

Outlook

En este número

- Cáncer cervical y virus del papiloma humano (VPH)
- Necesidad de mejores métodos de prevención
- Información actualizada sobre la detección de cáncer cervical
- Vacunas actuales y futuras
- Llegar con las vacunas donde más se necesitan

Prevención del cáncer cervical: Oportunidades sin precedentes para mejorar la salud de las mujeres

El cáncer cervical es el segundo tipo de cáncer más común entre las mujeres de todo el mundo y la principal causa de muerte asociada a cáncer en los países en desarrollo (Recuadro 1). Se trata de una enfermedad que conlleva grandes inequidades; sin embargo, hoy en día existen oportunidades sin precedentes para combatirla.

Las inequidades

En los últimos 40 años, la tasa de incidencia de cáncer cervical y la mortalidad asociada a la enfermedad han disminuido considerablemente en los países industrializados. Sin embargo, en los países en desarrollo esta enfermedad continúa siendo un problema enorme. Incluso en el mundo industrializado, algunas mujeres no reciben los cuidados que necesitan. Por lo tanto, la primera inequidad se observa al comparar las mujeres más adineradas con las más pobres. Con una atención de salud apropiada, es muy probable que las mujeres más adineradas de los países pobres estén en mejores condiciones

para hacerle frente a la enfermedad que las mujeres pobres de los países ricos.

La segunda inequidad está basada en el género: el cáncer cervical es una enfermedad propia de las mujeres y en muchos países éstas no reciben —en comparación con los hombres— la misma información o acceso a atención en salud.

Las oportunidades

Actualmente se encuentra disponible una vacuna contra el cáncer cervical. Esta vacuna puede complementarse con mejores pruebas de detección, de modo de lograr una considerable disminución en la incidencia de esta enfermedad, que destruye familias y acaba precozmente con la vida de las mujeres. Los costos del cáncer cervical para las comunidades, las mujeres y sus familias son enormes, pero el panorama puede mejorar. Para lograr el máximo potencial de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) es necesario implementar un programa de inmunización con cobertura de todas las preadolescentes antes de un posible contacto con el VPH. Si bien constituye un desafío llegar a estas jóvenes —ya que muchas de ellas no acuden regularmente a un proveedor de salud— una vez que se hayan implementado sistemas eficaces, éstos podrán usarse para proveer muchas otras intervenciones de salud necesarias para los niños mayores y los adolescentes jóvenes.

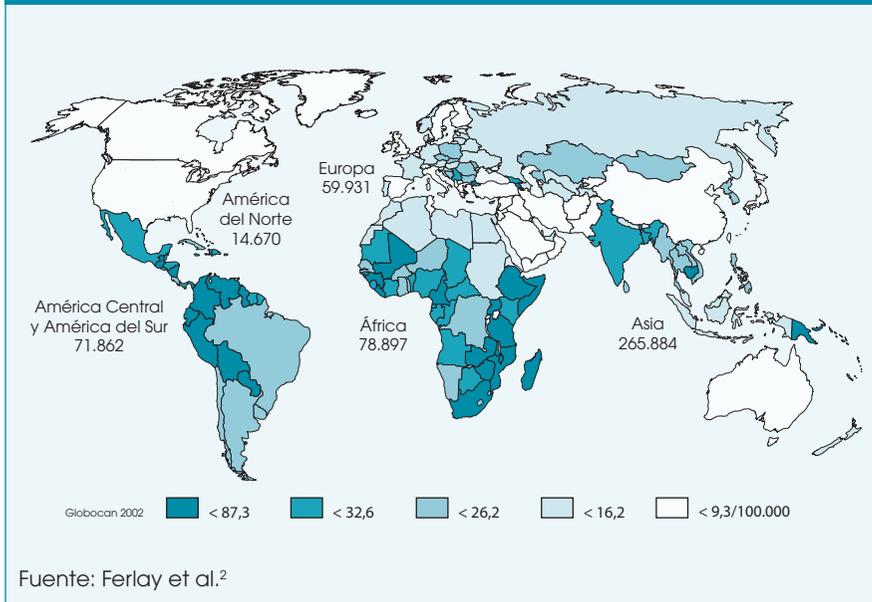
El cáncer cervical puede prevenirse y la lucha contra esta enfermedad se asocia con aspectos de la salud, de los derechos humanos y de la ética. Actualmente hay herramientas disponibles para abordar este problema y ofrecerle a las mujeres, sus familias y a la comunidad un futuro sin cáncer cervical.

Cáncer cervical y virus del papiloma humano (VPH)

La enfermedad: una carga desigual

Cada año, se diagnostican aproximadamente medio millón de nuevos casos de cáncer cervical invasor, casi la mitad de éstos en mujeres que nunca se han sometido a pruebas de detección. A nivel mundial, más de 250 mil mujeres mueren cada año a causa de esta enfermedad. Las tasas más altas de incidencia y mortalidad se presentan en África subsahariana, América Latina y en el sur de Asia (ver Figura 1). En general, las tasas de mortalidad en los países en desarrollo son cerca de cuatro veces mayores que las de los países industrializados: entre el 80% y el 85% de las muertes producidas por cáncer

Figura 1. Número estimado de casos e incidencia de cáncer cervical



cervical ocurren en países en desarrollo. En estos países, el cáncer cervical afecta generalmente a las mujeres que tienen varios hijos en edad escolar, y su muerte tiene un tremendo impacto negativo en su entorno social comunitario.^{1-3,5,6,9-12}

Virus del papiloma humano (VPH)

Casi todos los casos de cáncer cervical están asociados al VPH, que corresponde a un virus ADN, que infecta tejidos específicos, es de alta prevalencia y fácil transmisión. El VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más común y no existe tratamiento para ella.¹³⁻¹⁵

En la actualidad, se estima que aproximadamente 630 millones de personas en todo el mundo podrían estar infectadas con el VPH; la infección afecta a más mujeres que hombres.^{13,16} En los Estados Unidos, cerca del 40% de las mujeres jóvenes se infectan con el VPH dentro de los tres primeros años de haber iniciado su vida sexual. A nivel mundial, entre el 50% y el 80% de las mujeres sexualmente activas se infectan con el VPH, al menos una vez en la vida.^{17,18} Por lo general, las mujeres contraen el VPH en el período que va desde los últimos años de la adolescencia hasta los inicios de los 30, observándose que el punto más alto de la infección por VPH coincide con el inicio de la vida sexual en las niñas y las mujeres jóvenes

menores de 25 años. La mayoría de las veces, el cáncer cervical se detecta mucho después, generalmente después de los 40 años, alcanzando una incidencia máxima cerca de los 45 años. Transcurre un largo tiempo entre la infección y el desarrollo del cáncer invasor.¹⁹⁻²²

Tipos de VPH

El VPH constituye una familia común de virus.¹⁴ Se conocen más de 100 tipos de VPH. Algunos tipos tienen un alto potencial de producir cáncer (tipos de alto riesgo), mientras que en otros este potencial es más bajo (tipos de bajo riesgo). Los tipos de alto riesgo provocan la mayoría de los cánceres anogenitales, mientras que los de bajo riesgo pueden dar origen a verrugas genitales, citología cervical anormal, papilomatosis respiratoria recurrente, o más frecuentemente, a infecciones asintomáticas sin consecuencias clínicas.¹³ Al menos 13 de los genotipos de VPH son de alto riesgo. Dos tipos de VPH de alto riesgo se asocian con cerca del 70% de todos los casos de cáncer cervical: VPH 16 y 18. Los VPH 45 y 31 también se asocian con el cáncer cervical, siendo cada uno de ellos responsable de aproximadamente el 4% de los casos. Existen estudios que han demostrado algunas variaciones regionales respecto de cuáles son los tipos de VPH predominantes en un área específica.^{22,23}

La infección por VPH y su progresión a cáncer cervical
El cáncer cervical se inicia con la infección por VPH. Muchas infecciones se resuelven de manera espontánea, sin síntomas, pero la infección persistente con tipos de virus de alto riesgo puede producir anomalías cervicales precancerosas y lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. De las mujeres infectadas con tipos de VPH de alto riesgo, entre el 5% y el 10% desarrolla una infección persistente por VPH y, por lo tanto, un mayor riesgo de presentar lesiones cervicales precancerosas. Si no son tratadas, las lesiones precancerosas pueden progresar a cáncer cervical invasor.²³⁻²⁵

Tanto las lesiones precancerosas como el cáncer cervical generalmente se originan en la “zona de transformación” del cuello uterino, la que es más extensa durante la pubertad y el embarazo. Normalmente, las capas superficiales del epitelio cervical mueren y se descaman, y constantemente se forman nuevas células. No obstante, la infección persistente por VPH altera este proceso: las células tienden a multiplicarse continuamente, transformándose primero en células anormales (precancerosas), y luego invadiendo el tejido subyacente (cáncer invasor). Debido a que la progresión de la infección por VPH a cáncer invasor es lenta (generalmente toma décadas), éste se observa con mayor frecuencia en mujeres entre 40 y 60 años.^{2,6,26-30} En la Figura 2 se presentan las tasas específicas por edad de las muertes a causa del cáncer cervical.

