



F.I.G.O.

FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE
GYNECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérvix

****BORRADOR PARA REVISIÓN DE LA F.I.G.O.****

Índice

1. Resumen: Guía global de la FIGO

2. Control del Cáncer de Cérvix: Ética y Derechos

___ Joanna Cain, MD, and Carla Chibwasha, MD

3. Un enfoque exhaustivo del Cáncer de Cérvix: Aumentar el impacto actual

___ Sarah Goltz Shelbaya, MPH, MIA, y Debbie Saslow, PhD

4. Resumen: Prevención Primaria

5. Las vacunas y las estrategias de prevención primaria: vacunas disponibles, eficacia y complicaciones

___ Martha Jacob, FRCOG, MPH

6. Vacunas: Estrategias de difusión actuales y resultados

___ Scott Wittet, MA, y Suzanne Garland, MD

7. Resumen: Detección Precoz y Tratamiento

8. Propuesta de visita única

___ Neerja Bhatla, MBBS, MD, FICOG

9. Inspección Visual con ácido Acético (IVAA)

___ Neerja Bhatla, MBBS, MD, FICOG, y Enriquito Lu, MD

10. Diagnóstico precoz de la Neoplasia Cervical: Citopatología

___ Nahida Chakhtoura, MD

11. La prueba del VPH como complemento a la citología y como exploración primaria

___ Jose A. Jeronimo, M.D.

12. Crioterapia

___ John W. Sellors, M.D.

13. Colposcopia

14. LEEP / Conización cervical

15. Resumen: Tratamiento del Cáncer de Cérvix

16. Directrices del comité de Cáncer de la FIGO para la gestión de la Enfermedad Invasiva Temprana. Hextan Ngan, MBBS, MD, FRCOG, Universidad de Hong Kong

Resumen: Guía global de la FIGO

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) presenta esta guía como una actualización de las estrategias de prevención, exploración y tratamiento del cáncer de cérvix. La información proporcionada es relevante en todos los entornos, haciendo especial hincapié en comunidades con pocos recursos donde esta enfermedad sigue siendo la mayor causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres. Su objetivo es el orientar a los médicos y políticos e informarles sobre la situación actual y futura de la prevención y el control del cáncer de cérvix.

El objetivo de los autores de esta guía sobre el control de cáncer de cérvix ha sido el reunir los mejores y más actualizados conocimientos de las opciones más adecuadas para cada entorno para así fomentar la sensibilidad cultural, resultando no sólo en controlar el cáncer de cérvix sino también en asegurar el cumplimiento de los derechos y la salud de las mujeres de todo el mundo.

Queremos agradecer a los numerosos colaboradores, escritores, editores y, sobre todo, a los investigadores, médicos y defensores de la salud de la mujer que han hecho posible el control de esta enfermedad.

Autores

- Neerja Bhatla, MBBS, MD, FICOG
- Joanna Cain, MD
- Nahida Chakhtoura, MD
- Carla Chibwasha, MD MSc.
- Suzanne Garland, MD
- Sarah Goltz Shelbaya, MPH, MIA
- Martha Jacob, FRCOG, MPH
- Jose Jeronimo, MD
- Enriquito Lu, MD
- Hextan Ngan, MBBS, MD, FRCOG
- Katina Robison, MD
- Debbie Saslow, PhD
- John Sellors, MD
- Scott Wittet, MA

Editores

- Joanna Cain, MD
- Sarah Goltz Shelbaya, MPH, MIA
- FIGO Cervical Cancer Working Group
- Joanna Cain, MD
- Lynette Denny, MD
- Suzanne Garland, MD
- Sarah Goltz Shelbaya, MPH,
- MIA Martha Jacob, FRCOG,
- MPH Henry Kitchener, MD
- Hextan Ngan, MBBS, MD,
- FRCOG Connie Trimble, MD
- Thomas Wright, MD

Control del Cáncer de Cérvix: Ética y Derechos

Joanna Cain, MD, and Carla Chibwasha, MD

En la última década, la expansión de los conocimientos sobre el virus del papiloma humano (VPH) y su relación con el cáncer de cérvix ha llevado al desarrollo de nuevas herramientas que permiten la prevención primaria con vacunas del VPH y a la implementación de nuevas técnicas de diagnóstico que ofrecen más opciones a los médicos, sean cuales sean sus recursos. La capacidad de reducir de manera significativa el más de millón y medio de mujeres diagnosticadas con cáncer de cérvix al año, y, en gran medida, la habilidad de reducir el cuarto de millón de mujeres que mueren anualmente por esta enfermedad – especialmente en zonas desfavorecidas de países desarrollados y en países en vías de desarrollo- está ahora en manos de los gobiernos y de los profesionales dedicados a la salud de la mujer. Ya no hay excusa para NO abordar los derechos humanos que negando a la mujer el diagnóstico de cáncer de cérvix – el derecho al mayor estándar posible de atención médica y el derecho a la vida. El control del cáncer no solo previene la muerte y la discapacidad sino que también supone una mejora en la salud y el bienestar de las familias al preservar el apoyo económico y familiar de mujeres, niños, familias y comunidades.

Estado actual: Ética y derechos

Hace quince años, se celebró la Conferencia Internacional de Población y Desarrollo (CIPD) con la participación de los actores principales de los movimientos de derechos humanos y de desarrollo. La salud sexual y reproductiva fue confirmada como un derecho humano básico, así como un punto crítico para el desarrollo socioeconómico de cualquier país.^{1 2} En este marco, los educadores, políticos y grupos defensores de los derechos humanos juegan un papel en la prevención y el tratamiento del cáncer de cérvix tan importante como el de los profesionales médicos. Proteger la salud y asegurar el acceso a la asistencia médica es responsabilidad de toda la sociedad. Si a las mujeres se les niega el acceso a una educación sanitaria, se considera que sus derechos están siendo violados cuando no exista una asistencia médica de calidad adaptada a cada entorno.

La ética médica contemporánea proporciona una orientación adicional para los médicos. Los principios hipocráticos del bienestar y de no hacer daño, la autonomía y la justicia son los principios básicos de la práctica de la Medicina. Se describe el bienestar como la obligación del profesional sanitario de proteger el interés de sus pacientes por encima de todo. El principio de no hacer daño nos recuerda que hay que evitar prácticas que puedan resultar perjudiciales. Además, los profesionales sanitarios están obligados a respetar a aquellos a quienes son el objeto de sus cuidados. Esto, a su vez, implica que los pacientes estén educados sobre temas relacionados con la salud y la enfermedad, y, cuando caigan enfermos, que sus opciones de tratamiento representen estándares médicos basados en la evidencia. Finalmente, el principio de la justicia dictamina que las mujeres sean tratadas de forma justa; en particular, que se beneficien por igual de los avances científicos sin importar su situación socioeconómica y su origen étnico, racial, cultural o religioso.³ La Tabla 1 destaca ejemplos de estos principios y su relación con la prevención y el tratamiento del cáncer de cérvix.

Lagunas de conocimiento y obstáculos de aplicación

Aunque se haya cambiado el enfoque que entorno a la salud de la mujer, y ahora refleje un paradigma de los derechos humanos contemporáneos, aún queda mucho por hacer.⁴ Trágicamente, el caso del cáncer de cérvix no es diferente al de otras enfermedades evitables, donde la peor parte recae sobre los más pobres y sobre aquellos que tienen acceso limitado a una adecuada asistencia médica.

Los obstáculos a la prevención y al tratamiento incluyen, entre otros, un desconocimiento sobre el cáncer de cérvix y sus eventuales complicaciones tales como hemorragias, disfunción intestinal y urinaria, fístulas, así como del dolor y el sufrimiento que resultan de la enfermedad avanzada. Esta falta de concienciación se ve complicada por situaciones culturales que impiden hablar sobre cánceres exclusivamente femeninos y la transmisión sexual del VPH. La ausencia de registros epidemiológicos y de información sobre cáncer en muchos países en vías de desarrollo perpetúa esta falta, inhibiendo la influencia positiva que puedan tener las mejoras en la sanidad pública realizadas para aumentar el apoyo y la demanda de los servicios sanitarios”.⁵

Otras barreras se derivan de la falta de recursos. Ocasionalmente, la barrera principal es la resistencia a que los profesionales médicos de nivel medio presten servicios clásicamente asignados a los médicos. Igualmente, es necesario evitar la falta de aceptación de las tecnologías de diagnóstico prácticas donde otras técnicas, como la citología, no son viables. Las opciones de tratamiento deben adaptarse a la disponibilidad de fondos, personal cualificado, infraestructura médica y portabilidad de la tecnología, así como la accesibilidad de la población necesitada. Los obstáculos a la prevención primaria a través de las vacunas, y prevención secundaria por medio del diagnóstico y el tratamiento de lesiones precancerosas, no son, sustancialmente, muy diferentes. Un factor decisivo de la falta de priorización del control del cáncer de cérvix es la competencia por parte de otras enfermedades. El hecho que las mujeres en fase pre-invasiva de la enfermedad no tengan síntomas puede resultar en una actuación retrasada, especialmente en regiones donde aún no existan programas de diagnóstico precoz del cáncer de cérvix.⁶

Por último, la violación de los derechos humanos, en aspectos tales como la escasa educación, la falta de libertad y la discriminación sexual en cuanto al acceso a la asistencia médica, tienen un fuerte impacto sobre el éxito de las iniciativas que tratan esta enfermedad hoy día evitable: “¿Es una característica principal de la desigualdad que las condiciones implicadas sean inevitables?”⁷

Recomendaciones

Alcanzar un control óptimo del cáncer de cérvix requiere que nos ocupemos de todas estos obstáculos, especialmente los que son específicos a cada cultura. “El adoptar las realidades culturales puede desvelar la forma más efectiva de solucionar prácticas y culturales perjudiciales y fomentar las positivas”.⁸ Solamente si se combinan una serie de opciones dirigidas a las necesidades únicas de cada región o país y adaptándolas a la cultura local podremos progresar en cuanto al control del cáncer de cérvix.

Los profesionales sanitarios dedicados a la Salud de la Mujer juegan un papel trascendental para prestar este apoyo. Es más, el ginecólogo/tocólogo tiene una responsabilidad social y ética de desarrollar y fomentar formas de prevención y tratamiento del cáncer de cérvix que sean localmente relevantes. Asimismo, existe la obligación de colaborar con otros profesionales sanitarios, defensores de la salud, legisladores y líderes políticos en este esfuerzo global de controlar en cáncer de cérvix.

Tabla 1.

Principio Ético	Ejemplo
Bienestar	Asegurar que las intervenciones cumplan los objetivos de la medicina y hacer que sean accesibles a las mujeres: prevenir el cáncer de cérvix, tratar la enfermedad y aliviar el sufrimiento,
No hacer daño	Hablar sobre el VPH y la naturaleza sexual de la infección de manera sensata. Una información incompleta, puede resultar en una ansiedad indebida de las pacientes, o aún peor, ponerlas en peligro de violencia física o de represalias por parte de una pareja abusiva.
Autonomía	Educar a las mujeres sobre su salud. Buscar y respetar las elecciones que hagan las mujeres sobre sus opciones de tratamiento de enfermedades de cérvix invasivas y pre-invasivas. Referirse a la guía ética de la FIGO (http://www.figo.org/about/guidelines).
Justicia	Asegurar un acceso equitativo a programas de prevención y terapia del cáncer. Garantizar que los avances científicos sean accesibles a todo el mundo.

¹ Cook RI, Dickens BM, Fathalla MF. Reproductive health and human rights: Integrating medicine, ethics and law. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 8–14.

² Cain JM, Ngan H, Garland S, Wright T. Control of cervical cancer: Women's options and rights. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106(2):141-43.

³ Ogwuegbu CC, Eze OH. Ethical and social issues Facing obstetricians in low incomes countries. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52(2):237-249.

⁴ Obaid TA. Fifteen years after the International Conference on Population and Development: What have we achieved and how do we move forward? *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106(2):102-105.

⁵ Graham WJ, Hussein J. Ethics in public health research: Minding the gaps: A reassessment of the challenges to safe motherhood. *Am J Public Health* 2007 June;97(6):978-83.

⁶ Pollack AE, Balkin MS, Denny L. Cervical cancer: A call for political will. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94(3):333-342.

⁷ Tsu VD, Levin CE. Making the case for cervical cancer prevention: What about equity? *Reprod Health Matters* 2008 Nov;16(32):104-12.

⁸ Mayor S. Considering culture provides a "window" that can help make human rights projects a success. *BMJ* 2008 Nov; 337:a2508.

Un enfoque exhaustivo del Cáncer de Cérvix: Aumentar el impacto actual

Sarah Goltz Shelbaya, MPH, MIA, y Debbie Saslow, PhD

Esta guía proporciona recomendaciones basadas en la evidencia para que médicos y políticos desarrollen programas completos para el cáncer de cérvix en clínicas, comunidades y países. En nuestra calidad de médicos, políticos y defensores, debemos buscar los mejores recursos y conocimientos para desarrollar servicios específicos y adecuados a cada entorno.

¿Por qué hay que adoptar un enfoque exhaustivo?

La experiencia, acumulada a lo largo de las últimas décadas, refinada por la más reciente investigación y realzada por nuevos descubrimientos, proporciona un nuevo trasfondo de aquellos elementos necesarios para realizar un impacto sobre el cáncer de cérvix. Los resultados nos enseñan que solo un enfoque exhaustivo, que esencialmente adopte las diversas herramientas para satisfacer las necesidades de comunidades y entornos específicos, que mejoren el acceso a la prevención y cuidado del cáncer en el sistema sanitario, tendrán un impacto significativo y sostenible sobre esta enfermedad. Este enfoque adopta un “paquete de servicios” ampliado, y consecuentemente prioriza los elementos de la sanidad pública necesarios para prevenir, tratar y controlar la enfermedad.

La implementación de programas de prevención y control del cáncer de cérvix no es nada simple. La educación, sin los elementos de diagnóstico precoz y tratamiento, dará falsas esperanzas a mujeres para las que no contamos con los medios necesarios de prestar servicio. El diagnóstico precoz sin tratamiento subsiguiente sería poco ético, ya que diagnostica una enfermedad que no podemos tratar. La vacunación preventiva sin diagnóstico precoz tendría un impacto sobre la generación más joven sin dar servicio a las mujeres adultas que corren riesgo de contraer la enfermedad. Según esto, los preciados recursos tales como la confianza de las mujeres, el tiempo de los médicos, la infraestructura médica y recursos financieros, deberían ser utilizados para maximizar el impacto sobre mujeres, familias y comunidades.

La evidencia nos muestra que, sean cuales sean los recursos, el sistema sanitario o el ámbito geográfico, todos los programas completos de cáncer de cérvix deberían incluir, para ser efectivos, alguna combinación de los siguientes elementos:

- Una educación mejorada de mujeres y niñas sobre la prevención y tratamiento de la enfermedad
- Un compromiso ético e instruido por parte de los proveedores de servicios
- Prevención primaria, a través de una vacunación segura, asequible y accesible
- Prevención secundaria, diagnóstico precoz y tratamiento inmediato en la mejor situación y entorno posibles.
- Planificación sanitaria y un sistema de apoyo que con el mayor impacto posible sobre la sanidad pública, refuerce al sistema nacional de prevención de cáncer de cérvix, incluyendo un alcance activo para mujeres que necesiten exploración y vacunación para niñas. Son igualmente prioritarios los sistemas de control efectivos con una gran

cobertura reforzados por sistemas de referencia y seguimiento que aseguren que los casos de cáncer sean adecuadamente tratados y documentados

- Gestión de la enfermedad, cuidados paliativos y cuidados terminales
- Un registro de cáncer nacional que funcione y realice seguimiento del progreso de los programas implementados y mida el impacto sobre los costes de los programas nacionales.

