

Outlook

En este número:

- El cáncer de cuello uterino y el VPH
- Vacunas contra el VPH
- Estrategias de vacunación
- Detección y tratamiento
- Rentabilidad y financiación
- Comunicación y capacitación
- Consecuencias para la política y los programas



Avances en la prevención del cáncer de cuello uterino: evidencia actualizada sobre la vacunación y la detección

El cáncer de cuello uterino se cobra la vida de más de 270,000 mujeres cada año, y más del 80 por ciento de las muertes corresponden a los países menos desarrollados.^{1,2} Las muertes por esta enfermedad no sólo causan profundo sufrimiento personal sino que también son un constante recordatorio de las desigualdades de género en cuanto a la atención de la salud. La pérdida de madres, abuelas y otros miembros fundamentales de la familia que cuidan a los niños, generan ingresos y trabajan en sus comunidades también causa un gran problema económico. Las tasas de incidencia y mortalidad más altas corresponden a África subsahariana; América latina y el Caribe; y el sur y sudeste asiático (Figura 1).^{3,4} Incluso en países industrializados que han experimentado una disminución notable, la tasa de mortalidad todavía es alta en regiones con acceso deficiente a atención de la salud o con otras barreras para la detección y el tratamiento temprano del cáncer de cuello uterino.⁵

Sin embargo, ahora contamos con enfoques eficientes de bajo costo aptos para

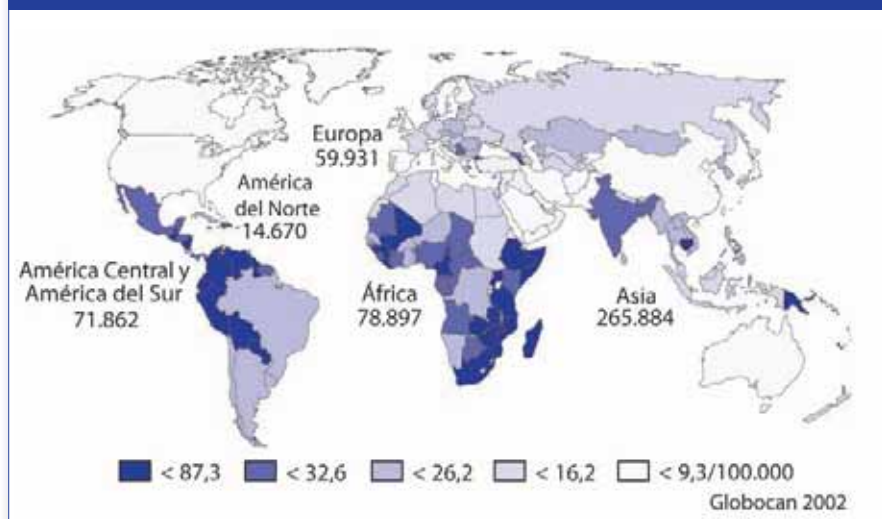
implementarse en áreas de bajos recursos y con vacunas eficaces para la prevención de cambios precancerosos que originan el cáncer de cuello uterino, como se destaca aquí.^{6,7}

- Existen vacunas seguras y eficaces que protegen contra los tipos del virus del papiloma humano (VPH) 16 y 18, responsables de alrededor del 70 por ciento de los casos de cáncer de cuello uterino.
- La experiencia hasta la fecha con el uso de las vacunas contra el VPH en programas demostrativos en África, Asia y América latina, así como también en programas de salud pública en América latina, ha sido alentadora. Los investigadores y los administradores de los programas están encontrando hoy apoyo e interés significativos en los responsables de toma de decisiones y en las comunidades.
- Los enfoques nuevos para la detección de cáncer de cuello uterino que usan técnicas de inspección visual ofrecen por lo menos la misma sensibilidad que la prueba de Papanicolaou y son más sustentables en áreas de bajos recursos, especialmente cuando se utilizan para el tratamiento en forma conjunta con la crioterapia.
- Las nuevas tecnologías altamente sensibles para la detección de ADN del VPH —más sensibles que las pruebas de Papanicolaou— son adecuadas para países en vías de desarrollo y tienen el potencial de salvar muchas vidas.
- Las estrategias de prevención abarcadoras —que incluyen tanto la vacunación (cuando sea viable económicamente) como la detección (ya sea iniciar o expandir programas de detección y tratamiento)— serán responsables de salvar la mayoría de las vidas. Dichas estrategias cuentan con el respaldo de la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, la Alianza para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino y PATH, entre otros.

El cáncer de cuello uterino y el VPH

A principios de la década de 1980, el Profesor zur Hausen y sus colegas identificaron la relación entre ciertos virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino; actualmente se sabe que el VPH es la causa de prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino.⁸ Es necesario que se produzca una infección por el VPH, que se transmite mediante el contacto sexual, para que se desarrolle cáncer, pero existen factores adicionales que aumentan el riesgo de progresión a cáncer.^{1,9,10} Entre estos factores se encuentran una edad temprana del inicio de la actividad sexual, una gran cantidad de embarazos, parejas sexuales múltiples, tabaquismo, uso a largo plazo de

Figura 1. Número estimado de casos e incidencia de cáncer de cuello uterino¹



anticonceptivos hormonales e infección por el VIH. Obviamente, la falta de detección y tratamiento para lesiones precancerosas también aumenta el riesgo de que la infección progrese a cáncer.

2 Infecciones por el VPH en el mundo

Los virus del papiloma humano son virus de ADN de tejidos específicos que se transmiten fácilmente y tienen una alta prevalencia. El VPH es la infección de transmisión sexual más común. Se estima que aproximadamente 630 millones de personas están infectadas con el VPH en el mundo.^{11,12} En Estados Unidos, alrededor del 40 por ciento de las mujeres jóvenes se infecta con el VPH en un periodo de tres años a partir de su debut sexual; y en todo el mundo, del 50 al 80 por ciento de las mujeres sexualmente activas se infecta con el VPH por lo menos una vez en la vida.^{13,14}

Afortunadamente, la vasta mayoría de las infecciones por el VPH son transitorias: se resuelven como resultado de respuestas inmunológicas naturales, lo que las hace indetectables después de 6 a 18 meses.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, si la infección persiste, puede desarrollarse un precáncer y las células precancerosas pueden volverse cancerosas con el paso del tiempo. La vacunación contra el VPH puede prevenir la infección por los tipos del VPH que trata la vacuna si se administra antes de la exposición. Por este motivo, se recomienda la vacunación en mujeres jóvenes adolescentes, antes del debut sexual.

Tipos del VPH que causan cáncer

Los virus del papiloma humano incluyen una gran familia de virus, de los que se conocen más de 100 tipos. Algunos infectan el tracto genital, y de éstos, algunos tienen un alto potencial de causar cáncer (tipos oncogénicos), mientras que otros causan condiciones no cancerosas.

- Los tipos oncogénicos del VPH causan una variedad de cánceres ano-genitales y otros cánceres, como el cáncer oral.
- Los tipos no oncogénicos del VPH causan verrugas genitales, citologías anormales de cuello uterino, papilomatosis respiratoria recurrente o infecciones que pasan inadvertidas y se resuelven por sí solas con el tiempo.¹¹
- Los VPH 16 y 18 son tipos oncogénicos asociados con aproximadamente el 70 por ciento de todos los casos de cáncer de cuello uterino.^{18,19} Como mínimo otros 11 tipos del VPH causan cáncer, aunque con menos frecuencia. Entre estos tipos, el VPH 45 y el 31, respectivamente, son responsables de alrededor del 4 por ciento de los casos de cáncer de cuello uterino.

El cáncer de cuello uterino comienza con la infección de células de la superficie del cuello uterino con un tipo oncogénico del VPH. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de las infecciones por el VPH desaparece espontáneamente, pero un pequeño porcentaje de las mujeres infectadas con tipos oncogénicos del VPH desarrolla infecciones persistentes que pueden llevar a cambios precancerosos o lesiones.^{19,20} Ni las infecciones de corta duración ni las persistentes causan

síntomas, por lo que las mujeres deben realizarse pruebas de detección periódicamente para determinar si se ha producido una infección persistente o si se han desarrollado lesiones.

Algunas lesiones se resuelven espontáneamente, pero otras progresan y se convierten en cáncer invasivo de cuello uterino (Figura 2).²¹ El progreso de la infección a precáncer y a cáncer es lento,^{16,18,22} por lo que la mayoría de las veces el cáncer de cuello uterino se detecta en mujeres de mediana edad. Debido a este periodo prolongado de progresión, existen buenas oportunidades para identificar y tratar las etapas tempranas de la enfermedad —ya sea las infecciones por el VPH o las lesiones precancerosas. Si las lesiones se tratan en forma temprana, las tasas de éxito son muy altas y, por lo general, no se desarrolla cáncer.

