



## Prevención secundaria (detección) del cáncer cervicouterino

**E**l cáncer cervicouterino es una enfermedad preventible<sup>1</sup> pero para ello los países deben contar con programas de detección bien organizados que aseguren una cobertura cercana a la universal y un desempeño general de muy alta calidad. De otra manera, sus resultados serán deficientes.<sup>2</sup> El objetivo de dichos programas es encontrar, diagnosticar y tratar la lesión precursora de la enfermedad, esto es, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)<sup>3</sup> así como ejercer, posteriormente, vigilancia epidemiológica de las mujeres tratadas.

En contraste con los buenos resultados que los países desarrollados han obtenido con sus programas para erradicar el cáncer cervicouterino, los países en desarrollo enfrentan obstáculos múltiples que impiden su adecuada implantación y su resultado exitoso.<sup>4</sup> El Cuadro 1 muestra una lista de los obstáculos que deben vencerse si se quiere mejorar.

Las mujeres vacunadas contra el virus del papiloma humano deben incorporarse, en su momento, a un programa de detección del cáncer cervicouterino.<sup>5</sup> Es una idea equivocada, y debe combatirse, que la vacunación libera a la mujer de la necesidad de someterse a detección. Las vacunas actuales protegen casi totalmente (95-100% de efectividad) contra los dos genotipos de virus del papiloma humano para los que fueron creadas, el 16 y el 18; parcialmente, por protección cruzada, contra los genotipos 31, 33, 45 y 52.<sup>6</sup> Se supone que esta vacunación, cuando alcance a todas las mujeres, prevendrá 70% de los casos de cáncer cervicouterino al desaparecer los casos relacionados etiológicamente con los genotipos 16 y 18. Pero por la protección cruzada, la tasa de prevención se elevará de 6 a 12% más.<sup>7</sup>

Aún las mujeres vacunadas correctamente pueden padecer cáncer cervicouterino debido a: 1) participación de otros genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo (diferentes de los genotipos 16, 18, 31, 33, 35 y 52) en el proceso de carcinogénesis y contra los que no tienen protección o 2) respuesta inmunitaria inadecuada (probabilidad muy baja frente a los genotipos 16 y 18 y mediana frente los genotipos 31, 33, 35, 45 y 52). Los virus del papiloma humano de alto riesgo, diferentes de los 16, 18, 31, 33 y 45, son responsables de alrededor de 22% de los casos de cáncer cervicouterino en el estudio de Sanjose y sus colaboradores;<sup>8</sup> y serían los causantes del cáncer cervicouterino en las mujeres vacunadas.<sup>5</sup> En contraste, el fenómeno de mutación viral como mecanismo de escape frente a las vacunas actuales se considera muy poco probable.<sup>9</sup> Estas realidades no deben perderse de vista en la euforia de contar con un instrumento de prevención primaria muy efectivo sino que deben reforzar la idea de la necesidad de la prevención secundaria en las mujeres vacunadas.

**Cuadro 1.** Obstáculos en los programas de detección, basados en citología, en los países en desarrollo\*

1. Conocimiento público limitado acerca del cáncer cervical como problema de salud
2. Problemas culturales contra los proveedores de servicios
3. Disponibilidad limitada de los servicios de detección
4. Adiestramiento inadecuado del proveedor de servicios
5. Servicios de citología inadecuados
6. Abastecimiento inadecuado
7. Dificultad para el seguimiento de pacientes
8. Seguimiento inadecuado en los servicios de diagnóstico (colposcopia y patología)
9. Servicios de tratamiento inadecuados
10. Alto costo de todos los servicios

\*Modificado de: Stoler ME y col. Cervical cancer screening in developing countries. Prim Care Update Ob/Gyns 2000;7:118-123

### Detección de la lesión precursora

El objetivo de los programas de detección de cáncer cervicouterino es encontrar su lesión precursora cuyo diagnóstico y tratamiento son ambulatorios y sencillos, amén de proporcionar excelentes resultados. Con estas acciones se previene su progresión a la forma invasora.<sup>3</sup>