Como refleja esta guía, la investigación actual ha confirmado que los recursos y estrategias apropiadas y rentables para cada entorno varían enormemente. La solución no está en un único enfoque. El “paquete de servicios” que define un enfoque exhaustivo variará no solo entre países, sino entre las diferentes comunidades de un solo país. Aún así, todos los elementos son esenciales para lograr un mayor impacto sobre la sanidad pública

Cada vez hay más combinaciones estratégicas y eficaces para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Las pruebas del VPH, seguidas de los métodos de detección visual de la enfermedad, podrían ser usadas por un mayor número de mujeres permitiendo así que los profesionales sanitarios se centren en las mujeres de riesgo. Cuanto más asequibles y accesibles sean las vacunas del VPH, más podría aliviar la presión a los sistemas de diagnóstico precoz la vacunación de niñas, ya que la exploración de las mujeres vacunadas se realizará más tarde y menos a menudo que la de las mujeres sin vacunar. Será necesaria una integración y una relación con otros servicios, incluyendo los programas de vacunación de adolescentes, los sistemas sanitarios escolares, los programas de planificación familiar y servicios de salud reproductiva de las mujeres.

Esta guía estudia las herramientas y los enfoques actuales de la prevención y el tratamiento del cáncer cervical, en vista de ciertas características claves que rigen la toma de decisiones:

Médicas	<ul style="list-style-type: none"> • Relevancia o contraindicaciones para poblaciones específicas • Potencial de contratar a profesionales médicos de nivel medio para la exploración • Oportunidad de maximizar las visitas a los pacientes y reducir la falta de seguimiento
Físicas	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de acceso a los pacientes • Requisitos de las infraestructuras médicas • Demandas del sistema sanitario (referencias, tratamiento, cuidados paliativos...)
Formativas	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de formación mínimo de los profesionales médicos • Mecanismos de control de calidad • Necesidad de movilización de la educación a pacientes/comunidades
Presupuestales	<ul style="list-style-type: none"> • Costes iniciales y recurrentes asociados con los equipos y la distribución • Tiempo de los profesionales • Tiempo de los pacientes • Rentabilidad del enfoque específico a cada población
Educativas	<ul style="list-style-type: none"> • Información clave que todas las mujeres deban saber para hacer decisiones informadas sobre su salud • Decisiones adecuadas sobre temas de integración y otras herramientas

Políticas	<ul style="list-style-type: none">• Políticas de apoyo internacionales, nacionales y regionales necesarias centradas en la asignación de servicios y acceso equitativo a la atención y al tratamiento.• Un compromiso de financiación pública necesaria• Inversión nacional y regional de centros de tratamiento y registros de cáncer.
-----------	---

La FIGO cree que nos hallamos en un momento decisivo de la lucha contra el cáncer de cérvix. Nunca antes hemos tenido a nuestra disposición tantos recursos, conocimientos y capacidad es para cambiar el curso del control de este cáncer, especialmente entre las mujeres menos privilegiadas. Con este esfuerzo, impulsado por nuestra visión y por la de nuestros colegas (profesionales médicos, administradores de la sanidad pública, etc.), FIGO espera que la información aquí detallada proporcione la evidencia, orientación e inspiración para un asalto más efectivo y final al cáncer de cérvix.

Resumen: Prevención Primaria

Esta sección se centra en la oportunidad única de prevenir el cáncer de cérvix a través de la inmunización al VPH. Los programas de vacunas del VPH son un trampolín para aumentar el apoyo para la prevención de cáncer de cérvix entre padres, educadores y líderes políticos, logrando así que esta información sanitaria tan importante llegue a todas las niñas de la comunidad. Las estrategias de educación y distribución de vacunas a un alto porcentaje de la población infantil requerirán más colaboración entre los programas de salud infantil, de vacunación escolar y programas para adolescentes a nivel nacional para que el beneficio alcance a una parte cada vez mayor de la población femenina.

Las vacunas y las estrategias de prevención primaria: vacunas disponibles, eficacia y complicaciones

Martha Jacob, FRCOG, MPH

Antecedentes

El cáncer de cérvix puede prevenirse de dos formas: 1) Previniendo la infección inicial del VPH a través de la vacuna y 2) Con el desenmascaramiento de lesiones precancerosas y su tratamiento inmediato para prevenir su progresión hacia cáncer. Una iniciativa de control exhaustivo de la enfermedad –una combinación de detección mejorada y tratamiento con vacunas efectivas del VPH – tiene grandes posibilidades de reducir los casos de cáncer de cérvix en tiempo relativamente breve

Se han desarrollado dos vacunas para prevenir la infección por VPH-16 y -18. Ambas vacunas usan tecnología recombinante y están preparadas a partir de proteínas cápsides LI que se reagrupan para formar partículas pseudovirales de VPH de tipo específico. Ambas vacunas son no-infecciosas, ya que no contienen productos biológicos vivos o DNA viral. Ninguna de las dos vacunas contiene thimerosal o antibióticos. Ambas vacunas actúan induciendo inmunidad celular y humoral. Están exclusivamente diseñadas para uso profiláctico y no eliminan una infección por VPH existente o enfermedades relacionadas con el VPH.

Características de las dos vacunas de VPH

	Vacuna tetravalente	Vacuna bivalente
Fabricante (marca)	Merck (Gardasil® también comercializada como Silgard®)	GlaxoSmithKline (Cervarix™)
Genotipos VLPs de VPH	6, 11, 16, y 18	16 y 18
Sustrato	Levadura (<i>S. cerevisiae</i>)	Expresión de proteína de Baculoviridae
Reactivo	Patente propia de hidrofosfato sulfato de aluminio (Adyuvante de aluminio Merck)	Patente propia de hidroxido aluminio, lípido A monofosforilado deacilado (Adyuvante de aluminio ASo4 GSK)
Programa usado en los ensayos clínicos – tres dosis en intervalos de:	Dos meses entre 1ª y 2ª dosis: Seis meses entre dosis 1ª y 3ª (programa 0,2,6)	Un mes entre 1ª y 2ª dosis: Seis meses entre dosis 1ª y 3ª (programa 0,1,6)
Almacenamiento y Transporte	Requiere un sistema de cadena de frío, almacenamiento y transporte entre 2º y 8º c. No debe congelarse	Requiere un sistema de cadena de frío, almacenamiento y transporte entre 2º y 8º c. No debe congelarse
Licencias aprobadas desde febrero 2009 precalificación de la OMS	Licencia en 109 países. Precalificado por la OMS	Licencia en 92 países. Precalificado por la OMS

Inmunogenicidad

Los resultados de varios estudios internacionales controlados con un seguimiento de 5 años han demostrado que casi todas las adolescentes o mujeres jóvenes que participaron en el estudio que no habían sido expuestas a los VPH tipos 16 y 18 relacionados con vacunas desarrollaron anticuerpos específicos a estos antígenos después de 3 dosis. La respuesta de anticuerpos llega a su punto máximo tras la tercera dosis, tras lo cual desciende gradualmente y se estabiliza a los 24 meses. Los niveles de anticuerpos son diez veces superiores que tras una infección natural. Ambas vacunas han demostrado inducir una memoria de respuesta inmunológica a través de una mayor frecuencia de linfocitos B de memoria ^{1 2} Ambas vacunas inducen niveles de anticuerpos superiores en mujeres menores de 15 años. ^{3 4} No se conoce aún el nivel mínimo necesario para una respuesta de anticuerpos necesaria para asegurar protección contra la infección (correlativa a la protección).

La eficacia de las vacunas contra la infección persistente y lesiones precancerosas tales como CIN 2/3 o adenocarcinoma in situ ha sido generalmente aceptada como un marcador substitutivo en la protección contra el cáncer. Esto es necesario, ya que el carcinoma de cérvix es de lento desarrollo y consecuentemente se requerirían ensayos clínicos muy extensos y a muy largo plazo (+30 años) para poder demostrar el impacto sobre la enfermedad invasiva. Asimismo, no sería ético el hecho de solo observar a las mujeres con lesiones precancerosas cuando dichas lesiones pueden ser tratadas con éxito. Ambas vacunas han demostrado más de un 90% de eficacia tras tres dosis en la prevención de lesiones precancerosas en mujeres no expuestas a los tipos de VPH específicos a las vacunas. ⁵ Estudios recientemente publicados revelan que la vacuna del VPH también induce respuestas de anticuerpos y eficacia parcial (alrededor de 50%) contra el VPH -31 y -45. Estos tipos son genéticamente similares al VPH-16 y -18 ^{6 7}

Edad de vacunación

Los resultados de ensayos clínicos apoyan la administración de las vacunas profilácticas de VPH disponibles en la actualidad a mujeres adolescentes desde los 9 o 10 hasta los 13 años, antes de iniciar la vida sexual. La respuesta de los anticuerpos es muy alta en esta franja de edad, siendo la eficacia de la vacuna más alta en las mujeres que no han sido expuestas a los tipos de VPH específicos a la vacuna. De ahí que el mayor impacto de la vacuna del VPH sobre el cáncer de cérvix sea por medio de una gran participación de jóvenes adolescentes más que por las chicas mayores y mujeres. La vacuna de refuerzo (catch-up) del VPH en mujeres o en chicas mayores puede prevenir enfermedades relacionadas con infecciones de VPH específicas que no hayan sido infectadas con estos tipos de VPH. Sin embargo, los estudios de modelización sugieren que la protección disminuye al aumentar la edad de vacunación.

Vacunación de VPH en hombres

Los estudios muestran que ambas vacunas son igualmente inmunogénicas y seguras tanto en varones como en mujeres adolescentes. Los estudios de modelización también indican que el hecho de incluir a los varones en los programas de vacunas, aún con gran cobertura, no confiere un beneficio significativo comparado con vacunar sólo a mujeres y que por consiguiente, no es rentable.^{8 9 10}. Hoy en día no hay ningún estudio que indique que la vacunación del VPH a varones resulte en una menor transmisión sexual de varones a mujeres de infecciones del VPH específicas a la vacunación, por lo que no reduce el riesgo del cáncer de cérvix.

Seguridad

Los ensayos clínicos exhaustivos (datos de seguridad de pre-autorización) y la farmacovigilancia demuestran que ambas vacunas del VPH tienen buenos perfiles de seguridad, y son igual de seguras que otras vacunas comúnmente administradas.^{5 11 12 13}

El efecto adverso más común es dolor en la zona de la inyección, tumefacción y/o eritema. Otros efectos adversos sistémicos incluyen fiebre, náuseas y mareos, dolores de cabeza y mialgia. Se han observado más síncope o desmayos tras vacunas de VPH que tras otras vacunas administradas a adolescentes y mujeres jóvenes. Los desmayos tras las inyecciones son más comunes entre adolescentes que entre niños o adultos, y parece estar más relacionado al proceso de la inyección que a un efecto secundario de la vacuna. Para prevenir lesiones derivadas de las caídas durante los desmayos, se recomienda que todas las niñas que hayan sido vacunadas descansen y estén bajo observación 15 minutos tras la vacuna del VPH, al igual que se hace con otras vacunas.

Los índices de anafilaxia reportados son bajos (2.6/100.000 dosis), comparables a otras vacunas.⁵ Se han observado efectos adversos graves donde ha sido necesaria hospitalización o que han derivado en invalidez u otras condiciones médicas graves en 3/100.000 casos.⁸ No se han demostrado vínculos de la vacuna del VPH con el Síndrome de Guillain-Barré, enfermedades autoinmunes o ninguna de las muertes acontecidas tras la administración de la vacuna del VPH.

Análisis de costes/eficacia

Los estudios de modelización muestran consistentemente que en los países desarrollados, la mayor ventaja de la vacunación de las adolescentes es la prevención de mortalidad por cáncer de cérvix y que es, por tanto, rentable. La duración de la eficacia de la vacuna ha demostrado ser el factor más importante de la rentabilidad.¹¹ Los estudios de modelización en países de la alianza GAVI muestran que las vacunas contra el VPH-16 y -18 pueden ser rentables al reducir el número de casos de cánceres y pre cánceres de cérvix y reducir el riesgo de cáncer en un 40-50% de por vida.¹⁴ Los factores que afectan la reducción absoluta son la incidencia de cáncer de cérvix, estructura etaria de la población y cobertura de la vacunación (70%). En países de la

alianza GAVI, estos modelos sugieren que la vacunación del VPH sería muy rentable a 2,00\$/dosis o 10\$ por niña vacunada, incluyendo los costes del programa.

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesarias

1. Dada la progresión conocida de la enfermedad de CIN 2/3 a cáncer invasivo, la protección contra CIN 2/3 por medio de ambas vacunas servirá para prevenir el cáncer de cérvix. Los estudios a largo plazo (tales como los que hay actualmente en marcha en países escandinavos) demostrarán el impacto a largo plazo de estas vacunas.
2. Se desconoce la necesidad de una dosis de refuerzo para asegurar la protección a largo plazo, ya que no hay indicación de un rendimiento reducido después de ocho años.
3. Sería de gran utilidad realizar estudios adicionales de respuesta inmunológica a las vacunas disponibles actualmente en individuos inmunocomprometidos e infectados con el VIH
4. Hay falta de datos que demuestren que la vacunación de los varones contra el VPH resulta en una menor transmisión sexual de varones a mujeres de infecciones de tipos de VPH específicos a la vacunación, reduciendo así el índice de cáncer cervical.
5. Se están analizando datos de co-administración con la vacuna de la rubéola y otras vacunas adolescentes e infantiles que podrían potenciar la cobertura de la vacuna.
6. Es necesario comprobar la eficacia de un programa de medicación alternativa y de un número menor de dosis para ambas vacunas.
7. Se están esperando datos sobre estrategias de cobertura de la vacuna del VPH en diversos entornos.
8. El impacto de la vacunación sobre los programas de detección de cáncer de cérvix tiene que ser ampliado.

Integración con/o sustitución de otros enfoques de prevención

La detección y el tratamiento del cáncer de cérvix y de lesiones precancerosas deberían continuar según los programas nacionales actuales, ya que la vacuna actualmente disponible previene la infección causada principalmente por dos de los tipos oncogénicos más frecuentes de VPH (VPH -16 y -18), dejando un posible 30% de los serotipos oncogénicos sin cubrir. Es necesario tener en cuenta que la vacuna profiláctica actualmente disponible no es efectiva en mujeres previamente infectadas.

Consideración especial para grupos de población específicos: VIH positivas, embarazadas.

La vacunación contra el VPH no está recomendada para mujeres embarazadas, aunque no se han hallado efectos adversos para la madre o el feto con ninguna de las dos vacunas en mujeres a las que se les haya administrado la vacuna por sin saber que estaban embarazadas. Si la vacuna del VPH se administra por error a mujeres embarazadas, la siguiente dosis debería retrasarse hasta finalizado el embarazo.

A día de hoy hay poca evidencia sobre la respuesta inmunitaria y la eficacia de vacunas contra el VPH en individuos inmunocomprometidos e infectados con el virus del VIH.

