de encontrar un carcinoma invasor que requiere de terapia radical es baja, usualmente su rango es del 4 al 5%. Estas investigaciones demuestran la buena experiencia en el uso combinado de la citología y la colposcopia en el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial (NIC) y carcinoma invasor temprano, y el resultado fue la exactitud de la colposcopia en determinar el grado y sitio de la neoplasia cervical preclínica (Zamudio Andrade, 2001 y Rodríguez Lundes, 2009).

El PAP tiene una alta sensibilidad (75%) y especificidad (95%). Con una tasa de resultados falsos negativos, señalados en la literatura mundial que varía de 5 a 50%, pero al repetir el estudio, esta tasa disminuye de 1 a 2%. El PAP es un buen análisis ya estandarizado, pero puede que en algunas ocasiones no encuentre la displasia. Por lo que es conveniente que la calidad del PAP tradicional sea mejorada en su sensibilidad y especificidad, lo que actualmente ha hecho que existan estudios de investigación en varios centros, con tendencia a solucionar estas inconsistencias. A pesar de esto, se ha establecido que las mujeres que previamente hayan tenido al menos un frotis cervical negativo presenta bajas tasas de incidencia de cáncer invasor por diez o más años (Rodríguez Lundes y otros, 2009).

## DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de citología vaginal y colposcopia en el diagnóstico de neoplasia cervical intraepitelial, en mujeres de 25 y 60 años de edad, de Puerto Viejo de Sarapiquí, de enero del 2014 a diciembre del 2016?

## JUSTIFICACIÓN

La modificación de los factores de riesgo para la neoplasia cervical es un reto para la prevención de dicha patología porque implica el cambio de los hábitos sociales, culturales y sexuales de la población. El cáncer del cuello uterino es un problema relevante en salud pública, es una causa común de mortalidad y morbilidad en nuestro país, así como en Latinoamérica. La identificación precoz es de gran importancia, ya que es curable en estadios primarios. Lamentablemente, en países en vías de desarrollo, el 80% de los casos se detecta en estados avanzados (Castillo Núñez, 2015).

La prueba más comúnmente usada en el tamizaje del cáncer de cuello uterino es la Citología Vaginal Convencional (CVC), desarrollada por George Papanicolaou en la década de 1930; su implementación ha traído una disminución en la incidencia y mortalidad de esta enfermedad y se realiza la CVC cada año durante dos años y luego cada tres años de por vida en las mujeres mayores de 25 años. Este tamizaje seriado se realiza con el fin de disminuir el número de falsos negativos que se presentan en esta prueba. A pesar de lo anterior un gran número de pacientes con diagnóstico de cáncer del cuello uterino, se había realizado una CVC durante lapsos cortos y con resultado negativo para malignidad, lo cual implica un aumento sustancial en los costos de salud, en la pérdida de tiempo valioso en el diagnóstico y en el tratamiento precoz, así como en la disminución de la expectativa de vida (Gómez Jauregui, Jérica y M. en Econ, S, 2001).

En nuestro país no se encontró evidencia de que esta metodología de tamizaje haya sido evaluada, por lo que se traza como objetivo de este estudio establecer la validez de la CVC y la colposcopia en la detección de neoplasia de cuello uterino contrastado con la prueba de referencia histopatológica simultáneamente. La CVC y la colposcopia favorecen el diagnóstico y tratamiento de inflamaciones leves, moderadas y severas del cérvix, así como el diagnóstico oportuno de lesiones precancerosas y cancerosas a nivel cervical.

El proyecto es factible, ya que se cuenta con la cantidad suficiente de mujeres en edad de 25 años y 60 años a quienes se les realizaron citologías vaginales en el periodo que va de enero del 2014 a diciembre del 2016. Además, se cuenta con las facilidades de atención en un consultorio médico privado adecuadamente distribuido y amueblado para la atención y toma de citología vaginal, así como con el consentimiento informado de las pacientes para participar en el estudio.

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### Objetivo general

Determinar si las pruebas de tamizaje para neoplasia cervical (Citología Vaginal y la Colposcopia) son adecuadas para la detección de neoplasia de cuello uterino en mujeres de 25 a 60 años, y que fueron realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.

### Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de lesiones inflamatorias, infecciosas, precancerosas y cancerosas en las pruebas realizadas a mujeres de 25 a 60 años, en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.
2. Determinar si la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la citología vaginal y colposcopia, para la neoplasia de cuello uterino es superior al 80% en las pruebas realizadas a mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.
3. Determinar el grado de concordancia de las citologías vaginales y colposcopias, con los resultados histológicos de cuello uterino en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.
4. Identificar los principales factores asociados a la presencia de pruebas de tamizaje alteradas en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.

## HIPÓTESIS

Debido a las discrepancias existentes entre los resultados de las citologías vaginales, colposcopías y biopsias, las pruebas de tamizaje de citología vaginal en forma conjunta con la colposcopia tendrán una sensibilidad diagnóstica superior al 80% con respecto a la prueba de citología vaginal por sí sola.

**Nula H0:** Las pruebas de tamizaje para neoplasia cervical (Citología Vaginal y la Colposcopia) no son adecuadas para la detección de neoplasia de cuello uterino en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.

### **Nula H01:**

La sensibilidad y especificidad de la citología vaginal para la neoplasia de cuello uterino no es superior al 80% en las pruebas realizadas a mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.

### **Nula H02:**

La sensibilidad y especificidad de la colposcopia y citología vaginal para la neoplasia de cuello uterino no es superior al 80% en las pruebas realizadas a mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.

**Nula H03:** El grado de concordancia de las citologías vaginales y colposcopías, con los resultados histológicos de cuello uterino en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, es alto en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

El tipo de investigación fue descriptivo, con diseño de Investigación no experimental-transversal.

### UNIVERSO

El universo estuvo constituido por todos los resultados de citologías vaginales, colposcopías y biopsias de cuello uterino en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí en el centro médico privado Medicina Integral, en el período que va de enero del 2014 a diciembre del 2016.

### POBLACIÓN BLANCO

La población blanco del estudio correspondió a los resultados de citologías vaginales, colposcopías y biopsias de cuello uterino en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período comprendido entre enero del 2014 y diciembre del 2016 para un total de 510 resultados de citologías que al mismo tiempo se les realizó las colposcopías y las biopsias.

