

Costa Rica en el Exterior

Niveles del receptor soluble de interleukina-2 y neoplasia cervical: resultado de un estudio poblacional con grupo control en Costa Rica.

Ung A, Kramer TR, Schiffman M, Herrero R, Bratti MC, Burk RD, Swanson CA, Sherman ME, Hutchinson ML, Alfaro M, Morales J, Balmaceda I, Hildesheim A. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999; 8(3):249-53.

Se ha postulado que la progresión de la infección del virus del papiloma humano (HPV) a carcinoma del cérvix en algunas mujeres se debe a un ambiente permisivo del huésped, a saber, una respuesta inmune inapropiada. En un estudio previo (Hildesheim *et al*, *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1997;6:807-13) se demostró una correlación entre los niveles del receptor soluble de interleukina-2 (sIL-2R), un activador general de la respuesta inmune, con grados progresivamente más altos de neoplasia cervical. El objetivo de este estudio prospectivo es confirmar este hallazgo por medio de un estudio de una submuestra de casos y controles de 478 mujeres de una cohorte de 10000 mujeres en Costa Rica. Se seleccionaron para el estudio todas las mujeres que presentaran: a) lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG)(n=191), b) lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG)(n=130) o c) carcinoma cervical (n=37). Los sujetos controles fueron 120 mujeres con citologías cervicales normales, sin evidencia de infección por HPV, por muestreo al azar dentro de la población-estudio. Se llevaron a cabo los siguientes métodos: 1) las mujeres estudiadas contestaron un cuestionario para la documentación la presencia de factores de riesgo del cáncer del cérvix, 2) todas fueron sometidas a un examen pélvico donde se tomó una muestra de células cervicales para estudio por PCR (reacción en cadena de polimerasa) del ADN del HPV, 3) se tomaron muestras sanguíneas para el estudio de niveles plasmáticos del sIL-2R por ELISA. Los estudios serológicos demostraron que los niveles de sIL-2R aumentan con la edad. En el grupo control, el 44.3% de las mujeres mayores de 50 años tenían niveles elevados del sIL-2R (>735 U/ml), comparado con un 15.8% en las mujeres menores de 30 años (p=0.008). Al comparar el grupo de mujeres con LEIBG con el grupo control, las mujeres en el percentilo 25 superior de distribución del sIL-2R tenían un riesgo relativo (odds ratio:OR) ajustado por edad de 2.1 (95% de intervalo de confianza (CI), 1.1-4.1). Al comparar cada grado mayor de neoplasia con su precursor, se encontró que las mujeres con LEIBG tenían niveles de sIL-2R mayores que los controles (OR del percentilo 25 superior de sIL-2R de 2.3; 95% CI, 1.1-5.2). Las mujeres con LEIAG presentaron niveles semejantes (OR del percentilo 25 superior de sIL-2R de 1.1; 95% CI, 0.5-2.4). Las mujeres con cáncer presentaron niveles mayores que las portadoras de LEIAG (OR para el percentilo 25 superior de sIL-2R de 1.8; 95% CI, 0.5-7.1). Estos datos sugieren que en las mujeres estudiadas, los niveles del sIL-2R probablemente se eleven en respuesta a eventos de infección e invasión tumoral, pero que estos niveles no son predictivos del progreso de la enfermedad entre el grupo de mujeres con LEIBG.

Desempeño de un sistema de tamizaje semi-automatizado de citología cervical por Papanicolaou: resultado de un estudio poblacional efectuado en Guanacaste, Costa Rica.

Sherman ME, Schiffman M, Herrero R, Kelly D, Bratti C, Mango LJ, Alfaro M, Hutchinson ML, Mena F, Hildesheim A, Morales J, Greenberg MD, Balmaceda I, Lorincz AT. *Cancer* 1998;84:273-80.

Marco teórico: Aparatos automatizados para citología tienen utilidad en aplicaciones de control de calidad, pero su efectividad en tamizaje primario no se conoce.

Métodos: Las citologías de detección de 7323 mujeres participantes en un estudio poblacional, financiado por el Instituto Nacional de Cancer de Estados Unidos, se examinaron manualmente en Costa Rica y, luego, en forma independiente, en Estados Unidos, con el sistema PAPNET (Neuromedical Systems, Inc., Suffern, NY.), un aparato inteligente computarizado semi-automatizado. Las citologías con imágenes anormales por el sistema PAPNET se reanalizaron microscópicamente y se diagnosticaron por un citopatólogo de Estados Unidos. También se evaluaron las citologías por monocapa (Thin-Prep) preparadas con lavados del receptáculo de citologías y los cervicogramas. Las mujeres con diagnósticos citológicos anormales o con cervicogramas positivos se refirieron a colposcopia con biopsia y se trataron si así lo ameritaban.