Puntos Clave:

1. Ambas vacunas son profilácticas para las infecciones primarias por VPH -16 y -18. No eliminan infecciones por VPH existentes ni curan enfermedades derivadas del VPH.
2. La evidencia actual apoya la vacunación de niñas adolescentes (9-10 a 13 años) antes del comienzo de la actividad sexual para prevenir el cáncer de cérvix.
3. Ambas vacunas inducen altos niveles de anticuerpos en suero contra VPH -16 y -18 en más del 99% de mujeres no expuestas a tipos específicos de VPH.
4. La eficacia contra infecciones persistentes específicas de tipo VPH y lesiones precancerosas como CIN 2 o superior es más del 90% para ambas vacunas
5. Ambas vacunas muestran buenos perfiles de seguridad, similares a otras vacunas comúnmente administradas. Los efectos adversos de ambas vacunas incluyen dolor en el sitio de la inyección, hinchazón o eritema.
6. Varios organismos regulatorios globales han estudiado los datos sobre la seguridad y eficacia para ambas vacunas y estas han sido aprobadas en más de 100 países

1 Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using VPH 16/18 LI VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006 Aug; 24(33-34):5937-5949.

2 Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (VPH) types 6/11/16/18 LI virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 Jun 21; 25(26):4931-9.

3 Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 LI virus-like particle containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007 Jun; 40(6):564-571.

4 Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16 and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis* 2007 Oct; 196(8):1153-62.

5 World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record (WER)*. 2009 Apr ;84(15):117-32. Available at: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415/en/index.html>

⁶ Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (VPH; types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine VPH types in generally VPH-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009 Apr;199(7):926-35.

⁷ Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (VPH)-16j18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic VPH types (PA TRI CIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009 Jul; 374(9686):301-14.

⁸ Kim H, Andres- Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an VPH vaccination program: A cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* 2007 Nov;97(9):1322-8.

⁹ Kulasingham S, Connelly LB, Conway E, Hocking J, Meyers E, Regan D, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health* 2007 Sept;4(3):165-75.

-
- ¹⁰ Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009 Aug;302(7): 750-57.
- ¹¹ Brisson M, Van de Velde N, BoHy MC, Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics* 2009;12 (5-6): 343-351.
- ¹² Paavonen I, Naud P, Salmeron I, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (VPH)-16j18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic VPH types (PA TRI CIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009 Jul; 374(9686):301-14.
- ¹³ Kahn J. VPH vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009 Jul;361(3):271-8.
- ¹⁴ Goldie SI, Q'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY. Health and economic outcomes of HP V 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine* 2008 Jul;26(32):4080-93.

Vacunas: Estrategias de difusión actuales y resultados

Scott Wittet, MA, y Suzanne Garland, MD

Estado actual

En la actualidad hay dos vacunas profilácticas, una bivalente y una tetravalente, y ambas están autorizadas en más de 100 países. El registro de estas vacunas se ha basado en la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia, como señala la Fase 3 de los ensayos ^{1,2,3}. Ambas vacunas son altamente eficaces en la prevención de la infección así como de las lesiones precursoras al cáncer de cérvix (Neoplasia-cervical intraepitelial de alto grado [CIN2/3+], término equivalente a cáncer cervical), causados por el genotipo 16 y 18. Estos componen el 70% de los cánceres y el 50% de CIN2/3.

Acceso

La concesión de licencias no se traslada necesariamente a la distribución de la vacuna del VPH en los programas de sanidad pública, especialmente en países en vías de desarrollo donde la vacuna del VPH tendrá un mayor impacto. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se incluya la vacunación rutinaria contra el VPH en programas de inmunización nacionales si: a) la prevención del cáncer de cérvix o de otras enfermedades relacionadas con el VPH (o ambas) es una prioridad nacional de sanidad pública; b) el programa de introducción de la vacuna es viable; c) se encuentra financiación sostenible; y d) se considera positiva la rentabilidad de las estrategias de vacunación en el país o región.⁴

Por lo general, los gobiernos de países más ricos han empezado ya a ofrecer la vacuna del VPH a través del sistema de sanidad pública. Para los países con menos recursos, la obtención de la vacuna sólo es posible con un importante apoyo financiero. La Alianza GAVI, que subvenciona para los 72 países más pobres, está considerando incluir las vacunas del VPH en la cartera de vacunas que recibe su apoyo.⁵ Si la ayuda de GAVI se hace realidad, los gobiernos aptos deberían poder acceder a las vacunas del VPH a un precio radicalmente inferior.

Los gobiernos de países de ingresos medios también tienen problemas para asumir los costes de la vacuna del VPH. Los países latinoamericanos pueden beneficiarse de planes de vacunas como el "Fondo Renovable" de la Organización Panamericana de la Salud. Otros países tendrán que negociar precios más bajos basándose únicamente en el poder de compra al por mayor de su país. En el último año, los precios de las vacunas del VPH han bajado de manera significativa para estos países, en algunos casos, el precio es un tercio del precio de venta en los EEUU y en Europa. Se espera que estos precios sigan bajando en los próximos años. Se espera que la vacuna del VPH experimente la misma bajada de precios de otras nuevas vacunas. Si entra en un rango de precio de menos de 10\$USA por dosis, los países de medianos ingresos podrán permitirse vacunar a la mayoría o todas las niñas en edad de vacunación.

Edad

La edad objetivo para estas vacunas profilácticas es antes del comienzo de la actividad sexual. La OMS expone:

“Las vacunas del VPH son más eficaces en mujeres que no han sido expuestas a los tipos relacionados con la vacuna del VPH; por lo tanto, la población objetivo debería ser seleccionada en base a los datos de inicio de la vida sexual y la viabilidad de llegar hasta las adolescentes en los colegios, centros de salud o comunitarios. Lo más probable es que la población objetivo principal esté entre los 9-10 años y los 13 años.”⁴

Además, el artículo de referencia de la OMS sobre la vacunación del VPH apunta que ampliar la edad objetivo a adolescentes mayores o mujeres jóvenes solo se recomienda si “no se derivan recursos de la atención primaria o de programas de detección de cáncer de cérvix”.

Ya que las vacunas del VPH no son terapéuticas, no benefician a mujeres que estén o hayan estado infectadas por los genotipos relacionados a las vacunas. Aunque cualquier mujer puede beneficiarse de la vacuna del VPH (ya que puede que no esté infectada por el VPH -16 y/o -18), dado el predominio de infección en gran parte de las comunidades y la imperativa necesidad de considerar la rentabilidad, la mayoría de los programas de la sanidad pública priorizan la vacunación de niñas más jóvenes. La vacuna de niños o varones es generalmente considerada menos rentable dada la menor carga sobre los varones (solo un 7% de cánceres causados por VPH 16/18 son en varones).⁶ Además, la modelización informática sugiere que vacunar a los varones para reducir la infección en mujeres puede no ser tan rentable como maximizar la cobertura de la inmunización entre las mujeres.⁷

Estrategias de distribución de la vacuna del VPH

Incluso los países más pobres tienen Programas Ampliados de Inmunización (PAIs) con sistemas de distribución bien desarrollados enfocados a los bebés y niños. Por lo tanto, si se conceden licencias para las vacunas del VPH para esos grupos, es probable que la vacuna sea integrada en PAIs existentes, como ha sucedido con la vacuna de la Hepatitis B. Sin embargo, la mayoría de los PAIs de países en vías de desarrollo no están tan centrados en jóvenes adolescentes y mujeres, por lo que deben ampliarse para llegar a ese grupo de la población (o las adolescentes deben ser vacunadas en otros programas). La vacuna de la Hepatitis B fue rápidamente absorbida por PAIs nacionales cuando su precio cayó a menos de 25\$ por dosis y fue disponible como vacuna infantil.

Los estudios realizados por los planificadores de programas en Perú, India, Uganda y Vietnam demostraron que la mayoría de los encuestados aprobaban el uso de PAIs para administrar la vacuna del VPH ante la creación de programas paralelos⁸. La expansión de los programas de inmunización infantil es el principal objetivo de la “Estrategia y Visión de Inmunización Global” (EVIG).⁹

Los centros escolares parecen ser lugares prometedores para la inmunización del VPH tanto en países con altos recursos como en aquellos con pocos recursos. Aunque algunas niñas dejan el colegio antes de la edad de vacunación, el índice de participación ha aumentado dramáticamente en las dos últimas décadas. Varios proyectos de demostración de la vacuna del VPH están evaluando los centros escolares como centros de vacunación y desarrollando sistemas de cobertura para la juventud no escolar. Se están recopilando los datos sobre los costes relativos y la cobertura alcanzada en los colegios, con el tratamiento en clínicas, que requiere a su vez la participación activa de los padres.¹⁰ Los programas de detección precoz, cuyo objetivo son las madres de adolescentes, también están siendo estudiados como mecanismo de creación de demanda para la vacuna del VPH.

En situaciones donde los recursos no permitan la vacunación de un gran número de jóvenes adolescentes, los planificadores deberían buscar una subpoblación específica de alto riesgo, pero la alta incidencia en la población no facilita esta estrategia tanto como con otras enfermedades de transmisión sexual. En estas situaciones, debería considerarse la estrategia de tomar una zona geográfica limitada en la que vacunar a todas las niñas y expandir el programa en años sucesivos

Experiencia Temprana con programas de vacunas del VPH públicos o de ONGs

Vacunación Pública del VPH en países de ingresos altos: Australia

Australia es un buen ejemplo de un programa de vacunación pública en un entorno con buenos recursos. La licencia de la vacuna tetravalente fue expedida en Junio de 2007 para niñas de 9 a 26 y niños de 9 a 15 años. Desde Abril de 2008 se inició un programa de vacunación financiado por el gobierno en los centros escolares para niñas adolescentes de 11 y 12 años con vacunas de refuerzo para mujeres de hasta 26 años en los dos años siguientes. Por motivos de presupuesto, los varones no fueron vacunados por el sistema público. Todos estos programas han resultado en un índice relativamente alto de cobertura de la vacuna del VPH. Por ejemplo, se ha calculado que la cobertura de la vacuna entre niñas adolescentes escolares en Australia es de un 80%.¹¹ En 2008 el índice permaneció en más de 70%. Esta alta cobertura ya se ha reflejado en la reducción de verrugas genitales en mujeres jóvenes menores de 27 años y jóvenes varones heterosexuales. El índice reducido en varones heterosexuales apoya el potencial de la inmunidad colectiva¹². En Canadá y el Reino Unido también se han implementado programas escolares para chicas adolescentes aptas, financiados, en gran parte, con fondos públicos.¹³ En los Estados Unidos, donde las vacunas del VPH no se distribuyen activamente, sino que se reembolsan a expensas de las familias, la cobertura de la vacuna es mucho menor.

Vacunación pública del VPH en países de bajos y medianos ingresos

Los programas de vacunas en países de medianos y bajos ingresos son pocos y limitados. Con la excepción de Panamá, ningún otro gobierno de un país en vías de desarrollo ha introducido la vacuna del VPH a escala nacional. Méjico tiene un modelo de proyecto de demostración significativo para hacer que la vacuna llegue a las 125 comunidades más desfavorecidas del

país. La mayoría de los proyectos de vacunación de VPH en países en vías de desarrollo están dirigidos por ONGs. Muchos de los proyectos son proyectos de demostración, cuyo objetivo es desarrollar modelos para la futura adopción de la vacuna por el sector público.

Los resultados preliminares de los proyectos de demostración en India, Perú, Uganda, Méjico y Vietnam sugieren que un enfoque escolar podría obtener una cobertura como la obtenida en Australia. La experiencia hasta la fecha también sugiere que cuando se hace un esfuerzo para educar a los profesionales sanitarios y a las comunidades sobre el cáncer de cérvix, y cuando la vacuna del VPH se introduce como una “vacuna contra el cáncer de cérvix” (a diferencia del de la desconocida “vacuna del VPH”), es común obtener niveles de cobertura de 80-90%, indicando una gran aceptación.¹⁰

Selección de la vacuna

La principal diferencia entre las dos vacunas es que la vacuna tetravalente también protege contra dos tipos de VPH no-oncogénicos que causan la mayoría de las verrugas genitales (tipos -6 y -11).¹⁴ Los implementadores de los programas tendrán que comparar el coste de las dos vacunas y determinar cuál es la más rentable según los recursos disponibles y las prioridades sanitarias del momento.

Debate Público sobre las vacunas del VPH

En los últimos años, ha crecido significativamente la aceptación pública de la vacuna del VPH en países de altos, medianos y bajos ingresos, aunque algunos puntos han inspirado un activo debate. En los Estados Unidos, por ejemplo, la discusión se ha centrado en los esfuerzos de hacer que la vacuna del VPH sea un requisito para entrar en la escuela secundaria. En el Reino Unido, la controversia se ha centrado en los criterios usados para seleccionar la marca de la vacuna. Algunos también se preocupan de que los recursos limitados para la detección del cáncer de cérvix sean desviados a los programas de vacunación del VPH.

Tanto en países de altos ingresos como en entornos con pocos recursos, la información sobre el cáncer de cérvix y las vacunas del VPH ha resultado estar sujeta a una deformación general difundida por grupos que no comprenden la evidencia, o que se muestran escépticos de la medicina alopática en general y la vacunación en particular. Desafortunadamente estas campañas han resultado ser efectivas al atraer la atención de los medios y suscitar preocupaciones innecesarias entre padres y políticos.

Independientemente del debate público, los proyectos actuales de introducción de la vacuna del VPH están siendo muy aceptados y solicitados por padres, niñas y médicos. Mientras que los registros de seguridad sean positivos, es probable que el apoyo público de la vacunación del VPH continúe al alza como resultado del descenso de los precios de la vacuna, de mayor educación y de la publicación de los resultados de los programas piloto de introducción. Asimismo podría aumentar la aceptación pública si la vacuna del VPH se incluye junto a otras intervenciones sanitarias destinadas a la población infantil, como las vacunas del tétano, la

rubeola, la hepatitis B, el sarampión y la potencialmente la inmunización contra el VIH; suplementos alimenticios, tratamiento preventivo de la malaria, tratamiento de la esquistosomiasis, filariasis y el tracoma; desparasitación; suplementos de hierro y/o de yodo; suministro de mosquiteras y educación sobre el tabaco, las drogas, la higiene, conciencia corporal y la toma de decisiones.

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesitadas o nuevas formas de uso potenciales a evaluar

Se necesita una mayor evidencia de:

- Los modelos más efectivos para que la vacuna del VPH tenga la mayor cobertura posible, especialmente en entornos de pocos recursos;
- El coste relativo de las diversas estrategias de vacunación;
- Alternativas a los programas de vacunación de tres dosis recomendadas por los fabricantes que sean más convenientes para los sistemas sanitarios y proporcionen protección similar a los programas actuales

Consideración especial para poblaciones específicas: VIH positivas, embarazadas.

Aunque las vacunas del VPH no contengan ADN y por lo tanto no sean infecciosas, están clasificadas como un medicamento de embarazo de clase B. Consiguientemente, no se recomienda la vacunación durante el embarazo, ya que no hay aún datos suficientes sobre la relación entre vacunación y embarazo. Sin embargo, a pesar del requisito de una contracepción adecuada durante la Fase 3 de los ensayos clínicos, el 17% de las mujeres vacunadas quedaron embarazadas.^{1, 2} Un seguimiento de estos embarazos demostró que la vacuna no parecía tener un impacto negativo sobre el embarazo, sin diferencias significativas sobre la proporción de embarazos resultantes en aborto, pérdida del feto o parto de feto vivo.¹⁵

Los datos relacionados con el uso de vacunas del VPH en individuos inmunocomprometidos también son limitados. Dado que la vacuna del VPH no es un virus vivo, es segura para individuos VIH positivos. No es muy conocido el índice de protección cuando se vacuna a un individuo con un sistema inmunitario comprometido. El único estudio al respecto muestra que la respuesta inmunitaria y la eficacia de las vacunas del VPH pueden ser inferiores pero no insignificantes para individuos VIH positivos.¹⁶ Ya que se ha demostrado que los individuos VIH positivos son especialmente vulnerables a enfermedades derivadas del VPH, especialmente el cáncer de cérvix, la OMS indica que el beneficio de la vacuna para esta población es muy alto. Dada la seguridad de la vacuna para individuos inmunocomprometidos, la OMS no considera que la prueba del VIH sea un requisito para la vacuna del VPH.⁴

Integración con/o reemplazo de otras propuestas de prevención

La detección del cáncer de cérvix y el tratamiento de lesiones precancerosas debería continuar según los programas nacionales ya que las vacunas disponibles en la actualidad solo previenen las infecciones causadas por VPH-16 y -18

El papel de los Ginecólogos/Tocólogos, Pediatras, Enfermeras y otros profesionales sanitarios en la educación sobre la vacuna del VPH

Igual que con otras tecnologías sanitarias, en muchos países la vacuna del VPH es mucho más accesible a través de clínicas y médicos privados que a través de los programas del sector público.