### MUESTRA

#### Tamaño de muestra

Se trabajó con el total de 190 resultados alterados de citologías vaginales convencionales, en mujeres de 25 a 60 años, realizadas en Puerto Viejo de Sarapiquí, de enero del 2014 a diciembre del 2016.

#### Método de muestreo

El método de muestreo no se utilizó porque este estudio se realizó con el total de citologías alteradas.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio resultados de citologías vaginales, colposcopia y biopsia mujeres de 25 a 60 años que pertenecen a la zona de Puerto Viejo de Sarapiquí y que se realizaron la prueba entre enero del 2014 y diciembre del 2016.

Se incluyeron en el estudio resultados de citologías vaginales, colposcopia y biopsia de mujeres de 25 a 60 años que pertenecen a la zona de Puerto Viejo de Sarapiquí y que se realizaron la prueba entre enero del 2014 y diciembre del 2016 que aceptaron ser parte del estudio y que firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron en el estudio resultados de citologías vaginales, colposcopia y biopsia de mujeres de 25 a 60 años que pertenecen a la zona de Puerto Viejo de Sarapiquí y que se realizaron la prueba entre enero del 2014 y diciembre del 2016 que se hayan realizado por lo menos un examen de Papanicolaou en su vida y cuyo resultado estuviera alterado.

### Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los resultados de las citologías vaginales, colposcopia y biopsia de mujeres menores de 25 años y las mayores de 60 años; así como también, los resultados de las citologías vaginales, colposcopia y biopsia de mujeres de 25 a 60 años que no pertenecen a la zona de Puerto Viejo de Sarapiquí.

Se excluyeron del estudio los resultados de las citologías vaginales, colposcopia y biopsia de mujeres de 25 a 60 años que no aceptaron ser parte del estudio y que no firmaron el consentimiento informado.

## VARIABLES

### Variable dependiente

Variable Dependiente	Descripción	Tipo de variable	Escala	Unidades o Categorías
Resultados de biopsia neoplasia intraepitelial cervical (CIN)	Una biopsia de cuello uterino es un procedimiento para extraer tejidos del cuello del útero y analizarlos para determinar si hay condiciones anormales o precancerosas, o cáncer de cuello de útero.	Cualitativa	Nominal dicotómica	0 Negativo para células cancerosas 1- Positivo para células cancerosas

### Variables independientes

1. Las variables sociodemográficas seleccionadas fueron: edad, estado civil, nacionalidad, escolaridad y número de hijos.

	Variable	Descripción	Tipo de variable	Escala	Unidades o Categorías
<b>Sociodemográficas</b>	<b>Edad</b>	Cantidad de años meses días cumplidos a la fecha de aplicación del estudio.	Cuantitativa continua	Razón	Según número de años cumplidos a la fecha del estudio
	<b>Escolaridad</b>	Último grado académico obtenido reportado en el registro del paciente al momento del estudio	Cualitativa	Nominal Politómica	0-Ninguna 1-Primaria incompleta 2-Primaria completa 3-Secundaria incompleta 4-Secundaria completa 5- Técnica 6- Universitaria 7 -No registrado
	<b>Nacionalidad</b>	Pais de nacimiento reportado al momento del estudio.	Cualitativa	Nominal Politómica	0 No registra 1-Costarricense 2-Nicaraguense 3-Otras nacionalidades
	<b>Estado Civil</b>	Estado conyugal registrado al momento del estudio	Cualitativa	Nominal Politómica	1-Soltero 2- Casado 3- Viudo 4- Divorciado 5- No registra
	<b>Número de hijos</b>	Paridad	Cuantitativa discreta	Politómica	1- Un hijo, 2- Dos hijos, 3- Tres hijos

2. Las variables seleccionadas en relación a las pruebas de tamizaje fueron: cantidad de pruebas alteradas, cantidad de pruebas con presencia de microorganismos, cantidad de pruebas sugestivas de lesiones precancerosas y cancerosas. Estimación de las frecuencias respectivas en las pruebas de tamizajes realizadas y registradas en la base de datos.
3. Las variables seleccionadas en relación con los factores asociados fueron: antecedentes de cáncer en la familia, tabaquismo, menarquia temprana, haber tenido más de tres compañeros sexuales. Todas ellas son variables cualitativas dicotómicas (respuesta 1- Sí, respuesta 2- No).

## DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS UTILIZADOS

Los métodos utilizados fueron los cálculos correspondientes de la sensibilidad, la especificidad, el Valor Predictivo Positivo, el Valor Predictivo Negativo, los falsos negativos, el Coeficiente kappa de Cohen y para los factores asociados se calculó el OR de prevalencia mediante la construcción de tablas 2x2 o tablas binarias y la aplicación de sus respectivas fórmulas. Además, mediante la utilización de la estadística descriptiva, se calcularon las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas y se trabajaron las variables cuantitativas con la media.

A continuación, se presentan las definiciones y la tabla de las respectivas fórmulas para calcular la sensibilidad, la especificidad, el Valor Predictivo Positivo, el Valor Predictivo Negativo y los falsos negativos (Vizcaíno Salazar,2017).

Sensibilidad (Se): es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo; es decir, la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga en la prueba un resultado positivo.

Especificidad (Sp): es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano; es decir, la probabilidad de que un sujeto sano obtenga en la prueba un resultado negativo.

Valor Predictivo Positivo (VPP): es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. Por lo tanto, su valor puede estimarse a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultó estar enferma.

Valor Predictivo Negativo (VPN): es la probabilidad que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

Falso negativo (FN): es aquel en que el resultado de la prueba diagnóstica es normal o negativo a pesar de que la persona sí tiene la enfermedad.