Factores de riesgo

En las mujeres, el riesgo de contraer la infección por VPH se ve afectado principalmente por la actividad sexual, en particular por la conducta sexual de su pareja o parejas. No obstante, la infección por VPH difiere de otras ITS, en el hecho de que la infección por VPH puede ocurrir incluso cuando ha habido sexo sin penetración (por ejemplo, cuando la eyaculación se produce muy cerca de la vagina). El primer coito a temprana edad constituye un factor de riesgo para la infección por VPH, ya que un cuello uterino que no se ha desarrollado posee un epitelio inmaduro, que puede ser penetrado más fácilmente por el virus. Otros factores que contribuyen a la infección por VPH incluyen haber tenido el primer parto

a una edad temprana y haberse infectado por VIH u otras ITS (por ejemplo, virus del herpes o *Chlamydia trachomatis*). En el caso de los hombres, los factores de riesgo para la infección por VPH incluyen tener múltiples parejas sexuales, tener parejas del mismo sexo y no estar circuncidados.^{10,13,14,23,31,32}

Necesidad de mejores métodos de prevención

Prevención primaria

Hay dos modos de prevenir el cáncer cervical: a través de la prevención oportuna de la infección o de la detección y tratamiento de las lesiones precancerosas. El primer método se denomina prevención primaria y se logra evitando la exposición al virus a través de la abstinencia sexual o la monogamia mutua durante toda la vida; el método será exitoso, siempre y cuando ambos miembros de la pareja —no sólo uno— sean sistemáticamente monógamos y no se hayan infectado previamente. Los condones proveen sólo un 70% de protección frente al VPH si son usados en cada relación sexual. Otro método de prevención primaria es la inmunización contra el VPH.^{32,33} Las nuevas vacunas se analizan más adelante en este número.

Prevención secundaria: pruebas de detección, diagnóstico y tratamiento

Pruebas de detección

La prevención secundaria se logra por medio de pruebas de detección y tratamiento de las lesiones precancerosas que se identifiquen. Las estrategias de detección de cáncer cervical están dirigidas a las mujeres sexualmente activas —o que alguna vez lo fueron— con el objetivo de determinar si enfrentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical. Esta determinación se logra mediante el examen de las células del cuello uterino que han sido exfoliadas mediante el frotis de Papanicolaou (Pap), la inspección visual de la capa superficial del cuello uterino, o la detección de ADN de VPH.^{34,35} Recientemente, la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical emitió diez recomendaciones para lograr programas eficaces de detección del cáncer cervical (ver Recuadro 2).

Pruebas de citología

Desde su introducción hace más de 50 años, el frotis de Pap, también conocido

Recuadro 1. Realidades sobre el cáncer cervical¹⁻⁸

- Cada año se producen alrededor de 490.000 nuevos casos de cáncer cervical en el mundo y más de 270.000 mujeres mueren anualmente a causa de esta enfermedad.
- Cerca del 85% de las mujeres que fallece a causa del cáncer cervical vive en países en desarrollo. Cada año, solamente en India mueren 75.000 mujeres a causa de la enfermedad.
- Si las tendencias actuales se mantienen, para el año 2050 habrá cada año más de un millón de nuevos casos de cáncer cervical invasor.
- El cáncer cervical puede prevenirse si las lesiones precancerosas se diagnostican tempranamente y se tratan.
- La mayoría de las mujeres de los países en desarrollo no tiene acceso a programas de detección oportuna y tratamiento de cáncer cervical, lo que implica que la vacunación de rutina constituye una estrategia potencialmente importante para controlar la enfermedad.
- Nuevas técnicas de detección rápida pueden ayudar a que la detección esté ampliamente disponible.
- Las nuevas vacunas contra el VPH —cuando se administran antes de la infección— parecen ser una alternativa segura y eficaz para prevenir las infecciones por VPH y las lesiones cervicales que se atribuyen a tipos específicos.



PATH, Molly Mort

como frotis cervical, ha sido utilizado en todo el mundo para identificar lesiones precancerosas, con el fin de tratarlas o hacerles seguimiento. En los países industrializados, los resultados de las pruebas de detección de rutina mediante frotis de Pap han sido notables; y desde 1960 el procedimiento ha contribuido a reducir entre un 70% y 80% la incidencia de cáncer cervical en los países desarrollados. No obstante, el nivel de éxito puede variar incluso en los países industrializados. Por ejemplo, en Estados Unidos, donde ha habido una disminución general en el total de casos de cáncer cervical, las tasas siguen siendo altas en las áreas más pobres.^{9,39-41}

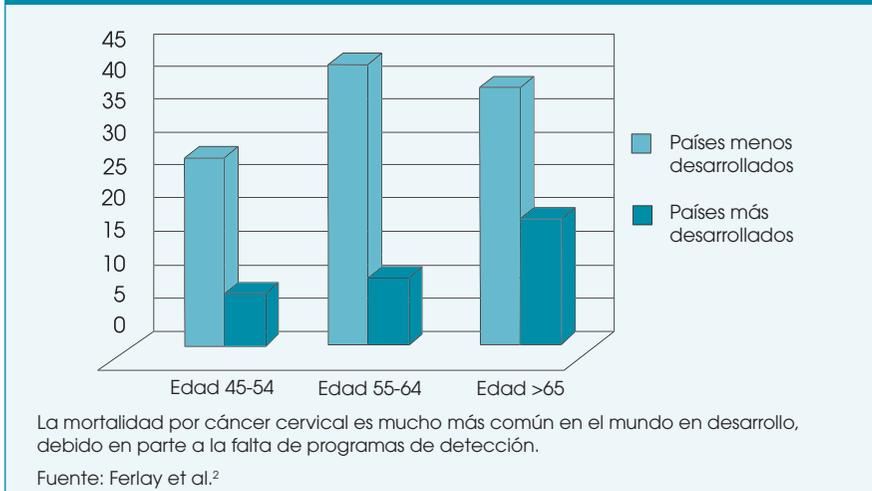
El hecho que en los países en desarrollo no se haya logrado un éxito similar se atribuye en gran medida a los recursos limitados (por ejemplo, suministros, personal capacitado, equipamiento, control de calidad, infraestructura para atención de salud y procedimientos eficaces para realizar seguimiento).⁵ Como se mencionó anteriormente, los programas de detección en los países en desarrollo son poco eficaces o simplemente no existen.¹ Se estima que aproximadamente el 75% de las mujeres de los países industria-

lizados se han realizado pruebas de detección en los últimos cinco años. Por el contrario, estudios realizados en India y estimaciones de Kenya revelaron que sólo el 1% de las participantes se había sometido alguna vez a pruebas de detección, a pesar de los numerosos esfuerzos por mejorar los programas de detección.^{42,43} Lo que agrava el problema es que tanto las mujeres como los proveedores de salud con frecuencia carecen de información acerca del cáncer cervical y de las medidas costo-efectivas para prevenirlo.^{3,42-48}

Limitaciones de la citología

Una única prueba de citología cervical tiene como resultado una alta tasa de falsos-negativos —es decir, carece de sensibilidad, por lo que se hace necesario repetir la prueba. Los resultados erróneos del frotis de Pap pueden deberse a la técnica de toma de muestra o a la variabilidad asociada a la monotonía y subjetividad de tener que procesar una gran cantidad de muestras. Además, la necesidad de visitas médicas de seguimiento para mostrar los resultados y manejar cualquier anomalía puede afectar de manera negativa las tasas de tratamiento.^{20,35}