Por consiguiente, las vacunas del VPH cada vez son más accesibles para las niñas con padres con recursos financieros adecuados para asumir los costes.

Cuando las niñas, los padres, profesores y políticos buscan información sobre la vacuna, se dirigen a los ginecólogos, tocólogos, pediatras, enfermeras, comadronas y educadores sanitarios. Las asociaciones profesionales y los programas sanitarios deberían encontrar maneras de asegurar que las familias obtengan una información consistente y acertada sobre la vacuna, y disipar las ideas erróneas sobre sus usos, seguridad y eficacia. Los profesionales sanitarios deberían trabajar con los políticos para asegurar que las vacunas del VPH lleguen a las comunidades donde tendrán un mayor impacto, especialmente en comunidades desfavorecidas, donde los sistemas de detección siguen siendo débiles.

Referencias

¹ FUTURE 11 Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May;356(19): 1915-27.

² Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper OM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 May;356(19):1928-43.

³ Paaavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (VPH)-16j18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic VPH types (P ATRI CIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009 Jul; 374(9686):301-14.

⁴ World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: World Health Organization position paper. *Weekly Epidemiological Record (WER)*. 2009 Apr; 84(15): 117-32. Available at: www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf

⁵ GAVI Alliance. Which vaccines to invest in and when: GAVI's strategic approach [Online]. 2009 [accessed 2009 Jun 2]. Available at: www.gavialliance.org/vision/strategy/vaccine_investment/index.php

⁶ Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008 Aug;26S:K53-K61.

⁷ Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: Considerations of screening and vaccination strategies. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Nov;94S:S95-105.

⁸ PATH. Shaping strategies to introduce VPHvaccines: Formative research results from India, Peru, Uganda, and Vietnam [Online]. 2008. Available at: www.rho.org/formative-res-reports.htm

⁹ World Health Organization. Global immunization vision and strategy [Online]. 2007 [accessed 2007 Nov 12]. Available from: www.who.int/immunization/givs/en

¹⁰ Unpublished data from PATH

¹¹ Garland SM, Brotherton JM, Skinner SR, Pitts M, Saville M, Mola G, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Australasia and Oceania: Risk-factors, epidemiology and prevention. *Vaccine* 2008 Aug;26(Supp112):M80-M88.

¹² Fairley G, Hocking J, Chen M, Donovan, Bradshaw C. Rapid decline in warts after national quadrivalent VPH vaccine program. The 25th International Papillomavirus Conference; 2009 May 8-14; Malmo, Sweden.

¹³ Shefer A, Markowitz L, Deeks S, Tarn T, Irwin K, Garland SM, et al. Early experience with human papillomavirus vaccine introduction in the United States, Canada and Australia. *Vaccine* 2008 Aug;26(Supp110):K68-K75.

¹⁴ Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: Analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009 Mar; 199(6): 805-14.

¹⁵ Garland SM, Ault K, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009. In press.

¹⁶ Weinberg A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human papillomavirus (VPH) in HIV-infected children: IMPAACT PI047. Poster 619a presented at the 15th Conference on Retroviral and Opportunistic Infections; February 3–6, 2008; Boston, USA.

Resumen: Detección Precoz y Tratamiento

Incluso con un fuerte programa de vacunas, habrá un pequeño porcentaje de la población que corra el riesgo de cáncer por subtipos no cubiertos por la vacuna o que hayan estado expuestos al virus antes de la vacuna. Esta sección examina las estrategias de detección precoz y tratamiento en todas las comunidades.

Propuesta de visita única

Neerja Bhatla, MBBS, MD, FICOG

Los programas tradicionales de detección precoz o prevención del cáncer de cérvix obligan a las mujeres a realizar al menos dos visitas si la prueba es negativa y muchas más si es positiva. El frotis cervical se realiza en la primera visita y la paciente vuelve por los resultados pasados unos días. Si se encuentra una anomalía, podrá programarse una evaluación adicional, dependiendo de la disponibilidad del personal y los recursos disponibles. En la tercera visita el paciente recoge su informe de resultados y se programará más metodología diagnóstica / tratamiento según el caso.

En entornos con un alto nivel de recursos, para prevenir la falta de seguimiento, los programas de detección precoz han incorporado auditorías para monitorizar la eficacia del programa e ideado formas de fomentar la participación de los pacientes. Algunos países han ofrecido incentivos para que los profesionales sanitarios fomenten la cobertura de los programas de detección precoz, sistemas de refuerzo para recordar a los pacientes que no participen y programas de educación pública para promover la exploración periódica. Estas iniciativas requieren recursos, tiempo de los pacientes y sofisticados sistemas de información sanitaria.

Estudios llevados a cabo por la *Alliance for Cervical Cancer Prevention* (Alianza por la Prevención del Cáncer de Cérvix) y otros organismos indican que, a pesar de los esfuerzos, la replicación de programas de visitas múltiples no ha tenido éxito reduciendo el índice de cáncer en entornos con pocos recursos. El sistema de visitas múltiples resulta en poca participación por parte de los pacientes y en falta de seguimiento. Esto, y la falta de acceso al tratamiento en los centros sanitarios, han contribuido a los peores resultados de los entornos con pocos recursos. Para mejorarlos, se ha desarrollado la propuesta de visita única, teniendo en cuenta las limitaciones tecnológicas y logísticas de los entornos de pocos recursos.

Propuesta de la visita única

En la propuesta de visita única, la exploración y el tratamiento se llevan a cabo en la misma visita, minimizando así la posibilidad de que los resultados anormales potenciales no estén sujetos a tratamiento. Esto requiere que las pruebas exploratorias provean resultados exactos y rápidos, y que esté disponible un método de tratamiento apropiado y efectivo para aquellas mujeres con resultados anormales en la primera visita. Tanto la detección como el tratamiento se realizan en el mismo lugar, sin necesidad de transporte, retraso o dependencia en una infraestructura compleja o atención especializada.

En los últimos años, se han considerado varias opciones de tratamiento y exploración en el marco de la propuesta de la visita única. La Citología¹ fue considerada como una opción, instalando laboratorios en las clínicas para reducir el tiempo de obtención de resultados. Estos intentos se centran en resolver el problema de falta de seguimiento siempre y cuando el tratamiento se realizase en la misma visita. Sin embargo, esta propuesta no ofrece una solución a las demandas de infraestructura, costes y tiempo de los médicos y citólogos asociados.

También se ha probado la propuesta de detección y tratamiento para la prueba del VPH.² El uso de la prueba del VPH en la propuesta de visita única actualmente se enfrenta con dos limitaciones: tiempo e infraestructura requerida para las actuales pruebas del VPH y falta de consenso sobre un correcto seguimiento para resultados positivos. No se ha determinado si pasar directamente al tratamiento con crioterapia tras una prueba del VPH positiva es la mejor opción. Si hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento tras resultados positivos, una prueba del VPH rápida, simple y rentable hará que la prueba del VPH dentro de la propuesta de visita única sea viable en los próximos años.³

En la actualidad, la mejor modalidad de la propuesta de visita única es la inspección visual con ácido acético (IVAA) seguido de crioterapia para casos positivos en la misma visita.⁴ Un ensayo randomizado en el sur de la India observó una reducción del 25% en la incidencia del cáncer cervical y una reducción del 35% en mortalidad comparado con controles con IVAA seguido de crioterapia.⁵ En Sudáfrica, se vio que la propuesta de visita única para la prevención del cáncer de cérvix combinando IVAA y crioterapia era segura, aceptable y viable. Se observó que este método de exploración y tratamiento curó CIN en un 88% de las mujeres, incluyendo un 70% con un diagnóstico basal de CIN 3.⁶ La evidencia demuestra que proporcionar una sola ronda de IVAA seguida de crioterapia para casos positivos puede reducir el riesgo de cáncer de cérvix en un 30% si se realiza en mujeres de 35 a 45 años.⁷

El uso de esta propuesta combinada ha resultado ser efectiva y viable para la detección del cáncer de cérvix en entornos con pocos recursos.

A lo largo de esta guía se examinarán con detalle la citología, la crioterapia y la IVAA.

Referencias

¹ Megevand E, Van Wyk W, Knight B, Bloch B. Can cervical cancer be prevented by a see, screen, and treat program? A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Mar; 174(3):923-8.

² Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings, A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2173-81.

³ Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH, et al. A new VPH-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008 Oct;9(10):929-36.

⁴ Soler ME, Gaffikin L, Blumenthal PD. Cervical cancer screening in developing countries. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000 May-Jun;7(3):118-23.

⁵ Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: A cluster-randomised trial. *Lancet* 2007 Aug;370(9585): 398-406.

⁶ Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 May;101(2): 172-7.

⁷ Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert ID, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. Alliance for Cervical Cancer Prevention Cost Working Group. *N Engl J Med*. 2005 Nov;353(20):2158-68.

Inspección Visual con ácido Acético (IVAA)

Neerja Bhatla, MBBS, MD, FICOG, y Enriqueito Lu, MD

Estado actual

En los países desarrollados, el despistaje citológico ha tenido impacto sobre el cáncer de cérvix. La citología posee una tasa de falsos negativos bastante alta, pero los programas de detección del cáncer de cérvix basados en la citología han compensado esto con exploraciones frecuentes y regulares. Estos programas han tenido éxito en los países en vías de desarrollo ya que pueden asegurar la participación, la cobertura y la calidad. Sin embargo, los países en vías de desarrollo sufren de los siguientes obstáculos importantes:

- Falta de infraestructura (laboratorios, técnicos de citología), falta de control de calidad de los laboratorios e informes citológicos y falta de recursos en los centros de tratamiento.
- Poca participación de las pacientes y falta de seguimiento. Por ende, las mujeres con resultados anormales no reciben tratamiento y se incurre en gastos sin beneficios, disminuyendo así la rentabilidad.

Estos problemas podrán solucionarse en determinados entornos con la inspección visual con ácido acético (IVAA) seguida de crioterapia en los casos positivos en la misma visita (estrategia de visita única).

Aunque no sea nueva, esta estrategia ha sido aprobada y revitalizada por un determinado número de estudios entre 1996 y 2004, que establecen que IVAA es una buena alternativa a la exploración de pre-carcinomas cervicales. Estos estudios muestran la relativa sensibilidad del IVAA pero demostrando una especificidad ligeramente inferior a la citología.¹²³⁴⁵⁶

La IVAA usa instrumentos y equipos que normalmente están disponibles en los centros de salud. No necesita laboratorios y da resultados inmediatos, permitiendo implementar el método “explorar y tratar”. Se puede entrenar a las enfermeras y comadronas, que han demostrado que pueden realizar el trabajo tan bien como otros profesionales médicos.⁷ La habilidad de hacer uso de profesionales de nivel medio es importante, ya que amplía la accesibilidad de la detección del cáncer de cérvix en regiones donde el tiempo de los médicos y los recursos son escasos.

El proceso implica la aplicación de 3-5% de ácido acético recién preparado a la cérvix y la observación tras un minuto. El ácido acético deshidrata las células y coagula las proteínas nucleares. Por lo tanto las áreas de mayor actividad nuclear y contenido de ADN exhiben un cambio blanco de color. Las zonas blancas no son específicas de CIN y puede ocurrir en áreas de metaplasia escamosa e inflamación. Los resultados de la IVAA se categorizan generalmente en tres subconjuntos: sospecha de cáncer, IVAA negativo e IVAA positivo. Una prueba positiva de IVAA o cérvix positiva está definida por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer) como una placa blanca engrosada y elevada cercana a la unión escamocolumnar (SCJ). La información adicional de los criterios del IARC sobre los resultados de IVAA están disponibles en:

<http://screening.iarc.fr/viavilichap2.php?lang=1>

Las reacciones adversas al ácido acético diluido son leves y varían desde una sensación de calor hasta una sensación incómoda de escozor. No hay informes de secuelas o complicaciones a largo plazo.

Obstáculos a la aplicación:

Obstáculo	Entornos de medianos y pocos recursos
Médico	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia de médicos/especialistas a cambiar el método citológico tradicional • Falta de centros de referencia para lesiones sospechosas de cáncer y lesiones mayores que necesiten cuidados médicos adicionales. • La IVAA no está recomendada en mujeres post-menopáusicas donde la unión escamocolumnar se ha insinuado en el canal endocervical • Combinado con la crioterapia no es recomendable para mujeres con lesiones grandes, afectación endocervical o sospecha de cáncer.
Físico	<ul style="list-style-type: none"> • La capacidad de los centros médicos de satisfacer la creciente demanda de un programa de detección • [Los materiales son asequibles y portátiles]
Formativa	<ul style="list-style-type: none"> • Dar formación clínica práctica, competente y de alta calidad
Presupuestal	<ul style="list-style-type: none"> • Acceso al equipo crio-terapéutico y suministro del criógeno • Control de calidad para los médicos durante los primeros 3-6 meses. Aplicar la formación a los servicios de exploración y tratamiento requiere seguimiento post formativa de los técnicos. Sobre todo la confianza en la toma de decisiones, especialmente al considerar una lesión blanca como significativa y la consiguiente aplicación de la crioterapia se refuerza con visitas de aprendizaje organizadas en los primeros 3 meses tras la formación. La supervisión en las visitas posteriores asegura que se mantiene el nivel de cuidados. Implementar este enfoque requiere tiempo y la inversión de recursos humanos y económicos. • [técnicas de esterilización asequibles, como hervir los instrumentos son aceptables para el equipo necesario]
Político	<ul style="list-style-type: none"> • Políticas nacionales que restringen la exploración y el tratamiento a los médicos. • Políticas nacionales de prevención de cáncer cervical que continúan a usar enfoques y tecnologías poco efectivos

Goldie et al compararon el coste de las diversas propuestas de exploración en cinco países. En 2000, el coste de la IVAA variaba entre menos de 5\$USA en la India hasta 30\$USA en Sudáfrica. En cada país, la IVAA resultó ser la prueba exploratoria más rentable⁸

Lagunas de conocimiento/áreas que necesitan más investigación

- IVAA como prueba exploratoria periódica: IVAA ha sido principalmente evaluada como una prueba exploratoria única. Hay una necesidad constante de información adicional sobre su rendimiento en exploraciones periódicas o consenso sobre la frecuencia en la que las mujeres de diagnóstico negativo por IVAA deben ser re-examinadas. También hay necesidad de consenso sobre la edad en la que iniciar las exploraciones y cuando parar.
- El rendimiento de IVAA en la detección de la enfermedad persistente o recurrente: se espera que la sensibilidad y la especificidad de la exploración visual podrá cambiar cuando se haga en una población previamente tratada y explorada. Los ensayos clínicos que se han publicado se han centrado sobre una población que no ha sido ni explorada ni tratada anteriormente y con una gran prevalencia de lesiones. Sin embargo, el *Thailand Safe Study* demostró que, de las mujeres IVAA positivas que fueron tratadas cuando fueron exploradas, un 94,3% resultaron IVAA negativas un año más tarde.⁷
- Resultados muy diferentes en ensayos clínicos recientes han creado confusión sobre el impacto: Un artículo reciente sobre la exploración del VPH en la India rural, en Osmanabad,⁹ informaba que una prueba única del VPH resultó en una reducción del 50% de la incidencia y mortalidad mientras que la IVAA y la citología no tuvieron efecto alguno. Sankaranarayanan, en un artículo orientativo¹⁰ de la Alliance for Cervical Cancer (ACCP), apuntó que “los retos de interpretación y observación del índice de tratamiento entre mujeres IVAA positivas fue muy superior en el ensayo de Dindigul en el Sur de la India que en el ensayo de Osmanabad, lo que puede ser una factor en los resultados diferentes de los estudios”. A pesar de estos resultados, IVAA ha sido validado como un mecanismo efectivo de exploración y la ACCP y otros organismos internacionales continúan apoyando su expansión.
- La llegada de una prueba de VPH por ADN potencialmente más simple, rentable y sensible ofrece una oportunidad para fortalecer los programas de exploración y tratamiento basados en inspección visual y crioterapia. Los estudios que exploran como utilizar esta tecnología con IVAA en todo tipo de condiciones ayudarán al continuo desarrollo de programas de detección del cáncer de cérvix rentables y efectivos. Las opciones de combinar estas pruebas incluye el usar IVAA para el cribado de pacientes VPH positivas para su seguimiento, ya sea para tratamiento o para que referirlas a centros especializados. Otra opción que está siendo estudiada es el uso de IVAA para descartar lesiones mayores y sospechas de cáncer entre las mujeres VPH positivas y ofrecer tratamiento, sin importar su estatus IVAA, a todas las mujeres VPH positivas,

- El mejor intervalo IVAA en poblaciones con una alta prevalencia de VIH no está actualmente definido.