Prevención del cáncer de cuello uterino

Las mujeres pueden disminuir su riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino usando métodos primarios y secundarios de prevención. Prevención primaria significa evitar la infección inicial por tipos oncogénicos del VPH. Esto puede lograrse para los dos virus que causan la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino mediante la vacunación contra el VPH antes del inicio de la actividad sexual. Si ya se produjo la infección, la prevención secundaria —la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas— puede prevenir el desarrollo de cáncer de cuello uterino. La abstinencia o monogamia mutua también pueden prevenir la infección por el VPH. Sin embargo, estas no son opciones realistas para muchas mujeres.

Vacunas contra el VPH

En 2006, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos de EE.UU. aprobó la primera vacuna contra la infección por el VPH: Gardasil[®] de Merck & Co., Inc. A partir de ese momento, Gardasil y la vacuna de GlaxoSmithKline, Cervarix[®] (aprobada primero en Australia y la Unión Europea en 2007) han sido autorizadas en más de 100 países en todo el mundo. Ambas vacunas consisten de un núcleo similar al virus que no contiene ADN, junto con compuestos llamados adyuvantes que estimulan el sistema inmunológico. Las vacunas no pueden causar la infección por el VPH.

Tanto Gardasil²³ como Cervarix²⁴ protegen contra los tipos del VPH que causan cáncer más comunes —16 y 18.

Gardasil también protege contra los tipos 6 y 11 del VPH, responsables de alrededor del 90% de las verrugas genitales. Ambas vacunas se administran en una serie de tres inyecciones intramusculares de 0.5 ml en un periodo de seis meses, con programas de administración ligeramente distintos.

Eficacia de las vacunas contra el VPH

Las vacunas contra el VPH previenen las infecciones y las lesiones

Los ensayos clínicos de las dos vacunas contra el VPH usaron lesiones de cuello uterino (por lo general lesiones de alto grado, como neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y superior, CIN2+) como criterio de valoración primario; es decir, compararon la cantidad de casos de lesiones precancerosas en los grupos de personas que recibieron la vacuna y en los grupos de control para determinar la eficacia de la vacuna en la prevención de las lesiones que pueden progresar a cáncer.^{25,26} Esta progresión puede tomar décadas, por lo que no era factible esperar durante tanto tiempo en los ensayos para que se produjeran casos de cáncer, y lo que es más importante, no hubiese sido ético permitir que las pacientes desarrollasen cáncer si se detectaban lesiones.

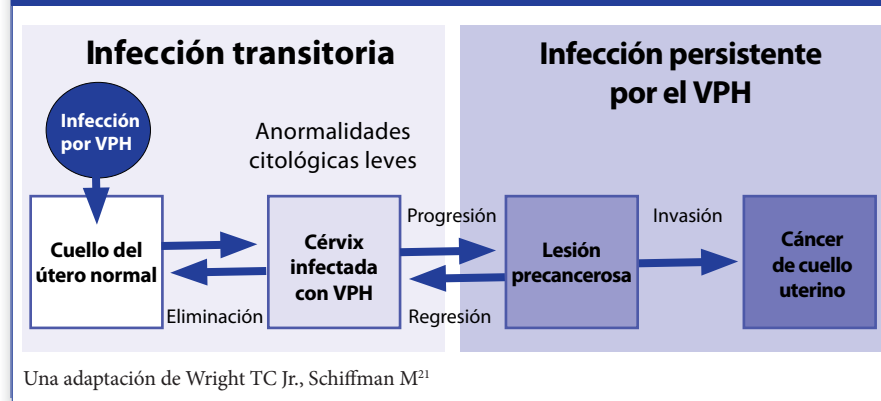
La Organización Mundial de la Salud²⁷ y otros organismos científicos acordaron que el criterio de valoración CIN2+ era una opción lógica y ética para evaluar la eficacia de las vacunas, y que la prevención de CIN2+ sugiere de manera contundente la prevención de un posible cáncer. Se necesitará tiempo para ver el efecto en los casos reales de cáncer de cuello uterino.

La eficacia para prevenir lesiones precancerosas causadas por los tipos 16 ó 18 del VPH de ambas vacunas es muy alta —superior al 92 por ciento en mujeres que no se han infectado previamente con estos tipos virales.^{25,26,28} (Se debe tener en cuenta que esta eficacia se aplica al 70 por ciento de los cánceres causados por estos dos virus, y no a todos cánceres de cuello uterino). Por lo tanto, es importante vacunar a las adolescentes jóvenes antes de que se expongan a los virus mediante la actividad sexual.

Duración de la protección de la vacuna

Los resultados de ensayos clínicos publicados indican que las vacunas contra el VPH son eficaces para prevenir infecciones y lesiones de alto grado durante

Figura 2. Desarrollo del cáncer de cuello uterino



por lo menos cinco años (Gardasil²⁹); hasta más de seis años (Cervarix³⁰); y hay resultados preliminares de un ensayo del componente contra el VPH 16 de Gardasil que indican que es eficaz hasta por 8.5 años.³¹ Esta es la duración informada hasta la fecha en base a los datos de seguimiento de los ensayos más importantes. Es alentador que la protección no haya disminuido con el paso del tiempo. Incluso es posible que se determine que las vacunas son eficaces durante mucho más tiempo, a medida que se acumulen datos.^{29,32} Los resultados definitivos estarán disponibles sólo cuando se haya hecho el seguimiento de las participantes de los ensayos clínicos durante un periodo de tiempo más prolongado. Investigadores en Finlandia están haciendo el seguimiento de 22,000 mujeres jóvenes durante por lo menos 15 años para ayudar a responder esta pregunta.³³

Protección limitada contra tipos adicionales del VPH

Tanto Gardasil como Cervarix parecen ofrecer cierta protección contra tipos del VPH que causan el cáncer que no son de la vacuna, principalmente contra el tipo 31, relacionado con el tipo 16. (El objetivo de las vacunas actuales contra el VPH son los tipos 16 y 18). Cervarix también ha demostrado eficacia contra el tipo 45.^{26,36} Sin embargo, los ensayos clínicos informados hasta la fecha no fueron diseñados para demostrar su eficacia contra tipos no incluidos en las vacunas, y la protección no alcanza los niveles demostrados contra los tipos 16 y 18.³⁴⁻³⁶

Administración conjunta de vacunas

Por lo general, las adolescentes no interactúan con los sistemas de atención de la salud con la misma frecuencia que lo

hacen cuando son más pequeñas. Si las vacunas contra el VPH pudieran administrarse en el mismo momento en que se administran otras inmunizaciones recomendadas para adolescentes o cuando se realizan otras intervenciones médicas, los programas podrían lograr tasas de cobertura más altas. Por lo menos tres estudios han demostrado que es seguro administrar en forma conjunta la vacuna contra el VPH y otras vacunas. En estos estudios, los investigadores administraron la vacuna contra el VPH durante la misma visita que administraron las vacunas contra la hepatitis (dos de los estudios) o una vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y el polio. En cada caso, el régimen se toleró bien y, en los dos estudios donde existían datos de anticuerpos disponibles, las respuestas inmunológicas fueron buenas.^{37, 38, 39}

Seguridad de la vacunación contra el VPH

La seguridad de las drogas, incluso en vacunas, se evalúa de dos formas: a partir de los datos obtenidos en ensayos clínicos y a partir de los informes de vigilancia posterior a la comercialización comunicados por el público después de la aprobación y el uso de los medicamentos. Los datos de ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño son generalmente muy confiables, ya que los informes de eventos adversos serios pueden investigarse y verificarse, y existe un grupo de control incorporado al ensayo para poder realizar comparaciones. No obstante, es posible que haya eventos adversos serios muy poco frecuentes imposibles de detectar antes de que se hayan administrado cientos de miles de dosis de las vacunas. Por este motivo, la vigilancia posterior a la comercialización es importante para controlar la seguridad de todos



los medicamentos, incluso las vacunas contra el VPH.

Hasta el mes de agosto de 2009, se habían distribuido más de 50 millones de dosis de Gardasil en todo el mundo⁴⁰ (más de 23 millones en Estados Unidos hasta diciembre de 2008⁴¹), con una tasa muy baja de efectos secundarios serios y sin muertes confirmadas asociadas con la vacunación.⁴² En Australia, hasta diciembre de 2009, se habían distribuido 6 millones de dosis de Gardasil con pocos efectos secundarios informados y leves en su gran mayoría.⁴³ Desde septiembre de 2008 hasta septiembre de 2009, se administraron 1.4 millones de dosis de Cervarix en el Reino Unido⁴⁴ y aproximadamente 9 millones de dosis en el mundo,⁴⁵ también con una tasa baja de efectos secundarios serios informados y sin indicios de muertes relacionadas con la vacunación.