Fórmulas para el cálculo de parámetros de una prueba diagnóstica	
<i>Sensibilidad</i> = $a/(a+c)$ que es lo mismo que	<i>Sensibilidad</i> = $VP/(VP+FN)$
<i>Especificidad</i> = $d/(b+d)$ que es igual que	<i>Especificidad</i> = $VN/(FP+VN)$
<i>Valor predictivo positivo</i> = $a/(a+b)$ o	<i>Valor predictivo positivo</i> = $VP/(VP+FP)$
<i>Valor predictivo negativo</i> = $d/(c+d)$ o	<i>Valor predictivo negativo</i> = $FN/(FN+VN)$
<i>% de falsos negativos</i> = $100-\text{sensibilidad}$	
<i>% de falsos positivos</i> = $100-\text{especificidad}$	
<i>Exactitud</i> = $(a+d) / n$ o	<i>Exactitud</i> = $(VP+VN) / n$

El Coeficiente kappa de Cohen: el cual mide la concordancia entre dos examinadores en sus correspondientes clasificaciones de N elementos en C categorías mutuamente excluyentes (López de Ulibarri y Pita Fernández, 1999).

Valoración de índice de Kappa					
Valor de k	Pobre	Débil	Moderada	Buena	Muy Buena
Fuerza de la concordancia	< 0,20	0,21 - 0,40	0,41 - 0,60	0,61 - 0,80	0,81 - 1

OR de prevalencia: se calcularon OR mediante regresión logística no condicional. El OR se define como el exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos de presentar la enfermedad o condición frente a no

padecerla respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla (Martínez- González, MA y otros, 1999).

$$\text{Logit} = \log (p/1-p) = \beta_0 + \beta_E X_E + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$$

## **CÁLCULO DE CHI-CUADRADO**

Para el cálculo de la prueba de independencia Chi-cuadrado, se utilizó el programa estadístico SPSS® para Windows con el que se determinó si existía una relación entre las variables categóricas. Para ello se utilizaron las tablas personalizadas para estadística de contraste.

Es necesario resaltar que esta prueba indicaba si existió o no una relación entre las variables, pero no indicó el grado o el tipo de relación. Es decir, no marcaba el porcentaje de influencia de una variable sobre la otra o la variable que causa la influencia.

## **DATOS**

### Captura

Se utilizaron fuentes primarias para el estudio correspondientes a los resultados de citologías vaginales, colposcopías y biopsias de cuello uterino de mujeres de 25 años y más, realizadas en el consultorio médico privado Medicina Integral de Puerto Viejo de Sarapiquí, en el período de enero del 2014 a diciembre del 2016 cuyos resultados evidenciaron estar alterados. El único contacto con las pacientes fue para solicitarles el consentimiento informado.

### Herramientas utilizadas en la captura de datos

Las herramientas utilizadas en la captura de datos correspondieron a los formularios de campo, se desarrolló un formulario de vaciamiento de datos que incluyó la información referente a las variables del presente estudio (se anexa).

Los paquetes computacionales especiales utilizados correspondieron al programa Excel® para Windows®, en el cual se montó una hoja de cálculo donde se pasaron los datos de cada formulario y el programa SPSS® para Windows®.

## ALMACENAJE

Archivos físicos: los datos se almacenaron en archivos físicos que correspondieron a los formularios de vaciamiento de datos, estos se almacenaron de forma numerada en caso de que sea necesario verificar la información.

Archivos digitales: el archivo digital corresponde a la tabla electrónica en formato Excel®, donde se colocó toda la información referente a las variables del estudio.

## Descripción general de la base de datos

Una vez recolectados los datos e ingresados en la base de datos se realizó un análisis preliminar de la base de datos para verificar que la información fuera consistente. Aquellos datos que presentaron errores, tanto de digitación como de incongruencia, fueron contrastados y verificados por medio del archivo físico.

## Criterios de eliminación de registros

Aquellos datos cuyas incongruencias o errores no lograron ser verificados o cuya información se encontró incompleta fueron eliminados de la base de datos.

## ANÁLISIS DE DATOS

Inicialmente, se procedió a realizar un análisis de estadística descriptiva la cual se realizó utilizando distribución de frecuencias y porcentajes, siendo algunas de ellas representadas en gráficas. La base de datos se estructuró y analizó por medio del programa *Statistical Package Social Science (SPSS®)*, versión 17.0 para Windows. Fueron calculados los valores de sensibilidad, especificidad de la CVC y

la colposcopia realizadas en forma conjunta, así como el Coeficiente kappa de Cohen y el OR de prevalencia mediante regresión logística no condicional.

Además, se calcularon los valores predictivos y las razones de verosimilitud en el período considerado. Se calcularon los mismos indicadores por diagnóstico de bajo grado y de alto grado, así como por grupos de edades. Se considera una sensibilidad adecuada cuando oscilaba alrededor del 60 % (55 % o más), siguiendo criterios internacionales (Sanabria Negrin y otros, 2005).

#### Aspectos éticos

Es un estudio retrospectivo documental, se salvaguardó la confidencialidad de los datos generales y clínicos a través de su codificación.

## RESULTADOS

**Tabla 1: Distribución de la muestra según principales variables sociodemográficas**

<b>Variables Sociodemográficas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Nacionalidad</b>		
Costarricense	150	79
Nicaragüense	35	18
otras	5	3
<b>Estado Civil</b>		
Casada	24	12,6
Soltera	154	81
<b>Escolaridad</b>		
Sin escolaridad	8	4,21
Primaria incompleta	60	31,6
Primaria completa	19	10
Secundaria incompleta	50	26,3
Secundaria completa	45	23,7
Superior incompleta	6	3,2
Superior completa	2	1,1
<b>Grupo de Edad</b>		
25 a 35 años	131	68,9
36 a 45 años	44	23,2
46 a 55 años	13	6,8
56 a 60 años	2	1,1
<b>No. de hijos</b>		
Un hijo	33	17,4
Dos a tres hijos	65	34,2
Más de tres hijos	92	48,4

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

Al analizar la muestra en función de las principales características sociodemográficas, como se muestra en la tabla 1, el 79% de las mujeres reportó

ser de nacionalidad costarricense, el estado civil que predominó fue el soltero con 81%, y el nivel de estudios de las participantes, fue de un 32% primaria incompleta y un 26% estudios de secundaria incompleta. Además, la mayoría de las mujeres tenían más de tres hijos con un 48,4% del total.