Recomendaciones para el uso óptimo

La mayoría de los programas de detección con IVAA se centran en mujeres de 30-45 años. Este es el periodo cuando empiezan a manifestarse las lesiones precancerosas. También es en este periodo que las lesiones cancerosas son aun tratables y responden favorablemente a la crioterapia.

- Debería considerarse un intervalo de cinco años entre exploraciones para mujeres IVAA negativas entre los 25 y los 29 años.
- Las mujeres menores de 25 años sólo deberían ser tratadas si corren un alto riesgo de contraer la enfermedad.
- La IVAA no es recomendada para mujeres mayores de 50 años, que deberían ser exploradas en intervalos de cinco años usando citología o la prueba del VPH.
- Para mujeres VIH positivas, se recomienda exploraciones anuales.
- Para la población general, no es recomendable la exploración anual a ninguna edad.
- En la propuesta de la visita única, las pacientes IVAA positivas se les ofrece la crioterapia en el momento de la exploración para maximizar la efectividad del programa de prevención de carcinoma cervical. En estos casos, se repite la exploración 12 meses tras la crioterapia.

Integración con/o sustitución de otras propuestas

Tailandia, un país de recursos médicos medianos, ha demostrado que la propuesta de la visita única con IVAA y crioterapia es viable y sostenible y debería considerarse en los presupuestos nacionales para controlar el cáncer de cérvix.⁷ Los profesionales de nivel medio como las comadronas y las enfermeras podrían ser formadas para la IVAA y la crioterapia, y el programa de detección precoz de cáncer de cérvix podría estar integrado en los programas actuales de salud reproductiva. Se podría crear un sistema de referencia para pacientes de alto riesgo que no sean aptos para la crioterapia o con sospecha de cáncer invasivo. Esto puede lograrse proporcionando formación y equipamiento al los centros de atención primaria.

Consideración especial para grupos de población específicos

El VIH /SIDA y la supresión del sistema inmunitario están asociados con una progresión más rápida de CIN y generalmente, las mujeres VIH positivas tienen un índice más alto de recurrencia de CIN después del tratamiento. Las mujeres también pueden transmitir el virus más fácilmente tras la crioterapia y, por lo tanto, necesitan orientación sobre la abstinencia y el uso de preservativo.

Por lo general, IVAA es aceptable como exploración para mujeres embarazadas si es el método más rentable en su región, pero normalmente se desaconseja el tratamiento durante el embarazo.

Puntos Clave:

1. Una propuesta de visita única para la prevención del cáncer de cérvix combinando IVAA y la Crioterapia es segura, aceptable, viable y rentable para la prevención del cáncer de cérvix en países en vías de desarrollo con pocos recursos, ya que minimiza el problema de la falta de seguimiento. Una única exploración en la vida con IVAA (junto con un tratamiento adecuado) tiene el potencial de reducir el riesgo de cáncer en un tercio.
2. La mayoría de los estudios han evaluado el impacto de una exploración única con IVAA en poblaciones que nunca han sido exploradas. Los estudios de modelización de políticas sanitarias sugieren que sería mejor si IVAA se llevara a cabo en intervalos de cinco años.
3. Los profesionales sanitarios de nivel medio pueden ser formados para usar la IVAA y la crioterapia, y se puede integrar el programa de detección precoz del cáncer de cérvix en programas sanitarios existentes. Las mujeres no aptas para la crioterapia deben ser referidas para colposcopia, LEEP o tratamiento del cáncer invasivo, según convenga.
4. La formación efectiva y los programas de control de calidad son esenciales para asegurar la eficacia de IVAA. Especialmente dado que se sabe que IVAA tiene una menor especificidad que otros medios, creando así el potencial de tratamiento excesivo si no se realiza una inspección detenida y consistentemente supervisada.
5. La citología o la prueba del VPH son más recomendables para mujeres post-menopáusicas y debería considerarse para el seguimiento de mujeres que hayan sido tratadas.

Tabla 1 – Calidades del test con IVAA

Estudio	País	Número de casos de detección de cáncer y SIL de alto grado		
			Sensibilidad	Especificidad
Megevand et al (1996)	Sudáfrica	2,426	65%	98%
Sankaranarayanan et al (1998)	India	2,935	90%	92%
Universidad de Zimbabue IJPIEGO (1999)	Zimbabue	2,148	77%	64%
Belinson (2001)	China	1,997	71%	74%
Denny et al (2000)	Sudáfrica	2,944	67%	84%
Sankaranarayanan et al (2004)	India	56,939	76.8%	85.5%

Tabla 2 – Implicaciones y características de la prueba sobre el modelo de exploración y tratamiento

Características de la prueba	Citología convencional	Prueba ADN del VPH	IVAA	VILI
Sensibilidad	47-62%	66-100 %	67-79 %	78-98%
Especificidad para carcinoma invasivo	60-95 %	62-96%	49-86%	73-91 %
Comentarios	Evaluado en los últimos 50 años en varios entornos en países desarrollados y en vías de desarrollo	Evaluado en la última década en varios entornos en países desarrollados y en relativamente pocos países en vías de desarrollo	Evaluado en los últimos 10 años en países en vías de desarrollo	
Número de visitas para exploración y tratamiento	Dos o más	Dos o más	Puede aplicarse la propuesta de visita única	Puede aplicarse la propuesta de visita única
Sankaranarayanan et al. Int J Obstet Gynaecol, 2005				

Referencias

- ¹ Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix: An alternative to cytologic screening. *Obstet Gynecol* 1996 Sep;88(3): 383-6.
- ² Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T, Dhakad N, Shyamalakumary B, Sreedevi AN, et al. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer* 1998;83(10):2150-6.
- ³ University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: Test qualities in a primary-care setting. *Lancet* 1999 Mar;353(9156):869-73
- ⁴ Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC Jr .. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer* 2000 Aug;89(4):826-33.
- ⁵ Belinson I, Pretorius R, Zhang W, Wu L, Qiao Y, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol* 2001;98:441-4.
- ⁶ Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Theresa R, Esmey PO, Mahe C, Bagyalakshmi KR, et al. Initial results from a randomized trial of cervical visual screening in rural south India. *Int J Cancer* 2004 Apr;109(3):461-7.
- ⁷ Gaffikin L, Blumenthal PD, Emerson M, Limpaphayom K; Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOCG)/ JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical cancer prevention in rural Thailand: A demonstration project. *Lancet* 2003 Jun;361(9360):814-20.

⁸ Goldie SI, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo- Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. Alliance for Cervical Cancer Prevention Cost Working Group. N Engl J Med. 2005 Nov;353(20):2158-68.

⁹ Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, et al. VPH screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med 2009 Apr;360(14):1385-94.

¹⁰ http://www.rho.org/files/ACCP_screening_factsheetJuly09.pdf

Diagnóstico precoz de la Neoplasia Cervical: Citopatología

Nahida Chakhtoura, MD

Estado actual

En los países desarrollados, las exploraciones planificadas ha contribuido al descenso de la incidencia de cáncer de cérvix, fundamentalmente debido a la citología y tratamiento de lesiones precancerosas^{1 2 3} La falta de infraestructura han impedido que programas similares hayan sido implementados con éxito en áreas de pocos recursos.⁴

Se necesitan muchos componentes para establecer un programa de citología a gran escala con que sea efectivo. El apoyo nacional/gubernamental y el reconocimiento de la necesidad de la exploración y el tratamiento y la carga de la enfermedad en cada área son esenciales para conseguir los fondos necesarios.⁵ Una educación de las mujeres y profesionales sanitarios culturalmente adaptada podrá aumentar la participación de las recomendaciones de exploración que necesiten más de una citología para aumentar la eficacia. La formación de personal tales como los citotécnicos, es necesaria para poder hacer un seguimiento de los hallazgos citológicos. Las exploraciones, incluyendo la citología, sólo son efectivas si hay acceso a los mecanismos de diagnóstico y tratamiento apropiados. En entornos de pocos recursos, especialmente en países en vías de desarrollo, queda demostrado que la inversión en citología todavía no ha dado los resultados deseados. Por ende, los métodos de exploración alternativos incluidos en esta guía deberían estudiarse y mejorarse para ampliar la actual cobertura.

Barreras de aplicación

Barreras Médicas:

En cualquier entorno y en cualquier país, no hay situación médica, incluyendo el embarazo, que excluya a los pacientes de recibir una exploración apropiada.

Barreras culturales:

La aceptación de la exploración por citología y los exámenes pélvicos, varía. En algunas culturas, las mujeres no asisten a programas de exploración tras la maternidad o cese de la actividad sexual. Esto es especialmente importante en zonas de pocos o medianos recursos donde los programas de exploración solo se llevan a cabo en clínicas reproductivas. Es muy importante que haya una educación culturalmente adaptada para afrontar este problema.

Barreras físicas:

La falta de infraestructura para un programa de exploración por citología de calidad y efectivo, así como de citotécnicos y redes de información, han hecho que esta propuesta sea difícil, incluso inviable, en muchos países en vías de desarrollo.

Hay dos propuestas de exploración citológica que implican necesidades físicas ligeramente diferentes. El equipo usado en la *citología convencional* es resistente a los cambios de temperatura, los reactivos son relativamente asequibles, normalmente

portátiles y de bajo mantenimiento. Sin embargo, si bien la *citología líquida* es resistente a los cambios de temperatura, el equipo necesario es grande y por lo tanto requiere más espacio, una red eléctrica estable, mantenimiento diario y es por lo tanto más cara. La ventaja de la citología líquida es que usa un sistema de exploración informatizado. Esto permite que el citólogo/patólogo se concentre en las muestras con mayor probabilidad de anormalidad, y consiguientemente examinar más muestras a mayor velocidad.⁶ La citología líquida también lleva a cabo la prueba confirmatoria del VPH. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la distancia de las clínicas a un centro de exploración central puede ser enorme.

Barreras de Formación:

Una muestra citológica puede ser recogida por la misma paciente, especialmente en lo referente a la prueba del VPH⁷ o bien recogida por personal médico, incluyendo a los profesionales de nivel medio. El examen de la muestra citológica y el diagnóstico con colposcopia es más complejo y requiere citólogos y profesionales médicos altamente especializados.

Barreras económicas:

En zonas de pocos recursos, el coste de crear la infraestructura necesaria, formar y supervisar al personal para un programa de detección precoz basado en la citología es prohibitivo. Incluso en áreas de recursos medianos donde puede haber un programa en marcha, es posible que haya problemas presupuestales o geográficos para realizarlas pruebas diagnosticas necesarias y para el tratamiento. Es importante señalar que incluso en países desarrollados hay zonas de población desfavorecida donde la atención sanitaria es limitada y por consiguiente falla la estructura de exploración citológica.⁸

Barreras políticas:

En las zonas de pocos recursos, los políticos deben que evaluar las opciones para afrontar la necesidad de un programa de detección precoz sostenible y eficaz. En zonas de nivel económico alto y medio, el reto radica en asegurar el acceso para todas las mujeres, especialmente las post-menopáusicas, Muchas de las zonas de renta alta tienen una gran desigualdad entre individuos con seguro médico y los que no lo tienen o entre zonas urbanas y rurales.

Análisis de Coste-beneficio

La citología, cuando forma parte de un programa estable con exploraciones repetidas en intervalos de 5 años es rentable en algunos modelos siempre y cuando sea combinada con un buen diagnóstico y tratamiento. La mayoría de las pérdidas de beneficio de la citología es la necesidad de un proceso de dos o tres pasos donde la paciente sea explorada, vuelva para realizar una prueba diagnóstica y finalmente sea tratada.

Las visitas múltiples en zonas de pocos recursos no solo llevan a un incremento del coste pero también un menor índice de seguimiento.

Autor	Región	Intervalos de exploración citológica	Reducción de CA (0/0)	Coste por año de vidas salvadas (\$)
Kim et al. ⁹	Hong Kong	3,4,5 años	86-90	800-12300
Mandel blatt ¹⁰	Tailandia	5 años	13.5	1459
Goldie et al. ¹¹	Sudáfrica	Única	19	81

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesarias o usos potenciales a ser evaluados

Los modelos de exploración ideales tienen que ser identificados en cada región. Aplicar las prácticas recomendadas para los países desarrollados para entornos de pocos recursos no es rentable ni sostenible. Las mejoras a pruebas citológicas tales como los marcadores moleculares del VPH aumentarían la sensibilidad del proceso. Los modelos de exploración ideales son rentables, son menos dependientes de los laboratorios que los métodos de citología actuales y requieren una visita única de alta sensibilidad y especificidad que da resultados inmediatos, permitiendo que el diagnóstico y el tratamiento se lleven a cabo el mismo día.

Recomendaciones para el uso óptimo

No hay un consenso global sobre la edad a la que se debe empezar la exploración. En países desarrollados, como los Estados Unidos, se inicia la exploración a los 21 años, o a los 3 años del comienzo de la actividad sexual, y continúa hasta los 65 o 70 años.¹² En otros países, como en Inglaterra, la exploración comienza a los 25 años. Se lleva a cabo cada tres años hasta los 49 años, y a partir de entonces cada cinco años hasta los 65 (Programa de Exploración de Salud Nacional). En países de medianos y pocos recursos, la exploración es inconsistente, empezando alrededor a mediados de los 30 años y repetida cada cinco años. Si solo se puede realizar una sola exploración, se suele hacer entre los 35 y los 40 años, normalmente por equipos itinerantes, al no haber un sistema interno estructurado.¹³ Al igual que con otros métodos de exploración, la exploración citológica debería ofrecerse tanto a mujeres vacunadas como a las que no lo están.

