

GINECOLOGÍA

COMPORTAMIENTO DE LA PATOLOGÍA CERVICOUTERINA (EN EL HOSPITAL DE GUÁPILES ENTRE LOS AÑOS 2008 Y EL 2011: REVISIÓN DE LITERATURA)

Luis Carlos Vega Martínez*

Jorge Arturo Mata Alvarado**

SUMMARY

Cervical cancer has been one of the most studied neoplastic lesions in the female population. Its behavior, epidemiology, histology, pathophysiology, clinical manifestations and natural history are clearly identified. It is characterized by generally slow evolution, which begins as a precancerous condition called dysplasia, which is detected by a Pap smear and may be treatable in one hundred percent of the cases. Cervical cancer worldwide is second in both incidence and mortality. Costa Rica ranks second in incidence and fourth in mortality. Nationally Pococí

Canton ranks first in incidence and sixth in mortality, the canton of Guácimo is seventh and fifth in incidence and mortality, respectively. There are several risk factors associated with the development of cervical neoplasia. However, oncogenic HPV infection is a necessary cause for the development of cervical cancer, as there is a definite causal relationship with this virus.

Descriptores: virus de papiloma humano, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer de cérvix, factores

de riesgo.

Abreviaturas: VPH, virus de papiloma humano; NIC, neoplasia intraepitelial cervical; ASCUS, atipia de células escamosas de significado incierto; AGUS, atipia de células glandulares de significado incierto.

JUSTIFICACIÓN OBJETIVO

El Hospital de Guápiles en los últimos años ha visto un incremento en la atención de pacientes con lesiones cervicouterinas

* Médico Asistente en Medicina y Cirugía, Jefe de Consulta Externa Hospital de Guápiles.

** Médico Asistente en Medicina y Cirugía, Servicio de Ginecoobstetricia Hospital de Guápiles.

Servicio de Ginecología, Consulta Externa. Hospital de Guápiles.

Correspondencia: Luis Carlos Vega Martínez Tel:8355-9058 Teléfono:2710-6801; Fax:2710-6084

e-mail: lvega32@hotmail.com, lvegamar@ccss.sa.cr

referidas de las diferentes Áreas de Salud adscritas. Analizar y comparar este incremento con el comportamiento nacional se hace vital, con el fin de establecer medidas estratégicas de control en la promoción y prevención de las lesiones cervicales en el Primer Nivel de Atención. De igual manera, pretende identificar el comportamiento epidemiológico de la población en análisis, así como mejorar los métodos de tamizajes utilizados en la actualidad en Costa Rica que ayudarían a detectar de manera más efectiva los serotipos del virus de papiloma humano como principal factor de riesgo asociado con el desarrollo del cáncer de cérvix.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los procesos oncológicos en la población femenina el cáncer de cérvix ha sido una de las lesiones neoplásicas más estudiada; identificándose su comportamiento epidemiológico, histológico, fisiopatológico, manifestaciones clínicas y evolución natural. El desarrollo del cáncer de cérvix se caracteriza por tener una evolución generalmente lenta, la cual comienza como una afección precancerosa conocida como displasia. Esta afección precancerosa se puede detectar por medio de una citología vaginal y puede ser tratable en un cien por

ciento (100%). Por lo cual, los controles citológicos de manera periódica tienen vital importancia en la prevención. La mayoría de las mujeres a quienes se les diagnostica cáncer de cérvix en la actualidad no se han realizado citologías cervicovaginales de manera regular o no han tenido un seguimiento adecuado por resultados anormales en éstas. El cáncer de cérvix a nivel mundial representa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad, representando cerca del 10% de todos los cánceres de la mujer^{13,14}; Costa Rica no es la excepción¹⁸, ocupando el segundo lugar en incidencia entre la segunda y tercera década de vida y el cuarto en mortalidad para la cuarta y quinta década de vida de las mujeres. A pesar de haber reducido su mortalidad en países desarrollados, continúa teniendo un porcentaje considerablemente alto en los países en vía de desarrollo. Asociación del VPH con el desarrollo de cáncer cervicouterino. Diversos factores de riesgos han sido relacionados con el desarrollo del cáncer cervicouterino. Sin embargo, el principal factor de riesgo asociado es la infección por el virus de papiloma humano, común enfermedad de transmisión sexual^{12,17}, ya que aproximadamente un 60% de mujeres y hombres sexualmente activos se han expuesto al menos