Actualmente contamos con tres métodos para la detección de una lesión precursora: 1) la visualización cervical (con o sin instrumentos de aumento) después de aplicar ácido acético al 3% en el cuello uterino (solo o seguido de solución de lugol fuerte); 2) la citología cervical y 3) búsqueda de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo en el cuello uterino y la vagina.<sup>10</sup> El primer método ofrece resultados muy limitados por lo que debe reservarse para las regiones donde es imposible aplicar otro método. Los otros dos han probado su eficacia.

La citología cervical, el método más antiguo, fue descrito por Papanicolaou en 1928 y se aplica a la población desde mediados del decenio de 1940 con resultados muy satisfactorios.<sup>3</sup> Se calcula que el rastreo repetido, cuando abarca al menos a 70% de las mujeres en riesgo, reduce hasta en 75% los casos de muerte por cáncer cervicouterino.<sup>11</sup> La citología cervical convencional ha sido muy atacada, tratando de cuestionar su valor probado debido a que tiene una sensibilidad moderada (entre 44 y 78% dependiendo de la calidad de las tomas y del laboratorio) aunque una especificidad alta (entre 91 y 96%).<sup>12</sup> La tasa de falsos negativos se ha magnificado en lugar de buscar la aplicación de controles que la disminuyan efectivamente.<sup>13-15</sup> La citología cervical puede hacerse bien; debe confiarse en sus resultados y la “irreductible tasa de falsos negativos” (entre 5 y 10%) pierde importancia con la repetición periódica de la prueba. El fracaso de los programas de detección con citología convencional estriba más en la falta de cobertura que en los resultados falsos negativos.<sup>16,17</sup> Otro problema grave es que las residencias de Patología dan poca importancia a la enseñanza de la Citopatología y forman especialistas que no están preparados para resolver casos difíciles.

Una variedad tecnológica de la citología convencional, la citología de base líquida, no aporta ventajas adicionales a la primera y sí eleva enormemente los costos, lo que difícilmente se justifica en los países en desarrollo.<sup>18,19</sup> Una desventaja más, trascendente en donde todavía los programas de detección encuentran un número importante de cánceres invasores incipientes, es que la citología de

base líquida puede eliminar detritus y restos de células neoplásicas (elementos de diagnóstico que constituyen la diátesis tumoral) y por ello no detectar casos con muy buen pronóstico. En Estados Unidos y Canadá, por el contrario, se utiliza casi exclusivamente la citología de base líquida que posibilita, con una sola muestra, la citología y la detección molecular del virus del papiloma humano.<sup>20,21</sup>

El otro método útil para la detección de la lesión precursora del cáncer cervicouterino consiste en la búsqueda del virus del papiloma humano de alto riesgo en la región cervicovaginal, mediante la caracterización de su ADN con técnicas de biología molecular.<sup>22,23</sup> Esta prueba, con grandes posibilidades de aplicación rutinaria, está restringida a mujeres mayores de 30 años de edad que ya han eliminado, por medio de su propia inmunocompetencia, las infecciones transitorias del virus del papiloma humano, la enfermedad autolimitada de transmisión sexual. A partir de la edad señalada las portadoras de ADN del virus del papiloma humano en el cuello tienen mayor posibilidad de tener una infección persistente, factor indispensable para que se genere la lesión escamosa intraepitelial de alto grado y su mortal consecuencia: el cáncer cervicouterino.<sup>24</sup> Quienes tienen este virus son las mujeres en riesgo. La prueba del ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo tiene una ventaja más, admite la posibilidad de recoger la muestra mediante autotoma, ventaja considerable sobre todo en zonas geográficas de difícil acceso o para grupos desprotegidos en los que las costumbres y tradiciones dificultan una exploración genital, aún cuando quien pretende efectuarla sea una mujer. La autotoma ha demostrado ser de gran utilidad.<sup>25,26</sup>