Puntos Clave:

1. Los programas de exploración y tratamiento estables han demostrado reducir la incidencia de cáncer de cérvix en zonas de altos recursos.
2. Los componentes de un programa de exploración completo deberían incluir: educación, formación, exploración, pruebas diagnósticas y tratamiento. El comienzo de la exploración citológica, donde los medios lo permitan, debería rondar entre los 21 y los 25 años. En entornos de recursos medios, el comienzo debería ser a los 35 años.
3. Los intervalos entre exploraciones deberían seguir estándares regionales aceptados pero no superar los 5 años en mujeres menores de 60 años.

4. Los programas basados en la citología pueden ser rentables si la exploración se centra en la población de mayor riesgo de enfermedad y hay una infraestructura adecuada.

Referencias

- ¹ Kitchener HC, Symonds P. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in developing countries. *Lancet* 1999 Mar;353(9156):856-7.
- ² Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997 Sep;8(5):755-63.
- ³ Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention-cervical screening: Science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Dec;34(4):739-60.
- ⁴ Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- ⁵ Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert ID, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. Alliance for Cervical Cancer Prevention Cost Working Group. *N Engl J Med*. 2005 Nov;353(20):2158-68.
- ⁶ Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):134-8.
- ⁷ Soisson AP, Reed E, Brown P, Ducatman B, Armistead J, Kennedy S, et al. Self-test device for cytology and VPH testing in rural Appalachian women: An evaluation. *J Reprod Med*. 2008 Jun;53(6):441-8.
- ⁸ Downs LS, Smith JS, Scarinci I, Flowers L, Groesbeck P. The disparity of cervical cancer in diverse populations. *Gynecol Oncol* 2008 May; 109(2, Supplement 1):S22-S30.
- ⁹ Kim JJ, Leung GM, Woo PP, Goldie SI. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Oxf)* 2004 Jun;26(2): 130-7.
- ¹⁰ Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct;94(19): 1469-83.
- ¹¹ Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: Clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001 Jun;285(24):3107-15.
- ¹² Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002 Jan-Feb;52(1):8-22.
- ¹³ Goldie SI, Kim H, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol* 2004 Apr;103(4):619-31.

La prueba del VPH como complemento a la citología y como exploración primaria

Jose A. Jeronimo, M.D.

Estado actual

Hay varias pruebas diagnosticas par la detección de genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH); algunos detectan el ADN del VPH y otros se centran en el ARN del VPH. Hay estudios recientes que indican que la prueba del VPH es hoy en día la herramienta más sensible y exacta para detectar CIN3 y el cáncer cervical. En 2009, un ensayo controlado y randomizado de más de 130.000 mujeres en la India demostró que una única ronda de pruebas del VPH redujo de manera significativa la mortalidad por cáncer de cérvix en los 7 años siguientes.¹

La integración más efectiva de esta nueva propuesta a un régimen de detección precoz y tratamiento inmediato depende del éxito de los programas disponibles en la actualidad, Las infraestructuras sanitarias y los recursos. Las guías actuales sobre el uso de las pruebas del VPH varían con respecto a su uso como prueba de atención primaria independiente o combinada con la citología o incluso con el seguimiento de pacientes con CIN tras la conclusión de su tratamiento.

VPH-AND como prueba de exploración primaria

La prueba del VPH es altamente sensible, aunque menos especifica, en la exploración primaria de lesiones cervicales precancerosas (CIN2 y CIN3). Los cálculos globales sugieren que la prevalencia de VPH de ajuste por edad es de 10,5%. Hay algunas variaciones geográficas, incluyendo una prevalencia desproporcionada en regiones con pocos recursos. Esta prevalencia desciende en mujeres mayores, ya que la mayoría han superado la infección del VPH a los 30 años.²

Por lo tanto, es probable que el centrar las pruebas del VPH en mujeres mayores de 30 años dé los mejores resultados, puesto que las pruebas positivas tienen más posibilidades de detectar una infección persistente que entre las mujeres más jóvenes. Un meta-análisis de los estudios ha mostrado que la sensibilidad media de las pruebas de ADN del VPH para la detección de CIN 2 y 3 es de más del 90%³, aunque informes de estudios llevados a cabo en países en vías de desarrollo obtuvieron una menor sensibilidad.⁴

La especificidad de la prueba del ADN de VPH para CIN 2-3 varió del 85- 90%.⁵ Esta especificidad subóptima es una de las limitaciones de la prueba, ya que un número significativo de mujeres con resultados positivos podrían ser referidas innecesariamente para evaluación adicional, normalmente para colposcopia o biopsia dirigida. Esta es una consideración especialmente importante en zonas de pocos recursos, donde un tratamiento innecesario representa una carga importante para el sistema sanitario.

Una de las ventajas de la prueba del ADN de VPH es su valor pronóstico negativo. Hay estudios recientes en Europa y Estados Unidos que demuestran que el riesgo de desarrollar CIN 3 tras

una prueba de ADN de VPH negativa es prácticamente 0 en los 6-10 años siguientes.⁶⁷ Esta característica de la prueba del ADN de VPH podría permitir periodos más largos entre exploraciones y menos exploraciones en general a lo largo de la vida de las pacientes.

Varios estudios han destacado que las pruebas del VPH de muestras vaginales recogidas por las mismas pacientes fueron muy sensibles y por lo tanto podrían ser útiles en determinadas culturas.^{8 9 10} Si los estudios futuros indican que las muestras recogidas por las propias pacientes son una opción viable para determinados entornos, la presión actual sobre el tiempo de los profesionales sanitarios podría ser aliviada. La auto-recogida de muestras también ofrece una opción a la exploración de cáncer cervical a mujeres que se resistan a una exploración pélvica.

Prueba AND-VPH como prueba complementaria:

- **Cribado de pacientes con anomalías citológicas**

El papel de las pruebas del VPH no es hacer el cribado de mujeres con anomalías citológicas destacadas (LSIL) ya que un porcentaje significativo de estas mujeres están infectadas con el VPH; sumar a esto la prueba del VPH sólo supondría no solo un coste adicional sino un retraso del tratamiento.¹¹ Sin embargo, hay un beneficio añadido de las pruebas del VPH en mujeres con cambios histológicos indeterminados; la mayoría de estas mujeres darán negativo para infección por VPH y no necesitarán ni colposcopia ni biopsia. Hacer la prueba del VPH en mujeres con ASCUS reduce el número de mujeres referidas a colposcopia, especialmente importante en zonas donde no hay disponibilidad de colposcopia ni de unidades de patología, donde estos servicios son muy caros o donde el transporte a una unidad de este tipo es inviable.

- **Exploración combinada: Citología y prueba del VPH**

La combinación de la prueba del VPH con la citología ha demostrado un ligero aumento en la sensibilidad de la detección del CIN2 y 3 comparado con la prueba del VPH por sí sola, Pero este beneficio será nulo en áreas donde el rendimiento de la citología cervical no es óptima. Otra limitación de combinar la prueba del ADN del VPH con la citología es el aumento del coste, que puede resultar prohibitivo en zonas de ingresos bajos.

- **Prueba del AND del VPH para exploración primaria seguida de IVAA**

Dado que el acceso a la colposcopia es muy limitado en zonas de pocos recursos, especialmente en las zonas rurales de países en vías de desarrollo, la IVAA ha sido propuesta como una herramienta de cribado para mujeres VPH positivas. Un estudio en Sudáfrica indicó que la IVAA seguida inmediatamente de la crioterapia resultó en una reducción significativa de la incidencia de CIN 3 tras un año de seguimiento comparado con mujeres en las que se hizo un cribado con citología o un grupo de control.¹² Es importante destacar que, con esta estrategia, IVAA se usa para identificar mujeres que no son aptas para la crioterapia por causa de lesiones precancerosas o sospecha de carcinoma invasivo,

y todas las otras mujeres son tratadas inmediatamente, incluso si no se observan lesiones. En países de nivel económico alto se ha propuesto la prueba del VPH con cribado para citología

Una prueba del VPH rápida y asequible

Una prueba rápida, asequible y portátil del VPH diseñada para entornos rurales de países en vías de desarrollo, permite realizar la prueba del VPH dentro de la propuesta de exploración y tratamiento ya que los resultados están disponibles en pocas horas. Un estudio realizado en 2,400 mujeres en China en 2008 probó que la exactitud de esta nueva prueba era de un 90% para la detección de células precancerosas cuando era realizada por un profesional sanitario de nivel medio; 84,2% de las mujeres sin células precancerosas tuvieron un diagnóstico negativo.¹³. Estos resultados alentadores están siendo validados en un programa de demostración en varios países. Se espera que la prueba pueda ser implementada con éxito para llevar una prueba del VPH asequible a comunidades que no hubiesen tenido acceso previamente.

Barreras de aplicación

- **Barreras Médicas:** Contraindicaciones—la toma de muestras endocervicales no está recomendada durante el embarazo.
- **Barreras Físicas:** La prueba del VPH requiere instrumentos sofisticados y equipo disponibles en países desarrollados y en algunas zonas urbanas de países en vías de desarrollo. Estos instrumentos son difíciles de transportar y suelen estar únicamente en laboratorios bien equipados. Esta barrera podría ser reducida de manera drástica si se hiciera disponible una prueba asequible.
- **Barreras formativas:** La mayoría de las pruebas requieren técnicos de laboratorio especializados.
- **Barreras económicas:** La mayoría de los productos necesarios para las pruebas del VPH requieren una importante inversión en laboratorios además del coste de cada prueba. Hoy en día los proveedores privados están haciendo que las pruebas sean posibles en zonas urbanas de los países en vías de desarrollo. Méjico está probando el uso de la prueba del VPH en zonas desmerecidas del país. Para la mayoría de los países y comunidades de pocos recursos, estas pruebas son demasiado caras. En los próximos años, una prueba rápida y asequible y al alcance de los gobiernos y proveedores de servicios de pocos recursos podría estar disponible.
- **Barreras políticas:** Los algoritmos de gestión de los pacientes tras los resultados de la prueba del VPH no están bien definidos ni son bien entendidos por muchos profesionales. Hay una necesidad de ecuación médica sobre este tema. Si hay necesidad de pruebas de VPH subvencionadas para los gobiernos, agencias y ONGs tendría que tener el apoyo de donantes y organismos internacionales.

Análisis de costes/eficiencia

Las pruebas del VPH son rentables para mujeres de 30 años o mayores, especialmente cuando solo tendrán unas pocas oportunidades disponibles a lo largo de sus vidas.¹⁴ La prueba es menos rentable en mujeres más jóvenes dada la mayor prevalencia de infecciones de VPH pasajeras y anormalidades cervicales leves. Para este grupo etario, la prueba del VPH puede ser más efectiva como herramienta de cribado en mujeres con sospechada de anormalidades citológicas, a falta de más investigaciones y análisis de costes.

Hay informes recientes que sugieren que el rendimiento de IVAA o citología son más rentables cuando son usadas en mujeres infectadas con el VPH¹⁴

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesarias

La prueba de DNA del VPH permite la detección de la infección más común en una población determinada, pero sigue siendo imposible determinar con una prueba única qué mujeres eliminarán el virus y cuales contraerán la infección crónica y progresarán al cáncer. Se necesita una información adicional para determinar la aptitud para el tratamiento. Se necesitan guías para la gestión de los pacientes, especialmente para áreas de recursos limitados.

Recomendaciones para el uso óptimo

La prueba del VPH está muy recomendada para mujeres mayores de 30 y hasta los 55-65 años. En entornos de pocos recursos, las exploraciones únicas a los 35 y 45, con cribado de mujeres VPH positivas a citología o IVAA podría ser la mejor solución. En entornos de altos recursos, la prueba combinada del VPH se recomienda (aunque se están estudiando las pruebas primarias con cribado a citología). El intervalo de exploración se recomienda actualmente en 3-5 años, pero se están investigando intervalos más largos y la evidencia preliminar ha indicado que son seguros y efectivos.

Integración con o sustitución de otras propuestas preventivas

Hoy en día, la prueba del VPH está recomendada con métodos de exploración actuales como prueba de cribado. La sustitución de las propuestas de exploración actuales por una prueba única del VPH no está recomendada. Esta propuesta podría recomendarse en el futuro para determinados entornos una vez que se tengan pruebas suficientes.

Consideración especial para grupos de población específicos (VIH+, embarazo, etc.)

La infección del VPH es más frecuente en condiciones asociadas a la inmunosupresión. La prevalencia de VPH en mujeres infectadas con el VIH es el doble o el triple a la población general; por consiguiente, un porcentaje significativo de mujeres VIH positivas serán referidas para evaluación adicional tras la prueba del VIH.

De igual manera, durante el embarazo tienen lugar épocas de supresión inmunitaria pasajera cuando la infección por VPH es más común, especialmente durante el segundo y tercer trimestre.

Puntos clave – prueba del VPH

1. La prueba del VPH es la prueba más exacta para la detección de CIN 2-3 y cáncer de cérvix.
2. La especificidad sub-óptima de la prueba del VPH resulta en un mayor número de mujeres referidas para una evaluación más detallada. Podría ser una limitación en entornos donde la colposcopia no está disponible.
3. La prueba del VPH es más rentable para la exploración primaria en mujeres de más de 30 años, y para el cribado de citología anormal en mujeres más jóvenes.
4. El valor predictivo de la prueba del VPH permite periodos entre exploraciones más largos y una reducción en el número de visitas exploratorias a lo largo de la vida de las pacientes.
5. La introducción de una prueba más rápida, simple y efectiva que la que se usa en la actualidad en proyectos de demostración beneficiará a las zonas de recursos limitados.

Referencias

¹ Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh A, et al. VPH screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009 Apr;360(14): 1385-94.

² Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008 Aug;26(Suppl10):KI-16.

³ Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct;357(16): 1579-88.

⁴ Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and VPH testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bull World Health Organ* 2005 Mar;83(3): 186-94.

⁵ Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of VPH testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006 Aug;24(Suppl 3):S3/78-89.

⁶ Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: Joint European cohort study. *BMJ* 2008 Oct;337:a1754.

⁷ Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (VPH) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific VPH testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul;97(14): 1072-9.

⁸ Longatto-Filho A, Roteli-Martins C, Hammes L, Etlinger D, Miranda Pereira SM, Erz~ en M, et al. Self-sampling for human papillomavirus (VPH) testing as cervical cancer screening option. Experience from the LAMS Study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(4):327 -32.

-
- ⁹ Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N et al. Selfcollected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007 Oct;29(10):817-28.
- ¹⁰ Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramer MR, Franco EL, Coutlee F. Are selfcollected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007 May; 105(2):530-5.
- ¹¹ Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: A meta-analysis of the VPH test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009 Apr;13(4):648-59.
- ¹² Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov;294(17):2173-81.
- ¹³ Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Urn JM, Zhao FH, et al. A new VPH-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Onco* 2008 Oct;9(10):929-36,.
- ¹⁴ Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006 Aug;24(Suppl3):S3/164-70.

Crioterapia

John W. Sellors, M.D.

Estado actual

La crioterapia se lleva usando desde hace más de 40 años como método efectivo y seguro de destruir lesiones (ablación) CIN del cuello uterino congelando el tejido epitelial del cuello uterino. La crionecrosis ocurre en células que están a una temperatura de -20° durante un minuto o más.