una vez en su vida al virus¹⁴. La infección por VPH oncogénico se supone una causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervicouterino. Considerándose un hecho único en oncología, dado que ninguna otra enfermedad neoplásica tiene una relación de causalidad tan bien definida con un virus, como sucede con el cáncer de cérvix y la infección por VPH^{3,14}. La persistencia de la infección por VPH se considera una etapa en el desarrollo del cáncer cervicouterino invasor, hecho que se ha evidenciado en diferentes estudios de casos y controles. La edad de las pacientes juega un papel importante en relación con la persistencia de la infección por VPH, ya que las pacientes jóvenes que estuvieron expuestas y/o desarrollaron una lesión cervical asociadas al VPH limitaron la progresión de la enfermedad, desarrollando una lesión de bajo grado o muchas veces regresaron de manera espontánea a la normalidad; no así en mujeres mayores donde hubo persistencia de la infección por VPH y quienes desarrollaron una lesión intraepitelial de alto grado (NIC III) o cáncer cervical^{3,5,10,14}. Los factores ambientales, así como la inmunidad del huésped viral pueden influir en el curso de la infección por VPH. Koshiol et al¹⁰, determinaron la persistencia de la infección por VPH, así como el tiempo donde esta se presenta.

Definieron la persistencia como la presencia de dos o más resultados positivos de ADN por VPH en las citas control, delimitándola a 6 meses como tiempo mínimo. Un 30% de las pacientes en estudio desarrollaron persistencia de la infección por VPH en 6 meses, un 45% entre 6 y 12 meses, y un 25% persistió con la infección después de 12 meses. Existen más de 70 subtipos de VPH, de los cuales más del 50% son capaces de infectar el epitelio anogenital^{7,13}. De acuerdo con su capacidad de progresión a la malignidad, los subtipos de VPH se clasifican en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo. Los virus de papiloma humano (VPH) de bajo riesgo producen principalmente verrugas genitales, por el contrario los de alto riesgo se han relacionado principalmente con el desarrollo de cáncer cervical invasivo. Las lesiones condilomatosas y lesiones de bajo grado [neoplasia intraepitelial cervical, (NIC I)] se han asociado con los subtipos de bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44). Los subtipos intermedios (33, 35, 51 y 52), se relacionan con el desarrollo de lesiones de mayor grado NIC II y NIC III, las cuales persisten pero raramente progresan, mientras que los subtipos de alto riesgo (16, 18, 31, 39, 45, 56, 58, 59 y 68), han sido documentadas en las lesiones de alto grado (NIC II y NIC III) de igual manera identificados

en el cáncer invasor^{7,13,15}. En el 1995 la Agencia Internacional de Estudios en Cáncer concluyó que en cuatro estudios de casos y controles aportaron la suficiente evidencia para clasificar a los subtipos 16 y 18 como cancerígenos humanos¹³. El VPH oncogénico posee proteínas que facilitan la integración del genoma viral al huésped, interfiriendo directamente con la regulación del ciclo celular. La proteína E6 inactiva el gen supresor p53, interfiriendo su función apoptótica; y la proteína E7 desequilibra el complejo proteico del retinoblastoma, permitiendo a la célula evadir el control del ciclo mediado por gen supresor del retinoblastoma, que normalmente inhibe el crecimiento celular. Ambos genes promueven un desorden sustancial de las funciones mitóticas interfiriendo la síntesis y sus funciones; causando una degradación de los cromosomas durante la mitosis y aberraciones tanto estructurales como numéricas^{8,14,20}. Existen otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de la neoplasia cervical: múltiples parejas sexuales, inicio temprano de la actividad sexual, una pareja sexual de alto riesgo (infección por VPH, antecedente de múltiples parejas sexuales, neoplasia de órganos sexuales en órganos inferiores o exposición sexual previa con alguien con neoplasia),