### Estrategias de detección

#### a) Citología cervical

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 014-SSA2-1994 para la Prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino vigente,<sup>27</sup> la detección mediante citología cervical convencional debe realizarse en mujeres de entre 25 y 64 años de edad (inciso 8.8.1). Sin embargo, el mismo inciso señala que si una mujer solicita la prueba no debe negársele. Los casos de cáncer invasor antes de los 25 años son excepcionales (2 en 1,000 casos diagnosticados en Estados Unidos) y es la razón por la que se ha fijado tal edad para el inicio de la detección por citología.<sup>28</sup> En otros países se señala<sup>29,30</sup> que la detección por citología

debe iniciarse a los 21 años de edad o tres después de la coitarquia. Cualquier esquema es válido. Las mujeres con dos resultados citológicos negativos consecutivos, con diferencia de un año entre ellos, deben realizarse la prueba cada tres años.

Para optimizar los resultados de la citología convencional es importante recalcar que:

1. La prueba debe realizarse en las mejores condiciones para la mujer: *a)* en la primera mitad del ciclo, sin restos de sangrado menstrual; *b)* sin haber tenido relaciones sexuales, aseo interno o ducha vaginal en las 48 horas previas; *c)* sin aplicación de medicamentos intravaginales en ese ciclo.
2. Todo el material necesario para la toma de la citología debe estar listo y al alcance; la laminilla perfectamente identificada, utilizando para esto la tercera parte de uno de sus extremos.
3. El espejo debe introducirse gentilmente, sin lubricación; si se requiere, en mujeres mayores puede humedecerse externamente con solución fisiológica.
4. Una vez expuesto el cuello uterino, debe observarse si hay secreción que no sea moco, limpiarla gentilmente con una torunda humedecida con solución fisiológica y buscar si la unión escamo-columnar es visible; en tal caso, la muestra citológica debe ser del ectocérvix; por el contrario, si la unión escamo-columnar no es visible, la toma endocervical es la indicada. En las circunstancias señaladas, con cualquiera de las tomas se obtendrá material suficiente de los epitelios escamoso, glandular y metaplásico (la zona de transformación colposcópica, sitio de origen del cáncer cervicouterino escamoso que representa alrededor de 91% de los casos a escala mundial.<sup>8)</sup> Si se desea unificar el procedimiento (lo más conveniente para los programas en los que la toma no es responsabilidad de profesionales experimentados) deben tomarse muestras de ambos sitios anatómicos: ecto y endocérvix. La toma de las muestras debe realizarse inmediatamente después de la colocación del espejo para que la superficie ectocervical no se seque debido a su exposición. De las dos muestras, la primera en tomarse debe ser la ectocervical para evitar la desecación señalada y su contaminación por sangrado del endocerix, que es frecuente debido a lo delicado del epitelio columnar.
5. La espátula para tomar el material ectocervical debe ser de madera y de forma tal que sea la que mejor se adapte a la anatomía del órgano; debe tenerse cuidado de que el movimiento rotatorio de la espátula cubra los 360° de la circunferencia externa de la superficie cervical, pasando el antebrazo de la pronación forzada a la supinación extrema. Una rotación incompleta deja sin rastrear un sector de tamaño variable, hacia el radio de las 3 horas si quien toma la muestra es diestro, o de las 9 si es zurdo. En cada uno de estos sectores pueden asentarse hasta 15% de los casos de cáncer cervicouterino.<sup>31</sup> El material endocervical se recoge con un cepillo cuya introducción será gentil rotando suavemente unos 90°.
6. El frotis debe prepararse sin dilución después de la toma de cada muestra, en una laminilla (dos aumentan los costos), depositando el material a lo largo de sus dos tercios libres, hipotéticamente divididos en una mitad izquierda y otra derecha, una para cada muestra. El depósito del material debe realizarse en una sola pasada con la intención de que se forme una capa delgada. El cepillo debe rotarse al mismo tiempo que recorre la laminilla a lo largo. Punto clave en la toma y preparación del frotis es que la muestra endoervical debe obtenerse de inmediato después de preparado el frotis ectocervical, a fin de evitar que esta primera muestra se seque por su exposición al aire.
7. Terminada la preparación del frotis la laminilla debe depositarse de inmediato en el frasco con el líquido fijador (alcohol de 96°) o ser rociada con el fijador en aspersión manteniendo el recipiente a unos 30 cm para que sea un rocío el que cubra y no una corriente que arrastre y amontone las células. La mala técnica en la toma del material y en la preparación y fijación del frotis son los motivos principales de los resultados no satisfactorios de la citología convencional.
8. Los laboratorios de citopatología deben recibir las muestras acompañadas de los datos clínicos pertinentes. La responsabilidad del laboratorio es contar con citotécnicos capacitados, actualizados, responsables, interesados en su trabajo y comprometidos con el programa de detección del que son parte. Los citopatólogos deben ser médicos capacitados, responsables e igualmente comprometidos. Los laboratorios deben contar con programas de supervisión