Figura 2. Tasas de mortalidad por cáncer cervical según rangos de edad, por 100.000 mujeres



Información actualizada sobre la detección del cáncer cervical

Además del frotis de Pap, existen varios métodos nuevos de detección que ya están disponibles o que se encuentran en desarrollo. Idealmente, el método de detección más eficaz sería uno de bajo costo, indoloro, simple de realizar, aceptado social y culturalmente, preciso, sin efectos adversos, y que permita obtener resultados de manera inmediata. Al parecer, pronto se dispondrá de nuevos y prometedores métodos de detección, que podrían aproximarse al “ideal” anteriormente descrito.^{40,42,49}

Avances en citología

Los esfuerzos de los últimos diez años por mejorar el frotis de Pap incluyen el desarrollo de citología de base líquida, que utiliza una pequeña cantidad de fluido para preservar las células obtenidas del cuello uterino y automatiza el proceso de preparación de los frotis. Este método hace más eficiente el trabajo de laboratorio y disminuye varios problemas tales como una fijación deficiente, un extendido celular irregular, la presencia de residuos, y el uso de artefactos para secar con aire. Sin embargo, en algunos países, este método aumenta el costo de la prueba de Pap, no ha demostrado ser más preciso y requiere instrumentos adicionales, lo que significa que podría no ser adecuado para usarse en comunidades de escasos recursos.^{40,42,49}

Además, hoy en día se utilizan computadores para identificar las células anormales en una laminilla de frotis de Pap, lo que reduce la subjetividad de la evaluación y aumenta la sensibilidad del examen. No obstante, esta tecnología resulta bastante costosa.⁴⁰

Inspección visual con ácido acético (IVA)

La IVA, también conocida como inspección visual directa o cervicoscopia, puede ser una alternativa a la prueba citológica o puede ser usada simultáneamente con la detección mediante frotis de Pap. La IVA consiste en aplicar al cérvix una solución de ácido acético (vinagre) al 3% a 5%, usando un atomizador o hisopo de algodón, y observar el cuello del útero a simple vista luego de un minuto. Si se observan áreas acetoblancas características y bien definidas próximas a la zona de transformación, se considera que la prueba es positiva para alteraciones celulares precancerosas o cáncer invasor de fase temprana. La IVA no requiere contar con laboratorio o personal altamente calificado. Los resultados están disponibles inmediatamente, lo que permite el tratamiento en una sola visita, reduciendo así la pérdida de seguimiento de la paciente. Otra ventaja de la IVA, y que no la presentan el Pap o las pruebas de ADN de VPH, es que permite identificar aquella pequeña proporción de lesiones positivas para las que la crioterapia no es un procedimiento adecuado, una opción terapéutica apropiada para los países de escasos

recursos. Aun cuando la detección se realice mediante Pap o por pruebas de ADN de VPH, la IVA es la única técnica que permite tomar la decisión de no tratar las lesiones con crioterapia. La sensibilidad de la IVA es tan buena o incluso mejor que la del Pap, pero al igual de lo que ocurre con el Pap, la inspección visual es subjetiva, y es necesario supervisar el control de calidad de los métodos de inspección visual. La IVA podría no ser apropiada para mujeres postmenopáusicas, debido a que en la menopausia la zona de transformación se desplaza hacia el canal cervical.^{26,48,49-52}

Inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL)

La IVSL es similar a la IVA, pero implica la aplicación de solución yodoyodurada de Lugol en el cuello del útero para luego examinar las áreas de color amarillo-mostaza. Los resultados de la IVSL están disponibles inmediatamente, lo que ofrece la ventaja de realizar el seguimiento sin demoras. La precisión de la prueba de IVSL fue evaluada en India y África mediante colposcopia y biopsias y se obtuvieron buenos resultados.^{42,48,50,51} Como parte del estudio latinoamericano sobre pruebas de detección (Latin American Screening - LAMS), cuatro centros (tres en Brasil, uno en Argentina) evaluaron la precisión de la IVA y de la IVSL en 11.834 mujeres. Los hallazgos no coincidieron con resultados anteriores, pero sí revelaron que estos métodos de inspección visual pueden ser combinados con el Pap o con la Captura Híbrida® II para mejorar la precisión de cada una de estas pruebas.⁵² No obstante, los datos acerca de la sensibilidad y especificidad de la IVSL son limitados y se justifica llevar a cabo más estudios acerca de su precisión.

Pruebas de ADN de VPH

Existen nuevas pruebas para detectar el ADN de tipos de VPH de alto riesgo en frotis vaginales o cervicales. Se obtiene una muestra celular del cérvix o de la vagina usando un pequeño cepillo o hisopo; luego, la muestra es enviada al laboratorio para su procesamiento. Una ventaja de la prueba de ADN de VPH es que —bajo condiciones ideales— no es tan subjetiva como la detección visual y citológica. Puede identificar tanto a las mujeres que ya tienen patología cervical como a aquéllas que presentan un mayor

riesgo de desarrollarla.⁵³ Una revisión de 14 estudios concluyó que la prueba de ADN de VPH es particularmente útil para detectar lesiones precancerosas de alto riesgo en mujeres mayores de 30 años, debido a que las infecciones por VPH en mujeres menores de 30 años suelen ser transitorias.^{18,53-58}

La prueba de Captura Híbrida® II (hc2)

La prueba de detección de ADN de VPH Captura Híbrida® II, desarrollada por Digene Corporation, es actualmente la única prueba de VPH aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. para uso clínico. La prueba hc2 puede detectar 13 tipos de VPH y es más sensible que los métodos de inspección visual y la citología, pero es costosa y presenta algunos de los mismos desafíos que enfrenta la detección citológica en comunidades de escasos recursos. Por ejemplo, la prueba requiere de infraestructura de laboratorio, equipamiento especial y personal capacitado; los resultados están disponibles luego de seis a ocho horas; y requiere de visitas de seguimiento para informar los resultados y administrar tratamiento.^{42,59,60}

La prueba FastHPV

La prueba FastHPV está siendo desarrollada específicamente para ser usada

en comunidades de escasos recursos. Esta prueba será capaz de detectar ADN de 14 tipos de VPH de alto riesgo, y los resultados estarán disponibles luego de dos a dos horas y media. Se espera que el desarrollo de FastHPV se complete durante el año 2007, y que esté disponible en el mercado durante el 2008. Si se demuestra que es simple, rápida, precisa y económicamente asequible, podría ser una herramienta adecuada para usarse en las comunidades de escasos recursos.^{59,60} Un aspecto relacionado con la prueba FastHPV y la prueba hc2 es que ambas generalmente se producen en lote, lo que podría influir en cómo las utilizarán los programas. Se están desarrollando otras pruebas para detectar el VPH y es probable que pronto sean aprobadas para uso clínico.

Diagnóstico

En los países industrializados, las mujeres con un resultado positivo en el Papanicolaou o en la prueba de ADN de VPH, se someten luego a una prueba de diagnóstico, por ejemplo a través de colposcopia. La colposcopia consiste en el examen de la vagina y del cuello uterino usando un lente de aumento con una potente fuente luminosa que permite identificar las áreas anormales del cérvix y guiar la toma de muestra de tejido cervical (biopsia). La colposcopia debe ser realizada por provee-

dores de salud capacitados; además, los colposcopios suelen ser instrumentos costosos y complejos de usar. Por otro lado, las biopsias deben ser transportadas a un laboratorio de histopatología que cuente con un patólogo, lo que a menudo no resulta práctico ni factible en países de escasos recursos. Si una mujer presenta un Pap alterado pero no se observan áreas anormales en la colposcopia, o si el examen colposcópico no se realiza correctamente (por ejemplo, no se ve la zona de transformación completa), se pueden obtener células del canal cervical y enviarlas al laboratorio. Este procedimiento se denomina curetaje endocervical.^{27,61,62}

Programas de detección y tratamiento

En los países en desarrollo se está usando una nueva estrategia denominada detección y tratamiento. A las mujeres con diagnóstico positivo en pruebas visuales o de ADN de VPH no se les practica otras pruebas de diagnóstico; en lugar de ello, son tratadas inmediatamente.²⁷ El método de detección y tratamiento resulta especialmente atractivo en países de escasos recursos, donde el transporte, tiempo y otros problemas de acceso dificultan las visitas de seguimiento. El principal beneficio de este método es que es menos probable que ocurra una pérdida de seguimiento

Tabla 1. Tratamiento de lesiones precancerosas^{20,27,35}

Tratamiento	Descripción	Eficacia	Efectos adversos comunes	Comentarios
Crioterapia	Tejido sometido a frío usando una criosonda que tiene un extremo de metal enfriado con gas de óxido nitroso o dióxido de carbono que circulan dentro de la sonda.	85%	Leves calambres, flujo vaginal acuoso, riesgo de infección.	Puede ser realizada por proveedores que no sean médicos, en una sola visita; equipamiento simple; se recomienda sólo en aquellos casos en que la zona afectada es pequeña; no requiere de anestesia.
Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP)	Extirpación de las células anormales del cérvix por medio de alambre conectado a un generador de corriente eléctrica de alta frecuencia; la muestra es luego sometida a biopsia.	90%-98%	Sangrado inmediato o posterior.	Rápido (5-10 min); debe ser realizado por un médico; procedimiento complejo; requiere anestesia local.
Conización con bisturí (conización en frío)	Extirpación de una parte del cérvix en forma de cono.	90%-94%	Sangrado, infección, estenosis, incompetencia cervical, posible disminución de la fertilidad.	Requiere de anestesia, hospitalización, y personal altamente entrenado.