antecedente de enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo, inmunodeficiencias, multiparidad y uso prolongado de anticonceptivos orales⁷.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en su totalidad de las pacientes referidas por primera vez a la consulta de patología cervicouterina de la consulta externa de Ginecología del Hospital de Guápiles, desde el 01 de enero del 2008 al 31 de diciembre 2011. El análisis fue retrospectivo utilizando la información de los expedientes clínicos de cada paciente. La investigación recibió el aval del Comité de Bioética en Investigación del Hospital de Guápiles, y no requirió de Consentimiento Informado, ya que no es un estudio intervencionista, se mantuvo la confidencialidad de cada paciente incluida en la investigación. Se obtuvo una muestra de 1498 pacientes referidas por primera vez a la consulta de patología cervicouterina del Hospital de Guápiles, entre 01 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2011, (cuadro 1). Se incluyeron a todas las pacientes referidas con una citología cervicovaginal alterada o con una lesión clínica sugestiva de pre y/o malignidad,

para realizarle una colposcopia y/o biopsia según el hallazgo colposcópico. Se excluyeron las pacientes que fueron referidas con una colposcopia realizada a nivel privado.

RESULTADOS

Se analizaron 1498 expedientes de pacientes referidas a la consulta de patología cervical del Hospital de Guápiles con citologías cervicovaginales alteradas y que fueron realizadas en el Primer Nivel de Atención entre los años 2008 y 2011, (cuadro 1).

de los casos) referidos a la Clínica de Patología Cervical del Hospital de Guápiles durante el periodo de estudio. De acuerdo con la distribución geográfica de Costa Rica por cantones, los que presentaron mayor tasa de incidencia y mortalidad según la Dirección de Vigilancia de Salud del Ministerio de Salud, evidenciado en su informe de julio del 2005 "Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica 1990-2003", fueron los cantones de Pococí y Talamanca en incidencia; y la mayor tasa de mortalidad fue ocupada por los cantones

de Liberia y Golfito, mientras que los cantones de Pococí y Guácimo ocuparon el sexto y séptimo lugar respectivamente⁹. El comportamiento de esta patología en los cantones con mayor tasa de incidencia y mortalidad, se evidencia en el cuadro².

Considerando que nivel nacional el cantón de Pococí hasta el año 2003 ocupaba el primer lugar en la tasa de incidencia de cáncer de cérvix con un 45,59 por cada 100,000 mujeres y el sexto lugar en tasa de mortalidad con un 18,51 por cada 100,000 mujeres; y que el cantón de Guácimo ocupó el quinto lugar en incidencia y el séptimo en mortalidad con una tasa de 38,52 y 18,21 por cada 100,000 mujeres respectivamente, se hace relevante evidenciar el comportamiento actual de la patología cervicovaginal en los cantones de Pococí y Guácimo, con el fin de mejorar y fortalecer la Promoción y Prevención en

Cuadro 1. Distribución de casos según el Área de Salud adscrita al Hospital de Guápiles. Periodo 2008 – 2011.

Área de Salud	Año				Nº de casos
	2008	2009	2010	2011	
Cariari	109	153	138	185	585
Guápiles	53	75	90	131	349
Guácimo	91	94	152	227	564
Total de casos	253	322	380	543	1498

Fuente: Autoría propia.

El Hospital de Guápiles durante el periodo 2008-2011 atendió 1498 casos de citologías cervicovaginales alteradas realizadas en las diferentes Áreas de Salud adscritas al hospital. En el cantón de Pococí que incluye las Áreas de Salud de Guápiles y Cariari se detectaron 1149 casos de citologías alteradas representado un 76,70% de los casos, y el cantón de Guácimo atendió a 349 pacientes (23,30%

Cuadro 2. Tasa acumulada de incidencia y mortalidad del cáncer de cuello cervicouterino por cantón. Tasa por 100.000 mujeres. 1990-1999.