que no incluyan sólo la revisión de todos los casos diagnosticados como anormales y 10% de los negativos, como es tradicional, sino que debe implantar métodos, como una segunda revisión rápida de todos los frotis, medida que ha demostrado su utilidad ampliamente.<sup>13-15</sup>

9. La nomenclatura que debe utilizarse para reportar el diagnóstico citológico es la del Sistema Bethesda 2001,<sup>32</sup> como lo señala la NOM-014 (inciso 8.3).<sup>27</sup> Pueden ponerse los equivalentes en otras nomenclaturas (displasias/carcinoma *in situ* o neoplasia intraepitelial cervical) a fin de que quienes interpretan los resultados no se desorienten y poco a poco se incorporen a la terminología actual.
10. Una ventaja importante del Sistema Bethesda es que contiene un inciso donde se reporta la calidad de la muestra. Los responsables de las estaciones donde se toman los frotis deben tener posibilidades para buscar el readiestramiento del personal al que se le detecte que sus tomas resultan en un alto número de frotis inadecuados.
11. Los resultados citológicos deben entregarse a las mujeres antes de 28 días contados a partir de la fecha en que se tomó la muestra (inciso 8.4 de la NOM-014)<sup>27</sup> indicándoles la conducta a seguir de acuerdo con el diagnóstico citológico, razón por la cual los responsables de las estaciones de toma deben saber interpretar los resultados.
12. Las estaciones tomadoras de frotis deben disponer de sistemas de búsqueda (teléfono, citatorio por correo o telegrama, envío de trabajadora social) de las mujeres cuyos resultados sean anormales y no se presentan a recogerlos en un tiempo prudente. La falta de seguimiento de casos con citología anormal es uno de los factores que contribuye al fracaso de un programa poblacional de detección.
13. Los casos con citología anormal (lesión intraepitelial o cáncer cervicouterino) deben ser referidos a una clínica de colposcopia, como lo señala la NOM-014 (inciso 8.2.2)<sup>27</sup> lo mismo que los casos con diagnóstico citológico impreciso como: células escamosas atípicas con significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas en lesión de grado alto (ASC-H), células glandulares atípicas neoplásicas

AGC-N y células glandulares atípicas no especificadas de otra forma (AGC-NOS).

Los casos con citología normal deben programarse para una nueva prueba en uno o tres años, según corresponda.

*b) Detección cervical de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo*

La prueba para demostrar la presencia del virus del papiloma humano de alto riesgo en el cuello uterino y la vagina, a través de la prueba del ADN, debe aplicarse exclusivamente a mujeres mayores de 30 años (algunos proponen que sea a mayores de 35 años, ya que la diferencia significa, en términos del censo mexicano 2010,<sup>33</sup> alrededor de 4.5 millones de mujeres y, por tanto, un número similar de pruebas repartidas en cinco años en un programa poblacional de cobertura ideal). Los límites inferiores de edad (30 o 35 años) son importantes porque, como ya se señaló, es de esperarse que la infección genital adquirida como enfermedad de transmisión sexual haya desaparecido. Esta infección transitoria no tiene importancia epidemiológica en la historia natural del cáncer cervicouterino. Por el contrario, una infección persistente, en caso de haber sido ocasionada por virus del papiloma humano de alto riesgo, representa una causa necesaria (aunque no suficiente) para la génesis del cáncer cervicouterino.<sup>34,35</sup> La prueba más aplicada, por ser práctica y de costo razonable, es la captura de híbridos 2® (CH2) de Quiagen. La toma del material es semejante a la descrita para la citología: un cepillo recoge células y secreciones de la superficie ectocervical y del orificio cervical externo. El cepillo con el material colectado se coloca en el líquido preservador del vial especial que se rotula adecuadamente y, junto con los datos clínicos, se envía al laboratorio (no requiere de red fría). Aunque los resultados del análisis de captura de híbridos 2® son altamente confiables, es aconsejable tomar la muestra en la primera mitad del ciclo, excepto en las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales, donde es mejor hacerlo en la segunda mitad.<sup>36</sup>

Una de las ventajas de esta prueba es que la toma de la muestra puede hacérsela la misma mujer, en la intimidad de su casa, después de una explicación sencilla y comprensible, sin necesidad de acudir a una instalación sanitaria.<sup>25,26</sup> No importa que la toma no sea precisamente del cuello uterino, las muestras vaginales son igualmente válidas para los propósitos de la detección.<sup>37</sup>

El análisis con captura de híbridos 2<sup>®</sup> es automatizado, lo que estandariza el procedimiento. El tipo de prueba que se utiliza en programas de detección es la que encuentra, sin detallar sus genotipos, los 13 virus del papiloma humano de alto riesgo más frecuentes en los casos de cáncer cervicouterino:<sup>38</sup> 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Estos 13 genotipos estuvieron presentes, solos o combinados, en 97.5% de los 3,085 y 10,575 casos evaluados, respectivamente, por Muñoz y sus colaboradores<sup>39</sup> y por Sanjose y sus colaboradores.<sup>8</sup> El pequeño número de pruebas falsas negativas debe aceptarse con la idea de que su repercusión en los programas de detección será “probablemente irrelevante” como apuntan Muñoz y sus colaboradores.<sup>39</sup> Otros programas utilizan, para la identificación del ADN viral en el cuello, la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

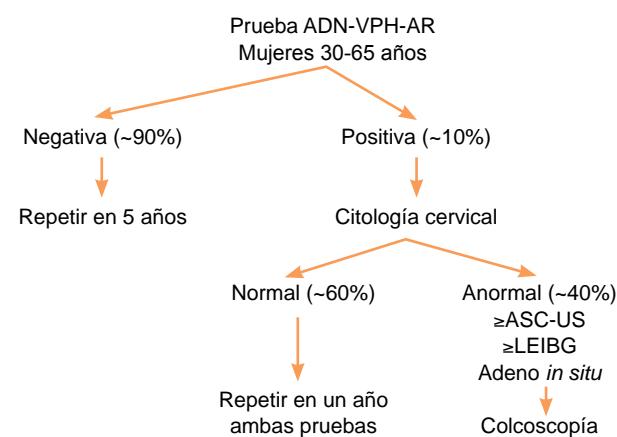
La captura de híbridos 2<sup>®</sup> tiene un poder de detección que hace el resultado positivo cuando encuentra ~5,000 copias virales o más por muestra; lo que equivale a un picogramo de ADN del virus del papiloma humano. La carga viral es un aspecto poco estudiado en la carcinogénesis cervical<sup>40</sup> pero una sola copia viral de ADN (que otras pruebas son capaces de detectar) muy probablemente no es material suficiente para el inicio de la carcinogénesis. Este tipo de resultados solamente sobrecargarían un programa de detección.

La prueba del ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo tiene alta sensibilidad (66-100%) pero moderada especificidad (61-96%).<sup>12</sup> Esto significa que hay pruebas positivas (que aumentan cuando la prueba se aplica en mujeres menores de 30 años) que señalan mujeres portadoras del virus del papiloma humano de alto riesgo sin lesión celular. Por tanto, para aclarar el significado de tales resultados positivos (alrededor de 10% de las mujeres tamizadas con este método), lo más recomendable es una confirmación mediante citología cervical de muy alta calidad. Su resultado definirá la situación en que se encuentra la infección genital por virus del papiloma humano y señalará la conducta a seguir.<sup>41,42</sup> Si la citología resulta normal, la mujer es simplemente una portadora y debe repetirse ambas pruebas un año después. Si la citología es no concluyente (células escamosas atípicas con significado indeterminado [ASC-US], células escamosas atípicas en lesión de grado alto [ASC-H], células glandulares atípicas neoplásicas [AGC-N] y células glandulares atípicas no

especificadas de otra forma [AGC-NOS]) o si es anormal (lesión escamosa intraepitelial de cualquier grado/adenocarcinoma *in situ*) la paciente debe ser referida a una clínica de colposcopia (CC) para su evaluación, diagnóstico y, si fuera necesario, tratamiento. Cuando el reporte citológico sea de cáncer invasor lo ideal será referirla a una clínica de oncología para idénticos fines. Las mujeres con prueba negativa de ADN viral para el virus del papiloma humano de alto riesgo (alrededor de 90%) deben repetir la prueba cada cinco años (Figura 1).

Referir directamente a una clínica de coloscopia a las mujeres con prueba positiva al ADN del virus del papiloma humano, sin someterlas a la evaluación citológica, es inconveniente porque se aumentará enormemente su carga de trabajo y se expondrá a las mujeres a la baja sensibilidad de la colposcopia para la detección.<sup>43,44</sup> Esto se traducirá en sobrediagnóstico, aumento en la cantidad de biopsias y de piezas quirúrgicas resultantes de sobretratamientos, todo en perjuicio de la salud de las mujeres.

La incorporación de la prueba del ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo a un programa de detección disminuye la cantidad de estudios citológicos que reciben los laboratorios especializados; lo que debe redundar en mejoría significativa de la calidad de su trabajo y en la optimización de su distribución geográfica. Es precisamente en este contexto donde debe establecerse la estrategia de calidad constituida por los laboratorios de citología de excelencia.



**Figura 1.** Esquema simplificado de utilización de la prueba de detección de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo en mujeres mayores de 30 años (porcentajes del Instituto Nacional de Salud Pública).

El laboratorio de excelencia es aquel en donde todas las actividades, a lo largo del proceso que les compete, se llevan a cabo con elevados estándares de calidad y con un máximo de eficiencia, con lo que se asegura que los errores serán mínimos. Para conseguir esta meta es indispensable que el manejo del laboratorio sea gerencial y que todo el personal tenga los conocimientos y competencias específicas para desarrollar una actividad relevante.

Como parte de este trabajo de excelencia es indispensable que los laboratorios de citología tengan estrecha relación con las estaciones tomadoras de frotis citológicos, para asegurar que también trabajan con altos estándares de calidad y que el material que se recibe en el laboratorio es óptimo.

### **Suspensión de la detección**

La NOM-014 indica que la detección mediante citología cervical se suspende a los 65 años.<sup>27</sup> Si a esta edad la mujer ha permanecido libre de enfermedad por VPH, las posibilidades de que la adquiera y evolucione a cáncer invasor son prácticamente nulas, pues se trata de un proceso de muchos años, para lo que no le alcanzaría la vida. Su persistencia en el programa las lleva a que ocupen el lugar de otra mujer que sí está realmente en riesgo. Lo mismo puede señalarse para la prueba de ADN-VPH-AR. Sin embargo, en otros países, la detección se prolonga hasta los 70 o 75 años por el alto número de mujeres enfermas en esos límites de edad y la posibilidad de que sea, entonces, cuando se diagnostique el cáncer cervicouterino o su lesión precursora.<sup>23,29,45,46</sup> En México, la mortalidad en mujeres mayores de 75 años es importante por lo que es aconsejable prolongar la detección o, de menos, realizarla a quienes nunca se han hecho una prueba o tienen más de cinco años de la última.