Recuadro 2. Diez hallazgos y recomendaciones clave para programas eficientes de detección y tratamiento de cáncer cervical

Desde 1999, las organizaciones socias de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical (ACCP por su siglas en inglés) han estado evaluando estrategias para la detección y tratamiento de la enfermedad en países de escasos recursos, y trabajando para incrementar la conciencia sobre el cáncer cervical y mejorar los sistemas de provisión de servicios.³⁶⁻³⁸ En abril del 2007, la ACCP hizo diez recomendaciones clave enfocadas a implementar programas eficientes de detección y tratamiento del cáncer cervical:

1. Toda mujer tiene derecho a someterse a pruebas de detección de cáncer cervical al menos una vez en su vida. En los países de escasos recursos, la edad óptima para someterse a esta prueba y lograr el mayor impacto en cuanto a salud pública es entre los 30 y los 40 años.
2. Si bien los programas de detección que utilizan la prueba de Papanicolau han mostrado ser efectivos en los EE.UU. y en otros países desarrollados, es difícil mantener programas de citología de alta calidad. Por lo tanto, en aquellas situaciones donde los recursos de salud son escasos, éstos debieran destinarse a estrategias costo-efectivas más asequibles y para las cuales se pueda asegurar la calidad.
3. Los estudios han demostrado que la estrategia más eficiente y efectiva para la prevención secundaria del cáncer cervical en comunidades de escasos recursos es utilizar la prueba de ADN de VPH o la inspección visual con ácido acético (IVA) como métodos de detección, y luego tratar las lesiones precancerosas por medio de crioterapia (aplicación de frío). Ello se logra de manera óptima en una sola visita (que actualmente es posible al usar IVA más crioterapia) y puede ser realizada por médicos competentes y por otro personal, incluidas enfermeras y matronas.*
4. El uso de la prueba de ADN de VPH seguida de crioterapia tiene como resultado una mayor disminución de las células precursoras del cáncer cervical que la que se logra con otras técnicas de detección y tratamiento.
5. La crioterapia, cuando es realizada por proveedores competentes, es un procedimiento seguro y resulta en tasas de curación de un 85% o mayores.
6. Los estudios sugieren que la crioterapia protege contra el desarrollo futuro de cáncer cervical entre las mujeres con infección actual de VPH. Debido a esta razón, y a la baja morbilidad de la crioterapia, es razonable la terapia ocasional en mujeres con resultado positivo, pero sin enfermedad cervical confirmada.
7. A menos que se sospeche de un cáncer cervical invasor, el uso rutinario de un procedimiento de diagnóstico intermedio (como la colposcopia) entre la detección y el tratamiento generalmente no es eficaz y puede resultar en un menor éxito y en un mayor costo para el programa.
8. Las mujeres, sus parejas, las comunidades y las organizaciones civiles deben involucrarse en la planificación e implementación de los servicios, en conjunto con el sector salud.
9. Con el fin de lograr el máximo impacto, los programas necesitan realizar una efectiva capacitación, supervisión, y contar con mecanismos continuos para mejorar la calidad.
10. Se requiere de más esfuerzos para desarrollar pruebas de VPH rápidas, accesibles y de bajo costo, y mejorar el equipamiento para crioterapia.

*Es importante destacar que, luego de la detección con la prueba de ADN de VPH, aún es necesario utilizar el método de triaje en base a la IVA con el fin de identificar a aquellas pacientes para las que la crioterapia no resulta un procedimiento adecuado.

antes de que las mujeres reciban tratamiento.⁶³ Los programas de detección y tratamiento han sido evaluados en Tailandia, Sudáfrica y Ghana con buenos resultados. Los datos revelan que la estrategia de usar IVA seguida de crioterapia, en una o dos visitas clínicas, sin un paso intermedio de diagnóstico colposcópico, es una de las alternativas más costo efectivas si se las compara con las estrategias convencionales que requieren de varias visitas.⁶⁴⁻⁶⁷

Tratamiento

Lesiones precancerosas

Las mujeres que son tratadas por lesiones preinvasoras tienen una tasa de supervivencia de aproximadamente el 100%. Actualmente, el tratamiento usual para las mujeres con lesiones cervicales comprende la

escisión controlada por colposcopia usando el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) o la ablación (destrucción) del epitelio anormal mediante crioterapia; ambos procedimientos son ambulatorios (ver descripciones en la Tabla 1). Cuando se trata de lesiones pequeñas (es decir, ≤ 19 mm), la eficacia de la crioterapia es de aproximadamente el 100%. Tanto la crioterapia como el LEEP son menos agresivos que el tratamiento estándar previo, la biopsia de cono frío. Si bien ya no constituye un procedimiento estándar, aún se utiliza para lesiones precancerosas que no pueden tratarse de otra manera o para la evaluación rigurosa del cuello uterino y del canal cervical cuando existen sospechas de carcinoma escamoso o adenocarcinoma.^{9,27,42,49,61,68,69}

Tratamiento del cáncer cervical

Si se detecta precozmente, el cáncer cervical invasor también puede ser tratado de manera exitosa. Se estima en un 92% la sobrevida a cinco años para las mujeres con cáncer en la etapa más precoz (etapa 1A, en la cual el cáncer se ha expandido mínimamente hacia el interior del cuello uterino).⁹ La histerectomía y la radioterapia son los principales tratamientos recomendados para el cáncer cervical, pero no deben usarse para tratar lesiones precancerosas. En el caso de una enfermedad más avanzada, se suele usar radioterapia para paliar los síntomas, pero en los países en desarrollo ésta no se encuentra ampliamente disponible o accesible. La radioterapia busca destruir las células cancerosas y, en la medida de lo posible, preservar las células normales.

Entre los efectos adversos se incluyen el sangrado vaginal y flujo vaginal anormal, diarrea y náuseas. Su eficacia depende de la extensión del cáncer, es decir, si ha avanzado más allá del cuello del útero. Al tratamiento con histerectomía y radioterapia se puede agregar la quimioterapia.^{20,27}

Algunos cuidados complementarios no médicos pueden incluir algunas prácticas tradicionales o culturales, siempre y cuando no produzcan daño (por ejemplo, masaje, oración, consejería, apoyo emocional). En los países en desarrollo, no existe un manejo adecuado del dolor en mujeres con cáncer cervical avanzado. Existen, sin embargo, opciones eficaces y económicas para controlar el dolor. La implementación de este cuidado paliativo debiera ser una prioridad para los proveedores que entregan atención tanto en la clínica como en el hogar.^{20,70}

Vacunas actuales y futuras

Vacunas profilácticas disponibles actualmente

En junio de 2006, se aprobó y puso a la venta Gardasil[®] de Merck, la primera vacuna contra la infección por VPH; hasta abril de 2007, se había registrado en más de 70 países. Gardasil[®] previene la infección por dos de los tipos de VPH que más comúnmente causan cáncer: los tipos 16 y 18. Alrededor del 70% de los casos de cáncer cervical se asocia con estos dos tipos de VPH. Esta vacuna también protege contra dos tipos de VPH que no causan cáncer (tipos 6 y 11), pero que sí son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales. La vacuna cuadrivalente se administra por vía intramuscular en forma de tres dosis individuales de 0,5 mL durante un período de seis meses. La primera dosis se administra en la fecha elegida; la segunda dosis se administra dos meses después de la primera, y la tercera, aproximadamente seis meses después de la primera.⁷¹

La segunda vacuna, Cervarix[™] de GlaxoSmithKline, también protege contra la infección por dos de los tipos de VPH que más comúnmente causan cáncer: los tipos 16 y 18. También se administra en forma de tres dosis individuales de 0,5-mL. En este caso, la segunda dosis se administra un mes después de la primera,

y la tercera, seis meses después de la primera. Se espera que la licencia para esta vacuna se apruebe durante el año 2007.⁷¹ Ver Tabla 2 para obtener más información sobre ambas vacunas.