Cantón	Incidencia	Cantón	Mortalidad
Pococí	45,59	Liberia	24,28
Talamanca	40,94	Golfito	20,80
Golfito	39,59	Cañas	19,97
Los Chiles	39,25	Aguirre	19,34
Guácimo	38,52	Dota	18,85
Liberia	38,48	Pococí	18,51
Corredores	35,08	Guácimo	18,21

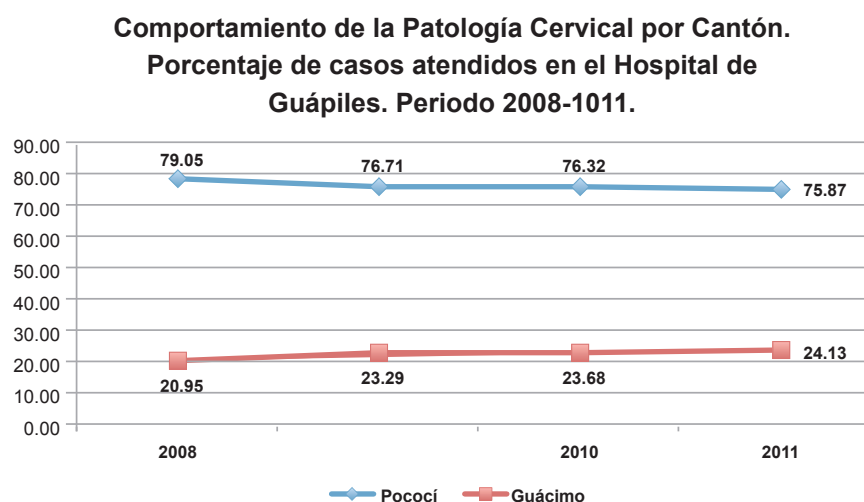
Fuente: Ministerio de Salud, Unidad Estadística, Registro Nacional de Tumores. 2005.

el Primer Nivel de Atención; enfocados en la educación de la población para así disminuir los factores de riesgo asociados con el desarrollo del cáncer de cérvix. El gráfico 1 evidencia el porcentaje de casos atendidos en el Hospital de Guápiles según el cantón y el año de atención; los cuales guardan relación con el comportamiento nacional, donde el cantón de Pococí tiene un porcentaje considerablemente mayor en relación con los casos procedentes del cantón de Guácimo.

Cuadro 3. Distribución de las lesiones cervicales según resultado histopatológico según año y Área de Salud de procedencia. Consulta de Patología Cervical Hospital de Guápiles. Periodo 2008 - 2011.						
Tipo de lesión cervical		Áreas de Salud. Periodo 2008 – 2011				
		Guápiles	Guácimo	Cariari	Nº total de casos	%
Lesión Intraepitelial de Bajo Grado	Atipia Condilomatosa - VPH	3	2	4	9	0.69
	NIC I - Displasia Leve	339	221	387	947	72.35
Lesión Intraepitelial de Alto Grado	NIC II - Displasia Moderada	61	50	50	161	12.30
	NIC III - Displasia Severa	14	4	4	22	1.68
	Carcinoma In Situ	8	7	5	20	1.53
NIC III - Displasia Severa	Carcinoma In Situ	8	7	5	20	1.53
Carcinoma Invasor		2	1	7	10	0.76
Cervicitis		48	41	51	140	10.70
Total Global		427	285	457	1309	100.00

Fuente: Autoría propia.

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes atendidas en el Hospital de Guápiles con citologías alteradas durante los años 2008 – 2011.



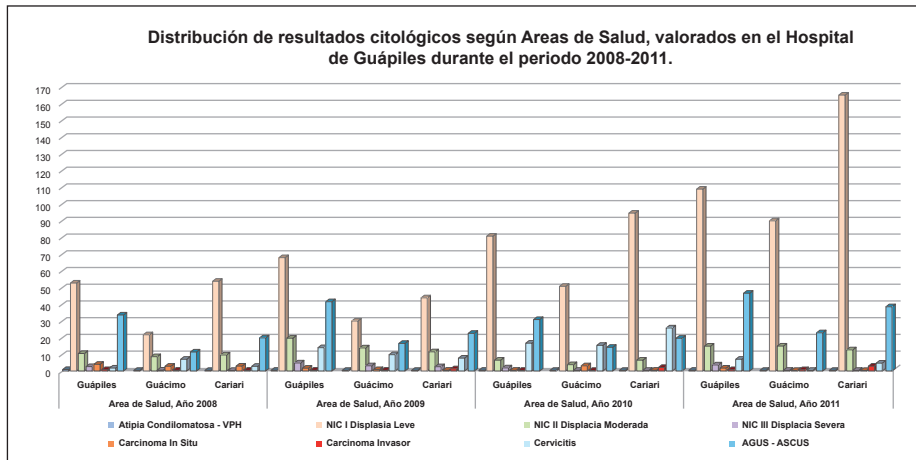
Fuente: Autoría propia.

Los casos atendidos se agruparon según el área de atracción, hallazgos colposcópicos e histopatológicos obtenidos en las biopsias, (cuadro 3, y gráfico 2). Las atipias celulares de significado incierto se detallan en cuadro 4.

El Hospital de Guápiles durante periodo de estudio, se documentó que la lesión predominante de referencia y atención en la Clínica de Patología Cervical mediante diagnóstico histopatológico definitivo fue la neoplasia intraepitelial cervical leve (NIC I),

ocupando un 72,35% del total de casos atendidos, lo que representa 947 pacientes con un rango de edad comprendido para esta lesión entre los 15 a 35 años de edad. La neoplasia intraepitelial cervical moderada (NIC II), ocupó el segundo lugar con 161 pacientes (12.30%), según el resultado histopatológico; y en menor porcentaje la neoplasia intraepitelial cervical severa (NIC III) con un 1,68% (22 pacientes). En relación con las lesiones cancerosas (carcinoma In Situ e invasor) se presentaron en un 2,29%, teniendo mayor incidencia el carcinoma in situ con 1,53% (20 casos) y el carcinoma invasor con un 0,76% (10 casos), con un rango de edad entre los 31 a 81 años de edad.

Gráfico 2. Diagnósticos citológicos según Área de Salud y año.
Periodo 2008 – 2011.



Fuente: Autoría propia.

Según los resultados citológicos la neoplasia intraepitelial cervical leve (NIC I) fue la lesión con mayor incidencia. Seguido de las atipias de células glandulares y escamosas de significado incierto (AGUS – ASCUS), cuadro 4.

El 58,51% (189 casos) se manejaron con una conducta expectante según la impresión colposcópica (colposcopia satisfactoria), considerando que existe una cantidad significativa de pacientes con este tipo de

Cuadro 4. Resultados citológicos según año y Área de Salud de procedencia. Consulta de Patología Cervical Hospital de Guápiles.

Tipo de lesión cervical	Año 2008 – 2011			
	Área de Salud de Guápiles	Área de Salud de Guácimo	Área de Salud de Cariari	Nº total de casos
AGUS - ASCUS	154	67	102	323

Fuente: Autoría propia.

Se documentó que el Primer Nivel de Atención refirió 323 (21,56%) pacientes con el diagnóstico citológico de atipias de células glandulares y escamosas de significado incierto (AGUS – ASCUS). Cuyo manejo no deja de ser importante ya que muchas de estas atipias pueden enmascarar una lesión de mayor grado.

lesión que evoluciona hacia una regresión espontánea. Sin embargo, el 41,48% (134 casos) de estas pacientes se les realizó un biopsia debido a la impresión colposcópica insatisfactoria. De las biopsias realizadas un 33,75% (109 casos) progresó a una lesión de mayor grado y un 7,74% (25) regresaron a la normalidad o a

una lesión de bajo grado, cuadro 5.

DISCUSIÓN

El cáncer de cérvix tiene mayor incidencia en países pobres y/o con menos recursos. A nivel de las Américas, Haití, quien tiene la renta per cápita más baja de todo el hemisferio occidental, es decir, que puede considerarse el país más pobre de toda América, posee el primer lugar tanto en incidencia como en mortalidad de la neoplasia maligna del cuello uterino, con una tasa de 93,9 y un 53,5 por cada 100.000 habitantes respectivamente. Por el contrario, países con mayor desarrollo económico tienen una incidencia y mortalidad considerablemente menor; Canadá por ejemplo, tiene una tasa de incidencia de un 8,2 y una tasa de mortalidad de 2,8 por cada 100.000 habitantes². En Costa Rica el cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad dentro de las lesiones cancerosas que afectan a la población femenina¹⁹. Para el año 2004 la cobertura de citologías cervicovaginales en mujeres entre 14 y 34 años de edad era del 15,8% y en el grupo de mayor riesgo (mujeres mayores de 35 años de edad) fue de un 21,5% únicamente, lo cual evidencia la necesidad de fortalecer y mejorar el Primer