Datos de seguridad de ensayos clínicos

En los informes de ensayos clínicos para Gardasil²³ y para Cervarix,²⁴ el efecto secundario más común fue molestia en el lugar de la inyección. Con Gardasil, alrededor del 60 por ciento de las receptoras de la vacuna tuvo dolor, inflamación, picazón, moretones o enrojecimiento en el lugar de la inyección. Sin embargo, aproximadamente el 50 por ciento de las participantes en el grupo de control, receptoras del adyuvante de la vacuna (una mezcla de sales de aluminio), también tuvo estos síntomas. Otros efectos secundarios frecuentes fueron dolor de cabeza, fiebre, náuseas, mareos, vómito y desmayos. La mayoría de los efectos secundarios tuvo una duración breve (de varias horas a unos pocos días).

Además de estos efectos secundarios, las vacunas y otros medicamentos pueden causar eventos adversos serios (SAE, por sus siglas en inglés), definidos por los organismos regulatorios como eventos que tienen como resultado la muerte, ponen en riesgo la vida, requieren o prolongan una hospitalización y causan discapacidad significativa o defectos congénitos. Se han vinculado algunos SAE a las vacunas contra el VPH. Por ejemplo, de aproximadamente 30,000 participantes en los ensayos clínicos de Gardasil, el 0.04 por ciento informó SAE que los investigadores del estudio determinaron que estaban relacionados con la vacuna.²³ Entre estos casos, hubo tres dolores de cabeza severos, tres casos de gastroenteritis y un caso de dolor severo en el lugar de la inyección. Si bien 126 participantes que recibieron Gardasil informaron SAE, 129 participantes que recibieron placebo también informaron SAE.

Después de más de cinco años de seguimiento, no se han demostrado muertes causadas por las vacunas contra el VPH en los ensayos clínicos. La cantidad de muertes que se produjeron durante el estudio y el seguimiento fue muy pequeña y fue similar en los grupos de vacuna y de control. Esto indica que las muertes después de la vacunación ocurrieron por casualidad y no fueron causadas por las vacunas.^{44,46,47}

Los efectos secundarios de Cervarix son similares a los informados de Gardasil. En ensayos clínicos, las reacciones en el lugar de la inyección fueron el efecto secundario más frecuente. Otros efectos secundarios frecuentes fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito y dolores musculares. Con respecto a los SAE, durante los

ensayos grandes con grupos de control, no hubo diferencias obvias en las tasas de estos eventos entre las participantes que recibieron la vacuna y los grupos de control. La cantidad de muertes en los ensayos fue prácticamente idéntica entre el grupo de la vacuna y el de control.⁴⁷

Informes de seguridad de la vigilancia posterior a la comercialización

Los informes de efectos secundarios sospechados realizados por los proveedores y el público después de la aprobación de la vacuna pueden presentarse ante el Sistema de informe de eventos adversos relacionados con vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos; ante un sistema similar, el Programa de Tarjeta Amarilla (Yellow Card Scheme), en el Reino Unido; y ante organismos regulatorios en otros países. Los eventos informados no pueden interpretarse como efectos secundarios confirmados de las vacunas. En cambio, estas presentaciones sólo documentan problemas que ocurrieron en algún momento después de la vacunación (incluso semanas o meses después). Además, debido a que estos eventos se informan a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia en forma confiable. Los informes son útiles porque pueden exponer patrones de eventos posteriores a la vacunación que pueden ser desencadenantes de una más supervisión u otro tipo de medida.

En los informes de Gardasil del VAERS, los eventos adversos informados con mayor frecuencia después de la vacunación contra el VPH han sido similares a los observados en ensayos clínicos. Los eventos adversos serios representaron sólo el seis por ciento de todos los informes del VAERS, y no se ha confirmado que hayan sido causados por la vacuna. Los investigadores de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. publicaron una revisión de los datos disponibles desde el momento en que se aprobó Gardasil en 2006 hasta diciembre de 2008 y concluyeron que la vacuna cuadrivalente contra el VPH es segura y eficaz y que sus beneficios continúan superando cualquier riesgo.⁴¹

Los efectos secundarios más frecuentes informados para Cervarix en el Programa de Tarjeta Amarilla del Reino Unido han sido similares a los de los ensayos clínicos. Según la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, la cantidad y la naturaleza

de los efectos secundarios sospechados está dentro de los parámetros esperados. La Comisión sobre Medicamentos para Seres Humanos revisó los datos en septiembre de 2009 y declaró que después de un uso sustancial no se identificaron riesgos serios o nuevos durante el uso de Cervarix en el Reino Unido y que la relación entre los beneficios y los riesgos seguía siendo positiva.⁴⁸

Seguridad en mujeres embarazadas

Los fabricantes de ambas vacunas y los organismos regulatorios recomiendan no vacunar a las mujeres embarazadas debido a que no se han realizado ensayos controlados aleatorizados para evaluar la seguridad en esta población. Si bien se requería el uso de un método anticonceptivo y se realizaba una prueba de embarazo en orina antes de cada inyección en los ensayos clínicos, hubo mujeres que quedaron embarazadas durante el curso del régimen de tres dosis de la vacunación. No se programó la administración de ninguna otra vacuna a las mujeres que quedaron embarazadas durante los ensayos clínicos hasta la finalización del embarazo.

Gardasil

En un análisis combinado de cinco ensayos clínicos de Gardasil, la vacuna cuadrivalente, los datos indicaron que de las más de 20,000 mujeres en los ensayos, hubo aproximadamente 1,800 embarazos en los grupos de la vacuna y una cantidad similar en los grupos de placebo. Los investigadores no informaron diferencias significativas generales entre los grupos relacionadas con las proporciones de embarazos que resultaron en un nacimiento con vida, pérdida del feto o aborto espontáneo.⁴⁹

Se realizaron análisis separados a las pocas mujeres que quedaron embarazadas dentro de los 30 días de haber recibido una inyección. En este análisis, numéricamente hubo más anomalías congénitas en el grupo de la vacuna, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa y la cantidad total fue muy pequeña. Si bien los revisores llegaron a la conclusión de que era poco probable que las anomalías estuvieran relacionadas con la vacunación, recomendaron continuar controlando atentamente los resultados en este grupo.⁵⁰ La tasa de abortos espontáneos en mujeres que quedaron embarazadas dentro de los 30 días de recibir una inyección fue la misma para los grupos de vacuna que para los de placebo.⁴⁹

Además de las publicaciones de resultados de ensayos clínicos, se publicó un informe sobre resultados de embarazos de un registro que recolectó datos sobre las vacunaciones con Gardasil en el público en general durante dos años.⁵¹ Las tasas de abortos espontáneos y defectos de nacimiento importantes no fueron superiores que las tasas correspondientes a la población general no vacunada.

Cervarix

Los ensayos clínicos para Cervarix fueron similares a los de Gardasil en cuanto a las precauciones para evitar la vacunación de mujeres embarazadas. Sin embargo, los resultados combinados de trece ensayos clínicos indicaron que de un total de aproximadamente 38,000 mujeres, alrededor de 3,600 en el grupo de vacuna

y una cantidad similar en el grupo de placebo quedaron embarazadas.

En un análisis general de todos los embarazos, no se observaron desequilibrios en las tasas de ninguno de los resultados de embarazo específicos (por ej.: nacimiento normal, mortinatos, abortos espontáneos, anomalías congénitas, etc.) entre los grupos de vacuna contra el VPH y los grupos de control.⁴⁷

Los investigadores también realizaron una serie de análisis de los resultados de los embarazos para la pequeña proporción de mujeres que quedó embarazada cerca del momento de la vacunación. En uno de estos análisis, la tasa de abortos espontáneos fue numéricamente más alta en el grupo de vacuna que en el de control. Si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa, los investigadores

Posición de la Organización Mundial de la Salud sobre la vacunación contra el VPH

La Organización Mundial de la Salud (OMS) provee asesoramiento político, recomendaciones estratégicas y varias formas de orientación para el uso de vacunas en el contexto mundial. Los documentos de la postura de la OMS son una forma de orientación: ofrecen información de referencia sobre vacunas y las enfermedades a las que están dirigidas. Los documentos también detallan la política de la OMS sobre temas como cuestiones de administración de la vacuna, poblaciones meta adecuadas para la vacunación y las condiciones en las cuales se recomienda la implementación de las vacunas.