De acuerdo a estudios clínicos —cuando las vacunas son administradas a niñas antes de que inicien su actividad sexual o a mujeres que no se hayan infectado previamente con los tipos de VPH 16 ó 18— la eficacia de ambas vacunas es de al menos un 95% para prevenir la infección persistente por VPH 16 y 18, y de un 100% para prevenir lesiones cervicales ocasionadas por tipos específicos. El uso extendido de la vacuna sola tiene el potencial de reducir las muertes por cáncer cervical en un 50% durante varias décadas, y algunos cálculos anticipan una tasa de prevención aún mayor al 71%, dependiendo de la cobertura de la inmunización.⁷³⁻⁷⁷ La vacunación de adolescentes combinada con un programa de detección orientado a mujeres mayores de 30 años será la estrategia más eficaz en los países que puedan implementarla.⁷³⁻⁸⁰

Estrategias de vacunación

Entre las posibles estrategias de inmunización se incluyen la vacunación en las escuelas (lo que excluye a las niñas que no asisten a la escuela y

que son más vulnerables) y/o en el marco de iniciativas para madres-hijas u otros programas comunitarios.

La recomendación actual en los Estados Unidos es vacunar a todas las adolescentes de manera rutinaria antes de que inicien su actividad sexual. Si bien en teoría la vacunación a una edad más temprana no supone un riesgo, aún no se han publicado estudios que respalden una vacunación más temprana. También existe un programa especial (programa de catch-up), que permite la vacunación de mujeres de hasta 26 años. Actualmente, no se recomienda vacunar a las mujeres de más edad y sexualmente activas. Más bien, la detección cervical constituye la mejor estrategia para este grupo.^{71,72}

En el caso de los países de escasos recursos, la inmunización con las vacunas actuales sólo será posible a través de importantes subsidios para las vacunas. Si bien se espera que las nuevas vacunas contra el VPH reduzcan considerablemente el riesgo y la incidencia del cáncer cervical, no reemplazarán la detección; más bien, el uso de las vacunas junto con la detección maximizarán la eficacia.^{35,81} Millones de mujeres de 20 años o más probablemente ya se han infectado con el VPH si han tenido actividad sexual

Tabla 2. Características de las actuales vacunas contra el VPH^{71,72}

Gardasil [®] (Merck)	Cervarix [™] (GlaxoSmithKline)
Cuadrivalente (VPH tipos 6, 11, 16, 18)	Bivalente (tipos 16, 18) ^a
Base de levadura	Base de baculovirus
Adyuvante Aluminio	Adyuvante ASO4 (sulfato de aluminio y MPL)
Esquema administración: meses 0, 2, 6	Esquema de administración: meses 0, 1, 6
Cada dosis inyectable: 0,5 mL	Cada dosis inyectable: 0,5 mL
Aprobada en >70 países	Se espera aprobación para 2007
Estudios clínicos con 25.000 mujeres entre 5-26 años en todo el mundo	Estudios clínicos con 18.000 mujeres entre 5-25 años en todo el mundo
Eficacia de cerca del 100% para prevenir el desarrollo de lesiones precancerosas ^b	Eficacia de cerca del 100% para prevenir el desarrollo de lesiones precancerosas ^b
Duración: al menos 5 años	Duración: al menos 5 años

^a Resultados preliminares muestran que Cervarix[™] también podría entregar protección contra los tipos 45 y 31 del VPH. Esta protección cruzada está siendo confirmada a través de nuevos análisis de los estudios originales y por los datos de los estudios Fase 3.

^b Algunas mujeres desarrollaron lesiones precancerosas asociadas a otros tipos de VPH.

en algún momento de su vida. Las nuevas vacunas no son terapéuticas, de modo que no pueden beneficiar a estas mujeres. Además, en las vacunas disponibles actualmente se incluyen sólo dos de los tipos de VPH que ocasionan cáncer (es decir, VPH 16 y 18), y hasta ahora se ha demostrado que la vacuna protege sólo contra estos tipos. Por lo tanto, las pruebas de detección de cáncer cervical seguirán siendo necesarias para que la mujer prevenga los cánceres ocasionados por otros tipos de VPH.

Los países que ya cuentan con programas de detección deben continuar apoyando esta estrategia, incluso si se crea un programa de vacunación. En los países que no tengan programas de detección, los diseñadores de políticas deberían considerar la implementación de las pruebas de detección en mujeres de 30 años y mayores al menos una o dos veces durante su vida, junto con la vacunación de las jóvenes mayores y de las mujeres que no sean sexualmente activas.^{20,81-84}

Vacunación de los varones

Si bien los jóvenes varones no desarrollan cáncer cervical, pueden infectarse con el VPH y desarrollar otras enfermedades asociadas, tales como cáncer de pene, de ano y boca, y verrugas genitales. Algunos expertos estiman que vacunar tanto a hombres como a mujeres beneficiaría a las mujeres debido a que éstas se infectan a través de sus parejas sexuales masculinas. No obstante, existen estudios en curso para investigar la costo-eficacia de vacunar a ambos sexos. Además, aún no existe evidencia de que la vacunación de los hombres disminuya el riesgo de que ellos transmitan el VPH a sus parejas femeninas.^{85,86}

Duración de la eficacia

Existen estudios clínicos que revelan que las vacunas contra el VPH son eficaces como mínimo por cuatro años y medio a cinco años (duración de los estudios que se han realizado hasta la fecha), pero bien podrían ser eficaces por mucho más tiempo.⁷⁸ Durante los últimos cinco años, no ha habido evidencia de una baja de la inmunidad o descenso de la eficacia para prevenir la infección. Además, la exposición al antígeno de la vacuna para el VPH estimuló una respuesta similar a la de las vacunas que proveen protección de larga duración, como la vacuna contra la hepatitis B. Estos resultados

sugieren que la eficacia podría ser de larga duración, pero los datos sólo estarán disponibles más adelante.⁸⁷

Protección cruzada

Actualmente, no está claro si las vacunas contra el VPH proveerán protección cruzada contra los tipos de VPH que no están incorporados en las vacunas, ni qué grado de protección ofrecerán en tal caso. Se ha encontrado evidencia de que se produce cierta protección cruzada contra el VPH 45 y 31, y los estudios en curso están abordando este tema.^{7,77,78}

Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes luego de la administración de la vacuna contra el VPH son molestias en el lugar de la inyección, dolor, hinchazón, enrojecimiento, dolor de cabeza o fiebre baja. No se han informado eventos adversos serios en ninguno de los estudios clínicos, incluso tras cinco años de seguimiento.^{71,72,77,88,89}

Preguntas sin responder

Otros aspectos que se relacionan con la vacuna misma incluyen lo siguiente:

- ¿Serán necesarias inyecciones de refuerzo? Y en ese caso, ¿cuándo y con qué frecuencia?
- ¿Cuál es el régimen de dosis óptimo? ¿Puede lograrse protección con menos de tres dosis?
- ¿Son seguras las vacunas para las mujeres embarazadas y que estén amamantando?
- ¿Es segura y eficaz la co-administración con otras vacunas para adolescentes?