**Tabla 2: Distribución de la muestra según edad**

<b>Estadísticos descriptivos</b>					
	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad	190	25	56	32,7	7,3

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación Sarapiquí, 2014-2016

Con respecto a la edad se encontró que la edad mínima fue de 25 años mientras que la edad máxima fue de 56 años, con una media en 33 años  $\pm 7$ . Al distribuir la muestra por grupo de edades, el grupo de edad comprendido entre los 25 años y los 35 años fue predominante con un 68,9 % de la muestra.

**Tabla 3: Distribución de la muestra según resultado del procedimiento.**

	<b>Citología</b>		<b>Colposcopia</b>		<b>Biopsia</b>	
	n	%	n	%	n	%
Alteradas	149	78,4	161	84,7	170	89,5
Normales	41	21,6	29	15,3	20	10,5
Total	190	100,0	190	100	190	100

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

En relación con las pruebas de tamizaje, se encontró que la CVC detectó un 78% de las pruebas alteradas, mientras que la colposcopia mostró el 85% de las muestras alteradas, en tanto que la biopsia un 89,5%.

De los 190 casos en los cuales se les realizó citología, colposcopia y biopsia, se diagnosticó lo siguiente: lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG) en un 72%,

lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) en un 5,3%, *carcinoma in situ* en un 1,1% y se reportaron pruebas negativas en un 21,6% como se describe en la tabla 4.

**Tabla 4: Distribución de la muestra según tipo de lesión detectada en la CVC, la colposcopia y la biopsia**

<b>CVC, Colposcopia y Biopsia</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
LIEBG	137	72,0
LIEAG	10	5,3
Hallazgos normales	41	21,6
Carcinoma in situ	2	1,1
Colposcopia insatisfactoria	0	0,0
<b>TOTAL</b>	<b>190</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

**Tabla 5: Distribución de la muestra según resultados de colposcopia**

<b>Colposcopia</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hallazgos anormales	132	69,5
Hallazgos diversos	27	14,2
Hallazgos normales	29	15,3
Sospecha de cáncer invasor	2	1,1
Colposcopia insatisfactoria	0	0,0
<b>TOTAL</b>	<b>190</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-

2016

Al analizar los resultados mostrados por la colposcopia se encontró que el 69.5% de la muestra resultó con hallazgos anormales, mientras que el 1% con sospecha de cáncer invasor.

**Tabla 6: Distribución de la muestra según tipo de microorganismo encontrado en la CVC**

Microorganismo	n	%
Ninguno	132	69,5
<i>Leptothrix</i>	10	5,3
<i>Cándida</i>	35	18,4
<i>Gardenella</i>	9	4,7
<i>Tricomonas</i>	2	1,1
Vaginosis bacteriana	2	1,1
TOTAL	190	100,0

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

Al distribuir la muestra según tipo de microorganismo aislado en la citología vaginal, en el 69.5% de la muestra no se encontraron microorganismos asociados, mientras que el 18,4% reportó presencia de *Candida sp* como el microorganismo más frecuente.

**Tabla 7: Verdaderos positivos y verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos distribuidos por prueba diagnóstica.**

	Verdaderos positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Total
Citología	142	27	6	15	190
Colposcopia	150	26	10	4	190

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

**Tabla 8: Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo distribuidos según prueba diagnóstica.**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Citología	0,84	0,61	0,72	0,43
Colposcopia	0,89	0,65	0,66	0,32
Citología+ Colposcopia	0,95	0,71	0,91	0,76

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

Con respecto a la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de citología y colposcopia, la sensibilidad de la colposcopia fue de un 89%, y su especificidad de 65%. La sensibilidad de la citología fue de 84% con una especificidad de 61% y la especificidad de las pruebas de citología y colposcopia realizadas simultáneamente fue de 95% con una especificidad de 71% (Tabla 8).

Sobre los valores predictivos de la CVC, 142 casos (75%) correspondieron a positivos verdaderos para neoplasia intraepitelial cervical; 42 (22%) fueron negativos por citología, pero la biopsia corroboró la neoplasia intraepitelial cervical (falsos negativos) 27 (14%), se reportaron como positivos 148 (78%) y por biopsia se descartó el padecimiento (falsos positivos) 6 (3%); 15 (8%) fueron negativos verdaderos.

Con respecto a los valores predictivos de la colposcopia, 160 (79.4%) fueron positivos para neoplasia intraepitelial cervical; 26 (10.7%) fueron falsos negativos; 6 (5.3%) fueron falsos positivos y 4 (4.4%), negativos verdaderos. En referencia a los valores predictivos de una citología y una biopsia positivas el valor predictivo positivo fue de 91%. Al calcular el valor de kappa (Kp) se encontró que la citología vaginal reporta un valor de Kp de 0,67; mientras que la colposcopia 0,72.

**Tabla 9: Distribución de la muestra según presencia de factores asociados.**

Factores asociados	sí		no	
	n	%	no	%
Antecedente de cáncer en familiares	18	9,5	20	10,28
Tabaquismo	19	9,5	21	11,46
Menarquia antes de los 12 años	13	7,1	24	12,65
Inicio temprano relaciones sexuales	14	7,5	23	12,25
Más de 3 compañeros sexuales	28	15,0	10	4,74
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>48,6</b>	<b>98</b>	<b>51,38</b>

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

Con respecto a los factores asociados se encontró que el 9.5% tenía antecedentes de cáncer en la familia, así como historia de tabaquismo mientras que el 15% reportaba más de 3 compañeros sexuales.