Según el documento de la postura de la OMS sobre las vacunas contra el VPH:

“La OMS reconoce la importancia del cáncer de cuello uterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH como problemas de salud pública a nivel mundial y recomienda la inclusión de la vacunación rutinaria contra el VPH en los programas nacionales de inmunización, siempre y cuando: la prevención del cáncer de cuello uterino u otras enfermedades relacionadas con el VPH, o ambas, sean una prioridad de salud pública; la introducción de la vacuna sea factible programáticamente; pueda asegurarse el financiamiento continuo; y se considere la rentabilidad de las estrategias de vacunación en el país o la región. Las vacunas contra el VPH son más eficaces en mujeres que no han sido infectadas previamente por los tipos del VPH relacionados con la vacuna. Por lo tanto, la población meta principal debería seleccionarse en base a los datos de edad de iniciación sexual y la viabilidad de poder contactar a las jóvenes adolescentes a través de las escuelas, las instalaciones de atención de la salud o los entornos comunitarios. La principal población meta probablemente esté formada por niñas en el rango etario de 9 ó 10 años hasta los 13 años...”²⁷

Además de proveer asesoramiento sobre políticas y orientación para la implementación de la vacunación contra el VPH, la OMS ofrece un servicio a los organismos de la ONU que compran vacunas, llamado precalificación,⁵² para determinar la aceptabilidad en principio de vacunas de distintas fuentes. El proceso incluye una revisión de los métodos de producción general y los procedimientos de control de calidad en las instalaciones del fabricante así como visitas a los centros y realización de pruebas a distintos lotes de vacunas. Después del proceso de precalificación desarrollado por la OMS, los organismos de la ONU tienen un papel fundamental en la negociación de los precios a granel con los fabricantes y en el logro de descuentos importantes en comparación con los precios del mercado privado.

Tanto Cervarix como Gardasil fueron precalificadas por la OMS y por lo tanto son elegibles para ser adquiridas por organismos de la ONU para la implementación de programas nacionales de inmunización en países en vías de desarrollo.

están siendo cautelosos y, por lo tanto, no pueden descartar por completo la posibilidad de un efecto secundario muy pequeño de la vacuna en los primeros 90 días de embarazo. A medida que se recolecten más datos de los ensayos clínicos, esta pregunta irá aclarándose. Además, GlaxoSmithKline también ha establecido un registro para realizar el seguimiento de los embarazos en mujeres fuera de los ensayos clínicos que recibieron Cervarix sin saber que estaban embarazadas.

Estrategias de vacunación

Edades recomendadas para la vacunación

Muchos países han adoptado políticas que apoyan la vacunación de adolescentes mujeres antes del debut sexual (aproximadamente entre los 9 y 13 años, aunque las políticas varían según el país), según la recomendación de la OMS, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido. Francia aprobó la vacunación de mujeres de 15 a 23 años; Alemania, de 12 a 17; México, de 9 a 26; y Australia, de 9 a 45. Si bien la vacunación a una edad más temprana no presenta riesgos teóricos, todavía no se han publicado estudios para respaldar la vacunación de niñas muy pequeñas o infantes.

Si bien los organismos regulatorios en muchos países han aprobado el uso de las vacunas en mujeres hasta los 25 años y más, hasta ahora no se recomienda que los programas de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo, destinen recursos a la vacunación de mujeres de más edad que ya están activas sexualmente, ya que ambas vacunas muestran una eficacia mucho menor después de la infección por VPH. En cambio, se considera que las pruebas de detección en el cuello uterino son el mejor enfoque para este grupo.^{27,53}

Detección cuando hay programas de vacunación implementados

Si bien se espera que las vacunas contra el VPH reduzcan significativamente el riesgo y la incidencia del cáncer de cuello uterino, no reemplazarán a las pruebas de detección. En cambio, el uso de las vacunas en forma conjunta con las pruebas de detección maximizarán la eficacia general.⁵⁴⁻⁵⁶ La detección es necesaria para las millones de mujeres de 30 años o más en las que probablemente

ya se produjo una infección por el VPH si han estado sexualmente activas en algún momento de sus vidas. Debido a que las vacunas no son terapéuticas, no pueden beneficiar a las mujeres ya infectadas (aunque las mujeres infectadas, por ejemplo, por el tipo 16 [pero no por el 18] recibirían protección parcial). Además, debido a que las vacunas actuales son para los dos tipos del VPH que se sabe causan el 70 por ciento de los casos de cáncer de cuello uterino, se debe continuar con las pruebas de detección de lesiones y cáncer causados por otros tipos.

La OMS,²⁷ la OPS⁵⁷ y otros organismos están de acuerdo en que los países con programas de detección ya implementados deberían continuar apoyando la detección y mejorando la calidad y la cobertura de las pruebas de detección, incluso si se implementan programas de vacunación.

La estrategia más eficiente y eficaz para encontrar y tratar lesiones precancerosas en entornos de bajos recursos es con las pruebas de VIA o de ADN del VPH, y tratando de inmediato con crioterapia, sin ninguna confirmación diagnóstica adicional.

Programas de vacunación en países de altos recursos

Varios países industrializados han implementado programas de vacunación contra el VPH financiados por el gobierno, y en otros países las vacunas están aprobadas y disponibles en el sector privado. El Reino Unido comenzó un programa nacional en septiembre de 2008 para las niñas escolarizadas de 12 a 13 años. Para septiembre de 2009, el 87 por ciento de las niñas elegibles había recibido la primera dosis del régimen y el 70 por ciento había recibido las tres dosis.⁵⁸

En Estados Unidos, si bien la vacunación no está cubierta por un programa nacional, se recomienda para todas las niñas de 11 a 12 años, y puede iniciarse a partir de los 9 años. Una encuesta de 2009 informó sobre la cobertura en niñas de 13 a 17 años en el momento de la encuesta. La cobertura para aquellas que habían recibido por lo menos una dosis de la

vacuna contra el VPH era de aproximadamente el 37 por ciento, y la cobertura para las tres dosis recomendadas era de alrededor del 18 por ciento.⁵⁹

Australia inició un programa nacional de vacunación escolar en abril de 2008 para niñas de 11 a 12 años, con vacunación compensatoria para mujeres de hasta 26 años durante los dos años subsiguientes. La cobertura de vacunación contra el VPH entre las adolescentes mujeres en edad escolar se ha estimado en alrededor del 80 por ciento.⁶⁰

Si bien varios otros países también han incluido la vacuna contra el VPH en los programas nacionales de salud, las experiencias son muy recientes y todavía no se ha difundido ampliamente la información.

Programas de vacunación en entornos de bajos recursos

En 2006, PATH inició un programa para explorar las estrategias más eficaces para vacunar a las niñas adolescentes jóvenes en países de medianos y bajos recursos y para evaluar la aceptación, la plausibilidad y los costos asociados con la implementación de dichas estrategias.⁶¹ Los proyectos iniciados en regiones de cuatro países (India, Perú, Uganda y Vietnam) tenían como fin simular, a pequeña escala, los programas nacionales de inmunización contra el VPH y ofrecer una base para tomar decisiones en cuanto a las políticas en el futuro. Para fines de 2009, se había completado la inmunización en grupos de niñas en varios distritos en Perú, Vietnam y Uganda, y estaba muy avanzada en la India. Los cuatro proyectos de prueba han demostrado que la vacunación contra el VPH es aceptable y viable en estas áreas y que se puede lograr un alto nivel de cobertura.

Antes de comenzar a distribuir vacunas contra el VPH a través de estos proyectos, los equipos desarrollaron una investigación exhaustiva para identificar las mejores formas de comunicar información sobre esta y entregarla en cada país.⁶¹ En los cuatro países, los resultados indicaron que no se conocía muy bien la relación entre el cáncer de cuello uterino y el VPH, por lo que se recomendó la implementación de educación comunitaria abarcadora mediante el acercamiento a maestros, padres, niñas, trabajadores de la salud y medios de comunicación. Además, debido a que la vacunación contra el VPH a veces ha sido controvertida en la prensa no especializada y en algunos grupos de interés, era importante abordar las preocupaciones de la comunidad por adelantado.

En los cuatro países, los programas de vacunación lograron tasas de cobertura muy altas, es decir, un alto porcentaje de las niñas elegibles en los distritos que participaron del plan recibieron las tres dosis de la vacuna. Si bien los programas de vacunación implementados en las escuelas fueron muy exitosos y algunas regiones utilizaron este tipo de programa exclusivamente, también se desarrollaron programas en otras ubicaciones comunitarias y funcionaron eficientemente. En estos proyectos, todas las vacunas se administraron en forma gratuita. Es posible que la cobertura hubiese sido menor si las familias hubiesen tenido que pagar por la vacuna contra el VPH.