Resultados: Basados en la revisión por el citopatólogo de Estados Unidos de las imágenes de PAPNET, 1017 (13.9%) de las 7323 citologías fueron seleccionadas para tamizaje manual, resultando en la selección de 492 (6.7%) de posibles citologías anormales para revisión por el citopatólogo de Estados Unidos. Finalmente, 312 citologías (4.3% del total) presentaron células escamosas atípicas de significado no determinado (ASCUS) o una anomalía de mayor grado, resultando en la referencia hipotética del 66.5% de las mujeres con un diagnóstico final de lesión escamosa intraepitelial o una anomalía mayor y del 86% de pacientes con una lesión intraepitelial de alto grado o mayor. Por otro lado, por citología convencional analizada en Costa Rica, hubo una referencia hipotética del 6.5% de las pacientes con ASCUS o una anomalía mayor, incluyendo 69.5% de pacientes con una lesión escamosa intraepitelial o una anomalía mayor y un 79.8% con un lesión escamosa intraepitelial de alto grado o mayor.

Conclusiones: En este estudio, el tamizaje citológico automatizado asistido por PAPNET identificó acertadamente casos de mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o carcinoma. La determinación de la efectividad de acuerdo a los costos de este método en la práctica médica de rutina aún está por establecerse.

Utilidad de la citología por monocapa para tamizaje del carcinoma del cérvix: resultado de un estudio con división de muestras efectuado en una región de Costa Rica con alta incidencia del carcinoma del cérvix.

Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, Hildesheim A, Lorincz AT, Grenberg MD, Morales J, Schffman M. *Cancer* 1999 Apr; 87:48.55.

Marco teórico: En un estudio con diseño de división de muestras se comparó la citología por monocapa (Thin-Prep Processor, Cytoc Corporation, Boxborough, MA) con el extendido convencional (Papanicolaou) obtenidas en mujeres residentes en Guanacaste, Costa Rica. El estudio provee la primera comparación de la técnica de Thin Prep basado en análisis poblacional e incluye medidas "gold-standard" de certeza diagnóstica.

Métodos: El estudio poblacional fue efectuado en 8000 mujeres que residen en una provincia de Costa Rica con alta incidencia de carcinoma del cérvix. Las citologías convencionales se prepararon y diagnosticaron en Costa Rica, mientras que el material residual de la muestra se colectó en un líquido preservante y se envió a los Estados Unidos, donde se prepararon láminas de citología que luego fueron analizadas y diagnosticadas. Los diagnósticos citológicos por ambas técnicas se categorizaron según el sistema Bethesda y se compararon con el "gold standard" final de cada paciente, basado en la interpretación integral de todos los datos, incluyendo citologías, histología y cervicografía. También se correlacionó con el resultado de la detección del ADN del virus del papiloma humano (HPV).

Resultados: La detección de células escamosas atípicas de significado no determinado definió la referencia a colposcopia. Se refirieron mayor número de mujeres con el método de monocapa (12.7%) que con la citología convencional (6.7%) ($p=0.001$). Tomando en cuenta el diagnóstico final, la citología por monocapa detectó 92.9% de los casos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y el 100% de los casos de carcinoma de cérvix. La citología convencional detectó 78% de las LEIAG y el 90.9% de los casos de carcinoma. Por lo tanto, la citología por monocapa fue significativamente más sensitiva en la detección de lesiones de alto grado y cáncer ($p<0.001$). Ajustando los casos en que los diagnósticos por citología por monocapa y citología convencional no concordaron con los diagnósticos clínicos finales y los análisis de infección por HPV, el primer método detectó verdaderos casos adicionales de lesión escamosa intraepitelial y no falsos positivos.

Conclusión: En un estudio poblacional de mujeres de alto riesgo para el desarrollo de carcinoma del cérvix, la citología por monocapa demostró un aumento significativo de la sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado y carcinoma, con un aumento significativo en la referencia a exámenes colposcópicos.

Relación de infección por *H. pylori* con displasia y neoplasia gástrica en Costa Rica.

Miranda M, Chaves M, San Román MA, Durán S, Vargas G, Jiménez E, Peña L, Rodríguez L, Barrantes E. *Rev Biol Trop* 1998;46:829-32.

La presencia de la bacteria *H. pylori* se comparó en dos sitios de Costa Rica con incidencia contrastante de carcinoma gástrico, Poás (incidencia de 15.13%) y Puriscal (incidencia de 83.53%). Un muestreo de 185 adultos con edad y sexo proporcionalmente similar se estudiaron en ambos sitios. Se analizó cada caso con gastroscopia con toma de 2 biopsias y análisis inmunohistoquímico con anticuerpo anti-*H. pylori*. No se encontró una asociación entre *H. pylori* y carcinoma gástrico.

Factores de riesgo de enfermedad coronaria en estudiantes universitarios con edades entre 17 y 19 años.

Fernández-Ramírez A, Ulate-Montero G. *Rev Invest Clin* 1998;50:457-62.

Objetivos: Estudiar la prevalencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en estudiantes universitarios entre 17 y 19 años de edad.

Métodos: Un muestreo de 289 estudiantes universitarios de primer año, 144 mujeres y 145 hombres, de la Universidad de Costa Rica se incluyeron para el estudio de factores antropométricos, bioquímicos y físicos.