### **Clínicas de colposcopia**

El papel de las clínicas de colposcopia en los programas de detección del cáncer cervicouterino es trascendental. La mayoría de las mujeres con resultados anormales pasarán su evaluación y diagnóstico y, cuando proceda, su tratamiento. Las clínicas de colposcopia deben trabajar con altos estándares de calidad, en contacto muy estrecho con los laboratorios de citopatología, cuyos diagnósticos señalan las pacientes que deben referírseles, y de patología, donde se estudian las biopsias y piezas quirúrgicas resultantes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos que,

en alto número de casos, otorgan el diagnóstico final con lo que se cierra el objetivo principal de la detección. Esta buena comunicación contribuye a elevar los estándares de calidad de la atención en las clínicas de colposcopia y facilita la realización de los ejercicios de correlación cito-colpo-histopatológica que son obligatorios (inciso 13.19 de la NOM-014)<sup>27</sup> como instrumentos de evaluación de la calidad de los diferentes equipos que participan en los programas, de cada uno de sus integrantes, lo mismo que elementos probados e indispensables de educación continua.<sup>43,47</sup>

La aplicación de la prueba del ADN-VPH-AR para detección aumentará el número de mujeres referidas a las clínicas colposcopia, las que deben estar preparadas para ello, con lineamientos claros que regulen la retención de pacientes y su contrarreferencia al primer nivel de atención, cuando sea el caso. Uno de los defectos de las clínicas colposcopia es que, fácil y frecuentemente, el número de pacientes sobrepasa sus capacidades cuando buena parte de ellas no requiere ya de su permanencia en ese nivel de atención.<sup>48</sup>

### **Vigilancia epidemiológica**

Las mujeres exitosamente tratadas de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado deben continuar su vigilancia epidemiológica en la clínica de colposcopia y en el nivel de atención primaria, ya que tienen posibilidades de tener una nueva lesión escamosa intraepitelial de alto grado cervical, que de no detectarse y tratarse llegará a la invasión.<sup>49-51</sup> Igualmente, hay riesgo alto de que tengan una neoplasia vaginal. En un estudio de seguimiento de mujeres suecas<sup>52</sup> tratadas por una lesión escamosa intraepitelial de alto grado, que acumuló 2,315,724 mujeres-año, la tasa de incidencia estandarizada de cáncer cervicouterino, comparada con la población general, fue de 2.34 (niveles de confidencia 95% entre 2.18 y 2.50). Para cáncer vaginal, en este mismo grupo, la tasa de incidencia estandarizada fue de 6.82 (NC 95% entre 5.61 y 8.21) en los 25 años que siguieron a la terapéutica, aunque después de ese tiempo la tasa de incidencia estandarizada bajó a 2.65. Las mujeres de mayor riesgo fueron las que tenían 50 o más años cuando se les aplicó el tratamiento de la lesión cervical. Respecto a la mortalidad por cáncer cervicouterino después de un tratamiento exitoso de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado, Jakobson y colaboradores<sup>53</sup> encontraron que la posibilidad de morir por cáncer cervi-

couterino en estas mujeres está elevada (tasa de mortalidad estandarizada 7.69, con niveles de confidencia 95% entre 4.23 y 11.15). Estos datos insisten en la necesidad de una cuidadosa vigilancia epidemiológica de todos los casos tratados de LEIAG, aplicando racionalmente los estudios de ADN-VPH-AR y de citología cervical.