Algunos otros países de bajos recursos han iniciado o planean iniciar la vacunación contra el VPH, pero todavía no han publicado sus experiencias o datos.

Futuras vacunas

Un objetivo clave para el futuro es desarrollar vacunas preventivas que sean más adecuadas para áreas de recursos limitados. Las características deseables para su uso en estas áreas son un costo menor, eficacia con menos dosis, eficacia cuando se administran en forma oral o nasal y estabilidad dentro de un rango de temperaturas amplio. También se necesitan vacunas que prevengan las infecciones con múltiples tipos de VPH oncogénicos. Los investigadores están trabajando en vacunas profilácticas de segunda generación que podrían abordar algunas de estas necesidades.^{62,63}

En la actualidad, no existen terapias disponibles para eliminar las infecciones persistentes por el VPH, pero los investigadores están trabajando en este tipo de vacunas. Otras vacunas terapéuticas podrían potencialmente eliminar lesiones y tumores preexistentes al generar inmunidad contra las células infectadas con el VPH que expresen proteínas o ADN viral. Aunque el desarrollo de estas vacunas ha sido un gran desafío, algunas de las vacunas han demostrado que inducen respuestas inmunológicas antineoplásicas específicas para el VPH en modelos animales, y se han aplicado varias estrategias prometedoras en ensayos clínicos.^{64,65}

Detección y tratamiento

Detección

Incluso después de la implementación de programas de vacunación contra el VPH, la detección seguirá siendo necesaria durante un tiempo considerable debido a que las vacunas actuales ofrecen

protección sólo contra las infecciones que causan alrededor del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino. Hasta que existan nuevas vacunas que puedan prevenir las infecciones causadas por otros tipos oncogénicos, además de los tipos 16 y 18, y hasta que las vacunas sean 100 por ciento eficaces y puedan ofrecer inmunidad de por vida, los programas de prevención deberán incluir pruebas de detección. También se necesitará tiempo para que los programas de vacunación logren altas tasas de cobertura. Además, debido a que los ensayos clínicos de las vacunas actuales han mostrado pocos beneficios para las mujeres que ya han estado expuestas a los VPH 16 y 18, las pruebas de detección serán necesarias para esta gran población.

La realización de pruebas de detección en mujeres sexualmente activas, actualmente o en el pasado, puede determinar si están en riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Esta determinación se puede realizar de distintas maneras:^{54,66}

- Prueba de Papanicolaou —examinando las células que se retiraron suavemente del cuello uterino.
- Inspección visual —examinando la superficie del cuello uterino después de aplicar una solución de tinción.
- Pruebas de ADN del VPH —detectando el material genético de los virus oncogénicos en muestras recolectadas de la vagina o el cuello uterino.

Detección citológica en entornos de bajos recursos

Si bien las pruebas de Papanicolaou han reducido significativamente la incidencia y las muertes por cáncer de cuello uterino en los países industrializados, la situación no es igual en los países de bajos recursos. La detección mediante la prueba de Papanicolaou, ya sea convencional o de base líquida, ha resultado difícil de implementar y sostener en estos países debido a la falta de suministros, personal capacitado, equipo, control de calidad, infraestructura de atención de la salud y procedimientos eficaces de seguimiento.^{66,67} Por lo tanto, crear, conseguir personal y mantener los laboratorios de citología en todo el país en regiones de bajos recursos no es una posibilidad viable.

Incluso donde es viable y su uso está difundido, la citología tiene baja sensibilidad, lo que significa que la prueba no detecta un buen número de los casos de precáncer y cáncer. En América del Norte y Europa,⁶⁸ así como en centros urbanos

en América Latina,⁶⁹ la sensibilidad se estima en aproximadamente el 53 por ciento, mientras que un estudio en la zona rural de Perú⁷⁰ determinó que la sensibilidad era del 26 por ciento. En entornos de altos recursos, la baja sensibilidad se compensa la repetición de las pruebas de detección una vez por año o cada algunos años. Pero en las áreas de bajos recursos, la amplia mayoría de las mujeres nunca se ha realizado una prueba de detección y con suerte podrá realizarse una o dos pruebas de detección en su vida. Incluso en esa situación, con frecuencia no podrán regresar para las citas de tratamiento si se detectaran anomalías.^{22,54}

Inspección visual con ácido acético

La inspección visual con ácido acético (VIA, por sus siglas en inglés) tiene una sensibilidad comparable con la citología, o incluso superior. Se ha determinado que la sensibilidad va del 41 al 79 por ciento en estudios de campo a gran escala realizados en diversos países^{70,71,79-81} entre los que se incluyen Sudáfrica, China, India y Perú. En la detección mediante la VIA, se utiliza un hisopo para colocar en el cuello uterino de ácido acético (vinagre) al 3 a 5% durante un examen con espéculo, se espera un minuto y luego se observa el cuello uterino. Si aparecen áreas blancas características bien definidas, la prueba se considera positiva para cambios celulares precancerosos o cáncer invasivo temprano.

La inspección visual del cuello uterino requiere un equipo simple y una capacitación relativamente breve y puede ser realizada por personal de atención de la salud de nivel medio. Debido a que la inspección visual es subjetiva, las sesiones de capacitación de actualización son útiles y se necesita la supervisión para el control de calidad. Los resultados están disponibles de inmediato, y si se indica, el tratamiento puede realizarse en la misma visita (véase la sección “Programas detectar y tratar”), y así se logra reducir la cantidad de pacientes que no realizan el seguimiento.

Pruebas de ADN del VPH

Las pruebas moleculares pueden detectar el ADN de los tipos de VPH oncogénicos en frotis vaginales o del cuello uterino obtenidos con un pequeño cepillo o hisopo. Proveedores capacitados deben recolectar las muestras del cuello uterino, pero las mujeres pueden recolectar ellas mismas las muestras vaginales. Si bien las muestras obtenidas por las mismas



David and Lucile Packard Foundation

pacientes en ocasiones demostraron ser menos sensibles que las muestras obtenidas por los proveedores, el hecho de que no se requiera un examen con espéculo puede aumentar la aceptabilidad y mejorar el acceso para algunas poblaciones.⁶⁶ Una revisión de estudios concluyó que las pruebas de ADN del VPH son particularmente valiosas para la detección de lesiones precancerosas de alto grado en mujeres de más de 30 años de edad.^{72,73} Las infecciones por el VPH en mujeres de menos de 30 años de edad son por lo general transitorias, por lo que realizar las pruebas a mujeres jóvenes (con pruebas de ADN del VPH u otros métodos de detección) podría resultar en referidos innecesarios o tratamientos de lesiones que desaparecerían espontáneamente.

Las pruebas de ADN del VPH aprobadas en la actualidad son más sensibles que los métodos de inspección visual o la citología, pero hasta ahora no son económicamente viables para las áreas de bajos recursos. La sensibilidad varía de 66 a 95 por ciento, y la mayoría de los estudios informó valores superiores al 85 por ciento en mujeres de 30 años o más.^{70,71,74,75} Las muestras deben evaluarse en laboratorios con equipo especial y personal capacitado siguiendo un proceso que lleva varias horas. El costo y los requisitos de laboratorio representan barreras para su acceso en países en vías de desarrollo, similares a las que ofrece la prueba de Papanicolaou.^{71,76}

Se ha desarrollado una nueva prueba, *careVPH* (Qiagen, Inc.), que se ha

probado en el campo para su uso en entornos de bajos recursos.^{74,76} La prueba *careVPH* puede detectar el ADN de 14 tipos oncogénicos del VPH, y los resultados están disponibles en aproximadamente 2.5 horas sin la necesidad de contar con instalaciones de laboratorio complejas. Sin embargo, un asunto relacionado tanto con la prueba *careVPH* como con otras pruebas de costo elevado, es que están diseñadas para analizar muchas muestras al mismo tiempo y esto podría afectar la forma en que los programas pudieran usarlas. Se estima que la prueba *careVPH* estará disponible comercialmente entre 2011 y 2012. Si se demuestra que es simple, rápida, precisa y viable financieramente, podría convertirse en una herramienta de detección adecuada para entornos de bajos recursos.^{74,76}

Tratamiento

Las mujeres con lesiones precancerosas de cuello uterino (CIN2+) que reciben tratamiento tienen excelentes posibilidades de evitar la progresión a cáncer de cuello uterino. Existen varios métodos de tratamiento, y uno de ellos, la crioterapia, es muy adecuado para entornos de bajos recursos. Con la crioterapia, el área afectada del cuello uterino se congela con una sonda fría para destruir las células precancerosas. El equipo y el procedimiento son relativamente simples, y si el uso de la crioterapia se restringe a los casos donde las lesiones son pequeñas (aproximadamente 20 milímetros) y totalmente visibles (no se extienden hacia dentro del canal cervical), la eficacia del

tratamiento es del 85 al 95 por ciento.⁷⁵ Existen algunos casos en los que la crioterapia no se recomienda. Por ejemplo, cuando el área afectada es demasiado grande, si la sonda fría no alcanza el lugar de la lesión o si existe sospecha de cáncer invasivo. Los problemas técnicos con parte del equipo para la crioterapia han indicado a los estudios la necesidad de mejorar los dispositivos para crioterapia para que sean más resistentes en entornos de bajos recursos.^{77,78}

Programas “detectar y tratar”

Actualmente está surgiendo una estrategia prometedora para países en desarrollo: “detectar y tratar” o “enfoque de una sola visita”. Según este método, las mujeres que tienen un resultado positivo en la VIA o la prueba de ADN del VPH no son sometidas a otras pruebas diagnósticas. En cambio, reciben tratamiento de inmediato o poco después de la detección.⁷⁵ Si se ofrece tratamiento en la misma visita, en lugar de referir a la paciente a otro centro, el enfoque se conoce como enfoque de una sola visita. Según una revisión reciente, la estrategia más eficiente y eficaz para encontrar y tratar lesiones precancerosas en entornos de bajos recursos es con las pruebas de VIA o de ADN del VPH, y tratando de inmediato con crioterapia, sin ninguna confirmación diagnóstica adicional.⁶⁶

Si bien se ha demostrado que la VIA seguida de crioterapia, en los casos en los que se recomendaba, es eficaz en algunos entornos,⁷⁹ dos estudios de gran tamaño, en Sudáfrica⁸⁰ y en India,⁸¹ mostraron una reducción mayor en la incidencia de lesiones de cuello uterino después de las pruebas de ADN del VPH y crioterapia que después de la inspección visual y crioterapia. Sin embargo, las pruebas de ADN del VPH igualmente requieren triaje para determinar la mejor opción de tratamiento (crioterapia u otro tratamiento más avanzado) y la VIA puede cumplir con esa función. Por lo tanto, una prueba de ADN del VPH seguida por la VIA para mujeres que tienen un resultado positivo podría ser un enfoque razonable.

Lamentablemente, debido a que la detección es limitada en áreas de bajos recursos y debido a que la infección por el VPH y el precáncer no tienen síntomas, es posible que las mujeres sólo busquen ayuda médica cuando ya tengan síntomas como sangrado, pérdida de peso o dolores, indicadores de que la malignidad está avanzada, cuando el tratamiento es menos eficaz. Si se detecta

en forma temprana, el cáncer invasivo de cuello uterino puede tratarse con éxito. Se estima una supervivencia de cinco años para mujeres con cáncer en la etapa más temprana en el 95 al 98 por ciento de los casos, pero en etapas avanzadas, la supervivencia de cinco años cae entre el 5 y el 10 por ciento.⁷⁵

Nuevos paradigmas para la detección en la era de la vacunación contra el VPH

Después de que la vacunación contra el VPH obtenga un mayor impulso y se difunda el uso de pruebas más sensibles que el Papanicolaou o la VIA, es probable que se modifiquen las estrategias de detección comunes en la actualidad, como la prueba de Papanicolaou repetida cada dos a cinco años, como es el caso en algunos países de recursos altos. Un escenario propuesto es vacunar antes del debut sexual, luego realizar la detección sólo unas pocas veces cuando la mujer tiene entre 30 y 50 años usando pruebas de ADN del VPH (u otras pruebas moleculares futuras que puedan dar una mejor indicación sobre qué mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar una lesión precancerosa).⁸² Esta estrategia sería factible en entornos de bajos recursos⁸³ y ahorraría costos considerables en países más ricos. En países sin programas de detección, los encargados de formular las políticas deberán considerar iniciar las pruebas de detección en mujeres de 30 años y más por lo menos una o dos veces en sus vidas, en forma conjunta con la vacunación de niñas y mujeres jóvenes que todavía no estén activas sexualmente.^{22,55,84}

Rentabilidad y financiación

Los modelos matemáticos muestran que la vacunación de niñas contra el VPH puede ser rentable conforme a varias suposiciones sobre el precio de la vacuna, los costos asociados del programa, la incidencia de cáncer de cuello uterino en la población, la cobertura que puede lograrse, la eficacia de la vacuna y la duración de la inmunidad.^{85,86} Un modelo determinó que vacunar al 70 por ciento de las niñas de 12 años contra los VPH 16 y 18 cada año durante diez años podría prevenir más de 3 millones de muertes en las mujeres vacunadas en 72 de los países más pobres del mundo.⁸⁶ Los escenarios menos optimistas que utilizan suposiciones específicas para un país (por ej.: nivel de ingreso, experiencia con inmunizaciones, nivel de educación de las niñas)

tuvieron resultados más conservadores; por ejemplo, 2 millones de vidas salvadas mediante la vacunación de niñas en un periodo de 10 años. Suponiendo que el costo por niña vacunada a través de un programa del sector público es inferior a 10 dólares estadounidenses en algunos países, o menos de 25 dólares estadounidenses en otros, la vacunación de adolescentes contra los VPH 16 y 18 sería rentable incluso en países relativamente pobres. Es obvio que cuanto más costosa sea la vacuna, menos rentables resultan los programas de vacunación. Hasta que los precios disminuyan o ingresen vacunas más económicas al mercado, los

Los programas de vacunación contra el VPH pueden incluir otras intervenciones de salud en las sesiones de vacunación. Estas intervenciones pueden incluir el asesoramiento sobre la violencia sexual, la planificación familiar y la prevención del VIH y otras ETS.

programas de vacunación en muchos países serán posibles sólo con subsidios muy sustanciosos. La Alianza GAVI⁸⁷ ha hecho su prioridad proveer la vacuna contra el VPH a un costo reducido para los países más pobres.

También se ha investigado la rentabilidad de la detección. En estudios en India, Kenia, Perú, Sudáfrica y Tailandia se descubrió que realizar las pruebas de detección a las mujeres una vez en su vida, a los 35 años, usando la VIA o pruebas de ADN del VPH y requerir sólo una o dos visitas clínicas, reducía el riesgo de cáncer durante su vida en aproximadamente 25 a 36 por ciento, y era rentable. El riesgo relativo de cáncer disminuyó en un 40 por ciento más con dos pruebas de detección a los 35 y a los 40 años respectivamente.⁸⁸

Los programas de prevención de cáncer de cuello uterino incluirán costos adicionales a los precios de las vacunas y de las pruebas de detección. Los costos del programa para vacunación incluyen los suministros para inyección como jeringas, agujas y materiales de limpieza de residuos; los costos de personal estimados

en relación al tiempo dedicado por el personal en administrar las vacunas; y la participación en costos de infraestructura como sistemas de cadena de frío y vehículos para la entrega. Para la detección y el tratamiento de lesiones precancerosas, los proveedores deben capacitarse y transportarse a las clínicas; se deben comprar suministros y equipo para crioterapia; y se debe negociar el tiempo en la clínica.

Debido a que la mayoría de los países en vías de desarrollo no vacuna en forma rutinaria a los niños más grandes y adolescentes, los programas de vacunación contra el VPH deberán integrarse a programas de inmunización ya existentes y a otras actividades de acercamiento como Child Health Days⁵⁶ o será necesario crear nuevos sistemas. Estos sistemas podrían ofrecer muchas oportunidades positivas para otras intervenciones de salud como desparasitación; tratamiento preventivo intermitente contra la malaria; suministro de redes para las camas; suplementos nutricionales; educación sobre la salud en general y habilidades para la vida; y educación sobre higiene de manos, uso de tabaco y drogas. Las jóvenes adolescentes también pueden beneficiarse de la información y los consejos sobre violencia sexual, planificación familiar y prevención del VIH y de las ETS.^{89,90} Usar un sistema para ofrecer intervenciones múltiples debería reducir los costos de todas las intervenciones.

Considerando que la financiación para la atención de la salud es limitada en tantos lugares, el financiamiento para la vacunación contra el VPH y para programas de detección y tratamiento de lesiones precancerosas requerirá de sólidos esfuerzos sostenidos y estrategias innovadoras en los próximos años.^{54,88,91}

Comunicación y promoción

Acercamiento a las comunidades

Es esencial que los trabajadores de la salud, educadores, políticos, padres y pacientes tengan la información exacta para mejorar la comprensión tanto sobre la infección por el VPH como sobre el cáncer de cuello uterino. Muchos desconocen las causas y la carga del cáncer de cuello uterino y necesitan ayuda para comprender el valor de las vacunas contra el VPH y las pruebas de detección de lesiones de cuello uterino. Si no se cuenta con esta comprensión, es poco probable que los individuos, las

comunidades y los gobiernos apoyen las intervenciones.^{5,7,61,92,93}

El acercamiento a los encargados en la toma de decisiones y a las comunidades para apoyar las pruebas de detección de lesiones del cuello uterino, la vacunación contra el VPH, o ambas, puede tomar diversas formas. Como sucede con todos los temas de educación de salud, es fundamental comprender a las audiencias y generar mensajes adecuados en base a los antecedentes culturales y los niveles de educación. Es importante crear puntos de acción fáciles de comprender (“ programe una cita para que le hagan pruebas de detección para protegerse contra esta enfermedad” o “asegúrese de que su hija reciba las tres dosis de la vacuna”) y al mismo tiempo explicar los detalles de las intervenciones (por ejemplo, cómo funcionan) según el interés y el nivel educativo de la audiencia. Algunos programas de vacunación en países de bajos recursos determinaron que para el público en general, usar la frase “vacuna contra el cáncer de cuello uterino” funcionaba mejor, mientras que los profesionales de la salud comprendían la expresión “vacuna contra el VPH”.

Educación para los trabajadores de atención de la salud

Debido a que los proveedores de atención de la salud con frecuencia son la fuente primaria de información tanto para los padres como para las adolescentes, educar a los proveedores ayuda a que las familias comprendan los beneficios de cualquier vacuna u otro servicio de salud.^{92,93} Los trabajadores de atención de la salud en muchos países en vías de desarrollo quizá no comprendan con claridad la infección por el VPH y su relación con el desarrollo y la prevención del cáncer de cuello uterino. Esta situación es exacerbada por la “naturaleza silenciosa” de la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino, es decir, la ausencia de síntomas hasta un estadio avanzado de la enfermedad. Los trabajadores de la salud deben recibir educación sobre cómo ayudar a las pacientes a comprender las enormes ventajas que ofrecen tanto la detección como la vacunación.⁹³⁻⁹⁵

Tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo, no está claro qué tipo de proveedores administrarán las vacunas —trabajadores comunitarios de la salud, médicos generalistas o enfermeros, pediatras, enfermeros parteros u obstetras y ginecólogos. Los

obstetras y ginecólogos generalmente no administran vacunas. Por otro lado, es probable que la comunidad formada por los encargados de las inmunizaciones tenga un conocimiento limitado sobre el cáncer de cuello uterino y el VPH. Por lo tanto, será necesario brindar capacitación adicional para ambos grupos a fin de implementar programas de vacunación contra el VPH.^{66,96,97}

Consecuencias para la política y los programas

Tres eventos relativamente recientes han sido fundamentales para impulsar la lucha contra el cáncer de cuello uterino: el descubrimiento de que este cáncer es causado por un agente infeccioso, el desarrollo de vacunas contra la infección por el VPH y la investigación que demuestra la eficacia de las alternativas a la detección mediante las pruebas de Papanicolaou. Ahora el desafío es lograr el impulso en las regiones de bajos recursos, donde más se concentra la carga de la enfermedad. Los puntos esenciales para los programas de prevención abarcadores son:

- La vacunación contra el VPH no puede alcanzar a las personas en países en vías de desarrollo al menos que se vuelvan accesibles económicamente, la infraestructura de salud pueda mantener los programas de vacunación y los gobiernos implementen programas nacionales de vacunación contra el VPH.
- Las estrategias de prevención deben incluir la detección de lesiones de cuello uterino o de infección por el VPH en mujeres adultas jóvenes, porque las vacunas no protegen contra todos los tipos que causan cáncer y porque muchas mujeres no son candidatas para recibir la vacuna.
- Integrar los programas de prevención de cáncer de cuello uterino con otras intervenciones de salud tendrá como resultado una mejor atención para las niñas y mujeres y puede mejorar la rentabilidad.
- Prevenir el cáncer de cuello uterino es una parte integral de una agenda más amplia para satisfacer las necesidades de salud de las mujeres, y es esencial para sus derechos e igualdad en cuanto a la salud. Con la vacunación para niñas, las pruebas de detección para mujeres y la voluntad y los recursos políticos para crear sistemas de salud sólidos, las comunidades pueden desacelerar y finalmente detener el avance de esta enfermedad.

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002 Database: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC Press, 2004. Available at: www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm. Accessed May 16, 2008.
2. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus infection and cervical cancer. 2010. Available at: www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv. Accessed February 21, 2010.
3. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95(1):S205–S210.
4. Pan American Health Organization (PAHO). Cervical cancer in the Americas: Regional strategy and plan of action for prevention and control. 2010. Available at: new.paho.org/hq/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=365&Itemid=139.
5. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26(10):K29–K41.
6. Cox J. Introduction: Reducing the burden of cervical cancer and HPV-related diseases through vaccination. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006;18(1):S3–S4.
7. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Chapter 25: Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine*. 2006;24(3):S210–S218.
8. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO Journal*. 1984;3(5):1151–1157.
9. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):S1–S10.
10. National Cancer Institute. Cervical Cancer Prevention. 2009. Available at: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/cervical/HealthProfessional/page2.
11. Spitzer M. Human Papillomavirus: Epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *OBG Management*. 2006;(Suppl 18):S5–S10.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection: CDC Fact Sheet. November 24, 2009. Available at: www.cdc.gov/STD/HPV/STDFact-HPV.htm.
13. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American Journal of Medicine*. 1997;102(5, Suppl 1):3–8.
14. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: From the papanicolaou smear to the vaccine era. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10):224–230.
15. Brown D, Shew M, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(2):182–192.
16. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):S3/42–S3/51.
17. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2001;357(9271):1831–1836.
18. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24(3):S26–S34.
19. 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;121(3):621–632.

20. Snijders PJF, Steenbergen R, Heideman D, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. *Journal of Pathology*. 2006;208(2):152–164.
21. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):489–490.
22. Population Reference Bureau and Alliance for Cervical Cancer Prevention. Preventing Cervical Cancer Worldwide. Washington, DC; Seattle, WA: PRB; 2004. www.prb.org/pdf05/PreventCervCancer_Eng.pdf.
23. Merck & Co., Inc. Gardasil Package Insert. 2009. Available at: www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf.
24. GlaxoSmithKline. Cervarix Summary of Product Characteristics. August 14, 2009. Available at: emc.medicines.org.uk/medicine/20204/SPC/Cervarix/.
25. Ault KA, FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007;369(9576):1861–1868.
26. Paavonen J, Naud P, Salmemon J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*. 2009;374(9686):301–314.
27. WHO. WHO Position Paper on HPV Vaccines. 2009. Available at: www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf.
28. Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine*. 2008;26:K53–K61.
29. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*. 2006;95(11):1459–1466.
30. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *The Lancet*. 2009; 374(9706):1948–9.
31. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009;27(41):5612–5619.
32. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: A review of the evidence. *Vaccine*. 2009;27(1):A46–A53.
33. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, et al. Enrollment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: Guarding against guessing. *International Journal of STD & AIDS*. 2006;17(8):517–521.
34. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):926–935.
35. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):936–944.
36. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: Limited cross-protection against additional HPV types. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):919–922.
37. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008;26(5):686–696.
38. Gilca V, Dionne M, Sauvageau C. Gardasil and Twinrix co-administration: Preliminary safety data. Poster presentation at: 25th International Papillomavirus Conference, May 8–14, 2009; Malmö, Sweden.
39. Garcia-Sicilia J, Schwarz T, Carmona A, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *Journal of Adolescent Health*. 2010;46(2):142–151.
40. Merck & Co., Inc. New Study Reinforces Safety Profile of GARDASIL®, the Cervical Cancer Vaccine. February 10, 2010. Available at: www.merck.com/newsroom/news-release-archive/product/2009_0818.html.
41. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *Journal of the American Medical Association*. 2009;302(7):750–757.
42. US Food and Drug Administration. Gardasil Vaccine Safety Information from FDA and CDC on the Safety of Gardasil Vaccine. 2010. Available at: www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm.
43. Therapeutic Goods Administration Australia (TGA). Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) Advice from TGA. 2009. Available at: www.tga.gov.au/alerts/medicines/gardasil.htm.
44. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Cervarix human papillomavirus (HPV) immunisation programme. 2009. Available at: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/CON023340.
45. Salisbury D. *Cervarix HPV Vaccine*. United Kingdom Department of Health; 2010.
46. Merck & Co., Inc. FDA Gardasil Briefing Document. 2010. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B1.pdf.
47. US Food and Drug Administration, Miller N. Cervarix Briefing Document. September 9, 2009. Available at: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM181425.pdf.
48. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Suspected Adverse Reaction Analysis, Cervarix. September 10, 2009. Available at: www.mhra.gov.uk/safetyinformation/generalandsafetyinformationandadvice/product-specificinformationandadvice/humanpapillomavirushpvaccine/con023340#5.
49. Garland SM, Ault KA, Gall SA. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(6):1179–1188.
50. Smith-McCune K, Sawaya GE. Update on quadrivalent human papillomavirus vaccination and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(6):1168–1169.
51. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(6):1170–1178.
52. WHO. *Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies*. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
53. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *The Case for Investing in Cervical Cancer Prevention*. Seattle: PATH; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 3.
54. 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 Gynaecology & Obstetrics*. 2005;89(2):S55–S59.
55. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer

Recursos para la salud de los adolescentes y prevención del cáncer de cuello uterino

Organización Mundial de la Salud (OMS) Publicaciones sobre cáncer de cuello uterino

www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers

OMS documento de posición sobre las vacunas del VPH

www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf

Organización Panamericana de la Salud

http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=292&Itemid=386

La Alianza GAVI

www.gavialliance.org

La Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino

www.alliance-cxca.org

Cervical Cancer Action coalition

www.cervicalcanceraction.org

Biblioteca de RHO Cervical Cancer

www.rho.org

Planificador de Acción para la prevención del cáncer de cuello uterino

www.rho.org/actionplanner

Fondo de Población de las Naciones Unidas

www.unfpa.org/adolescents/

OMS/Institut Català d'Oncologia

Centro de Información sobre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y cáncer de cuello uterino
www.who.int/hpvcentre



- screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24(3):S171-S177.
56. WHO, PATH, United Nations Population Fund. *Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines: Key points for policy-makers and health professionals*. WHO/RHR/08.14. Geneva, Switzerland: WHO; 2007.
 57. Luciani S, Wong C, Roland K. Pan American Health Organization-Centers for Disease Control and Prevention collaboration in cancer: Supporting PAHO's 7-point plan of action for cervical cancer prevention and control, including strengthening cancer registries. Atlanta, GA: PAHO; 2009. Available at: new.paho.org/hq/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=1719.
 58. Health and Social Care Information Centre. NHS Immunisation Statistics, England 2008-09. September 3, 2009. Available at: <http://www.ic.nhs.uk/pubs/immstats2008-2009>.
 59. Centers for Disease Control and Prevention. Nation's Teen Vaccination Coverage Increasing, Variability Observed By Area, Race/Ethnicity, and Poverty Status. September 17, 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2009/r090917.htm>.
 60. Garland SM, Brotherton JM, Skinner SR, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Australasia and Oceania: Risk-factors, epidemiology and prevention. *Vaccine*. 2008;26(12):M80-M88.
 61. PATH. RHO Cervical Cancer web page. Shaping strategies to introduce HPV vaccines: Formative research results from India, Peru, Uganda, and Vietnam. Seattle: PATH; 2009. Available at: www.rho.org/formative-res-reports.htm. Accessed March 23, 2010.
 62. PATH. *Current and future HPV vaccines: promises and challenges*. Seattle: PATH; 2006.
 63. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine*. 2008;26(10):K62-K67.
 64. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: Current clinical trials and future directions. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008;8(4):421-439.
 65. Huang CF, Monie A, Weng WH, Wu TC. DNA vaccines of cervical cancer. *American Journal of Translational Research*. 2010;2(1):75-87.
 66. Sherris J, Wittet S, Kleine A, et al. Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *International Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2009;35(3):147-154.
 67. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(3):S3/63-S3/70.
 68. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer*. 2006;119(5):1095-1101.
 69. 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 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.
 70. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *International Journal of Cancer*. 2007;121(4):796-802.
 71. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S4-S12.
 72. Villa LL, Denny L. CHAPTER 7. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(1):S71-S80.
 73. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24:78-89.
 74. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncology*. 2008;9(10):929-936.
 75. WHO. *Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice*. Geneva: WHO; 2006.
 76. Sellors J. HPV in screening and triage towards an affordable test. *HPV Today*. 2009;8:4-5.
 77. Seamans Y, Sellors J, Broekhuizen F, Howard M. Preliminary report of a gas conditioner to improve operational reliability of cryotherapy in developing countries. *BMC Women's Health*. 2006;6:2.
 78. Winkler JL, Singleton J, Loesel C, Janmohamed A, Jeronimo J. Effect of the "cough technique" on cryotherapy freezing temperature. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010;108(2):115-118.
 79. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: A cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2007;370(9585):398-406.
 80. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack A, Dupree W, Wright T Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294(17):2173-2181.
 81. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastris SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1385-1394.
 82. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2101-2104.
 83. Franco EL, Tsu V, Herrero R, et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26:L88-L95.
 84. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006;24(3):S3/251-S3/261.
 85. Goldie SJ, Diaz M, Constenla D, Alvis N, Andrus JK, Kim SY. Mathematical Models of Cervical Cancer Prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 1):L59-L72.
 86. Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008;26(32):4080-4093.
 87. GAVI Alliance. Which vaccines to invest in and when: GAVI's strategic approach. Available at: www.gavi.org/strategy/vaccine_investment/index.php. Accessed March 23, 2010.
 88. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2158-2168.
 89. United Nations Population Fund. *Community Pathways to Improved Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Conceptual Framework and Suggested Outcome Indicators*. Washington, DC and New York, NY: Inter-Agency Working Group on the Role of Community Involvement in ASRH; 2007.
 90. World Young Women's Christian Association (YWCA). *Empowering Young Women to Lead Change: A Training Manual*. World YWCA; UNFPA; 2006.
 91. Andrus JK, de Quadros C, Matus CR, Luciani S, Hotez P. New Vaccines for Developing Countries: Will it be Feast or Famine? *American Journal of Law & Medicine*. 2009;35(2-3):311-322.
 92. Sherris J, Agurto I, Arrossi S, et al. Advocating for cervical cancer prevention. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S46-S54.
 93. Agurto I, Arrossi S, White S, et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S38-S45.
 94. 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 Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S30-S37.
 95. 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(10):635-640.
 96. Kane MA, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*. 2006;24:132-139.
 97. Bradley J, Barone M, Mahe C, Lewis R, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(2):S21-S29.

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 publica y distribuye la edición en español de *Outlook*. Las personas a cargo de la traducción y producción son Glyph Language Services. 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.

Subscripciones

Outlook se envía sin costo a los lectores de países en desarrollo. Para suscribirse, contacte a:

Dirección de envío:

PO Box 900922
Seattle, WA 98109 USA

Ubicación:

2201 Westlake Avenue, Suite 200
Seattle, WA 98121 USA
Fono: 206.285.3500
Fax: 206.285.6619
Email: outlook@path.org

Números anteriores

Los números anteriores de *Outlook* están disponibles en línea, en: www.path.org/projects/outlook_issues. Para obtener información adicional sobre el cáncer cervical, visite www.path.org/cervicalcancer y www.rho.org.

Junta asesora

Paul Blumenthal, MD, MPH, Stanford University, USA • Lawrence Corey, MD, Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA • Peter J. Donaldson, PhD, Population Council, USA • Judith A. Fortney, PhD, Family Health International, USA • Christine Kaseba, MD, University Teaching Hospital, Zambia • Mary Kawonga, MD, University of the Witwatersrand, South Africa • Nuriye Ortayli, MD, MPH, United Nations Population Fund, USA • Pamela Philipose, Women's Feature Service, India • Roberto Rivera, MD, Family Health International, USA • Pramilla Senanayake, MBBS, DTPH, PhD, Global Forum for Health Research, Sri Lanka and UK

Contribuyeron en este número

Este número fue escrito por Marjorie Murray. Fue editado y producido por Jennifer Kidwell Drake, Scott Wittet, y Beth Balderston.

Outlook aprecia los comentarios y sugerencias de los siguientes revisores: Geoff Adlde, Jon Andrus, Hedia Belhadji, Nathalie Broutet, Juncal Plazaola-Castano, Sue Goldie, Tracey Goodman, Jose Jeronimo, Aisha Jumaan, Laura Laski, Scott LaMontagne, Carol Levin, Silvana Luciani, Carsten Mantel, Meredith O'Shea, Nuriye Ortayli, Elisa Prieto, Nina Schwalbe, Steven Sweet, Vivien Tsu, and Susan Wang.

Copyright © 2010, Programa para un Tecnología Apropiada 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.