Resultados: Uno de 6 estudiantes (17%, $n=48$) tuvieron un colesterol total >200 mg/dl, y esto fue más frecuente en mujeres. En el 26% de los estudiantes se encontraron niveles elevados de lípidos de baja densidad-C (>130 mg/dl), mientras que niveles bajos de estos se encontraron en el 42% ($n=121$). Cerca del 10% de los estudiantes eran fumadores ($n=28$) y 38% no hacían ejercicios ($n=111$). Se detectó obesidad en un 7% ($n=20$), utilizando el índice de masa corporal, pero sólo del 1.4% ($n=4$), utilizando la grasa corporal. La distribución de factores de riesgo fue la siguiente: un factor en 36% ($n=105$), dos factores en 27% ($n=77$) y tres o más factores en 13% ($n=37$). Los factores de riesgo más comunes fueron sedentarismo, dislipidemias y fumado.

Conclusiones: Los factores de riesgo para enfermedad coronaria están presentes en muchos de nuestros adolescentes. Nuestros hallazgos indican la necesidad de promover estilos de vida más saludables para minimizar el potencial de estos factores y evitar la enfermedad coronaria en la vida adulta.

Estudio de la dieta, los biomarcadores y el riesgo de cáncer en Estados Unidos, China y Costa Rica.

Satia JA, Patterson RE, Herrero R, Jin F, Dai Q, King IB, Chen C, Kristal AR, Prentice RL, Rossing MA. *Int J Cancer* 1999;82:28-32.

Una paradoja llamativa en la investigación epidemiológica es la fuerte asociación entre la dieta y el cáncer encontrada en estudios ecológicos en comparación con la asociación más débil de estos dos factores en estudios de casos y controles y en estudios de cohorte realizados en países específicos. Sin embargo, la mayoría de los estudios ecológicos se han basado en medidas indirectas de ingesta alimentaria, tal como la información de desaparición de alimentos. Los objetivos de nuestro estudio fueron a) evaluar la factibilidad de recopilar datos dietéticos y de biomarcadores en habitantes de países con marcadas diferencias en patrones dietéticos y culturales, b) examinar la magnitud de las diferencias de estas medidas entre los diferentes países. La población-estudio fue de adultos de Shanghai, China, Costa Rica y King County, Washington, Estados Unidos que completaron un cuestionario de la ingesta dietética de las últimas 24 horas y de los factores de riesgo para cáncer, a los que se les extrajo muestras sanguíneas para análisis. Un subgrupo de estas muestras se analizó para determinar niveles de vitamina C, E, carotenoides y ácidos grasos fosfolípidos. Se observaron notables diferencias de ingesta de nutrientes y en concentraciones plasmáticas medias de biomarcadores dietéticos en las diferentes poblaciones. Por ejemplo, los participantes de King County tuvieron una mayor ingesta diaria de vitamina C (media: 78.3+/-12.2 mg comparado con 42.6 +/-38.3 mg en Shanghai y 38.8 +/-43.8 mg en Costa Rica). La media de los niveles plasmáticos de vitamina C también fueron mayores en King County que en los otros dos sitios estudiados: 927.9+/-43.9 microg/dl en King County, 585.7 +/-35.9 microg/dl en Shanghai y 461.1+/-33.1 microg /dl en Costa Rica. Los niveles de ácidos grasos, un marcador de alto contenido dietético de grasas hidrogenizadas, fueron mayores en King County y más bajas en Shanghai.

Determinantes epidemiológicas del pH vaginal.

García-Closas, Herrero R, Bratti C, Hildesheim A, Sherman MW, Morera LA, Schiffman M. *Am J Obstetr Gynecol* 1999; 10 (5): 1060-1066.

Objetivos: Evaluar la relación entre el pH vaginal y factores relacionados con el cáncer de cérvix.

Diseño: En un muestreo poblacional de 9161 mujeres de la provincia de Guanacaste en Costa Rica, se categorizaron dos subgrupos: aquellas mujeres con pH vaginal en el rango de referencia (4.0-4.5) y aquellas con pH vaginal elevado (5.0-5.5). Se utilizó el riesgo relativo (odds ratio) para calcular la relación entre el pH elevado y sus determinantes potenciales.

Resultados: La vejez se relacionó fuertemente con la elevación del pH vaginal, empezando alrededor de los 45 años y continuando hasta la ancianidad. La menopausia fue responsable de un aumento adicional del 1.7 en el riesgo relativo de tener un pH vaginal elevado (odds ratio 1.7, 95% de intervalo de confianza 1.4-2.0). La infección por el virus del papiloma humano y la neoplasia cervical intraepitelial no se asociaron con cambios en el pH.

Conclusiones: Nuestros datos indican que el pH vaginal se relaciona fuertemente con la edad y con la menopausia y, por lo tanto, podría ser un marcador de cambios hormonales relacionados con la edad. El pH vaginal elevado no parece estar asociado a riesgo de neoplasia intraepitelial de alto grado en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano.