
INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Jairo Reynales Londoño¹

RESUMEN

Introducción. Se revisó la situación actual de la infección por Virus del Papiloma Humano y su relación con el Cáncer de Cuello Uterino. **Métodos.** La metodología se basó en la revisión sistemática de artículos originales que analizaron aspectos relacionados con esta infección viral y el cáncer de cérvix, las pruebas de tamizaje, las acciones que se adelantan y la vacuna contra el virus del papiloma humano. **Resultados.** Factores como falta de voluntad política para aunar esfuerzos, barreras de acceso generadas a las usuarias, falta de adecuación de los servicios, la estructura y organización del Sistema General de Seguridad Social en Salud, pueden explicar la poca reducción en mortalidad por esta malignidad, a pesar de existir políticas públicas y reglamentación en Colombia. Desde la reforma de 1993, el control de las enfermedades de interés en salud pública ha sido insuficiente. **Discusión.** La alta morbilidad impone urgentemente a los diferentes actores del sector sanitario la implementación de precisas medidas preventivas y terapéuticas ya conocidas para controlar el cáncer de cérvix, así como la evaluación de nuevas intervenciones.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano (VPH), Cáncer de Cuello Uterino (CCU), cáncer de cérvix, tamizaje cervical, vacunas VPH.

¹ MD, MSP. Profesor de Epidemiología, Universidad del Rosario, Bogotá. Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Medicina de Colombia.

HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION AND CERVICAL UTERINE CANCER

ABSTRACT

Introduction. A literature review of current aspects of Papilloma Virus Infection and its relationship with Uterine Cervical Cancer was undertaken. **Methods.** The systematic review concerned original papers analyzing aspects related to this viral infection and cervical uterine cancer, screening tests, actions taken and human papilloma virus vaccines. **Results.** Little attention is paid to cervical cancer by health officials; there are access barriers to users, inadequate health services, an inflexible structure and organization of Health Social Security General System, uncoordinated efforts, all of which could explain the little reduction in mortality; in spite of the existence of a public policy and regulations on screening tests, a clear-cut political attitude by different system actors is not seen. Since 1993 health reform, there has been insufficient interest in controlling public health conditions. **Discussion.** Urgent actions should be taken by health officials to control high morbidity and mortality related to cervical cancer with known existing preventive and therapeutic measures; forthcoming interventions must be evaluated as well.

Key words: Human papilloma virus (HPV), uterine cervical carcinoma, *cervix* cancer, HPV vaccines.

INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de revisar aspectos relacionados con la infección del VPH y su relación con el CCU, el efecto de las pruebas de tamizaje, las acciones que se adelantan en relación con el tamizaje en Colombia y aspectos generales de la vacuna VPH, se realizó una revisión bibliográfica que permitió documentar aspectos relevantes relacionados con la detección y prevención del CCU.

La infección por el VPH constituye la Infección de Transmisión Sexual (ITS) más común entre las mujeres; se estima que alrededor de 291 millones de mujeres son portadoras, de éstas y 105 millones están infectadas por los VPH serotipos 16 y 18⁽¹⁾. La prevalencia de la infección es máxima entre las mujeres jóvenes, declinando en mujeres de edad mediana, hasta los 65 años donde se presenta un nuevo pico de infección ⁽²⁾.

Según la International Agency for Research on Cancer (IARC)-Globocan, para el 2002 se estimaron a nivel mundial 493.000 casos nuevos de CCU y 273.505 muertes por esta causa, más del 80 % de estos casos pertenecen a los países menos desarrollados⁽³⁾. En la región de las Américas se produjeron 80.253 casos de CCU y 35.322 muertes, de los cuales el 81,7 y el 83,6%, respectivamente, ocurrieron en Centro y Suramérica⁽³⁾; para el 2008 se estimaron, también a nivel mundial, 529.828 casos nuevos de CCU, de los que más del 85.5% (453.221 casos) correspondieron a los países en desarrollo⁽³⁾, estas cifras con un intervalo de seis años (2002-2008) ponen en evidencia que los casos de CCU están en aumento y en particular en los países con menor desarrollo.

Según la Encuesta Nacional de Salud (ENDS 2005), entre 1995 y 2000, la proporción de defunciones por cáncer de cuello uterino en Colombia entre las mujeres de 40 a 69 años de edad pasó del 54%

al 62%; las defunciones de mujeres de 20 a 49 años aumentaron por esta causa de 34% al 37%; en el reporte de la ENDS 2010, se reporta una tasa de incidencia anual del CCU es de 21.5 casos nuevos por 100,000 mujeres, y una tasa ajustada por edad de mortalidad de 10 muertes por 100,000 mujeres^(4,5).

Según el II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas (ENFREC II) en Colombia, la citología cérvico-uterina se está promoviendo desde hace más de 30 años y se considera que la cobertura ha sido aceptable según la prevalencia encontrada en 1998 (68,4%)⁽⁶⁾ y en 2005 (75%)⁽⁷⁾. Sin embargo, el CCU continúa siendo un problema importante de salud pública, porque representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (Tasa de mortalidad ajustada por subregistro de 18,1 por 100.000 mujeres)⁽⁸⁾.

En el caso particular del CCU en Colombia, se puede observar como las cifras anteriormente presentadas evidencian un preocupante aumento; sin embargo, los responsables de la ejecución y monitoreo de las políticas de salud dan muy poca importancia al CCU. Sumado a lo anterior, las barreras de acceso generadas a las usuarias de los servicios, la falta de adecuación de los servicios de salud, además de la estructura y organización del actual SGSSS pueden explicar este hecho^(9, 10,11).

La efectividad de los exámenes citológicos realizados a intervalos regulares para detectar precozmente el CCU, ha sido demostrada mediante estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo. La citología cervicovaginal a nivel mundial sigue siendo la prueba más utilizada y apropiada para el tamizaje de lesiones premalignas de cuello uterino⁽¹²⁾ y ha evidenciado un impacto importante en la disminución de la incidencia y en las tasas de mortalidad⁽¹³⁾.

En este sentido, el objetivo de realizar la citología es identificar oportunamente lesiones preneoplasias y neoplasias del cuello uterino, orientar a las mujeres afectadas hacia los servicios de diagnóstico definitivo y definir de manera adecuada y oportuna el tratamiento, tendiente a incrementar las posibilidades de curación y el tiempo de sobrevivencia; sin embargo, en el marco del SGSSS en Colombia, se han generado dificultades en los procesos de articulación entre la población, los aseguradores y los prestadores⁽¹⁴⁾ que no han facilitado reducir la incidencia y la mortalidad por esta causa.

En la actualidad se cuenta con la primera generación de vacunas profilácticas contra VPH, que incluye a la vacuna bivalente (Contra VPH16 y 18) y la tetravalente (contra VPH16, 18, 6 y 11). Estas vacunas han mostrado una reducción significativa en el desarrollo de lesiones del cérvix, vagina, vulva y región anogenital⁽¹⁵⁾. La vacuna contra el VPH constituye en la actualidad un recurso promisorio para el control del cáncer de cuello uterino por la eficacia ha sido demostrada en la prevención de lesiones preneoplasias de cuello uterino.^(15,16,17,18)

La vacunación tiene el potencial de reducir hasta en dos terceras partes el número de muertes por CCU en el mundo, si todas las mujeres se vacunaran y si la protección resulta ser de largo plazo^(19, 20).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos originales de temas que analizaron aspectos relacionados con la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) y el Cáncer de Cuello Uterino (CCU), las pruebas de tamizaje y la vacuna contra el VPH. Se efectuó la búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: Pubmed, Medline, Cochrane, ScienceDirect, Econlit, Scielo Public Health, LILACS. Se restringió la búsqueda a publicaciones que presentaran las relaciones entre la infección por VPH y el CCU; las pruebas de tamizaje, su sensibilidad y especificidad, publicadas en inglés o español y posteriores al 2000

y hasta el 2011. Se revisaron las referencias de los artículos recuperados para identificar los que no se encontraron en las bases de datos. Los términos empleados para la búsqueda fueron: *HPV (Human Papillomavirus)*, *cervical cancer*, *cervical screening*, *technology assessment*, *cytology*, *HVP vaccine* y sus equivalentes en español.

Se obtuvieron ciento cincuenta artículos que respondían a los términos de búsqueda y luego de revisar los resúmenes se escogieron ciento diez para su lectura en texto completo, de éstos doce referenciaban bibliografía de antes de 1990 y se presentaban como revisiones narrativas, se seleccionaron solo ochenta que cumplían con los criterios de búsqueda. La información obtenida de la revisión bibliográfica se presenta teniendo en cuenta aspectos relacionados con la epidemiología y la historia natural de la infección por VPH genital, prevalencia de infección VPH, incidencia del CCU en el mundo y en Colombia, tamizaje cervical (Citología cérvico-uterina, Papanicolaou, colposcopia, técnicas de detección del VPH) y detección de VPH en Colombia, la oferta de servicios para tamización de CCU en Colombia, mortalidad por CCU y las vacunas contra VPH.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH GENITAL

La infección genital por VPH se adquiere por contacto sexual, siendo la más frecuente de las infecciones transmitidas por este medio⁽¹⁵⁾. Basado en el análisis de secuencia de DNA, se han reconocido más de 100 tipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales; se han identificado cerca de 35 tipos de VPH en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital tanto en hombres como en mujeres; quince de estos tipos virales se asocian en diferente grado al CCU⁽²¹⁾. El Papilomavirus tipo 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad

de los tumores, mientras que el Papilomavirus tipo 18 está involucrado en el 20% de los mismos⁽²¹⁾.

Las mujeres sexualmente activas pueden infectarse con VPH oncogénicos a cualquier edad; sin embargo, el CCU invasor en mujeres **jóvenes** infectadas con virus oncogénicos es raro y la prevalencia de VPH en mujeres de 40 años o mayores no se correlaciona con la alta tasa de CCU. Es la persistencia de VPH oncogénicos lo que da lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente al cáncer invasor^(22,23).

En un estudio realizado en Bogotá se logró evidenciar que la prevalencia de infección por VPH fue 14,9%, que es lo que muestran diversos estudios a nivel mundial. El 9% de las mujeres estudiadas estaban infectadas con virus de alto riesgo y en el 3,2 % se identificó el virus de bajo riesgo. La mayor prevalencia de infección por VPH se presentó en mujeres menores de 20 años (26%) y la menor entre los 45 y 54 años (2,3%), en las mujeres mayores de 55 años se observó una prevalencia del 13,2%. La prevalencia de infección por los tipos de alto riesgo según la edad fue similar a la prevalencia general; la mayor prevalencia se observó en menores de 20 años (20,4%) y la menor entre los 45 y 55 años (2,3%). Para tipos de bajo riesgo, la mayor prevalencia fue en mayores de 55 años (7,6%), para los tipos de bajo riesgo se observó una prevalencia de 7,6%. La incidencia acumulada de infección por VPH fue de 6,2 por 100 mujeres/año; 5,0 para los de alto riesgo y 2,0 para los de bajo riesgo⁽²³⁾.

En la tabla 1 se presenta la prevalencia de VPH en mujeres con citología normal por regiones y subregiones en el mundo.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH GENITAL

La infección por VPH esencialmente es una ITS; de esta manera, tanto hombres como mujeres

Tabla 1. Prevalencia de VPH en mujeres con citología normal por regiones y subregiones en el mundo

Región/Sub-región	Número de mujeres estudiadas	Prevalencia VPH	(95% CI)
Mundo	436.430	11.4	
Regiones en desarrollo	120.008	14.3	1.9
Regiones desarrolladas	315.573	10.2	0.8
África	8568	21.2	2.8
Africa	751	33.6	3.8
Africa	-	-	2.5
Norte de	863	10.9	0.7
Sur de	2485	21.0	2.9
Africa	4469	21.5	3.8
Americas	106999	14.5	1.6
América del Norte	64504	12.5	0.5
Caribe	212	35.4	2.1
América	24783	20.6	2.2
Sur	17500	13.2	2.5
Asia	84	10.9	1.6
Asia Central	-	-	1.4
Asia Oriental	55365	12.6	0.9
Asia del Sur	23061	7.9	2.7
Sureste Asiático	4849	8.4	1.7
Asia Occidental	1535	2.2	0.5
Europa	22	9.7	1.0
Europa Oriental	4063	22.3	1.4
Europa del Norte	97242	10.8	0.7
Europa del Sur	41726	9.2	0.8
Europa Occidental	77445	7.3	0.6

Las muestras para la prueba VPH eran de especímenes cervicales (frescos/ biopsias fijas o células exfoliadas). 95% CI: 95% Intervalo de Confianza.

FUENTE: Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update. November 15, 2010. WORLD. OMS-ICO (Institu Catalá d'Oncologia)

están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de

parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo⁽²³⁾.

Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas (alrededor del 90%) resuelven la infección espontáneamente; es el 10% del grupo

de portadoras crónicas de VPH las que presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital ⁽²⁴⁾.

El tipo viral y variaciones intra-tipo de VPH de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral son algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones. Otros factores adicionales incluyen inicio temprano de relaciones sexuales, la alta paridad, tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales ^(27,28,29).

Luego de la infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores ⁽²⁷⁾. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del Papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para disminuir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección ⁽²⁸⁾.

La infección por el VPH se puede clasificar como una infección latente, que se caracteriza por la presencia de **éste** en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus se encuentra ahí y puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) ⁽²⁹⁾.

Luego la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH se puede verificar a través del uso de un colposcopio; que permite evidenciar cambios

que se asocian a la infección con VPH y una posible lesión pre-maligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde se puede encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH ^(30,31).

Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos; sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínica, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor ⁽²⁸⁾.

Numerosos estudios han demostrado que la infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, y que este proceso puede tomar de 1-10 años ⁽²⁸⁾.

Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPH ⁽²⁹⁾, de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH 16 podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral. De igual manera se reporta que las infecciones con Papilomavirus oncogénicos persisten por más tiempo que los no oncogénicos ⁽²⁸⁾. Existe evidencia de que la infección con VPH oncogénicos tiene un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPH no oncogénicos se estima en 4 meses ⁽²⁸⁾.

Koshiol y colaboradores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de la relación entre la persistencia de ADN del VPH y el alto grado de neoplasia intraepitelial cervical; en este estudio realizado a partir de 41 estudios que fueron seleccionados luego de haber realizado una revisión sistemática de 2.035 resúmenes, en el que se incluyeron 22.500 mujeres en el cálculo de Riesgo Relativo (RR) para la detección del ADN del VPH persistente y el cáncer

cervicouterino, se obtuvieron resultados que permitieron evidenciar que la persistencia del VPH está fuertemente asociada con los marcadores CIN²-3/HSIL³. La magnitud del efecto de la persistencia del VPH era mayor con una mayor duración de la infección, más amplios intervalos de prueba del VPH, y de más alto grado de enfermedad cervical; las asociaciones positivas identificadas en esta revisión, permitieron validar que la persistencia del VPH puede convertirse en un valioso marcador de CIN2-3, esto permitió establecer que la infección por el VPH constituye una causa necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de esta neoplasia; a pesar de que aún no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH⁽³¹⁾; cuatro estudios transversales más recientes de la historia natural del CCU señalan que cerca del 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan DNA de VPH, mientras que el 100% de los cánceres invasores de cuello uterino contienen secuencias de estos virus⁽³²⁾.

La prevalencia de VPH por grupos de edad, muestra una distribución similar a su incidencia. En mujeres jóvenes la incidencia es alta y se acompaña además con infección de múltiples tipos de VPH, en los grupos de mujeres pre y postmenopáusicas se disminuye la presencia de VPH^(32,33).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

La historia natural del CCU implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cuello uterino presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN), estas anomalías se representan como: i) CIN 1 (displasia leve), ii) CIN 2 (displasia moderada), y iii) CIN 3 (displasia severa/carcinoma in situ)^(34,35).

La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la inmunología, biología celular y molecular. Estos avances han permitido conocer el papel del VPH en el desarrollo de lesiones pre-malignas y malignas del cuello uterino.

El CCU ocurre en dos formas predominantes: i) Carcinoma escamoso y ii) Adenocarcinoma. El tipo histológico más comúnmente encontrado en las mujeres es el carcinoma escamoso (80% de los casos) y se encuentra frecuentemente asociado al VPH tipo 16. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también se encuentra con mucha frecuencia, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores⁽³⁵⁾.

El CCU es la neoplasia más frecuente en países en desarrollo^(2,33) y se ha demostrado su asociación causal con la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)^(36,37,38).

INCIDENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Según IARC-Globocan, para el 2008 se estimaron a nivel mundial 529.828 casos nuevos de CCU, de los que más del 85.5% (453.221 casos) de esta carga corresponde a los países en desarrollo⁽³⁾.

En la tabla 2 se presenta la incidencia de CCU por regiones y subregiones en el mundo. En la región de las Américas se produjeron 80.711 casos de CCU, que representan el 15% del total de casos presentados en el mundo. De los casos presentados en América, el 15,6% corresponde a Norte América, el 5,9% al Caribe, el 19,2% a Centro América y el 59,3% a Sur América.

En Colombia, la tasa de incidencia anual del CCU es de 21.5 casos nuevos por 100,000 mujeres. A su vez la tasa, ajustadas por edad, de mortalidad está en 10 muertes por 100,000 mujeres^(4,39,40).

² Cervical intraepithelial neoplasia 2-3 (Grado histológico).

³ HSIL – High-grade Squamous Intraepithelial Lesion.

Tabla 2: Incidencia de Cáncer de Cuello Uterino por regiones y subregiones en el mundo

Región/Subregión	Porcentaje crudo	PEE ⁽¹⁾	Riesgo Acum. ⁽²⁾	Nº caso	Posición del cancer cervical	
					Todas las mujeres	Mujeres de 15-44
Mundo	15.8	15.3	1.6	529828	3	2
regiones en desarrollo	16.7	17.8	1.9	453321	2	2
regiones desarrolladas	12.1	9.0	0.8	76507	10	3
África	16.2	25.2	2.8	80419	2	2
África Oriental	20.1	34.5	3.8	31516	1	1
África del Medio	13.3	23.0	2.5	8222	2	2
África del Norte	5.2	6.6	0.7	5278	2	6
Africa del Sur	22.5	26.8	2.9	6500	2	1
Africa Occidental	19.9	33.7	3.8	28903	2	2
Américas	17.3	15.3	1.6	80711	4	2
América del Norte	7.1	5.7	0.5	12491	13	4
Caribe	22.5	20.8	2.1	4733	2	1
América Central	20.6	22.2	2.2	15606	2	1
América de Sur	24.6	24.1	2.5	47881	2	2
Asia	15.6	15.3	1.6	31275	2	2
Asia Central	12.4	13.4	1.4	3798	2	2
Asia Oriental	11.9	9.6	0.9	90768	7	2
Asia del Sur	21.0	25.0	2.7	169854	1	2
Sureste de Asia	15.4	15.8	1.7	44404	2	2
Asia Occidental	3.6	4.5	0.5	3931	9	6
Europa	14.3	10.5	1.0	54323	7	2
Europa Oriental	19.9	14.5	1.4	31013	4	2
Europa del Norte	10.7	8.3	0.7	5341	9	3
Europa del Sur	11.1	8.0	0.8	8651	10	3
Europa Occidental	9.7	6.9	0.6	9318	14	4
Oceanía	9.1	8.0	0.7	1595	10	4
Australia & Nueva Zelandia	6.3	5.0	0.4	799	14	5
Melanesia	17.5	23.7	2.3	724	1	1
Micronesia	8.5	9.5	1.0	24	4	2
Poli		16.7	1.8	48		

(1) PEE: Porcentaje estándar de edad; (2) Riesgo acumulado. Casos por 100,000 mujeres año. Los porcentajes estandarizados se han calculado usando el método directo y la población mundial como referencia. La posición de la incidencia de cáncer cervical en relación con otros cánceres entre todas las mujeres y en las edades 15-44, de acuerdo al porcentaje de incidencia más alto (la primera posición). El posicionamiento se basa sobre el porcentaje crudo de incidencia (número real de casos de cáncer cérvico-uterino) en el país o región. El posicionamiento, cuando se usa el PEE puede ser diferente. Fuentes de la información: IARC, Globocan 2008. La información relacionada con la edad en GLOBOCAN 2008 se obtuvo de IARC, comunicación personal. **FUENTE:** Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update. November 15, 2010. World. OMS-ICO (Institu Catalá d'Oncología).

En los países desarrollados, se tiene evidencia de que los programas de tamizaje han logrado reducir las tasas de mortalidad hasta en un 80%, a diferencia

de los países en desarrollo, en los cuales no se ha logrado el mismo impacto; la mortalidad no ha disminuido de la forma que se esperaba⁽³⁹⁾ (Ver tabla 3).

Tabla 3. Mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino por regiones y subregiones en el mundo

Región/Subregión	Porcentaje crudo	PEE ⁽¹⁾	Riesgo Acum. ⁽²⁾	Nº casos	Posición del cáncer cervical	
					Todas las mujeres	Mujeres de 15-44
Mundo	8.2	7.8	0.9	275128	4	2
Regiones en desarrollo	8.9	9.8	1.1	241969	2	2
Regiones desarrolladas	5.2	3.2	0.3	33159	10	2
África	10.8	17.6	2.1	53334	1	2
África Oriental	13.8	25.3	3.0	21649	1	2
África del Medio	9.2	17.0	1.9	5705	1	3
África del Norte	3.0	4.0	0.5	3101	4	8
África del Sur	12.0	14.8	1.7	3467	2	2
África Occidental	13.4	24.0	2.9	19412	1	2
Américas	7.7	6.5	0.7	36125	4	2
América del Norte	2.5	1.7	0.2	4413	15	3
Caribe	10.7	9.4	1.0	2245	4	2
América Central	10.1	11.1	1.2	7631	1	1
América del Sur	11.2	10.8	1.2	21836	2	1
Asia	8.0	7.9	0.9	164771	4	2
Asia Central	6.3	6.8	0.8	1927	3	2
Asia Oriental	5.2	3.9	0.4	39728	7	6
Asia del Sur	11.6	14.4	1.6	98818	1	1
Sureste Asiático	7.8	8.3	0.9	22497	3	2
Asia Occidental	1.7	2.1	0.2	1801	12	10
Europa	6.6	3.9	0.4	25102	7	2
Europa Oriental	10.2	6.3	0.7	15817	6	2
Europa del Norte	4.4	2.4	0.2	2094	16	3
Europa del Sur	4.3	2.5	0.3	3397	13	3
Europa Occidental	4.0	2.0	0.2	3794	15	4
Oceanía	4.5	3.6	0.4	781	8	2
Australia & Nueva Zelanda	2.2	1.4	0.1	294	17	7
Melanesia	11.2	16.6	1.6	463	1	1
Micronesia	2.8	3.4	0.4	8	7	2
Poli	5.0	6.0	0.8	16	3	-

(1) PEE: Porcentaje estándar de edad; (2) Riesgo acumulado.

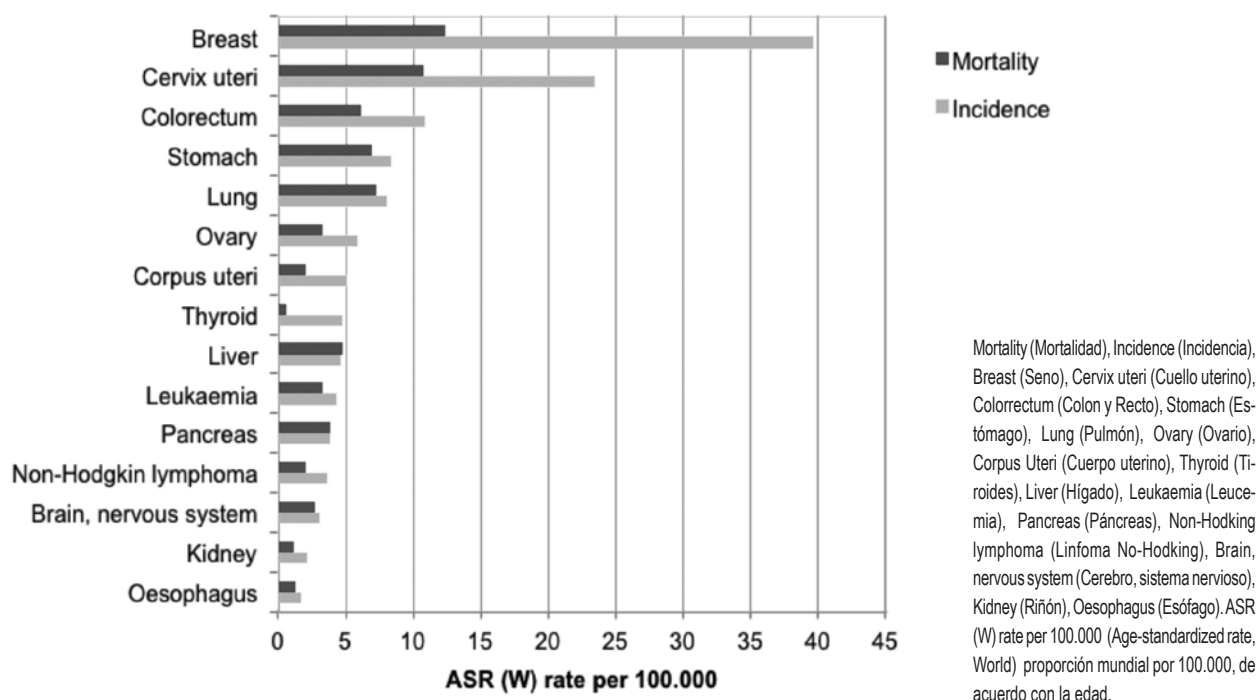
Casos por 100,000 mujeres año. Los porcentajes estandarizados se han calculado usando el método directo y la población mundial como referencia. La posición de la incidencia de cáncer cervical en relación con otros cánceres entre todas las mujeres y en las edades 15-44, de acuerdo al porcentaje de incidencia más alto (la primera posición). El posicionamiento se basa sobre el porcentaje crudo de incidencia (número real de casos de cáncer cérvico-uterino) en el país o región. El posicionamiento, cuando se usa el PEE puede ser diferente. Fuentes de la información: IARC, Globocan 2008. La información relacionada con la edad en GLOBOCAN 2008 se obtuvo de IARC, comunicación personal.

FUENTE: Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update. Nov. 15, 2010. World. OMS-ICO (Institu Catalá d'Oncología).

Globocan proporciona las estimaciones actuales de la incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer, a nivel nacional, de 184 países del mundo; en la tabla 4 se presentan las estima-

ciones Globocan para el año 2008, para los datos de incidencia y mortalidad por los primeros quince tipos de cáncer. Estas estimaciones se basan en los datos más recientes disponibles en la IARC.

Tabla 4: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad de cáncer en mujeres 2008



FUENTE: Globocan. International Agency for Research on Cancer Worldwide in 2008

En Colombia el control del CCU está definido como una prioridad dentro de la política de salud sexual y reproductiva. Sin embargo, de acuerdo con las tendencias observadas, no se ha logrado una reducción significativa en la mortalidad por ésta causa, este ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer y el primero en incidencia, pues representa un estimado de 6.800 nuevos casos anuales^(39,40). El CCU continúa siendo un problema importante de salud pública, representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres (Tasa de mortalidad ajustada por subregistro de 18,1 por 100.000 mujeres)⁽⁴¹⁾.

TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Tamizaje cervical-citología de Papanicolaou

Las células que se descaman del epitelio que reviste el cérvix constituyen material de estudio de la citología, que se ha constituido en un imprescindible método diagnóstico para detectar, entre otras patologías, el CCU, en sus etapas iniciales. Este estudio es una prueba de tamizaje basada en una cadena de procedimientos a partir de la obtención

por raspado o cepillado, para formar una monocapa del material obtenido en el portaobjetos, fijados y teñidos correctamente para su interpretación.

La citología de cuello uterino ha sido una prueba exitosa como técnica para la detección temprana del cáncer de cuello uterino en países desarrollados. Sin embargo, al igual que otras pruebas de tamización, no es una prueba perfecta, solo suministra argumentos para una categorización presuntiva de las anomalías celulares encontradas ⁽⁴²⁾.

Se estima que la sensibilidad de la prueba de citología de cuello uterino es de 0,51 (IC 95%; 0,37-0,66) y la especificidad, 0,98 (IC 95%; 0,97-0,99), y que existe una falla en la detección de lesiones de 7% al 25% con extendido de cuello uterino único; por estas razones la sensibilidad baja de una sola prueba hace que sea necesario realizarla con relativa frecuencia según los esquemas adoptados ⁽⁴³⁾. En estudios de corte transversal multicéntrico ⁽⁴⁴⁾ se encontraron valores para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Las variaciones de la sensibilidad eran de 37,8% a 81,3%, para Células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), de 28,9% a 76,9%, para Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEI BG), y de 24,4% a 72,3% para Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEI AG) ⁽⁴⁴⁾.

El 99 % de las mujeres entre 19 y 69 años conoce que es la citología de cuello uterino y de ese grupo de edad el 90% se la han realizado, y de este grupo, el 91% reclamaron los resultados; el 4% de la mujeres reportó que el resultado de la citología fue anormal; este porcentaje fue mayor entre las mujeres de 35 a 49 años y solo al 2% de la mujeres con citología se les realizó colposcopia/biopsia ⁽⁵⁾.

El 61% de las mujeres entre 18 a 69 años se realiza la citología cada año, siendo más frecuente entre las mujeres con nivel educativo superior,

residentes en las zonas urbanas y con el índice de riqueza más alto. En relación con el esquema de tamización se encuentra que el 6% de las mujeres entre 18 a 69 años se realiza la citología cada tres años; a mayor edad y menor nivel educativo hay una mayor tendencia a realizarse la citología cada tres años, sin diferencias entre zonas rural y urbana. El 12% ciento de las mujeres se ha realizado la citología solo una vez en la vida, siendo esta frecuencia más alta entre las mujeres sin hijos, de menor edad, residentes en zonas rurales o residentes en la Orinoquía y Amazonía y con el índice de riqueza más bajo ⁽⁵⁾.

Del total de mujeres entre 18 a 69 años que se hicieron la citología, el 90% lo hizo en una institución de aseguramiento, el 3% en Profamilia y otro 3% en la Liga Colombiana de Lucha Contra el Cáncer. Para el 81% de las mujeres, la entidad a la que estaba afiliada cubrió totalmente el pago del servicio. Para el 6% de las mujeres el pago fue parcial y para el 12% la entidad no cubrió el pago del servicio ⁽⁵⁾.

Colposcopia

La colposcopia es una técnica que permite estudiar el tracto genital inferior, orientando la biopsia, que es lo que nos llevará al diagnóstico definitivo. Las imágenes colposcópicas provienen de la visualización de la mucosa y del tejido conectivo subyacente, en condiciones basales y después de la aplicación de colorantes biológicos: el ácido acético al 2% (que coagula temporalmente las proteínas citoplasmáticas y nucleares y, por tanto, nos marcará las zonas de más densidad celular) y el Lugol (Tiñe las células que contienen glucógeno, característico de los epitelios normales) ⁽⁴⁵⁾.

Según la revisión de la primera entrega de 2001 de la Biblioteca Cochrane, la técnica colposcópica presenta una sensibilidad para el diagnóstico de

lesión precursora de CCU del 96% y una especificidad del 48%.

Gamboa O et al, en el "Estudio Inspección visual" del Instituto Nacional de Cancerología (INC) presenta la razón de sensibilidad y razón de falsos positivos para la inspección visual y la colposcopia en Colombia. Para el Umbral de Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIE-BG), se observó una Razón de Tasa de Detección (RTD) de 0,72 para la Inspección Visual con Ácido Acético (VIA/Colposcopia) con un IC 95% (0,57-0,91), una Razón de Falsos Positivos (RFP) 0,70 con un IC 95% (0,65-0,75) y para la Inspección Visual con Ácido Acético y Lugol (VIA-VILI/Colposcopia) se observó una Razón de Tasas de Detección (RTD) 0,92 con un IC 95% (0,75-1,12), una Razón de Falsos Positivos (RFP) 0,96 con un IC 95% (0,91-1,01) y para el Umbral de Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LIE-AG) se observó una RTD de 1,57, para la VIA/Colposcopia con un IC 95% (1,10-2,23), una razón RFP 5,75 con un IC 95% (4,46-7,41) y para la VIA-VILI/Colposcopia se observó una RTD 2,00 con un IC 95% (1,41-2,83), una RFP 7,88 con un IC 95% (6,12-10,13).

Con el objetivo de evaluar la oferta de servicios para tamizaje y diagnóstico definitivo en Colombia, como uno de los componentes que podrían explicar el bajo impacto sobre la mortalidad por CCU en el país, Carolina Wiesner, Sandra Tovar, Marion Piñeros, Ricardo Cendales, Raúl Murillo, realizaron un estudio en el 2004 en los departamentos de Boyacá, Caldas, Magdalena y Tolima, en el que revisaron, entre otros aspectos, la oferta de centros de colposcopia-biopsia.

La información de la oferta de servicios en relación, entre otros aspectos, lo relacionado con centros de colposcopia, total de consultorios en los cuatro departamentos (Boyacá 17, Caldas 40, Magdalena 9 y Tolima 33), número de ginecólogos (Boyacá 6, Caldas 11, Magdalena 2 y Tolima 17),

centros de colposcopia con equipos adecuados (Boyacá 76,4%, Caldas 80,0%, Magdalena 88,9% y Tolima 12,1%) y centros con registro (Boyacá 52,9%, Caldas 97,4%, Magdalena 75,0% y Tolima 51,1%).

El número de consultorios de ginecología resultó superior al número de ginecólogos disponibles para la atención; no todos los consultorios de colposcopia contaban con el equipo en condiciones adecuadas; en Tolima solo se catalogó como adecuados al 12% de los colposcopios; el porcentaje de centros de colposcopia en los cuales se encontró que registraban de manera adecuada los procedimientos realizados fue muy bajo; particularmente, en Boyacá y Tolima ^(22,46).

Otro hallazgo importante tiene que ver con que, del total de mujeres con anormalidad citológica registradas en todos los laboratorios, menos del 50% llegó a colposcopia ^(22,46).

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Múltiples métodos moleculares pueden ser usados para detectar ADN VPH, entre estos se encuentran: La Reacción Cadena de Polimerasa (PCR), la Reacción Cadena de Ligasa (LCR), el método de hibridación por filtro y el método directo de clonación del ADN VPH.

Con el método VIRAPAP/VIRATYPE (Que se basa en la hibridación de ADN de doble viral y en el uso de anticuerpos policlonales y monoclonales con la reacción quimio-luminiscente); la prueba fue positiva en el 23,1% de las mujeres en el grupo de bajo riesgo de virus (LR-VPH) y el 19,5% en el grupo de alto riesgo (VPH-AR); las lesiones precancerosas (NIC I-III) o cáncer invasivo se encontró en el 86,7% de pruebas positivas; en las pacientes con NIC III 37,1% fueron VPH positivos y todas las pacientes con cáncer invasivo fueron positivas;

los resultados obtenidos apoyan una asociación entre las infecciones por VPH y NIC y el HYBRID CAPTURE VPH (La más utilizada hasta la fecha es la detección del ADN viral mediante el método de captura de híbridos el cual permite identificar a los trece tipos de VPH responsables de más de 95% de los cánceres de cérvico-uterinos en el mundo⁽⁴⁷⁾. Estos son los métodos más usados, pues permiten detectar hasta el 44% de VPH en las citologías negativas. Su aplicación está limitada dado por el costo y la variabilidad⁽⁴⁷⁾.

Se ha presentado evidencia de que los métodos de PCR basados en la amplificación de ADN de VPH poseen una alta sensibilidad para la detección del virus en muestras cervicovaginales⁽⁴⁸⁾.

LA OFERTA DE SERVICIOS PARA TAMIZACIÓN DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN COLOMBIA

Desde los años sesenta, el sistema de salud colombiano y organizaciones como Profamilia y la Liga de Lucha Contra el Cáncer, iniciaron acciones aisladas para diagnosticar en estadio temprano del CCU. Hacia finales de los ochenta, el Ministerio de Salud (Hoy Ministerio de Salud y Protección Social) manifestó que la mortalidad por CCU no disminuía y esto era debido al hecho de tener bajas coberturas en cuanto a la toma de la citología, el énfasis en la toma de la citología en población de bajo riesgo (Mujeres jóvenes del programa materno-infantil) y a la oferta inadecuada de monitoreo y seguimiento a las mujeres con anormalidades citológicas⁽⁴⁹⁾.

Entre 1975 y 1986 el Instituto Nacional de Cancerología (INC) lanzó el Programa Nacional de Cáncer (PNC), con el que buscaba descentralizar los servicios para pacientes con cáncer; se crearon unidades de atención en diferentes ciudades del país, con hospitales universitarios y servicios de salud bien estructurados. Esas unidades fueron

creadas y equipadas para prestar servicios de medicina nuclear y radioterapia además de cirugía y otras especialidades médicas⁽⁵⁰⁾. En este programa se organizó el Subprograma de Cáncer de Cuello Uterino en respuesta a la ocurrencia que tenía la enfermedad en el país buscando, en el marco del PNC, controlar la mortalidad por esta causa.

Un segundo esfuerzo, surgió en 1990, el Programa Nacional para el Control y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino, después de varios intentos fallidos por disminuir los índices de morbilidad y mortalidad por CCU con el fin de reducir la incidencia del CCU invasor en un 25%⁽⁵⁰⁾.

Los objetivos de éste programa estaban orientados a incrementar la práctica de la citología, lograr la permanencia de las mujeres en el programa y mejorar la oportunidad del diagnóstico definitivo y el tratamiento; Se delegó la responsabilidad de coordinar las diferentes acciones del programa al Instituto Nacional de Cancerología, se acordaron convenios para el desarrollo de estas acciones con treinta Seccionales de Salud y siete municipios⁽⁵⁰⁾.

El programa contaba con los componentes de: i) Comunicación y participación comunitaria, ii) Capacitación, iii) Dotación y iv) Registro e investigación. En el desarrollo de los convenios se hizo explícito el compromiso de capacitación, y se facilitó la dotación de cerca de ocho mil unidades de tamización y sesenta y cuatro centros de patología cérvico-uterina, además de promocionar los laboratorios centralizados como garantes de la calidad de la citología⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, la actividad de registro no se implementó⁽²²⁾.

Con la creación del Sistema General de Seguridad Social en Salud, en 1993, el programa perdió su carácter vertical y centralizado, en el nuevo modelo, las aseguradoras y sus redes de servicios fueron las encargadas, ya no del programa, sino de

la realización de actividades que eran cada día más dispersas y menos articuladas a la epidemiología y al historia natural de la enfermedad del CCU; a pesar de que se reglamentó en los planes colectivos y en los individuales, la toma de citología^(50,51)

Tras veinte años de haber sido introducido el programa, que desapareció con la creación del SGSSS; la mortalidad por CCU no muestra tendencia clara al descenso y se concentra en la población no asegurada y en zonas de escaso desarrollo social y económico⁽⁵²⁾. La incidencia de CCU se atribuye frecuentemente a deficiencias en la organización de los programas y, por ende, a su falta de capacidad para alcanzar la población en riesgo⁽⁵²⁾.

A pesar de los esfuerzos por mejorar los programas de tamización, existen dos hechos que crean confusión: i) No se cuenta con un programa organizado y ii) Las acciones se focalizan en el incremento de las coberturas de citología, especialmente en la población de bajo riesgo; a pesar de que existen claras evidencias de la relación entre el nivel de organización del programa y la disminución de la mortalidad⁽⁵³⁾.

La reglamentación vigente en Colombia exige a las entidades de aseguramiento únicamente el cumplimiento de un número dado de citologías pues, aunque existen normas sobre control de calidad, tales exigencias se diluyen en estrategias de mercadeo⁽⁵²⁾ y con muy poca atención en el seguimiento de las mujeres positivas en la tamización^(22,53). Colombia tiene hoy una cobertura de citología superior al 70% (antecedentes de citología en los últimos tres años), pero no se observa una clara reducción de la mortalidad⁽⁵¹⁾.

A pesar de que estos datos muestran un enfoque hacia la cobertura de citología, será necesario estar atentos a la información sobre la calidad y

el seguimiento de las mujeres positivas. La citología es una prueba que depende del asegurador, con sensibilidad limitada (alrededor de 50%), que requiere estrictos sistemas de control de calidad para mantener condiciones operativas útiles; pero tales mecanismos no operan en el actual sistema de salud⁽⁵¹⁾.

A su vez, el componente cualitativo de la caracterización de la oferta de servicios muestra cinco rasgos predominantes de las actividades de detección temprana de CCU: i) La poca importancia dada a esta patología como problema de salud pública, que se evidencia en la pobre asignación de recursos técnicos y financieros; ii) El desarrollo de acciones limitadas a lo estrictamente requerido en las normas; iii) La fuerte orientación al control financiero en la planificación, iv) El seguimiento de las actividades, generalmente, ligadas a problemas de contratación y facturación, y v) El énfasis en la realización de citologías sin complemento en el control de calidad ni en el seguimiento de las anomalías citológicas⁽⁵¹⁾.

Por otra parte, uno de los estudios revisados que evalúa el efecto de los programas de tamización en la reducción de la mortalidad por CCU, revela que el seguimiento de mujeres con lesiones de bajo grado o superiores, tiene mayor efecto en la reducción de la mortalidad que las coberturas elevadas de tamización⁽⁵⁷⁾.

Las exigencias formuladas para los programas basados en la citología han llevado a la búsqueda de alternativas para el control del CCU. Tales alternativas comprenden tecnologías que incrementan la sensibilidad y reducen los problemas de control de calidad (Pruebas de VPH), y alternativas tecnológicas que permiten abordajes programáticos en los que se podría tamizar y tratar una mujer en una o dos consultas (Técnicas de inspección visual y

pruebas rápidas de VPH). Existen suficientes datos sobre la potencialidad de estas alternativas para reducir la mortalidad por CCU⁽⁵⁰⁾ y diversos análisis económicos (Incluida Colombia) demuestran que tales alternativas pueden tener una mejor relación costo-efectividad que los programas basados en la citología⁽⁵³⁾.

El CCU se ha reducido en muchos países a causa de la existencia de programas organizados de detección precoz, aunque éstos no son igualmente accesibles a todos los grupos de mujeres^(56,57). De esta manera, mientras las mujeres no accedan a los programas de detección precoz, la estrategia siempre tendrá una efectividad limitada, aun cuando se utilicen técnicas más sensibles.

Son diversos los estudios que concluyen que es más eficiente aumentar el número de años de vida ganados a través de una alta cobertura de las mujeres incluidas en grupos de edad de alto riesgo, que aumentar el segmento de edad de la población o acortar el intervalo de detección⁽⁵⁸⁾. Además, sin importar la modalidad, los mayores logros en salud de la tamización dependen de que se logre la mayor cobertura y se garantice el acceso al diagnóstico, en caso de resultados anormales, y al tratamiento, si los resultados indican malignidad^(59,60).

Pareciera ser que la discusión en los países desarrollados es alrededor de las pruebas de detección y cómo mejorar su efectividad debido a que la accesibilidad a la citología convencional es un problema superado, pues la reducción en la incidencia de CCU a la que hacen referencia Goldie⁽⁵⁶⁾ y Kim *et al.*⁽⁶¹⁾ se debe a la existencia de programas organizados de detección basados en citología convencional. En cambio, en países en desarrollo los problemas están más asociados a deficiencias en la calidad, cobertura y seguimiento, los cuales no sólo se deben a la carencia de recursos sino también a la falta de voluntad política⁽⁵⁸⁾.

Las estrategias de detección de CCU basadas en la inspección visual o detección del VPH, que reducen el número de colposcopias y de consultas, son una alternativa atractiva a los programas basados en la citología en los países con bajos recursos. Además, dado que la detección del VPH puede realizarse en muestras recogidas por las propias mujeres, se podría mejorar la cobertura de los programas actuales y eliminar posibles barreras culturales respecto a la toma de muestras vaginales para pruebas de Papanicolaou o VPH de las mujeres de los países en desarrollo. En los países en desarrollo, la selección entre citología, prueba del VPH e inspección visual depende de la habilidad de los programas de relacionar tamización y tratamiento en el menor número de consultas y de los costos de las estrategias⁽⁶⁰⁾.

En los países desarrollados hay consenso en diferentes investigadores sobre la conveniencia de utilizar la detección del VPH en intervalos de tres a cinco años, en mujeres mayores de 30 años, garantizando la asistencia de toda la población objetivo al programa de tamización, y como estrategia para definir el manejo de mujeres con reporte de Atypical Squamous Cell Undetermined Significance (ASC-US)^(63, 64,65) y para la tamización de mujeres con diagnóstico de VPH⁽⁶⁶⁾. Su uso de manera adjunta a la citología para la tamización de todas las mujeres es cuestionable, dado el alto riesgo de colposcopias innecesarias⁽⁶⁷⁾.

En Colombia, los programas tienen dificultades para lograr una amplia cobertura, hacer seguimiento y focalizar las mujeres con mayor riesgo, pues la citología cervicouterina está dirigida a mujeres entre 25 y 65 años⁽⁶⁸⁾. Esta situación se ve agravada por la dificultad para hacer el seguimiento de las mujeres que se hacen la citología, 31% de las mujeres que tuvieron un resultado anormal no vuelve a una nueva consulta o para el tratamiento⁽⁵¹⁾. En ese sentido, adicionar la prueba del VPH

debe ir precedido por una mejora en el acceso de los programas de tamización, un aumento en la cobertura y el seguimiento a las mujeres que se hacen una citología.

En una evaluación de la oferta de servicios de atención para el control del CCU en términos de estructura, proceso y resultado ⁽⁴⁶⁾, se obtuvieron resultados relacionados con: i) La habilitación de servicios, ii) Las características de la oferta del recurso humano, iii) Los problemas de calidad identificados y iv) Las fallas en los procesos básicos y en el cumplimiento de las metas de programación. A pesar de que la muestra de centros de tamizaje se realizó con base en el registro de instituciones habilitadas por las secretarías departamentales, se observó que 49 instituciones que estaban habilitadas, no prestaban el servicio especificado ^(46,22).

Por otra parte, se ha encontrado que las autoridades locales no perciben que el CCU sea una prioridad en Salud Pública y, por lo tanto, no asignan los recursos necesarios para que los laboratorios responsables del control de calidad externo puedan controlar este tipo de situación ⁽⁶⁹⁾. La ausencia de seguimiento de pacientes con citología anormal es un indicador que muestra cómo no hay un programa organizado ⁽⁷⁰⁾.

En el año 2000 el Ministerio de la Protección Social (Hoy Ministerio de salud y Protección Social) definió que la meta de cumplimiento para toma de citologías era del 80% de la población de mujeres entre 25 y 69 años de edad ⁽⁷¹⁾. Sin embargo, no se especifica que tal porcentaje se debe alcanzar en 3 años y que se debe medir con el registro de las citologías de primera vez ⁽⁷⁰⁾. Ello ha generado confusión entre los actores del sistema de salud, por cuanto los aseguradores exigen metas de cumplimiento anual del 80%, lo que para los prestadores ha resultado en metas difíciles de alcanzar ⁽⁷²⁾.

El Ministerio de la Protección Social (Hoy Ministerio de Salud y Protección Social) a través del Decreto 3039 de 10 de agosto de 2007, adopta el Plan Nacional de Salud Pública, en el que se presentan los objetivos de las Prioridades Nacionales en Salud para el periodo 2007-2010; entre otros, está el de mejorar la salud sexual y reproductiva, para lo cual define: i) Reducir por debajo de 7 por cien mil mujeres, la tasa de mortalidad por CCU (Línea de base: 9,4 por cien mil mujeres. Fuente: Instituto Nacional de Cancerología-INC/DANE 2004), ii) Sostener las coberturas de tamización de CCU en los últimos tres años en al menos el 76% de la población objeto (Mujeres de 25 a 69 años), y iii) Garantizar el acceso oportuno a confirmación diagnóstica y tratamiento de lesiones cervicales de alto grado al 100% de las mujeres con este hallazgo.

Se ha evidenciado que la medición de las metas programáticas se confunde a menudo con la cobertura alcanzada, y al tener la falsa percepción de que no se estaba cumpliendo con ellas, frecuentemente los prestadores de servicios de salud hacen dos citologías al año a una misma mujer, o toman citologías en población de bajo riesgo, buscando cumplir con las metas de programación y poder cobrar el procedimiento a las aseguradoras ⁽⁷²⁾.

Resultados de estudios realizados, demuestran que, en términos de estructura, la oferta de recurso humano es inadecuada, este presenta algunos problemas en lo que se refiere a la capacidad para lectura de citologías. El incumplimiento de procesos básicos, tales como los sistemas de registro de actividades y seguimiento de mujeres, muestra que algunas de las actividades esenciales de un programa de organización de tamización no se cumplen ⁽²²⁾.

La poca efectividad de la tamización en Colombia, amerita su evaluación inmediata a la luz de la disponibilidad de nuevos métodos que son

costo-efectivos en países en desarrollo tales como la prueba de VPH y la inspección visual y tratamiento inmediato para mujeres con dificultades de acceso oportuno al tratamiento ⁽⁷³⁾.

VACUNAS CONTRA VPH

Actualmente se ha desarrollado la primera generación de vacunas profilácticas contra VPH, que incluye a la vacuna bivalente (Contra VPH16 y 18) y la tetravalente (Contra VPH 16, 18, 6 y 11). Estas vacunas han mostrado una reducción significativa en el desarrollo de lesiones del cérvix, vagina, vulva y región anogenital ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, para determinar su efectividad en el control de la incidencia y la mortalidad por CCU, se requiere de un seguimiento a largo plazo.

Ambas se fabrican con tecnología recombinante y se preparan a partir de proteínas estructurales L1 purificadas que se unen entre sí para formar cubiertas vacías de un tipo específico de VPH o Partículas Similares a Virus (PSV). Ninguna de las vacunas contiene productos biológicos vivos ni ADN vírico, por lo que no son infecciosas ⁽⁷⁴⁾. Las vacunas antiVPH se formularon sólo para uso profiláctico; no curan una infección ya existente por VPH ni sirven para tratar los signos de la enfermedad causada por el virus ⁽⁷⁴⁾.

Vacuna tetravalente

La vacuna tetravalente, que fue autorizada en 2006, contiene partículas similares a virus de los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18. La vacuna se produce utilizando levadura como sustrato y contiene sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante. Cada dosis de 0,5 ml de esta vacuna contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-6, 40 µg de proteína L1 de VPH-11, 40 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de

VPH-18 adsorbidos en 225 µg de adyuvante. La formulación no contiene antibióticos, tiomersal ni otros conservantes. Esta vacuna ha sido aprobada para su administración a niñas preadolescentes (en algunos países a niñas de sólo 9 años), para prevenir las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino y las verrugas anogenitales en las mujeres. Además, la vacuna tetravalente está aprobada para prevenir las lesiones precancerosas y el cáncer de vulva y vagina, así como las verrugas genitales, en las mujeres. En algunos países se ha autorizado también la vacuna para la prevención de las verrugas anogenitales en los hombres ⁽⁷⁴⁾.

Vacuna bivalente

La vacuna bivalente, que fue autorizada en 2007, contiene partículas similares a virus de los tipos 16 y 18 del VPH. Se elabora utilizando un novedoso sistema de expresión de baculovirus en células de *Trichoplusia ni*. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna bivalente contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH-18 adsorbidos en un sistema adyuvante patentado, ASO4, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A. La vacuna no contiene tiomersal, antibióticos ni otros conservantes. Ha sido aprobada para su administración a niñas a partir de los 10 años para prevenir lesiones precancerosas y cancerosas del cuello de útero. No se ha solicitado autorización para administrarla a varones ⁽⁷⁴⁾.

Estas vacunas inducen anticuerpos contra la principal proteína de la cápside viral, la proteína L1 y se sabe que inducen una respuesta inmune 10 veces mayor a la de la infección natural durante al menos 48 meses ⁽¹⁵⁾. Los estudios de campo han mostrado que las vacunas tienen casi 100 % de eficacia contra las lesiones de alto grado producidas

por los virus tipo 16 y 18, pero debido a la historia natural de la enfermedad aún no se ha podido demostrar en qué grado reduce la frecuencia de cáncer inducida por estos virus⁽¹⁵⁾.

Según diversos estudios realizados, se estima que la vacunación contra HPV tipo 16 y 18 podrá reducir aproximadamente el 70% de los casos de CCU⁽⁷⁵⁾. La vacuna profiláctica contra VPH constituye el recurso de salud pública más promisorio para la prevención primaria de CCU. Las vacunas actuales no eliminan completamente el riesgo de CCU, por lo tanto las mujeres vacunadas como las que no alcancen a recibir la vacuna, se les debe seguir ofreciendo los programas de detección temprana⁽⁷³⁾. Las estrategias que incluyen la combinación de vacunación con alta cobertura de adolescentes y tamización con métodos más sensibles que la citología, tales como la prueba de VPH, pueden ser más costo-efectivas que las estrategias actualmente utilizadas.

En junio de 2007, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS concluyó que ambas vacunas son seguras. En diciembre de 2008, el Comité examinó los primeros datos de la vigilancia pos-comercialización de la vacuna anti-VPH tetravalente. No se halló ningún motivo de preocupación que obligara a modificar los consejos anteriores del Comité Consultivo sobre Seguridad de las Vacunas⁽⁷⁵⁾.

Según la ENDS 2010, en Colombia el 44% de las mujeres entre 13 y 69 años ha oído hablar del virus del papiloma humano; esta proporción es mayor entre las mujeres con edades de 20 a 49 años (50%) y se incrementa con el mayor nivel educativo y un mayor índice de riqueza. La proporción de mujeres que ha escuchado sobre el virus es mayor en Bogotá (67%) que en las otras regiones. El 25 por ciento de las mujeres entre 13 a 69 años conoce la vacuna contra el VPH. Entre

las mujeres de 13 a 69 años, menos del uno por ciento se ha aplicado la vacuna contra el VPH; en Bogotá el uno por ciento de las mujeres en este grupo de edad se la ha aplicado⁽⁵⁾.

La FDA continúa centrándose en la vigilancia rutinaria de vigilancia post-comercialización de los eventos adversos. La vacuna ha demostrado ser eficaz en ensayos informados.

Sin embargo, aún persisten numerosos interrogantes; por consiguiente se requiere de mayor investigación, es necesario profundizar en preguntas como: ¿Cuál es la duración de la inmunidad?, ¿Cuál es la edad óptima para vacunar?, ¿Cuál es la protección de los tipos relacionados?, ¿Cuál es la utilidad de la vacunación en hombres?, ¿Cuáles pueden ser los eventuales cambios en los sistemas para el tamizaje y la detección de infección genital tras la incorporación de la vacunación rutinaria?, entre otras.

Madeiras LR, et al (2009), han realizado una revisión sistemática de todos los ensayos controlados aleatorios en los que las vacunas contra el VPH se compararon con placebo respecto a la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad; los estudios que cumplieron los criterios de inclusión, incluyeron 47.236 mujeres. El primer objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de la citología y/o lesiones histológicamente probada. Y el segundo objetivo fue la evaluación de la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna⁽¹⁵⁾.

Vacunas contra el VPH bivalente y tetravalente redujeron significativamente la tasa de lesiones en el cuello uterino, vulva, vagina y región ano-genital, con una eficacia del 93% (IC 95%:87%-96%) y el 62% (IC 95%:27%-70%), respectivamente, en comparación con los grupos de control de acuerdo con la intención de tratar. En cuanto a la inmunogeni-

dad de la vacuna, hubo seroconversión en el grupo que recibió la vacuna en comparación con el grupo placebo en las vacunas bivalente y tetravalente. La vacunación profiláctica puede prevenir la infección por VPH en mujeres de 9 a 26 años no infectadas previamente con los subtipos de VPH incluidos en las vacunas⁽¹⁵⁾.

DISCUSIÓN

En Colombia, el CCU ocasiona la muerte prematura de aproximadamente 3.300 muertes por año⁽⁴⁰⁾; afecta principalmente a las mujeres más pobres y vulnerables, con un efecto negativo para sus familias y sus comunidades, al perderse de manera prematura madres cabeza de familia, madres, esposas, hermanas, abuelas, todas ellas con un papel importante e irremplazable. El CCU es un problema de salud prioritario no únicamente por su alta magnitud y trascendencia, sino porque se trata de una enfermedad que es prevenible casi en un 100%, de ahí que la persistencia de una alta mortalidad por esta causa obedece por un lado a la falta de recursos para la inversión y por otro lado a fallas en la organización y operación de los servicios de salud para la detección temprana y atención del CCU.

El mayor conocimiento de los factores de riesgo y de la historia natural del CCU, así como las nuevas tecnologías para su detección, ofrecen la oportunidad de reducir la mortalidad por CCU. Para este fin se deben desarrollar campañas de educación para la salud, capacitación continua, certificación del personal y la consolidación del sistema de información para el monitoreo y evaluación sistemáticos. El éxito de las intervenciones dependerá del trabajo conjunto de las instituciones que conforman el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Para que la detección temprana sea efectiva, debe reunir varias condiciones: i) Debe estar apoyada por un programa de tamizaje organizado, ii) El tamizaje debe mantenerse como parte de la rutina del ejercicio médico, iii) Se deben realizar actividades que promuevan la realización de las pruebas de tamizaje con la periodicidad requerida, y iv) Asegurar el diagnóstico de confirmación y el tratamiento adecuado.

Los servicios de salud deben responder por sus acciones a través de la rendición de cuentas, es decir, informando los avances en las acciones, justificando sus decisiones y asumiendo las consecuencias de la falta de cumplimiento. Por lo anterior es indispensable contar con un sistema de información que permita el monitoreo y evaluación permanente del programa desde una instancia superior del SGSSS. Los sistemas de información deben centrarse en la calidad y cobertura de la información y no en la cantidad y los datos obtenidos deben ser usados para el monitoreo, la evaluación y la toma de decisiones.

El fracaso de los programas de prevención es multicausal, por un lado se relaciona con la falta de demanda oportuna por la población objeto (acuden cuando tienen síntomas de la enfermedad, los cuales se manifiestan en las etapas tardías) y por otro, con la falta de organización y control de calidad de los servicios de salud.

Actualmente existen alternativas complementarias a la citología vaginal, que es el método tradicional de tamizaje; una de ellas es la detección de VPH de alto riesgo, por técnicas de hibridación de ADN en muestras cérvico-vaginales, la cual ha demostrado tener mayor sensibilidad que la citología y el examen visual, para detectar anomalías.

Información aportada por diferentes estudios⁽⁷⁶⁾ evidencian que la problemática de la tamización

de CCU, no se centra en la cobertura sino en otros componentes del programa. Esto corrobora que aspectos distintos de la cobertura, como el seguimiento de las mujeres con citología positiva, podrían tener mayor impacto; tal situación exige obtener información complementaria sobre otros componentes de los programas, la revisión urgente de la normatividad y el fortalecimiento integral de las estrategias de tamización.

En Colombia, desde la reforma del sector salud en 1993, el control de las enfermedades de interés en salud pública ha sido insuficiente^(77,78). La normatividad que definió las responsabilidades para el control de dichas enfermedades no fue expedida siguiendo la lógica de los programas de salud pública, lo cual ha generado conflictos de intereses entre los diversos actores del sistema⁽⁷⁹⁾. Además, esta situación ha dado como resultado un sin número de acciones desarticuladas que han conducido a un grave detrimento de la continuidad y de la calidad de los servicios de promoción y prevención⁽⁸⁰⁾.

En el marco del SGSSS, la promoción de la citología vaginal es una de las actividades que están incluidas el Plan de Beneficios y las empresas aseguradoras (Entidades Promotoras de Salud del Régimen Contributivo EPS-C y del Régimen Subsidiado EPS-S) están obligadas a realizar inducción de la demanda a mujeres para el tamizaje; sin embargo, la inducción de la demanda se realiza de manera no sistemática, centrada en actividades individuales e intramurales. Los servicios de toma de citologías y entrega de resultados presentan diferencias en términos de acceso y oportunidad.

Aunque los análisis de costo-efectividad pueden ayudar a ilustrar las disyuntivas de diferentes alternativas de intervención, sólo es un insumo para la toma de decisiones. En el caso de las estrategias de tamización de CCU los aspectos cualitativos son también muy importantes: por ejemplo, es necesario

comprender el comportamiento de las mujeres frente al programa y su reacción a los resultados, ya que dicha información supone una carga psicológica y un posible estigma.

CONCLUSIONES

A nivel mundial, la implementación de programas de tamización (chequeo en mujeres asintomáticas) mediante la citología cervicouterina ha mostrado efectividad en la reducción de la mortalidad y la incidencia del CCU.

A pesar de que los procedimientos para el tamizaje en la población de riesgo para el CCU, que están contemplados en el Plan Obligatorio de Salud (POS), han evidenciado su eficacia, se hace necesario promover la realización de nuevos estudios que permitan, además de la evaluación de las actuales acciones en salud pública, valorar las estrategias de tamización en las condiciones específicas del actual Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Como los conocimientos de la población sobre el CCU y su relación con el VPH son limitados, se recomienda emprender en las comunidades campañas de educación sobre el CCU y el VPH como estrategia para aumentar la aceptación de la vacuna.

Se cuenta con la oportunidad de fortalecer la prevención y el control integrado del CCU con la introducción de la vacuna, el mejoramiento de la cobertura y la calidad del tamizaje y los servicios de diagnóstico, tratamiento, monitoreo y control.

Son muy variadas las razones que hacen que tanto la población objeto como el personal de salud, no se adhieran a las indicaciones que se formulan en los programas de tamizaje, por esta razón es indispensable realizar actividades de promoción y educación a toda la población susceptible y de

capacitación permanente al personal de salud, con el fin de obtener mejores los resultados con el desarrollo de los programas.

La prevención es una realidad que hay que reflexionar para la acción.

REFERENCIAS

1. Aral SO, Holmes KK. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. En: Holmes K, Mardh PA, Sparling PF, et al. Sexually Transmitted Diseases. New York: McGraw-Hill, 1999; 39-76.
2. Burchell AN, Winer RL, de San José S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006 Aug 21; 24 Suppl 3:S52-61.
3. Globocan, Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. 2004, IARC Lyon.
4. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Bogotá: Profamilia; 2005.
5. Profamilia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010. Bogotá: Profamilia; 2010.
6. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Consultoría. Conocimientos, actitudes y prácticas en detección temprana de cáncer cérvico-uterino y de mama. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas (ENFREC II). Tomo IV. Bogotá D. C.: Ministerio de Salud; 1999.
7. Ojeda G, Ordóñez M, Ochoa L, Samper B, Sánchez F. Salud sexual y reproductiva: Resultados Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Asociación Probiestar de la Familia Colombiana (Profamilia). Patrocinado por Profamilia, Bienestar Familiar, United State Agency for International Development, Ministerio de la Protección Social; Noviembre de 2005.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC Cancer Base N° 5, version 2.0 IARC Press, Lyon; 2004.
9. Realpe C, Escobar GM, Largo B, Duque B. Utilización del programa de promoción y prevención en las empresas promotoras de salud y administradoras del régimen subsidiado de Manizales, Colombia, 2001-2002. *Colombia Médica* 2002; 33 (3): 102-107.
10. Ramírez H, Vélez S, Vargas V, Sánchez C, Lopera J. Evaluación de la cobertura en aseguramiento y accesibilidad a los servicios de salud de los afiliados al régimen subsidiado en el municipio de Medellín. *Colombia Médica* 2001; 32: 10-13.
11. Martínez P, Rodríguez L, Agudelo C. Equidad en la política de la reforma del sistema de salud. *Rev. Salud Pública (Colombia)*. 2001; 3: 19-39.
12. Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. *N Eng J Med* 2001;344:1603-7.
13. Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnosis. *JAMA* 2001; 285:1506-7. Citado en Ortiz Serrano Ricardo, Uribe Pérez Claudia Janeth, Díaz Martínez Luis Alfonso, Yuriko Rafael. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol [periódico na Internet]*. 2004 Jun [citado 2012 Jul 20]; 55(2): 146-160.
14. Wiesner C, Tovar S, Cendales R, Vejarano M. Organización de los servicios de salud para el control del cáncer de cuello uterino en el Municipio de Soacha. *Rev. Colomb Cancerol* 2006; 10(2):98-108.
15. Medeiros LR, Dornelles D, da Rosa MI, Bozzetti MC, Ruviano R. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccine. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1166-1176.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 viruslike particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized trial. *Lancet*. 2006; 367:1247-1255.
17. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002; Nov 21;347 (21):1645-51.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005; May;6(5):271-8.
19. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et. al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):18-27.
20. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Eng J Med* 2006; 354(11):1109-1112.
21. Lizcano et al. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *INS México. Cancerología* 4 (2009); 205-216.
22. Molano M, Posso H, Méndez F, Murillo R, van den Brule A, Ronderos M, et al. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano en una cohorte de mujeres de Bogotá. *Rev. Colomb Cancerol*. 2005; 9:192-209.

23. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S4-S7
24. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Med Assoc* 2001; 286:3106-3114.
25. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 20-28.
26. Garcia-Closas R, Castellsague, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117:629-37.
27. Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *JNCI Monographs*, 2003; 31:14-19.
28. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005; 32S: S25-S33.
29. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1): 76-84.
30. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168(2):123-37. Epub 2008 May 15.
31. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Wiener R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3): 621-32.
32. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/42-S3/51.
33. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S: k1-k16.
34. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews*, 2007; vol.7: 11-22.
35. Generalitat de Catalunya. Protocolo de las actividades para el cribado del cáncer del cuello uterino en la atención primaria. Plan Director de Oncología. Instituto Catalan de Oncología. 2006.
36. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11): 796-802.
37. Globocan, Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. 2004, IARC Lyon.
38. Stanley M, Lowy D, Frazer I. Vacunas profilácticas contra el VPH. *Vaccine*, 2006; 24(S3): 113-121.
39. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between Human Papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
40. Isaza-Ruget, Mario Arturo, Pérez, Gonzalo, Morales-Reyes, Olga Lucía et al. Exactitud del test ADN-HPV para la detección de la enfermedad cervical de alto grado (NIC 2+) en mujeres con anomalías citológicas (ASC-US y LSIL), afiliadas a la seguridad social en Bogotá (Colombia). *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 2009; 60 (3) 213-222.
41. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press; 2002.
42. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006; 24 suppl 3:S3/63-70.
43. McCrory DC; Matchar DB, Bastian L, Datta S, Haselblad V, Hickey J, Myers, E, Nanda K. Evaluation of Cervical Cytology. Evidence Report/Technology Assessment N° 5. (Prepared by Duke University). AHCPR Publication N°99-E010. Rockville, MD. Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Services, February, 1999. Citado en Díaz M.C, Parra E.A Guía de Control de Calidad para la toma, procesamiento e interpretación en muestras de citología de cuello uterino. Convenio 043 MPS-INS, Bogotá, D. C., 2008.
44. Sankaranarayanan R, Somanathan T, Sharma A, Roy C, Shastri S, Mahe C, et al. Accuracy of conventional cytology: Results from a multicenter screening study in India. *J Med Screen*. 2004; 11(2):77-84. Citado en Díaz M.C, Parra E.A Guía de Control de Calidad para la toma, procesamiento e interpretación en muestras de citología de cuello uterino. Convenio 043 MPS-INS, Bogotá, D. C., 2008.
45. Cortés, C. Programas para el control del cáncer de cuello uterino. Análisis sociopolítico 1975-1995. Tesis de MSP, U Nacional <http://www.bdigital.unal.edu.co/664/1/597351.2007.pdf>
46. Wiesner C, Tovar S, Piñeros M, Cendales R, Murillo R. La oferta de servicios para tamización de cáncer de cuello uterino en Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2009; 13(3):134-144.
47. Meijer C, Berkhof J, Castle P E, Hesselink AT Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-20.

48. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, *et al.* Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38:357-361.
49. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología-Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2004.
50. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O, Jerónimo J, *et al.* Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008; 26(Suppl.11):L37-48.
51. Piñeros M, Cendales R, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. Cobertura de la citología de cuello uterino y factores relacionados en Colombia, 2005. *Rev Salud Pública*. (Bogotá) 2007; 9:327-41.
52. Wiesner C, Murillo RH, Piñeros M, Tovar SL, Cendales R, Gutiérrez MC. Control del cáncer cervicouterino en Colombia: la perspectiva de los actores del sistema de salud. *Rev. Panam Salud Pública* [serial on the Internet]. 2009 Jan [cited 2010 Nov 22]; 25(1): 1-8.
53. Gamboa OA, Chicaíza L, García-Molina M, Díaz J, González M, Murillo R, *et al.* Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV-DNA testing for cervical-cancer screening in Colombia. *Salud Pub Mex*. 2008; 50:276-85.
54. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3):S164-70.
55. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, *et al.* Benefit and costs of using PVH testing to screen for cervical cancer. *JAMA*. 2002; 287:2372-81.
56. Goldie SJ. Chapter 15: Public health policy and cost-effectiveness analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31:102-10.
57. Goldie SJ. Health economics and cervical cancer prevention: a global perspective. *Virus Res*. 2002; 89:301-9.
58. Suba EJ, Murphy SK, Donnelly AD, Furia LM, Huynh ML, Raab SS. Systems analysis of real-world obstacles to successful cervical cancer prevention in developing countries. *Am J Public Health*. 2006; 96:480-7.
59. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:619-31.
60. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:888-95.
61. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Thomas JT, García F, Goldie S, *et al.* Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:304-9.
62. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA*. 2002; 287:2382-90.
63. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, *et al.* Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med*. 2005; 353:2158-68.
64. Aurelio Mejía, Walter Salas. Costo-efectividad de la detección del virus del papiloma humano en los programas de tamización de cáncer de cuello uterino. *Biomédica* vol.28 N°1 Bogotá Jan. /Mar. 2008.
65. Ministerio de Salud. Resolución 4288 de 1996, por la cual se define el Plan de Atención Básica (PAB) del Sistema General de Seguridad Social (SGSSS) y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C. Ministerio de Salud de la Protección Social; 2004.
66. Wiesner-Ceballos C, Murillo-Moreno RH, Piñeros-Petersen M, Tovar-Murillo SL, Cendales-Duarte R, Gutiérrez MC. Control del cáncer cervicouterino en Colombia: la perspectiva de los actores del sistema de salud. *Rev. Panam Salud Pública*. 2009; 25(1):1-8.
67. Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP). Planificación y aplicación de los programas de prevención y control de cáncer cervicouterino: Manual para gestores. Seattle: ACCP; 2006. 72 p.
68. Piñeros M, Cendales R, Murillo R, Wiesner C, Tovar S. Pap test coverage and related factors in Colombia 2005. *Rev. Salud Pública* [Bogotá]. 2007; 9(3):327-41.
69. Nubia Muñoz, MD, MPH, Dr. Sc, Julio César Reina, MD, Gloria Inés Sánchez, MSc, PhD-La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colomb Med*. 2008; 39: 196-204.
70. KATIAABARCA V MD. Infección por virus papiloma humano y cáncer cervicouterino: ¿En las puertas de la prevención? Bol escuela de medicina U.C., Pontificia Universidad Católica de Chile vol. 32 N°1:25-27. 2007.
71. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 3384 de 2000. "Por la que se modifican parcialmente las Resoluciones 412 y 1745 de 2000 y se deroga la Resolución 1078 de 2000". Bogotá: Ministerio de Salud, 2000.
72. Nubia Muñoz, MD, MPH, Dr. Sc, Julio César Reina, MD, Gloria Inés Sánchez, MSc, PhD-La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colomb Med*. 2008; 39: 196-204.
73. Assalud. Diseño y aplicación de una encuesta para la evaluación de las acciones de prevención y promo-

- ción del Plan Obligatorio de Salud de los regímenes Contributivo y Subsidiado y del logro de las metas del Plan de Atención Básica PAB- Departamental y Distrital. Bogotá: Assalud; 2004.
74. OMS. Documento de posición. Vacunas contra el virus del papiloma humano. N° 15. 10 de abril de 2009, 84, 117-132.
75. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Circular N° 0018 de 2004. "Por la cual se definen los lineamientos para la formulación y ejecución de los planes estratégicos y operativos del Plan de Atención Básica (PAB) y de los recursos asignados para salud pública 2004-2007". Bogotá: Ministerio de Salud, 2004.
76. República de Colombia, Ministerio de Salud. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo N° 117 de 1998. "Por el cual se establece el obligatorio cumplimiento de las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y la atención de enfermedades de interés en salud pública". Bogotá: Ministerio de Salud, 1998.
77. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución N° 5261 de 1994. "Por la cual se establece el manual de actividades, intervenciones y procedimientos del Plan Obligatorio de Salud -POS- del SGSSS". Bogotá: Ministerio de Salud, 1994.
78. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución N° 412 del 28 de febrero de 2000. "Por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento". Bogotá: Ministerio de Salud, 2000.
79. República de Colombia, Congreso de la República. Ley 715 de 2001. "Por la cual se dictan normas orgánicas en materia de recursos y competencias, para organizar la prestación de los servicios de educación y salud, entre otros". Bogotá: Congreso de la República de Colombia, 2001.
80. República de Colombia, Ministerio de Salud. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo N° 229 de 2002. "Por el cual se define la proporción de la UPC-S que se destinará para la financiación de las acciones de promoción y prevención, entre otros". Bogotá: Ministerio de Salud, 2002.

Fecha de Recibido: Agosto 12 de 2012

Fcha de Aceptado: Octubre 17 de 2012

*Dirección para correspondencia:
Jairo Reynales Londoño
jreynalesl@gmail.com*