Cuadro 5. Manejo de las atipias de células glandulares y escamosas de significado incierto (AGUS - ASCUS). Periodo 2008 - 2011

Diagnóstico Citológico	Nº total de casos	Resultado colposcópico		Conducta	Resultado de la biopsia	Nº de casos
AGUS - ASCUS	323	Insatisfactorio - toma de biopsia	134	Toma de biopsia	NIC I	84
					NIC II	24
					Cervicitis	18
					Carcinoma Epidermoide Invasor	1
					Condilomatosis	1
					Sano sin atipia	6
		Satisfactorio - No toma de biopsia	189	Tratamiento expectante		

Fuente: Autoría propia.

Nivel de Atención en relación con la Promoción y Prevención de las lesiones cervicouterinas¹. La infección por VPH oncogénico supone una causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervicouterino dado su relación de causalidad tan bien definida con el virus³. Esto conlleva la necesidad de establecer acciones protocolizadas a nivel nacional para incluir en el manejo de la patología cervicouterina la detección del ADN viral, así como la determinación de los serotipos circulantes en las pacientes con citologías alteradas. Actualmente se continúa debatiendo su relevancia como método de tamizaje único o como método coadyuvante a la citología cervicovaginal, por su baja sensibilidad y especificidad aunado a su alto costo. Sin embargo, se propone su utilidad como método de seguimiento en pacientes con factores de riesgo claramente establecidos y en quienes se ha

determinado un serotipo de VPH de alto riesgo, VPH-16 y VPH-184,6, ya que ha contribuido a disminuir significativamente el número de casos de cáncer en estadios avanzados o de muertes asociadas a cáncer de cérvix¹⁶. Sin embargo, su utilidad ha sido propuesta principalmente en pacientes a quienes se les reporta células escamosas atípicas de significado incierto en la citología cervicovaginal¹¹. Considerándose que las atipias celulares pueden progresar a una lesión de mayor complejidad (lesión de alto grado), basados en la nueva clasificación acordada en la Conferencia de Consenso de Bethesda de setiembre del 2001, además del ASCUS, se admite un nuevo grupo, el de atipia epidermoide de significado incierto pero en el que no se puede excluir una lesión de alto grado (ASC-H), en el ASCUS el riesgo de que se trate de un NIC II-III es de un 7 a 17%, mientras que en el ASC-H es del 24 a

94%²⁰. Importante mencionar que en ambos grupos el riesgo de carcinoma invasor es bajo (0,1 a 0,2%). En el estudio realizado un 7,28% (109 casos) del total de las pacientes que ingresaron con un diagnóstico citológico de atipia celular presentaron una lesión de mayor grado en el diagnóstico histopatológico, evidenciando la necesidad de protocolizar a nivel nacional la realización de una biopsia a las pacientes con una citología cervicovaginal alterada y/o bien la determinación del ADN viral.

CONCLUSIÓN

Existe una clara relación de causalidad entre el VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix, lo cual obliga a las instituciones de salud a nivel local y nacional a tomar acciones en Promoción y Prevención de los principales factores de riesgo asociados a esta patología. Las bases estadísticas deficientes y desactualizadas a nivel nacional, limitan el análisis de los datos documentados a nivel local con el comportamiento nacional. El Hospital de Guápiles desde el 2008 ha presentado un crecimiento en el porcentaje de atención de las pacientes referidas por citologías alteradas en un 29,84% en promedio de manera anual. Sin embargo, no se puede establecer si este comportamiento obedece a un

incremento en la cobertura de las pacientes en el Primer Nivel de Atención o está relacionado con los factores de riesgos asociados a los cambios citológicos del epitelio cervical, como lo sería la circulación de un serotipo de VPH altamente oncogénico en la región. La carencia de criterios unificados para la clasificación de esta patología, así como para el manejo de la lesión cervicovaginal limita la inclusión y estratificación de las pacientes con citologías cervicouterinas alteradas, limitando los estudios y eventuales propuestas estratégicas.