**Tabla 10: Distribución de la muestra según presencia de factores asociados.**

	OR prevalencia	Lim inf	Lim sup	Valor p
Antecedente de cáncer en familiares	7,6	2,53	18,96	0,005
Tabaquismo	4,1	1,05	10,58	0,012
Menarquía antes de los 12a	1,7	0,13	6	0,080
Inicio temprano relaciones sexuales	2,6	0,39	7,26	0,004
Más de 3 parejas sexuales	1,4	0,64	3,06	0,400

Fuente: Base de datos Medicina Integral, datos analizados para esta investigación. Sarapiquí, 2014-2016

Respecto de los factores asociados al riesgo de cáncer de cérvix, se encontró que el antecedente de cáncer en la familia aumentaba en 7.6 veces ( $p < 0.05$ ,  $p = 0.005$ ) el riesgo de presentar cáncer, el tabaquismo aumenta el riesgo en 4 veces ( $p = 0.012$ ) en relación con las pacientes no fumadoras. Aquellas mujeres que iniciaron relaciones sexuales a edad temprana aumenta el riesgo en 2.6 veces y también es estadísticamente significativo ( $p = 0.004$ ). La menarquia antes de los 12 años aumenta el riesgo en 3 veces, pero no es estadísticamente significativo ( $p = 0.080$ ) y las mujeres con más de tres parejas sexuales poseen un OR mayor a 1, pero tampoco es estadísticamente significativo ( $p = 0.400$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos por este estudio muestran que el grado de sensibilidad y especificidad tanto de la CVC como la colposcopia supera el 80%, lo cual las convierte en pruebas muy sensibles. Sin embargo, al utilizar la colposcopia más la biopsia, la especificidad aumenta al igual que el valor predictivo positivo, por lo que la combinación de ambas pruebas mejora los valores predictivos.

Sea cual sea el método validado de detección que se elija, la clave del éxito del cribado en cáncer cervicouterino es reducir su incidencia, garantizar una amplia cobertura de los servicios y el seguimiento de las anomalías.

La mayoría de las mujeres eran solteras, amas de casa, trabajadoras de una fábrica y con nivel educativo que llegaba a primaria y secundaria incompleta, lo cual evidencia la necesidad de información y seguimiento en este grupo de mujeres.

El contacto sexual con tres o más compañeros se constituyó en un factor de riesgo, aunque no de forma significativa al realizar el análisis univariado (OR 1.39;  $p=0.4054$ ). Además, se constata que la multiparidad, el tipo de parto y las infecciones de transmisión sexual, en la muestra de estudio no están asociados con la aparición de CaCU, al obtener valores de OR inferiores a 1 (tabla 2).

Estudios han demostrado que los antecedentes patológicos familiares de cáncer constituyen un factor de riesgo de desarrollar CCU, el resultado del presente estudio coincide con los realizados previamente (Garcés Rodríguez, MS. 2010).

El hábito de fumar constituye un factor de riesgo importante en la génesis del cáncer cervicouterino, ya que provoca acumulación de nicotina y cotonina en la célula de vigilancia inmunológica de las glándulas productoras del moco cervical, interfiriendo en el funcionamiento de esta célula, creando el terreno propicio para la acción de otros agentes como es el virus del papiloma humano. La bibliografía revisada coincide con resultados encontrados por otros autores acerca de la

relación del hábito de fumar como factor de riesgo en la aparición de la enfermedad (Rigol, Ricardo y Alba Santisteban, 2014 y Garcés Rodríguez, MS. 2010).

La menarquía es el primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual, o primera hemorragia menstrual de la mujer. Desde las perspectivas sociales, psicológicas y ginecológicas, es frecuentemente considerado el evento central de la pubertad femenina, como la señal de la posibilidad de fertilidad. La oportunidad de la menarquía está influida por factores genéticos y ambientales, especialmente por aspectos nutricionales y psicológicos (Rigol, Ricardo y Alba Santiesteban, 2014).

La colposcopia identifica un 84.6% de lesiones premalignas de bajo y alto grado, y existe un 40 % de posibilidad que si la paciente cuenta con colposcopia normal esté verdaderamente sana. El presente estudio difiere de los hallazgos encontrados por Leal y otros. 2010, quien encuentra Especificidad de 94.5% Sensibilidad de 55.5 %. Sin embargo, Zamudio y otros, encuentra una Especificidad de 66 %, un valor más cercano al encontrado en el presente estudio. Los hallazgos encontrados en el presente estudio son esperables puesto que la colposcopia es un método subjetivo (IARC, 2005 y Joan Austoker, 2010).

La concordancia entre las pruebas de citología vaginal y colposcopia fue buena y superó el 60%, lo que coincide con los estudios reportados por la mayoría de los autores anteriormente citados.

## CONCLUSIONES

Las pruebas simultáneas de tamizaje de CVC y la colposcopia son adecuadas para la detección de neoplasia de cuello uterino, ambas constituyen pruebas efectivas y confiables, a pesar de que ambas presenten limitaciones, tales son los casos de falsos negativos.

La prevalencia de lesiones inflamatorias en la población estudiada fue de 72% infecciosas, 21,8% pre-cancerosas 5,3% y cancerosas, 1,1%.

La sensibilidad de la citología vaginal para la neoplasia de cuello uterino es superior al 80% (Se= 84%), mientras que su especificidad fue inferior al 80% (Sp=0.61%). La sensibilidad de la colposcopia para la neoplasia de cuello uterino es superior al 80% (Se=0.89), mientras que su especificidad no superó el 80%

(Sp=0.65). Los valores predictivos positivos de la citología vaginal para la neoplasia de cuello uterino son mayores a los obtenidos por la colposcopia.

La sensibilidad y la especificidad de la citología vaginal en forma conjunta con colposcopia para la neoplasia de cuello uterino es superior al 80% (Se=89%), pero la especificidad no resultó superior al 80% (Sp=71%).

Los antecedentes familiares de cáncer se constituyeron en factor de riesgo para desarrollar cáncer cérvicouterino (OR 7.6; IC 95%: 2.53-18.96; p=0.005). De modo que existió siete veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer cérvico uterino en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer en comparación con las que no presentaban antecedentes. El hábito de fumar aumentó en cinco veces el riesgo de desarrollar CCU, en comparación con las no fumadoras (OR 4.1; IC 95%: 1.05-10.58; p=.012). En las pacientes cuya primera menstruación fue antes de los 12 años (OR 1.7; IC 95%: 0.13-6; p=.008). El inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años se constituyó en factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino triplicando el riesgo (OR 2.6; IC 95%: 0.39-7.26; p=.004).