Estas y otras preguntas están siendo abordadas por proyectos de investigación en curso.^{55,90}

Vacunas futuras

Actualmente se está trabajando por mejorar las vacunas profilácticas y desarrollar vacunas terapéuticas para eliminar las infecciones por VPH existentes y las lesiones asociadas.^{3,7}

Futuras vacunas profilácticas

Con el fin de mejorar las vacunas profilácticas es posible que se requiera adoptar distintos enfoques de desarrollo, tales como estrategias de vacunación con proteínas y péptidos usando vectores vivos, basadas en bacterias, basadas en plantas, ADN, y sensibilización seguida de refuerzo. Un objetivo clave

es desarrollar vacunas que resulten más apropiadas para los países con recursos limitados, es decir, vacunas que sean más económicas de producir, tengan una mayor vida útil, requieran sólo una o dos dosis, otorguen inmunidad de larga duración que no requiera de refuerzos, pueda administrarse por vía nasal u oral, sean estables a diferentes temperaturas, y sean eficaces contra múltiples tipos de VPH de alto riesgo.^{3,7,91}

Futuras vacunas terapéuticas

Se espera que las futuras vacunas puedan prevenir el cáncer en las mujeres que ya han contraído el VPH persistente. Actualmente, no se encuentran disponibles vacunas terapéuticas contra la infección por VPH, pero se han iniciado esfuerzos para desarrollarlas. Estas vacunas pueden usarse solas o en combinación con otras terapias, y estarían diseñadas para detener la progresión de las lesiones de bajo grado a cáncer invasor, o para prevenir la recurrencia de lesiones o cáncer tratados previamente. A diferencia de los tratamientos actuales y pasados, es probable que las vacunas terapéuticas sirvan para tratar la infección subyacente.^{7,86}

Es posible que sea más difícil formular vacunas terapéuticas para las mujeres con lesiones de alto grado (es decir, avanzadas), debido a que estas lesiones son genéticamente inestables, lo que significa que la expresión génica del VPH puede variar dentro de una misma paciente y entre una paciente y otra. Aún no se ha determinado la eficacia de las vacunas terapéuticas que se encuentran en desarrollo.^{7,86}

Llegar con las vacunas donde más se necesitan

La implementación de programas eficientes de inmunización pareciera ser una labor simple y obvia de llevarse a cabo, en virtud de la eficacia de las vacunas y de la ausencia, hasta ahora, de efectos adversos serios. Sin embargo, aún existen desafíos importantes por enfrentar.

Conocimiento y aceptabilidad

Entregar información precisa es esencial para mejorar la comprensión tanto acerca del VPH como del cáncer cervical entre trabajadores de salud, educadores, encargados de políticas, padres y pacientes. Muchas personas no están informadas sobre la causa ni sobre la

carga del cáncer cervical, y es probable que no logren comprender el rol que desempeñan las vacunas para mejorar la situación actual con respecto al VPH. Si no se logra generar más comprensión y realizar fuertes campañas de abogacía, es poco probable que las personas apoyen las campañas de vacunación.^{12,54,92}

Con el fin de lograr este objetivo, en primer lugar es necesario definir cuál es la mejor manera de “adaptar” la información a las diferentes realidades socioculturales. ¿Podría ser que el estigma que rodea las ITS haga más complicada la aceptación de las vacunas en algunas sociedades? ¿Debiera presentarse la vacunación como un asunto que atañe solamente a las mujeres? Una efectiva adaptación de la información puede contribuir a vencer la resistencia de parte de la sociedad, como por ejemplo, de los grupos que sienten temor de que la vacuna contra el VPH pudiera fomentar la promiscuidad (aún cuando existen estudios que han demostrado que la educación sexual tiene el efecto contrario).^{12,54,93,94}

Una favorable disposición y aceptación de parte de la comunidad ayudarán a asegurar el acceso a la vacuna. Es por ello que los líderes de la comunidad debieran involucrarse en el diseño e implementación de un programa de vacunación. Dado que los médicos a menudo son una fuente de información tanto para los padres como para los adolescentes, educar a los médicos contribuye a que los padres comprendan los beneficios de cualquier vacuna.^{12,45}

Costo y financiamiento

Se espera que los costos de proveer la vacuna contra el VPH sean mayores que los costos de los programas actuales de vacunación infantil. Hoy en día, los países en desarrollo cuentan con un financiamiento limitado para atención de salud; por lo tanto, lograr financiamiento para programas de vacunación contra el VPH requerirá tanto de campañas intensas y sostenidas de abogacía como de estrategias innovadoras.⁹⁵

Actualmente no se conoce el precio que la vacuna tendrá en los países en desarrollo y es probable que no se conozca por algún tiempo. El curso normal de la introducción de una vacuna nueva supone que primero esté disponible en el sector privado y

posteriormente, cuando los precios bajen, lo esté en el sector público. Se están realizando esfuerzos para acortar el tiempo hasta que los precios bajen y que las vacunas contra el VPH estén ampliamente disponibles en el mundo en desarrollo. El precio final se verá determinado por factores tales como el número de dosis que se compren y la duración del acuerdo de compra.^{7,96}

El precio de la vacuna propiamente tal no es el único costo involucrado: también existen costos programáticos. La mayoría de los adolescentes no participa de la atención en salud en igual medida que lo hacen los niños menores y los bebés. Es por ello que es necesario desarrollar nuevas estrategias enfocadas a llegar a las adolescentes jóvenes. En los países en desarrollo, la costo-efectividad de los programas de vacunación se verá influida por varios factores: por el costo de implementar programas con cobertura ampliada para adolescentes jóvenes, un grupo que en general no está incluido en los programas de vacunación; por la duración de la inmunidad conferida; y por los niveles de participación en el programa.^{92,97-102}

Un componente importante para estimar la costo-efectividad lo constituye el eventual ahorro derivado del tratamiento del cáncer cervical y de otras enfermedades asociadas al VPH.⁹⁸ Se planea realizar proyectos de demostración a nivel nacional para reunir datos acerca de los costos generales y estrategias para la entrega de la vacuna. Asimismo, se están analizando modos de identificar mecanismos de financiamiento internacional que pudieran subsidiar los programas de vacunación en países de escasos recursos.¹⁰¹

Acceso

En la mayoría de los países en desarrollo, las adolescentes jóvenes normalmente no interactúan con los sistemas de salud, de modo que asegurar el acceso será un desafío. Una sugerencia que podría ser prometedora es fortalecer los programas de salud en las escuelas, debido especialmente al aumento reciente del número de alumnos que asisten a la escuela primaria. Allí donde hay muchas jóvenes que abandonan la escuela a temprana edad, este vacío podría ser llenado por programas comunitarios.¹⁰¹

Una vez que se hayan desarrollado estrategias efectivas para llegar a estas

jóvenes, las mismas estrategias pueden ser usadas para entregar una variedad de intervenciones de salud apropiadas para niños mayores, tales como la inmunización contra el tétano, rubéola, hepatitis B, sarampión, y eventualmente el VIH; desparasitación; tratamiento preventivo intermitente de la malaria; tratamiento de la esquistosomiasis, filariasis, y tracoma; suplementación de hierro y/o suplementación de yodo; entrega de mosquiteros; suplementación nutricional; y educación sobre el lavado de manos, consumo de tabaco, drogas, conciencia sobre el propio cuerpo, y toma de decisiones para resolver diferentes situaciones de la vida. Utilizando el mismo sistema para la entrega de intervenciones múltiples—ya sea simultáneamente con la vacunación contra el VPH o en otro momento—aumentará la costo-efectividad de todas las intervenciones.