RESUMEN

El cáncer de cérvix ha sido una de las lesiones neoplásicas en la población femenina más estudiada; identificándose su comportamiento epidemiológico, histológico, fisiopatológico, manifestaciones clínicas y evolución natural. Se caracteriza por tener una evolución generalmente lenta, la cual comienza como una afección precancerosa conocida como displasia, la cual se detecta por medio de una citología vaginal y que puede ser tratable en un cien por ciento. El cáncer de cérvix a nivel mundial representa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad. En Costa Rica ocupa el segundo lugar

en incidencia y el cuarto en mortalidad. A nivel nacional el cantón de Pococí ocupa el primer lugar en incidencia y el sexto lugar en mortalidad; el cantón de Guácimo ocupa el quinto y séptimo lugar en incidencia y en mortalidad respectivamente. Existen diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de la neoplasia cervical. Sin embargo, la infección por VPH oncogénico se supone una causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervicouterino, ya que existe una relación de causalidad bien definida con este virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis de Indicadores de Género y Salud en Costa Rica. En: Patricia Allen. Organización Panamericana de la Salud. 2004:1-15.
2. Análisis de la situación de cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. En: Merle Lewis, PHD. Organización Panamericana de la Salud. 2004:1-33.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55:244-265.
4. Castle P, Schiffman M, Wheeler C, Wentzensen N, Gravitt P. Impact of improved classification of human papillomavirus with cervical precancer. *Am J Epidemiol*. 2010; 171:155-163.
5. Castle P. Invited commentary: is monitoring of human papillomavirus infection for viral persistence ready for use in cervical cancer screening?. *Am J Epidemiol*. 2008; 168:138-144.
6. Dannecker C, Siebert U, Thaler C, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Annals of Oncology*. 2004;15:863-869.
7. DeCherney A. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. 8a. ed. México. Editorial Manual Moderno, 2003.
8. Farjadian S, Asadi E, Doroudchi M, Samsami A, Tabei SZ, Kumar VP, et al. High risk HPV types in southern Iranian patients with cervical cancer. *Pathology Oncology Research*. 2003; 9(2):121-125.
9. Incidencia y mortalidad del cáncer en Costa Rica 1990-2003. En: Adolfo Ortiz B. Dirección de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud. 2005:31-35.
10. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta J, Poole C, Jenkins D, Smith J. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008; 168:123-137.
11. Mayrand M, Duarte E, Rodrigues I, Walter S, Hanley J, Ferenczy A. et al. Human papillomavirus DNA versus papanicolaou screening test for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(17): 1579-1588.
12. Molano M, van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5 years follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158:486-494.
13. Muñoz N, Bosch F, Xavier, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types

- associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(6): 518-527.
14. Nazzari O, Suárez E, Larraguibel R, Rojas L, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006; 71(5): 341-348.
15. S Abd El All H, Refaat A, Dandash K. Prevalence of cervical neoplastic lesions and human papilloma virus infection in Egypt: National cervical cancer screening project. *Infectious agents and cancer.* 2007; 2(17):1-14.
16. Sankaranarayan R, Nene Bhagwan, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A. et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1385-1394.
17. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman M, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA.* 2000; 283(1): 87-93.
18. Tumores malignos frecuentes en Costa Rica. En: Warry Jiménez. Módulo Once. Curso Especial de Posgrado en Atención Primaria para Médicos Generales. 1ra edición. San José, C.R.: EDNASSS-CCSS, 2004:1-38.
19. Ulate H, Alfaro Ricardo. Incidencia de citologías cervicales alteradas en mujeres menores de 20 años, en el Área de Salud de Paso Ancho-San Sebastián entre el 2006 y el 2020. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII.* 2011;596:127-131.
20. Usandizaga J. Obstetricia y Ginecología. España. Editorial Marbán Libros, S.L., 2010.