## RECOMENDACIONES

1. El cáncer de cérvix es un problema de salud pública. Se debe fortalecer el programa nacional de prevención, detección, tratamiento y seguimiento del cáncer cervico-uterino en todas las mujeres con prueba de citología alterada, reforzando para ello la atención y la realización de Colposcopia y Biopsia en forma simultánea no solo en los EBAIS, clínicas periféricas y hospitales, sino también en los centros de trabajo cuyas condiciones sanitarias lo permitan o garantizar el espacio de realizar campañas de realización de estas pruebas de tamizaje en dichos centros para facilitar el acceso a la atención en salud sexual y reproductiva de las mujeres, independientemente de su condición de aseguramiento.
2. Impulsar las campañas educativas, informativas y de prevención de Cáncer cervicouterino y sus principales factores asociados, dirigida a las mujeres desde edades tempranas y que se encuentren en situación de riesgo.
3. Fomentar las investigaciones que incluyan mediciones de sensibilidad y especificidad en las pruebas de tamizaje de cáncer cervico-uterino.
4. Realizar y mantener convenios Universidades- CCSS, para incentivar el área de investigación en el cáncer cervicouterino basadas en el modelo de prevención de factores de riesgo y de anuencia a la realización de pruebas de tamizaje.
5. Capacitación en la realización de colposcopia a todos los médicos generales y contratación de más personal médico especializado en Ginecología para aumentar la detección de cáncer cervicouterino. Así como también, aumentar la compra y distribución de colposcopios en aquellas zonas de salud identificadas donde hay mayor incidencia de esta patología y mayores brechas en la atención de las mujeres en los servicios de la salud de la Caja Costarricense de Seguro Social.
6. Fortalecer el Laboratorio Nacional de Citología de la CCSS con más recurso humano y tecnológico para disminuir el tiempo de espera del reporte citológico a los EBAIS, clínicas periféricas y hospitales del país.

## **BIBLIOGRAFÍA**

AECC (2018). Evolución del cáncer de cérvix. Asociación Española Contra el Cáncer.

Aguilar Vo, A. S. (1997). Cáncer de Cuello Uterino. Normas de oncología. 74.

Anderson et al. (1996). Integrated Colposcopy. 2nd ed. Londres y Nueva York: Chapman Hall Medica.

Arends MJ ET AL. (1998). Etiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. J Clin Pathol.; 51:96-103.

Caro-Porras, N. (2017). Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015. Acta Médica Costarricense, 22-27.

Castillo Núñez, M. (2015). Prevención secundaria del cáncer cervical invasivo. UniOvi, 8.

Cortñas, Paula et al. (2008). Reunión de consenso en virus de papiloma humano 2008. Gac Méd Caracas 2009;117(1):49-69.

Domínguez Bauta, Susana et al. (2018). Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Rev cubana Obstet Ginecol vol.44 no.1 Ciudad de la Habana-Cuba; ene.-mar.

FJO Castillo. (2015). Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. Gaceta Mexicana de Oncología: Vol. 14, mayo-junio; págs. 157-163.

Garcés Rodríguez MS. (2010). Comportamiento de factores de riesgo asociados al cáncer cervicouterino. Correo Científico Médico de Holguín [Internet] 14(1).

Gómez Jauregui, Jéssica y M. en Econ, S. (2001). Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino en una clínica pública y en una organización no gubernamental. Salud pública Méx vol.43 no.4 Cuernavaca jul./ago.

Grupo de Trabajo VPH, M. d. (2013). Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2005) Volume 64: Human Papillomaviruses. Lyon, France.

J. Kurman, R. et al. (2014). Patología del tracto genital femenino. Blaustein(I).

Joan Austoker. (2010) Br. Medical J. 308: 1415-1420.

Juárez-Albarrán, A. &. -G. (2008). Vacuna contra el virus del papiloma humano. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 631-638.

- Klussmann J, W. S. (2001). Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 dna. 11.
- Kumar, M. (2015). Premalignant and malignant neoplasms. Robbins Cotran Pathologic Basis of Disease.
- Leal-Berumen, I.C., Villalobos-Figueroa, R. Wisbrun – Castillo, V. Moreno- Brito. (2010). Sensibilidad y Especificidad de pruebas diagnósticas para Ca Cu. *Tecnociencia Chihuahua*; 4 (2): 97-105.
- López de Ulibarri y Pita Fernández. (1999). Medidas de concordancia: el Índice de Kappa. *Coruña, España. Cad Aten Primaria*; 6: 169-171.
- Marilin Rosa, A. M. (2007). Revisión sobre Citología Cervicouterina con énfasis en la Clasificación de Bethesda. Congreso hispanoamericano de Anatomía Patológica, 30-33.
- Martin Cabrejas, B. (2010). La citología y su importancia en el diagnóstico del cancer cervico-uterino. *Enciclopedia de la Salud*, 1-2.
- Martínez-González MA, De Irala-Estévez J, Guillén-Grima F. (1999). ¿Qué es una odds ratio? *Med Clin (Barc)*; 112:416-22.
- Mendez, P. M.-R. (2013). Detección del virus del papiloma humano de alto riesgo por captura híbrida II. *Revista Brasileña de Epidemiología*, 40-48.
- Mohs, Edgar. (1983). *La Salud en Costa Rica*. Editorial Universidad a Distancia. San José, Costa Rica.
- Monnier-Benoit S et al. (2006). Dynamics of HPV16 DNA load reflect the natural history of cervical HPV-associated lesions. *J Clin Virol*;35(3):270-7.
- Morales, Gabriela. (2009). *Cáncer cervicouterino*. México.
- Muñoz N. Castellsague X, d. G. (2006). VPH in etiology of human cancer. *Vaccine*, 24, 1-10.
- Ociel Rodríguez et al. (2009) Estudio de la patología citológica del cérvix. *Perinatol Reprod Hum*; 23: 12-17.
- OMS. (2015). Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020.
- Palefsky JM, H. E. (2001). Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infections in human. *Journal infect dis*, 3.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. (2005) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*; 55:74-108.