Capacitación y apoyo a los proveedores de salud

Una eficaz capacitación de los proveedores de atención de salud —que incorpore objetivos claros, realistas, y metas prácticas—es crucial en cualquier programa de salud. En muchos países en desarrollo, es probable que los trabajadores de salud no comprendan claramente de qué se trata la infección por VPH y cómo el virus se relaciona con el desarrollo del cáncer cervical y su prevención. Esta situación se ve exacerbada por la “naturaleza silenciosa” del cáncer cervical. Es necesario educar a los proveedores de salud acerca de cómo ayudar a que las pacientes comprendan las enormes ventajas que ofrecen la detección oportuna y la vacunación.^{45,50,65,103}

Tanto en los países industrializados como en aquéllos en desarrollo, no está claro qué tipo de proveedor de salud tendrá a su cargo la vacunación (vale decir, médicos generales o enfermeras, pediatras, matronas, u obstetras/ginecólogos). Tradicionalmente, los obstetras y ginecólogos no han administrado vacunas. Por otro lado, es probable que la comunidad que debería recibir la vacuna cuente con pocos conocimientos sobre el cáncer cervical y el VPH. Por lo tanto, es posible anticipar que habrá necesidad de entregar capacitación adicional para implementar programas de vacunación contra el VPH.^{96,104,105,106}



Documentar la experiencia con la vacuna contra el VPH en comunidades de escasos recursos

Las lecciones aprendidas de los programas de demostración de vacunas ayudarán a entregar las herramientas necesarias para que los países desarrollen programas locales eficientes. Esta información también podrá utilizarse para elaborar pronósticos y estrategias para la provisión (en programas escolares o comunitarios).^{12,95}

PATH se encuentra colaborando con cuatro países —India, Perú, Vietnam y Uganda— en actividades de investigación formativa y operativa, con el fin de evaluar estrategias para introducir la vacuna contra el VPH. Además de estos proyectos de demostración, PATH se encuentra interactuando con encargados de políticas, proveedores de salud, padres y adolescentes jóvenes para definir el nivel de conocimiento sobre el VPH y el cáncer cervical y para examinar vías para introducir la vacuna contra el VPH. Los proyectos abordarán el modo de asegurar la cobertura de vacunación para el grupo objetivo de adolescentes y reunirá datos sobre costos, aceptabilidad sociocultural, uso de recursos, financiamiento, abastecimiento y demanda por la vacuna. Los datos de los primeros estudios formativos estarán disponibles a fines del año 2007 y en 2008, y los resultados de la investigación operativa en 2009 y 2010.

Para obtener más información sobre el VPH y el cáncer cervical, le sugerimos visitar los siguientes sitios de Internet:

RHO Cervical Cancer (RHO Cáncer Cervical)
www.rho.org

PATH Prevención del cáncer cervical
www.path.org/cervicalcancer

Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical
www.alliance-cxca.org

International Agency for Research on Cancer Screening Group
www.iarc.fr/cervicalindex.php

Organización Mundial de la Salud —cánceres del sistema reproductivo
www.who.int/reproductive-health/publications/cancers.html

Conclusiones

La vacunación contra el VPH —conjuntamente con mejores técnicas de detección, diagnóstico, y tratamiento del cáncer cervical— posiblemente logre reducir las tasas de mortalidad en los países en desarrollo a los niveles bajos alcanzados en los países industrializados, o incluso a niveles menores. Para lograr esta meta, será necesario:

- Coordinar esfuerzos colaborativos entre socios del sector público y privado y líderes comunitarios.
- Fortalecer los sistemas de salud, incluyendo exámenes regulares de detección de cáncer cervical.
- Disponer de datos y experiencia que contribuyan a facilitar la toma de decisiones basada en la evidencia.
- Disponer de un suministro de vacunas a un precio asequible y que pueda satisfacer la demanda.
- Desarrollar un clima social y político de apoyo.

Se requerirá una variedad de estrategias para los diferentes países. El diseño de estas estrategias debe hacerse tomando en cuenta todas las realidades presentes, incluida la carga de la enfermedad y el conocimiento al respecto, el comportamiento y las actitudes socioculturales. Asimismo, resulta esencial asegurar que —conjuntamente con las actividades de inmunización— se seguirán llevando a cabo o se establecerán estrategias de prevención secundaria basadas en la evidencia (detección).

La comunicación y abogacía con líderes influyentes del ámbito religioso, médico y político pueden influir positivamente en la confianza que desarrolle la comunidad y en su disposición a participar en los programas de prevención de cáncer cervical. Varias agencias y organizaciones están realizando estudios y proyectos enfocados a reunir información y evidencia que ayuden a los encargados de políticas a tomar decisiones para mejorar el control del cáncer cervical.

Los desafíos que presentan el VPH y el cáncer cervical son sustanciales; algunos podrían decir que se trata de desafíos abrumadores. Sin embargo, las mejores tecnologías de detección, diagnóstico y prevención que se describen en este artículo —y otras que habrá en el futuro— ofrecen al mundo una oportunidad de marcar una real diferencia en la vida de las mujeres y de acrecentar la fortaleza y supervivencia de las familias y las comunidades.

Referencias

1. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). *The Case for Investing in Cervical Cancer Prevention*. Seattle: ACCP; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 3.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM; International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon, France: IARC Press; 2004; CancerBase No. 5, version 2.0.
3. Franceschi S. The International Agency for Research on Cancer (IARC) commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results in Cancer Research*. 2005;166:277-297.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005a;55(2):74-108.
5. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, et al, eds. *Cancer Incidence in Five Continents, vol VIII*. Lyon: IARC Press, 2002. IARC Scientific Publication No. 155.
6. Parkin, DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3): S11-S25.
7. PATH. *Current and Future HPV Vaccines: Promise and Challenges*. Seattle: PATH; 2006.
8. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003.
9. Gold MA. Current cervical cancer screening guidelines and impact of prophylactic HPV vaccines. *New Options in HPV Prevention*. Supplement to OBG Management July 2006. Disponible en: www.obgmanagement.com.
10. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2006;20(2):207-225.
11. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95(Suppl 1):S205-S210.
12. Sherris J, Agurto I, Arrossi S, et al. Advocating for cervical cancer prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S46-S54.
13. Spitzer M. Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *New Options in HPV Prevention*. Supplement to OBG Management. Disponible en: www.obgmanagement.com. Revisado en línea en julio de 2006.
14. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3): S1-S10.
15. Cox JT. Introduction. *Current Opinions in Obstetrics and Gynecology*. 2006;18(Suppl 1): S1-S5.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV infection—CDC Fact Sheet. Disponible en: www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm. Revisado en línea el 10 de mayo de 2007.
17. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. 1997;102:3-8.
18. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: from the papanicolaou smear to the vaccine era. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10S):224s-230s.

19. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S42-S51.
20. Population Reference Bureau (PRB) and Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). *Preventing Cervical Cancer Worldwide*. 2004. Washington, DC: PRB; Seattle: ACCP.
21. Miller AB. *Cervical Cancer Screening Programmes: Managerial Guidelines*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
22. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S26-S34.
23. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*. 2007;Apr 5. Epub ahead of print.
24. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55(4):244-265.
25. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *Journal of Pathology*. 2006;208:152.
26. Denny L, Ngan HYS. Malignant manifestations of HPV infection: Carcinoma of the cervix, vulva, vagina, anus, and penis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S50-S55.
27. World Health Organization (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*. Geneva: WHO, 2006.
28. Zur Hausen H. *Infections Causing Human Cancer*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
29. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83:997-1003.
30. Villa LL. Biology of genital human papillomaviruses. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S3-S7.
31. Bosch FX, Qiao YL, Castellsagué X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S8-S21.
32. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):52-61.
33. Winer R L, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:2645-2654.
34. Denny L, Sankaranarayanan R. Secondary prevention of cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S65-S70.
35. Tsu VD, Pollack AE. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S55-S59.
36. ACCP. *Improving Screening Coverage Rates of Cervical Cancer Prevention Programs: A Focus on Communities*. Seattle: ACCP; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 4.
37. ACCP. *Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs*. Seattle: ACCP; 2004.
38. ACCP. *Women's Stories, Women's Lives: Experiences With Cervical Cancer Screening and Treatment*. Seattle: ACCP; 2004.
39. American Cancer Society website. Cervical cancer prevention. June 2006. Disponible en: documents.cancer.org/115.00/115.00.pdf. Revisado en línea el 14 de mayo de 2007.
40. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):63-70.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program—reducing mortality through screening. Disponible en: www.cdc.gov/cancer/nbccedp. Revisado en línea el 10 de mayo de 2007.
42. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S4-S12.
43. Bingham A, Bishop A, Coffey P, et al. Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Salud Publica de Mexico* 2003;45(Suppl 3):S283-S291.
44. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2006*. American Cancer Society, 2006.
45. Agurto I, Arrossi S, White S, et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S38-S45.
46. Bradley J, Marone M, Mahé, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S21-S29.
47. Lazcano-Ponce EC, Herrero R, Muñoz, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *International Journal of Cancer*. 2001;91:412-420.
48. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S71-S77.
49. 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 Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2003;4:277-280.
50. 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. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S30-S37.
51. Carr KC, Sellors JW. Cervical cancer screening in low resource settings using visual inspection with acetic acid. *Journal of Midwifery and Women's Health*. 2004;49:329-337.
52. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical cancer screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) Study. *Journal of Medical Screening*. 2005;12(3):142-149.
53. Villa LL, Denny L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S71-S80.
54. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):90-97.
55. Franco EL, Bosch FX, Cusick J, et al. Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):242-249.
56. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine*. 2005;23:2388-2394.
57. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):78-89.
58. Pollack AE, Balkin MS, Denny L. Cervical cancer: a call for political will. *International Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006;94:333-342.
59. Howard M, Sellors J, Kaczorowski J. Optimizing the hybrid capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100:982-980.
60. Sellors J. HPV in screening and triage: towards an affordable test. *HPV Today*. 2005;8:4-5.
61. Ngan HYS, Timble CL. Preinvasive lesions of the cervix. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S45-S49.
62. Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual*. Lyon, France: IARC Press; 2002.
63. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003;362:1871-1876.
64. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupress W, Wright TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low resource settings. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294:2173-2181.
65. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):164-170.
66. Blumenthal PD, Gaffikin L, Deganus S, et al. for the Ghana Cervicare Group. Cervical cancer prevention: safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach in Accra, Ghana. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196:407.e1-407.e9.
67. Santos C, Galdos R, Alvarez M, et al. One-session management of cervical intraepithelial neoplasia: a solution for developing countries. A prospective, randomized trial of LEEP versus laser excisional conization. *Gynecologic Oncology*. 1996;61:11-15.
68. ACCP. *Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review*. Seattle: ACCP; 2003. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 1.
69. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, Sellors J. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low resource

- settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2): S13-S20.
70. ACCP. *ACCP Strategies for Supporting Women with Cervical Cancer*. Seattle, ACCP; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 2.
 71. Package Insert, Gardasil®, Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; Abril 2007.
 72. Crosbie EJ, Kitchener HC. Cervarix™—a bivalent L1 virus-like particle vaccine for prevention of human papillomavirus type 16- and 18-associated cervical cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007;7:391-396.
 73. Cox JT. Reducing HPV-related clinical disease through vaccination. New Options in HPV Prevention. Supplement to OBG Management. July 2006. Disponible en: www.obgmanagement.com.
 74. Muñoz N. Against which human papillomavirus (HPV) types shall we vaccinate and screen? *The international perspective*. *International Journal of Cancer*. 2004; 111:278.
 75. Frazer IH. HPV vaccines. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S81-88.
 76. Crum CP. The beginning of the end of cervical cancer? *New England Journal of Medicine*. 2002;347:1703-1705.
 77. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-1765.
 78. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1247-1255.
 79. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of principle study investigators: a controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(21):1645-1651.
 80. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):114-121.
 81. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):171-177.
 82. Ling M, Kanayama M, Roden R, Wu TC. Preventive and therapeutic vaccines for human papillomavirus-associated cervical cancers. *Journal of Biomedical Science*. 2000;7:341-356.
 83. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. March 23, 2007;56(RR02):1-24.
 84. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, et al. HPV vaccine and screening in the prevention of cervical cancer: conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):251-261.
 85. Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94:S95-S105.
 86. Stanley M, Lowy DR., Frazer, I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):106-113.
 87. Koutsky LA, Goleen MR. Vaccinating girls for HPV—a new horizon of hope for cancer prevention. *Northwest Public Health*. 2007;Spring/Summer: 20-21.
 88. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006;24:5571-5583.
 89. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young woman: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*. 2005;6:271.
 90. Hildesheim A, Markowitz L, Avila MH, Franceschi S. Research needs following initial licensure of virus-like particle HPV vaccines. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S227-S232.
 91. Schiller JT, Nardelli-Haeffliger D. Second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):147-153.
 92. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3): 210-218.
 93. Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):201-209.
 94. de Melo-Martin I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *Oncologist*. 2006;11:393-396.
 95. Pollack AE, Tsu VD. Preventing cervical cancer in low-resource settings: building a case for the possible. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;(Suppl 2):S1-S3.
 96. Kane MA, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):132-139.
 97. Shaw D. Women's right to health and the Millennium Development Goals: promoting partnerships to improve access [Editorial]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(3):207-215.
 98. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96:604-615.
 99. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert, Garnett G. Public health policy for cervical cancer prevention: role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. Towards a new paradigm in cervical cancer prevention. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S155-S186.
 100. Garnett G, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S178-S186.
 101. WHO. Preparing for the Introduction of HPV Vaccines: Policy and Programme Guidance for Countries. WHO/UNFPA: Geneva; 2006.
 102. Batson A, Meheus F, Brooke S. Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):219-225.
 103. Jacob M, Bradley J, Barone MA. Human papillomavirus vaccines: what does the future hold for preventing cervical cancer in resource-poor settings through immunization programs? *Sexually Transmitted Diseases*. 2005;32:635-640.
 104. Biddlecom A, Bankole A, Patterson K. Vaccine for cervical cancer: reaching adolescents in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2006;367:1299.
 105. Garland SM, Quinn MA. How to manage and communicate with patients about HPV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S106-S112.
 106. GAVI Alliance, PATH. Accelerating Global Access to HPV Vaccine for the Prevention of Cervical Cancer. Background paper for: Improving Access to Essential Health Technologies: Focus on Neglected Diseases, Reaching Neglected Populations, January 1-2, 2007; Bangkok, Thailand.

ISSN:0737-3732

Outlook es publicado por PATH, cuya misión es mejorar la salud de las personas de todo el mundo a través del desarrollo de nuevas tecnologías, el fortalecimiento de los sistemas y el fomento de conductas saludables. Algunos números se encuentran disponibles en chino, francés, hindi, portugués, ruso y español. *Outlook* presenta noticias sobre aspectos de salud reproductiva que son de interés para los lectores de países en desarrollo. La publicación de este número fue posible gracias a los proyectos sobre cáncer cervical de PATH. El Instituto Chileno de Medicina Reproductiva, traduce, publica y distribuye la edición en español de *Outlook*. Las personas a cargo de la traducción y producción son Ana María Concha, Kane Sugiura y Ximena Toro. Las opiniones expresadas en este número no reflejan necesariamente los puntos de vista del donante, de los diferentes miembros de la junta asesora de *Outlook*, de PATH o del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva.

Suscripciones

Outlook se envía sin costo a los lectores de países en desarrollo. Para suscribirse, contacte a: *Outlook* Editor
PATH
1455 NW Leary Way
Seattle, WA 98107-5136 USA
Fono: 1- 206- 285 3500 • Fax: 1- 206 285 6619
Email: outlook@path.org

Números anteriores:

Los números anteriores de *Outlook* están disponibles en línea, en: www.path.org/publications/publications-areas-series. Para obtener información adicional sobre el cáncer cervical, visite el sitio web RHO sobre Cáncer Cervical: www.rho.org.

Junta asesora

Paul Blumenthal, MD, MPH, Johns Hopkins University, EE.UU. • Linan Cheng, MD, International Peace Maternity and Child Health Hospital, China • Lawrence Corey, MD, Fred Hutchinson Cancer Research Center, EE.UU. • Horacio Croxatto, MD, Instituto Chileno de Medicina Reproductiva, Chile • Peter J. Donaldson, PhD, Population Council, EE.UU. • Judith A. Fortney, PhD, Family Health International, EE.UU. • Mary Kawonga, MD, University of the Witwatersrand, Sudáfrica • Atiqur Rahman Khan, MD, Technical Assistance Inc., Bangladesh • Roberto Rivera, MD, Family Health International, EE.UU. • Pramilla Senanayake, MBBS, DTPH, PhD, Global Forum for Health Research, Sri Lanka y Reino Unido • C. Johannes van Dam, MD, MS, Population Council, EE.UU.

Contribuyeron en este número

Este número fue escrito por Diane Castilaw y Scott Wittet. Fue editado y producido por Scott Wittet y Beth Balderston. *Outlook* aprecia los comentarios y sugerencias de los siguientes revisores: Dr. Paul Blumenthal, Michele Burns, Dr. Eduardo Franco, Dra. Sue Goldie, Dr. Lindsay Edouard, Jane Hutchings, Jeanette Lim, Dr. Harshad Sanghvi, Dr. John Sellors, Dra. Jacqueline Sherris y Dra. Vivien Tsu.

Copyright © 2007, Programa para una Tecnología Apropiable en Salud (PATH). Todos los derechos reservados. El material contenido en este documento puede ser usado sin restricciones con fines educativos o sin fines de lucro, siempre que se incluya una cita de agradecimiento.

Impreso en papel reciclado.