Tras la visualización de la cérvix usando un espéculo, se aplica una sonda criogénica con una punta metálica de unos 2 cm de diámetro al cuello uterino y un gas refrigerante (óxido de nitrógeno o dióxido de carbono) pasa por la sonda, enfriando la punta metálica. Controlado por un temporizador o un reloj, el tejido afectado se congela durante tres minutos, se descongela durante cinco minutos y se vuelve a congelar durante otros tres minutos.¹

La crioterapia es idónea para entornos de pocos recursos. No requiere anestesia ni electricidad, El equipo es portátil, el coste de los consumibles y el equipo es menor que los métodos electroquirúrgicos y, con la formación y la supervisión adecuadas, los profesionales sanitarios de atención primaria pueden llevarla a cabo. Un estudio de la literatura muestra que hay un índice de curación del 90%. El 85% de las mujeres encontraron que era un procedimiento seguro y altamente aceptable. Los efectos secundarios comunes incluyen desmayos durante el procedimiento, secreción de flujo vaginal, calambres y manchas de sangre durante el primer mes, pero no tienen un impacto significativo sobre la aceptación o la seguridad del procedimiento.² Hay estudios recientes de países en vías de desarrollo que, con seguimiento activo, muestran que las complicaciones como la cervicitis (1%) y EPI <1% son poco usuales.^{3 4} Las secuelas a largo plazo como la estenosis cervical o la infertilidad son raras.² Se aconseja a las mujeres que se abstengan de mantener relaciones sexuales durante al menos un mes tras el tratamiento, e igualmente, hacer uso de preservativos. La orientación psicológica es muy importante para la aceptación y comprensión de los efectos secundarios y el reconocimiento de las posibles complicaciones.

Barreras de aplicación

- **Contraindicaciones médicas:**
 - Relativas: generalmente no se recomienda para: mujeres embarazadas; lesiones de más de tres cuadrantes cervicales; durante la menstruación.
 - Absolutas: sospecha de cáncer invasivo; lesiones que se extiendan al canal endocervical o la vagina; si hay un margen de más de 2 mm de lesión no cubiertos por la criosonda; presencia de EPI o cervicitis; diátesis hemorrágica; prolapso de la pared vaginal que no permita la visualización de la cérvix o el contacto de la sonda con la vagina; intolerancia del procedimiento física o emocionalmente; Las mujeres con lesiones no resueltas tras dos sesiones de crioterapia deben recurrir al tratamiento quirúrgico.
- **Barreras físicas:** Tras su uso, la punta metálica de la criosonda debe ser descontaminada de manera adecuada, según la recomendación del fabricante (solución

de lejía al 10% o alcohol etílico al 70%), lavarla con detergente y agua usando guantes y procesada por esterilización o un proceso desinfectante antes de volver a usarla para prevenir la propagación de la infección entre pacientes. El almacenaje del equipo es simple (preferiblemente cubierto) y la facilidad de reparación varía según el tipo de pieza y la disponibilidad de piezas de repuesto o servicio técnico.

- **Barreras formativas:** La técnica de la crioterapia es más simple que otros métodos de tratamiento y la formación solo requiere unos pocos días para la mayoría de los profesionales sanitarios con las aptitudes y el conocimiento necesarios. Una supervisión y un seguimiento periódicos son necesarios para mantener el nivel de las habilidades de los profesionales sanitarios.⁵
- **Barreras económicas:** Además de los costes directos a los centros médicos, del personal y de dos visitas de seguimiento (al mes o los dos meses y una prueba al año), el coste del tratamiento depende del refrigerante usado y el tamaño del tanque (normalmente, los tanques más grandes generan menos coste por tratamiento). El dióxido de carbono industrial es aproximadamente 3-5 veces más barato que el óxido de nitrógeno. El coste de un equipo crioterapéutico varía desde los 400\$ para equipos fiables fabricados en países en vías de desarrollo a los 1200\$ para equipos fabricados en Europa o Estados Unidos. Dado el alto índice de cervicitis en muchos países en vías de desarrollo, podría recetarse un tratamiento presuntivo con antibióticos inmediatamente tras la crioterapia (por ejemplo, combinación de metronidazol 400mg tres veces al día y doxicilina dos veces al día durante 5 días).
- **Barreras políticas:** La crioterapia está recomendada como una práctica rentable, segura y de gran aceptación, y hoy en día está permitida en la mayoría de los países en vías de desarrollo. Era más común en el mundo desarrollado hasta que otras técnicas, como LEEP, fueron adoptadas en su lugar. Ya que muchos países permiten que, tras ser formados y con una supervisión adecuada, las enfermeras y el personal paramédico realicen la crioterapia, en teoría elimina la barrera de limitar el procedimiento a los médicos.

Análisis de costes/eficiencia

Si estudiamos las publicaciones tanto en países en vías de desarrollo y en países desarrollados, el índice de cura después de un año es del 90%, 83-100% para CIN 1, 65-95% para CIN 2 y 55-92% para CIN 3.² La modelización ha demostrado que, en zonas de pocos recursos donde la exploración se limita a una o dos veces en la vida, la crioterapia es más rentable que otros tratamientos.

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesarias

La experiencia nos ha enseñado que en algunas zonas pobres, el flujo de gas de la unidad criogénica puede obstruirse durante el procedimiento. Una colaboración entre diversas agencias

está trabajando para solucionar problemas técnicos como la prevención de obstrucciones y fallos del equipo mediante el desarrollo de pautas para los procedimientos, el equipo, gas refrigerante y accesorios. El grado de riesgo de transmisión de VIH o ITS durante el proceso de recuperación tras la crioterapia necesita ser investigado más a fondo,^{6 7} así como la efectividad de la crioterapia en mujeres con VIH en relación a su nivel de CD4

Recomendaciones para el uso óptimo

La crioterapia puede usarse en todo tipo de entornos, incluyendo los de pocos recursos, siempre y cuando haya mecanismos de control de calidad en marcha, como un seguimiento y una supervisión clínicos. La crioterapia, dentro de la propuesta de exploración y tratamiento (visita única), optimiza la efectividad del programa. El equipo es portátil y el tratamiento es relativamente simple, pudiendo realizarse en la unidad móvil de los programas de prevención de cáncer cervical.

Integración con/o sustitución de otros enfoques de prevención

En zonas de ingresos bajos se recomienda la crioterapia como tratamiento principal para pacientes aptas. En aquellas con contraindicaciones a la crioterapia, se recomiendan otros tratamientos, como la conización o LEEP.

Consideración especial para grupos de población específicos (VIH+, embarazadas, etc.)

Previamente mencionados en la subsección de Barreras y Lagunas de conocimiento.

Puntos clave - Crioterapia:

1. La crioterapia es un tratamiento aceptable, rentable, seguro y efectivo de CIN del cuello uterino en zonas de altos y bajos recursos.
2. Comparado al equipo y los consumibles necesarios para LEEP, los costes ligados a la crioterapia son mucho inferiores y tiene la ventaja que no necesita corriente eléctrica.
3. El acceso al tratamiento ha aumentado desde que el personal de atención primaria (no solo médicos) pueden recibir la formación necesaria para realizar la crioterapia bajo supervisión.
4. En pacientes aptos. La crioterapia cura el 90% de CIN pero no está recomendada para lesiones que afecten al cuello uterino o a la vagina. Hasta que tengamos datos más concretos sobre el riesgo de transmisión y contagio de ITS y VIH durante el periodo posterior a la crioterapia, se recomienda a las pacientes que se abstengan de mantener relaciones sexuales o usen preservativos durante al menos un mes.

Referencias

¹ Sellors JW, Sankaranarayanan R, editors. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A beginner's manual. Lyon, France: IARC Press; 2003/4.

² Castro W, Gage J, Gaffikin L, Ferreccio C, Sellors J, Sherris J, et al. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy: A systematic literature review. Cervical Cancer Prevention: Issues in

Depth #1. Alliance for Cervical Cancer Prevention. 2003. Available at website:
http://www.path.org/files/RH_cryo_white_paper.pdf

³ Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomized trial. *Lancet* 2007 Aug;370(9585):398-406.

⁴ Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 Dec;103(3):232-6.

⁵ Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: Focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005(May);89(Suppl2):S30-7.

⁶ Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV, Lennox JL, Evans-Strickfaden T, Smith DG, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Feb;184(3):279-85.

⁷ Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov;294(17):2173-81.

Colposcopia

Hextan Ngan, MBBS, MD, FRCOG

Estado actual

La colposcopia fue introducida por primera vez por Hans Hinselmann en 1925 en Alemania. Permite tanto el aumento como la iluminación de la cérvix, facilitando la biopsia de la zona tras aplicación de ácido acético y solución de Lugol. La colposcopia no es una buena herramienta de exploración por sí sola, ya que tiene poca sensibilidad y un poder predictivo bajo. Sin embargo, es esencial en el programa de exploración de citología cervical para la identificación de resultados citológicos anormales para hacer un diagnóstico de neoplasia cervical invasiva o pre-invasiva. Con resultados anormales en citología cervical en los programas de detección precoz, las directrices varían entre países sobre cuando recurrir a la colposcopia para examinar anomalías mínimas, tales como células escamosas atípicas de significado indeterminado. Sin embargo, se indica la colposcopia para una anomalía grave.

Tras la aplicación a la cérvix de 3-5% de solución de ácido acético, ésta se visualiza directamente utilizando aumentos progresivos de la lente seguido de inspección con filtro verde. El ácido acético tiene un efecto de deshidratación temporal sobre las células escamosas y acentúa sus relaciones nucleocitoplásmicas. A simple vista, cuanto mayor sea el grado de la lesión cervical, más opaca aparecerá, ya que los núcleos dificultan la transmisión de la luz. Estas lesiones se describen como "acetoblanca". Un colposcopista con experiencia puede determinar la severidad de la neoplasia cervical basándose en la observación del comportamiento del tejido afectado. Aunque hay lesiones benignas que pueden causar cambios acetoblanco en el epitelio escamoso, las lesiones displásicas se distinguen significativamente del epitelio normal adyacente, y suelen estar ubicadas en la unión escamocolumnar. Es necesaria la valoración histológica de las biopsias de las lesiones acetoblanco para un diagnóstico definitivo de las lesiones causantes de la citología anormal. El grado de satisfacción de la colposcopia queda definido por la visualización de la unión escamocolumnar completa además de las lesiones acetoblanco. La colposcopia se hace ambulatoria y requiere formación y control de calidad, por lo que hay sistemas de acreditación en muchos países.

Barreras de aplicación

La barrera principal de la colposcopia es la falta de recursos para comprar el equipo, que es bastante caro, y la formación y contratación de personal médico especializado. Se necesita un suministro eléctrico estable para operar el colposcopio. La acreditación y la re-acreditación mantienen el estándar. Otros temas incluyen el acceso a apoyo patológico en el proceso e interpretación de las biopsias y el control de calidad del laboratorio. El coste de todos estos componentes puede resultar prohibitivo en algunos entornos.

Análisis de costes/eficiencia

El coste de la exploración por colposcopia contribuye al análisis de costes/eficiencia de un programa de detección precoz de cáncer de cérvix basado en la citología. Así pues, usar la

citología podría resultar más caro por la necesidad ulterior de realizar colposcopia tras una citología anormal. Adicionalmente, el coste de la colposcopia incluye los honorarios del médico y, el tiempo y coste de una segunda o tercera visita, así como la ansiedad de la espera de resultados. Aunque la propuesta de exploración y tratamiento puede ser una opción, puede que el sobretratamiento y su patología¹ no justifiquen la reducción de coste para una segunda visita. Sin embargo, si un colposcopista identifica una lesión grave, la propuesta de visita única es aceptable.

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesarias

El uso de la colposcopia/biopsia como herramienta estrella en la detección de lesiones cervicales tras una citología cervical anormal ha sido puesto en duda recientemente.² Las biopsias cervicales de cuatro cuadrantes de la unión escamocolumnar y legrado endocervical detectaron más lesiones cervicales que la biopsia por colposcopia. Se necesita más información sobre estos hallazgos.

El papel de la colposcopia en la exploración primaria en las pruebas de alto riesgo del VPH necesita mayores investigaciones para poder determinar los mejores pasos a seguir.

Recomendaciones para el uso óptimo

En los programas de detección, la colposcopia sigue siendo la mejor manera de realizar un diagnóstico definitivo. La indicación de la colposcopia varía según los métodos de exploración utilizados. Si se usa la citología cervical como recurso de exploración primaria, deberían seguirse unas directrices para establecer cuando recurrir a la colposcopia. Fundamentalmente, toda citología de alto grado tiene que ser evaluada por colposcopia y biopsia en las cuatro semanas siguientes a la exploración. El algoritmo para los casos en los que se realizan pruebas del VPH de alto riesgo como herramienta de exploración primaria está aún por ser establecido. No obstante, la reciente recomendación de la ASCCP es realizar la colposcopia en mujeres que han sido diagnosticadas con VPH 16, incluso en los casos de citología anormal. Si se usa IVAA como método de exploración primaria, el papel de la colposcopia no queda tan claro.

Referencias

¹ Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2003 Nov;102(5 Pt 1):1058-62.

² Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia 11 or worse. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug; 191 (2):430-4.

LEEP / Conización cervical

Katina Robison, MD

Estado de la ciencia

El cáncer de cérvix y la displasia cervical siguen siendo problemas sanitarios globales. La conización cervical es generalmente aceptada como la mejor herramienta de gestión de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) (CIN) ^{1 2 3 4} Las técnicas de cono cervical que se usan actualmente incluyen la conización por bisturí o conización en frío (CKC), técnicas de conización por asa diatérmica (LEEP y LLETZ) y conización láser. Las tres técnicas son efectivas en el tratamiento de CIN y los estudios no han encontrado diferencia de eficacia entre las tres técnicas ^{1 2 5 6} Los procedimientos de cono cervical han demostrado su eficacia en la mayoría de los entornos. Las complicaciones más comunes, pero escasas, son la hemorragia, infección y reacción a la anestesia. ^{4 5} La técnica de conización cervical se basa en múltiples factores, incluyendo el diagnóstico histológico, ubicación de la lesión y disponibilidad de recursos, etc. Por ejemplo, en entornos de pocos recursos, se prefiere LEEP porque es más rentable y seguro que CKC. Asimismo, la disponibilidad de recursos podrá influir en la decisión sobre la gestión procedimental. Convencionalmente, un procedimiento de cono cervical se lleva a cabo tras la colposcopia y biopsia. Sin embargo, también puede hacerse dentro de la propuesta de “exploración y tratamiento” de visita única. ¹ La forma de actuar en caso de displasia cervical podrá decidirse según la disponibilidad de recursos y la etapa de la enfermedad. ^{7 8 9 10}

Barreras a la conización

Barrera	Entornos de pocos recursos	Entornos de altos recursos
Médica	<ul style="list-style-type: none">• Cérvix anatómicamente alterado con infección vaginal	<ul style="list-style-type: none">• Cérvix anatómicamente alterado con infección vaginal
Física	<ul style="list-style-type: none">• Irregularidades/picos en el suministro eléctrico• Equipo hemostático insuficiente• Falta de agua limpia• Eliminación de los residuos peligrosos• Equipo• Espacio en la clínica/quirófano• Servicios de patología• Desplazamiento al centro de tratamiento• Disponibilidad de anestesia	<ul style="list-style-type: none">• Desplazamiento al centro de tratamiento.
Formativa	<ul style="list-style-type: none">• Requiere personal médico cualificado• Formación in-situ (al menos 4 semanas) y seguimiento	<ul style="list-style-type: none">• Requiere personal médico cualificado• Formación durante la residencia / beca de investigación
Económica	<ul style="list-style-type: none">• Equipo• Laboratorio• Servicios de patología• Transporte de material	<ul style="list-style-type: none">• Dependiente de cobertura por seguro médico

Política	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento Limitado • Requiere apoyo de proveedores locales 	• Dependiente de cobertura por seguro médico
----------	---	--

Adaptado de la referencia 8

Análisis de costes/eficiencia

Hay múltiples opciones de gestión para la displasia cervical. La conización en frío y LEEP han demostrado igual eficacia en su tratamiento. Sin embargo, hay evidencia de que CKC es mejor en la evaluación de la extensión endocervical, y cuando está disponible inmediatamente, es posible que sea preferible para lesiones mayores al haber demostrado que extrae más tejido que LEEP.^{1 2 4 6}

La gestión convencional de la displasia cervical en entornos de altos recursos consiste de la colposcopia con biopsia asociada. Si es necesario, se realiza una conización cervical, según los resultados histológicos. En entornos de pocos recursos, la estrategia de “exploración y tratamiento” ha demostrado ser una alternativa más rentable. Holschnieder et al. comprobaron que existía una reducción en el coste del 41 % comparado con la gestión convencional.⁸

Recomendaciones de uso

Entornos con pocos recursos

Conización en frío: Su uso está limitado porque requiere anestesia general y un quirófano. Puede ser realizada como opción de tratamiento en la fase temprana del cáncer de cérvix cuando se quiere mantener la fertilidad.