- Peluffo M, P. A. (2003). Citopatología ginecológica. Revista de Ginecología, 44.
- Pérez Echemendia, M. (2006). Ginecología oncológica pelviana. Revista de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba.
- Pete, I., Toth V. y Bosze P. (1998). The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol, 19:120–122.
- Pichardo Reyes, Marta. (2008). Situación epidemiológica del cáncer cervical en el Departamento de León, Nicaragua.
- durante el período comprendido del 1º enero/2006 a 31 de diciembre/2008
- Rigol Ricardo O, Santisteban Alba S. (2014). Obstetricia y Ginecología [Internet]. La Habana: Ciencias Médicas; [citado 6 Dic 2015]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/ginecologia\\_obstetricia\\_3raedicion/indice\\_p.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/ginecologia_obstetricia_3raedicion/indice_p.htm).
- Rivera, René y otros. (2002). Epidemiología del Virus del Papiloma Humano (HVP). Rev chil obstet ginecol; 67(6): 501-506.
- Rodríguez Lundes, Ociel y otros. (2009). Estudio de la patología citológica del cérvix. Perinatol Reprod Hum; 23: 12-17
- Salomón, D. (2014). El sistema de Bethesda para informar la citología cervical. Journal Buenos Aires, Argentina.
- Salmerón, Jorge y otros. (1996). Programa de detección oportuna de cáncer en instituciones de seguridad social. Una alternativa organizacional. Rev Inst NaL Cancerología Mex: 42 (3).
- Sanabria, Negrin y otros. (2005). Sensibilidad y especificidad de la citología orgánica cervical. Facultad de Ciencia Médicas. Pinar del Río, Cuba.
- Segura, Édgar y Yamileth Segura. (1999). Utilidad del Papanicolaou y la biopsia dirigida por colposcopia para la detección del cáncer del cuello uterino en un hospital de segundo nivel. Acta Médica Costarricense 1/41: 5-9.
- Sellers, John y R. Sankaranarayan. (2003). La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intr aepitelial cervical. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Lyon, Francia.
- Serman, Felipe. (2012). Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol de Virus del Papiloma Humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. REV CHIL OBSTET GINECOL; 67(4): 318-323.
- Torres-Poveda, K.J. et al. (2011). Epidemiología del cáncer cervicouterino. J. Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1444–51.

Torres Vidal, M. C. (2011). Evaluación de los resultados de Papanicolaou como indicador de cáncer de cuello uterino en las mujeres de edad fértil de 20 a 45 años, que acuden a consulta en el Sub Centro de Salud "29 de noviembre" de la ciudad de Santa Rosa. Guayaquil: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas, Ecuador.

Uzcátegui, Y. B. (2012). Patología vaginal: utilidad de la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 161-170.

Vizcaíno-Salazar, GJ. (2017). Importancia del cálculo de la sensibilidad, especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina y Laboratorio*; 23: 365-386.

Vindel Hernández, Alejandrina. (2012). Correlación cito-Histológica de las lesiones cervicales en el Hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el período de octubre del 2011-diciembre 2012. *Medicine*.

Vlastos et al. (2010). Líderes de Opinión en Colposcopia. Sensibilidad y Especificidad de la colposcopia. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior Año 2, No. 3*.

Wieland U, P. H. (2001). Papilomavirus in human pathology. pathogenesis and oncogenic role, 1-16.

Zamudio-Andrade, A., Zepeda. F.R. (2001). Evaluación de Papanicolaou y colposcopia, en el diagnóstico de la infección por papiloma virus humano. *Rev. Fac Med UNAM-México*; 44 (1): 5-7.

ANEXOS

**ANEXO 1**

**Consentimiento Informado para Participantes de la Investigación**

**TITULO:**

Evaluación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas de citología vaginal y colposcopia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en mujeres de 25 a 60 años de edad, en Puerto Viejo de Sarapiquí, Heredia Costa Rica, de enero del 2014 a diciembre del 2016.

¡Hola!

Investigador principal: Dra. María del Rocío Sevilla Hernández.

Centro asistencial y servicio: Servicio de Ginecología, Hospital San Vicente de Paúl de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Teléfono disponible: 25628388/25628384

Celular: 89285498 (24 horas).

Correo electrónico: chiosevilla@gmail. com

**1. Explicación general**

El documento que usted está empezando a leer se llama Consentimiento Informado, en el que se detalla toda la información referente al estudio.

Soy la Dra. María del Rocío Sevilla Hernández, Médico Especialista en Gerencia de Hospitales y Servicios de Salud y me encuentro cursando una Maestría en Epidemiología. Como parte del proceso de finalización de esta, estoy llevando a cabo un estudio en donde le invito a participar en esta investigación.

Antes de que usted decida si será parte de este estudio, es importante saber por qué estamos investigando y en qué está involucrado. Procederemos a leer en conjunto este formulario cuidadosamente. Si usted tiene preguntas sobre la investigación, siéntase libre de hacerlas.

## **Propósito**

Este estudio trata de investigar sobre el Papanicolaou, la colposcopia y la biopsia y su importancia para diagnosticar el cáncer de cérvix.

Por otra parte, en el estudio se valorará la relación que existe entre el Papanicolau convencional y la colposcopia con el cáncer de cérvix.

Se le invita muy cordialmente a participar en este estudio, ya que se revisará a mujeres de 25 a 60 años de edad que deseen examinarse vaginalmente para descartar alguna lesión en el cuello uterino mediante la realización de los exámenes mencionados anteriormente.

Alrededor de 190 personas tomarán parte en este estudio.

La autorización para la participación es voluntaria. Con su decisión, usted no renuncia a sus derechos o a la potestad de hacer algún reclamo legal. Si usted decide participar, es libre de cambiar de opinión y puede retirarse en el momento que usted así lo considere.

## **2. Procedimientos del estudio**

La participación, durará aproximadamente 1 hora y consiste en responder un cuestionario diagnóstico

En esta entrevista tiene el derecho de no responder una o más preguntas si así lo considera. Por otra parte, de las bases de datos del se tomará la siguiente información: sexo, edad, escolaridad y lugar de residencia.

Si usted autoriza a participar en el estudio, se le realizarán los siguientes procedimientos:

### **Parte 1**

- Explicación detallada del Consentimiento Informado.
- Aclaraciones sobre dudas del mismo
- Recolección de las firmas para la autorización del consentimiento informado
- Aclaraciones del mismo
- Duración: Aproximadamente 1 hora

### **Parte 2**

Aplicación del cuestionario

Si desea recibir información sobre este estudio, por favor escriba las iniciales de su nombre en los siguientes espacios que aparecen en blanco, según desee o no recibir información relacionada con este estudio.

\_\_\_\_\_ Información general acerca de lo que se encontró con el estudio.

\_\_\_\_\_ Información específica acerca de lo que el estudio encontró en relación conmigo.

\_\_\_\_\_ No quiero recibir ninguna información sobre la participación en el estudio.

### **Privacidad y confidencialidad**

Mantendremos los datos del estudio en confidencialidad estricta. Si publicamos o presentamos los resultados de este estudio, no usaremos nombres individuales u otra información de identificación personal.

Para ayudar a proteger la confidencialidad se utilizará un formulario de entrevista diseñado de manera que otras personas no pueden saber quién brindó la información. Únicamente la investigadora principal que trabaja en el estudio podrá ver la información. La información será resguardada de forma indefinida en archivos exclusivos de la investigadora principal, en el cumplimiento de las leyes del país que así lo establecen. Si esta información fuese a ser utilizada posteriormente por mi persona o por otros investigadores, seguiremos los mismos pasos que acabamos de describir para mantener la confidencialidad.

### **Conservación**

Los datos serán resguardados por la investigadora en archivos personales dando una confidencialidad necesaria, que minimice el riesgo de la pérdida de la información.

### **Posibles riesgos:**

Un riesgo que se podría presentar en el estudio es la pérdida de la confidencialidad, lo que quiere decir es que los datos los pueda obtener otra persona ajena al estudio,

sin embargo, para esto se toman medidas que hacen que este riesgo sea mínimo, para asegurar la privacidad.

Podría ser que en algún momento se llegara a sentir incómoda, molesta, o avergonzada por alguna pregunta que se le realice; sin embargo, puede sentirse en confianza de comunicar dicha situación y estaré a disposición para apoyarlo.

### **Posibles beneficios para el participante**

Dentro de los posibles beneficios para la población en general que se pueden obtener de la investigación es que los hallazgos de este estudio se pueden utilizar para fortalecer programas de detección temprana de cáncer de cérvix en todos los EBAIS y áreas de salud del país, esto con el fin de que en el futuro podamos implementar el diagnóstico temprano con mayor certeza e iniciar el tratamiento especializado en forma más oportuna de aquellos casos de mujeres con cáncer de cérvix o de cuello uterino y así salvaguardar la vida de muchas mujeres.

Además, se podrán brindar programas de apoyo educativo y preventivo en educación de la salud sexual y reproductiva de la población.

### **3. Otras opciones para el participante**

Usted tiene la libertad de participar o no en el estudio.

### **4. Confidencialidad de la información**

La información personal y los datos derivados de la investigación se les asignarán un número para que ninguna persona ajena a la investigación pueda obtener la información personal

El investigador y los entes relacionados con la investigación están en la obligación de mantener la información de forma privada. Sin embargo, puede que la información de este estudio se publique en revistas médicas o científicas o que los datos sean presentados en congresos o conferencias. De ser así, nunca se utilizará el nombre de la persona que participó en el estudio.

### **5. Costo por participar en el estudio**

No se le cobrará a usted por ninguna de las visitas clínicas o demás pruebas que se le harán

y no recibirá ningún pago compensatorio por participar en el estudio.

## 6. Nueva información generada durante el desarrollo del estudio

Durante el estudio, puede que aparezcan nuevos detalles acerca de los riesgos o beneficios de participar en él. De ser así, esta información se le dará a usted. Usted puede decidir no seguir participando en el estudio, desde el momento en que reciba esta nueva información. Si a usted se le da nueva información, y decide no continuar en el estudio, se le solicitará que firme nuevamente el consentimiento.

## 7. Circunstancias por las cuales puede terminarse la participación en el estudio

Usted puede ser retirada del estudio, por una o más de las siguientes razones:

- a) Porque no sigue las instrucciones de la investigadora.
- b) Porque la investigadora decida cerrar el estudio.

En cualquier caso, la investigadora principal será la responsable de informarles dicha decisión y la razón de la misma.

Si usted decide dejar participar al menor en el estudio, pero luego cambia de opinión y desea retirarse de la investigación, deberá avisar a la investigadora principal la decisión ya sea de forma personal, a los números dados al inicio de este documento o al correo electrónico de la investigadora.

## 8. Declaración de interés

La investigadora en este estudio no tiene ningún interés económico que tenga relación con la investigación.

## 9. Personas a las cuales puede acudir el participante

Usted puede llamar a la Dra. Ma. del Rocío Sevilla Hernández al teléfono 89285498 si tiene alguna pregunta o inquietud acerca de este estudio.

Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en esta investigación, comuníquese con el Comité Ético Científico de la Universidad Nacional al teléfono 22773515.

## 11. Lugar:

El consentimiento informado, y la valoración serán realizados solamente por mi persona, en el consultorio Medicina Integral, el cual se localiza en el centro de Puerto Viejo de Sarapiquí de Heredia, situado 50 m al oeste de la Farmacia Alfa.

## 12. Acuerdo

Yo he leído (o alguien ha leído para mí), la información que se detalló anteriormente. Se me ha dado la oportunidad de preguntar y todas mis dudas fueron resueltas.

He decidido voluntariamente firmar este documento para participar en éste estudio de investigación.

\_\_\_\_\_ am/ pm

Nombre del participante Hora	Cédula	Firma	Fecha y
---------------------------------	--------	-------	---------

\_\_\_\_\_ am/ pm

Nombre del testigo y Hora	Cédula	Firma	Fecha
------------------------------	--------	-------	-------

Yo he explicado personalmente el estudio de investigación al participante y a su representante legal y he respondido a todas sus preguntas.

_____ am/pm	_____	_____	_____
Nombre de la investigadora/ Hora	Cédula	Firma	Fecha
persona que obtiene el Consentimiento			

## ANEXO 2

### Ilustración de la tabla de vaciamiento de datos

Para efectos de ilustración solo se incluyen 13 registros sin embargo contempla 200 espacios.

TABLA DE VACIAMIENTO DE DATOS

No.	Edad	Escolaridad	Nacionalidad	Estado Civil	No. Hijos	AHF	TABAQUISMO	MENARQUIA	RES PAP	RES COLP	RES BIOP	MICROORGANISMO
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												