LEEP / LLETZ: Los médicos especializados podrán poner en práctica estos procedimientos dentro de la propuesta de “exploración y tratamiento”. La inspección visual con ácido acético puede llevarse a cabo en la misma visita que la escisión con asa o antes, con una enfermera especializada y referencia para su posterior tratamiento si es necesario. Las mujeres con citología de lesión de alto grado extensa > 3 cuadrantes, lesiones grandes (y/o lesiones clínicamente sugerentes de malignidad).¹⁰

Entornos de altos recursos/fácil acceso

Conización en frío: Debe ser realizada por un ginecólogo o un oncólogo ginecológico en un quirófano. Tras la colposcopia, debería realizarse la conización en frío si, tras la colposcopia, la biopsia muestra carcinoma in situ, carcinoma invasivo microscópico de las células escamosas. La conización en frío también está recomendada con displasia de alto grado o legrado endocervical.

LEEP / LLETZ: El personal médico especializado debería usar estos procedimientos en el quirófano o consultorio una vez que se hayan llevado a cabo la colposcopia y las biopsias cervicales. Se recomienda el uso de la escisión con asa cuando no se puede descartar un carcinoma invasivo y hay un alto riesgo. Esto incluye a mujeres con exámenes colposcópicas, legrado endocervical, lesiones grandes con alto nivel de impresión colposcópica y recurrencia post-tratamiento de CIN 2

y 3. También puede la escisión por asa considerarse como parte de la propuesta “exploración y tratamiento” de lesiones citológicas de alto grado, sin importar los resultados colposcópicas.¹

Lagunas de conocimiento

Los resultados apoyan la propuesta de “exploración y tratamiento” en entornos de pocos recursos. Sin embargo, la disponibilidad de recursos en estos entornos varía enormemente y puede incluir zonas rurales en países desarrollados, individuos sin seguro médico y mujeres que no suelen participar en los programas de exploración. No está tan claro si esta propuesta debería aplicarse en estas situaciones, donde puede tener conflicto con los programas nacionales existentes. En algunos entornos, donde puede que solo haya posibilidad de una visita, la estrategia de “exploración y tratamiento” puede ser la más efectiva. Sin embargo, en estos entornos hay pocos estudios que comparen esta estrategia al enfoque convencional.

Integración con/o sustitución de otros enfoques preventivos

LEEP debería usarse junto con la citología seguida de colposcopia o por IVAA, según el entorno. LEEP ha reemplazado la CKC en la mayoría de los entornos de pocos recursos, y puede usarse en lugar de CKC en zonas de altos recursos, como se ha visto en la sección de “recomendaciones de uso”. Las alternativas a LEEP incluyen CKC y la crioterapia.

Consideración especial para grupos de población específicos

Embarazo

Debería evitarse el tratamiento de CIN durante el embarazo, ya que se asocia con un alto índice de complicaciones, incluyendo hemorragias severas.¹¹ Adicionalmente, cuando se realiza la escisión durante el embarazo, hay un alto índice de cirugía incompleta y recurrencias. La única indicación para la escisión es el diagnóstico de carcinoma invasivo. No obstante, se puede retrasar el tratamiento del carcinoma cervical en su fase temprana hasta después del parto si se hace un seguimiento adecuado.

Adolescentes

Hay poco riesgo de cáncer invasivo y un alto índice de regresión espontánea de lesiones escamosas intraepiteliales en adolescentes. Los procedimientos de cono cervical se han asociado con un mayor riesgo de partos prematuros. Un meta-análisis realizado por Kyrgiou et al, mostró que CKC y LEETZ están asociados con partos prematuros (37 semanas).¹² Un estudio de control reciente exponía que un periodo corto de conización-a-embarazo (concepción en los 2-3 meses siguientes) estaba asociado con un mayor riesgo de parto prematuro, pero no así la conización cervical por si sola.^{12 13} Realizar procedimientos de cono cervical en adolescentes aumentaría el riesgo de complicaciones en futuros embarazos y sería potencialmente innecesario.

Mujeres Infectadas con el VIH

El VPH es más común entre mujeres infectadas con el VIH, quienes, a su vez, tienen un mayor índice de progresión de CIN a carcinoma cervical.¹⁰ Por lo tanto, la exploración rutinaria está más que recomendada en todos los entornos. Por otra parte, las indicaciones para la conización cervical son iguales para mujeres infectadas con el VIH y las que no lo están. La estrategia de “exploración y tratamiento” ha sido implementada en zonas de pocos recursos y parece ser rentable.

Puntos Clave:

1. La conización cervical es segura y efectiva en la gestión de CIN.
2. La conización en frío y LEEP parecen ser igualmente efectivos en el tratamiento de la displasia cervical.
3. La monitorización tras la conización cervical debería basarse en los resultados de patología y las características del entorno.
4. La propuesta de “exploración y tratamiento” es rentable y efectiva en entornos de pocos recursos.
5. Durante el embarazo, debería evitarse la conización a menos que exista un cáncer invasivo.
6. Deberá hacerse un seguimiento conservador de las lesiones CIN en adolescentes para evitar complicaciones posteriores en el embarazo.

Referencias

¹ Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CI, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct;11(4):223-39.

² Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999 Mar;353(9156):857-9.

³ Ward BG, Broe SJ. Outpatient management of abnormal smears. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2003 Feb;43(1):50-3.

⁴ Prendiville W. The treatment of CIN: What are the risks? *Cytopathology* 2009 Jun;20(3):145-53.

⁵ Mitchel MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998 Nov;92(5):737-744.

⁶ Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N, Roger P, Combecal J, Daures JP. Randomized study comparing two techniques of conization: Cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol* 1999 Dec;75(3):356-60.

⁷ Sellors J, Lewis K, Kidula N, Muhombe K, Tsu V, Herdman C. Screening and management of precancerous lesions to prevent cervical cancer in low-resource settings. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003 Jul-Sep;4(3):277-80.

⁸ Holschneider CH, Ghosh K, Montz FJ. See-and-treat in the management of highgrade squamous intraepithelial lesions of the cervix: A resource utilization analysis. *Obstet Gynecol* 1999 Sep;94(3):377-85.

⁹ Fung HY, Cheung LP, Rogers MS, To KF. The treatment of cervical intra-epithelial neoplasia: When could we 'see and loop.' *Eur J Obstet Gynecol* 1997 Apr;72(2):199-204.

¹⁰ Pfaendler KS, Mwanahamuntu MH, Sahasrabudde VV, Mudenda V, Stringer JS, Parham GP. Management of cryotherapy-ineligible women in a "screen-and-treat" cervical cancer prevention program targeting HIV-infected women in Zambia:

Lessons from the field. *Gynecol Oncol*2008 Sep;110(3):402-7.

¹¹ Ginsberg GM, Tan- Torres Edejer T, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer - A global and regional generalized costeffectiveness analysis. *Vaccine* 2009. In press.

¹² Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb;367(9509):489-98.

¹³ Himes KP, Simhan H. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet Gynecol*2007 Feb;109(2 Pt 1):314-19.

Resumen: Tratamiento del Cáncer de Cérvix

La mejor estrategia para el control del cáncer de cérvix son la prevención primaria, la exploración y el tratamiento de la enfermedad en su fase pre-invasiva. Por necesidad, el tratamiento del carcinoma cervical requiere recursos que no son nada baratos: especialización y disponibilidad de quirófanos, quimioterapia y radioterapia. En países con pocos recursos, la centralización de estos recursos caros ayuda a reducir costes, pero sin embargo, requiere un transporte adecuado y mecanismos de apoyo para las mujeres y familias que necesitan cuidados especiales. A pesar de la eficacia de la prevención, la exploración y el tratamiento inmediato del proceso pre-invasivo, siempre habrá casos de carcinoma invasivo que exijan que cada comunidad tenga un plan para mujeres con cáncer de cérvix. Asimismo, en los paquetes de servicios de control del cáncer de cérvix en cualquier entorno, es esencial una buena estrategia de cuidados terminales, incluyendo control de dolor.

Directrices del comité de Cáncer de la FIGO para la gestión de la Enfermedad Invasiva Temprana. *Hextan Ngan, MBBS, MD, FRCOG, Universidad de Hong Kong*

Estado de la ciencia

Etapa	Tratamiento Estándar	Tratamiento en situaciones particulares
Etapa IA1	Histerectomía simple	Conservador – conización con amplio margen
Etapa IA2	Histerectomía simple o radical y linfadenectomía pélvica bilateral, según las directrices locales o regionales.	Conservador – conización o traquelectomía y linfadenectomía pélvica bilateral, según las directrices locales o regionales.
Etapa IB1	Histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral o radioterapia	Conservadora para lesiones pequeñas: traquelectomía y linfadenectomía pélvica bilateral
Etapa IB2	Quimiorradioterapia o histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral +/- radioterapia adyuvante o Quimiorradioterapia	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinados pacientes.
Etapa IIA 1 o 2	Quimiorradioterapia o histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes seleccionados +/- radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinados pacientes.
Etapa IIB	Quimiorradioterapia o histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes seleccionados +/- radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinados pacientes.
Etapa III A	Quimiorradioterapia o Radioterapia	
Etapa III B	Quimiorradioterapia o Radioterapia	
Etapa IV A	Quimiorradioterapia o Radioterapia	Evisceración / exenteración pélvica
Etapa IV B	Radioterapia paliativa o quimioterapia	Cuidados terminales, especialmente control del dolor y morfina.

Obstáculos del tratamiento

El tratamiento del cáncer cervical invasivo requiere contribuciones multidisciplinarias por parte de oncólogos ginecológicos, oncólogos radiólogos, especialistas de oncología radiológica, oncólogos médicos y técnicos especialistas de radiología y enfermería. El establecimiento de centros de tratamiento regionales con especialistas podría ser un problema en entornos de pocos recursos. En el caso de la radioterapia, se necesitan tanto los sistemas de braquiterapia como las máquinas de radioterapia externa. Aparte de los servicios, puede que no haya disponibilidad de personal de apoyo especializado y radioterapeutas en entornos de pocos recursos. Otros

obstáculos incluyen la falta de conocimiento de diagnóstico y tratamiento del cáncer de cérvix y barreras culturales de rechazo. Otra barrera podría ser el acceso físico a un centro de tratamiento de cáncer (transporte y posibilidad de vivir cerca del centro durante el tratamiento)

Análisis de costes/eficiencia

Para reducir los costes y aumentar la eficacia, la detección precoz y el tratamiento inmediato pueden aumentar las posibilidades de supervivencia y reducir los costes de los cuidados paliativos. El coste del tratamiento por radioterapia comparado con el coste quirúrgico varía entre países, por lo que la elección de tratamiento variará en función de las habilidades y los servicios disponibles in situ.

Lagunas de conocimiento y áreas de investigación necesarias

Los tipos óptimos y el número de ciclos de quimioterapia simultáneos a la radiación deben definirse mejor. Se están reevaluando tanto el papel de la quimioterapia adyuvante tras la quimiorradioterapia para casos avanzados de la enfermedad como la elección del régimen de quimioterapia en la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía de la enfermedad avanzada. El papel de la nueva tecnología radiológica en la disminución de efectos secundarios de la radioterapia necesita ser estudiada con más detalle.

Recomendaciones para el uso óptimo

- Las mujeres con cáncer de cérvix deberían ser tratadas, preferiblemente, por oncólogos ginecólogos o por radioterapeutas en centros con los servicios adecuados. Estos centros deberían estar diseñados con mejor la accesibilidad y rentabilidad posible, para no privar a las mujeres con cáncer cervical de la oportunidad de curarse. La elección del mejor tratamiento del cáncer de cérvix depende, no solo de la etapa de la enfermedad sino de la disponibilidad de los expertos, los servicios, la accesibilidad y los deseos de la paciente. Una buena evaluación pre-tratamiento, un tratamiento adecuado, seguimiento post-tratamiento y de apoyo psicológico son muy importantes. Los cuidados paliativos, incluyendo el uso legal de la morfina, deberían estar disponibles para todos aquellos para los que no haya esperanza de cura. Debería crearse un registro local de cáncer para entender la carga y las consecuencias para las mujeres con cáncer de cérvix.

El documento de la Organización Mundial de la Salud "Control integral del cáncer de cérvix. Una guía práctica esencial" tiene un capítulo muy útil sobre los cuidados paliativos.

Propuestas de Control de Cáncer de Cérvix según los recursos

"Paquetes de Servicios" potenciales

Registro de Cáncer para TODOS	Visitas limitadas (insuficientes)	Seguimiento ilimitado
--------------------------------------	--	------------------------------

<p>Recursos muy limitados</p> <p>Prevención</p> <p>Exploración / tratamiento</p> <p>Displasia</p> <p>Cáncer</p>	<p>Vacuna del VPH</p> <p>Propuesta de visita única</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVAA* o • Vacuna del VPH una vez por vida • Crioterapia o LEEP <p>Sistema de referencia al centro de tratamiento más adecuado</p>	<p>Vacuna del VPH</p> <p>Propuesta de visita única **</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVAA* o • Vacuna del VPH una vez por vida • Crioterapia o LEEP <p>Sistema de referencia al centro de tratamiento más adecuado</p>
<p>Recursos Moderados</p> <p>Prevención</p> <p>Exploración</p> <p>Tratamiento</p> <p>Displasia</p> <p>Cáncer</p>	<p>Vacuna del VPH</p> <p>IVAA* o prueba del VPH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si +, IVAA o Colposcopia <p>Propuesta de visita única</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crioterapia o LEEP <p>Sistema de referencia al centro de tratamiento más adecuado</p>	<p>Vacuna del VPH</p> <p>Citología y o prueba del VPH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si +, IVAA o Colposcopia • + / - biopsias <p>Crioterapia o LEEP</p> <p>Sistema de referencia al centro de tratamiento más adecuado</p>
<p>Altos Recursos</p> <p>Prevención</p> <p>Exploración</p> <p>Tratamiento</p> <p>Displasia</p> <p>Cáncer</p>	<p>Vacuna del VPH</p> <p>Citología y prueba del VPH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colposcopia según necesidad <p>Crioterapia o LEEP</p> <p>Referencia a Oncólogo Ginecológico</p>	<p>Vacuna del VPH</p> <p>Citología y prueba del VPH</p> <p>Crioterapia o LEEP</p> <p>Referencia a Oncólogo Ginecológico</p>

*la rápida disponibilidad de la prueba del VPH podría cambiar las recomendaciones

**Es preferible hacer un seguimiento limitado en zonas de muy pocos recursos.

Páginas Web con acceso gratuito a materiales de referencia y recursos formativos

[Esta sección está incompleta]