Está reportado que las mujeres que seis meses después del tratamiento exitoso de la lesión escamosa intraepitelial de alto grado cursan con una prueba de ADN-VPH-AR negativa, tienen menos posibilidades de padecer una nueva lesión escamosa intraepitelial de alto grado y su consecuencia, el cáncer cervicouterino.<sup>54,55</sup> Si estos datos se confirman, estas mujeres deben tener una vigilancia epidemiológica más relajada que la que debe imponerse a quienes continúan positivas.<sup>56</sup> Esta será otra forma de descargar de trabajo a las clínicas de colposcopía.

### Recomendaciones

Los programas de detección del cáncer cervicouterino requieren del trabajo armónico y coordinado de los diferentes equipos que participan, lo que depende, en mucho, de que comprendan que no son entidades aisladas ni competitivas, sino engranajes de una organización comprometida en ofrecer servicios con calidad y calidez y, genuinamente preocupada por la salud de las mujeres.

### REFERENCIAS

1. Guzick DS. Efficacy of screening for cervical cancer: A review. *Amer J Publ Health* 1978;68:125-134.
2. Lazcano-Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz P, et al. Cervical cancer screening in developing countries: why is it ineffective? The case of Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:240-250.
3. Wright TC Jr. Cervical cancer screening in the 21<sup>st</sup> century: Is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:313-323.
4. Stoler ME, Gaffikin L, Blumenthal PD. Cervical cancer screening in developing countries. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000;7:118-123.
5. Heideman DAM, Snijders PJF, Berkhof J, et al. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening program. *BJOG* 2008;115:938-946.
6. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccine* 2009;8:1663-1679.
7. Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C, et al. La prevención del precáncer y del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el Siglo XXI. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2010;81:6-24.
8. Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056.
9. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007;148:199-207.
10. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *New Engl J Med* 2009;360:1385-1394.
11. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programs. *Lancet* 1987;1:1247-1249.
12. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Capítulo 8: El cribado del cáncer de cuello uterino en los países en vías de desarrollo. *Vaccine* 2006;24(Supl 3):S76-S83.
13. Reinshaw AA. A practical problem with calculating the false-negative rate of Papanicolaou smears interpretation by rescreening negative cases alone. *Cancer* 1999;87:351-353.
14. Tabares SB de N, Alves de Sousa NL, Manrique EJC, et al. Comparison of the performance of rapid rescreening. 10% random review and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2006;114:165-170.
15. Córdoba RS, Olivares MAK, Robles SS, y col. Revisión rápida como control de calidad interna en citología cérvico-vaginal. *Rev Med Hosp Gral* 2005;68:213-217.
16. Lazcano-Ponce E, Nájera P, Buiatti E, et al. The cervical cancer-screening program in Mexico. Problems with access and coverage. *Cancer Causes Control* 1997;8:698-704.
17. Sawaya GF, Grimes DA. New technology in cervical cytology screening: A word of caution. *Obstet Gynecol* 1999;94:307-310.
18. Arbyn M, Bergeron CH, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-177.
19. Siebers GA, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, et al. Comparison of liquid -based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757-1764.
20. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Five-year experience of Human Papilloma Virus DNA and Papanicolaou cotesting. *Obstet Gynecol* 2009;113:595-600.
21. Berkovitz Z, Saraiya M, Bernard V, et al. Common abnormal results of Pap and Human Papillomavirus cotesting. *Obstet Gynecol* 2010;116:1332-1340.
22. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
23. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack AM, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-2381.
24. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papilloma virus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(S10):K29-K41.
25. Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-86.
26. Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assay with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos, Mexico. *Cancer Causes and Control* 2003;14:505-512.
27. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y

- vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino Diario Oficial de la Federación 31 de mayo de 2007.
28. Watson M, Saraiya M, Bernard V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2855-2864.
  29. Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening: History and scientific rationale. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:77-97.
  30. Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C, et al. La prevención del precáncer y del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el siglo XXI. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2010;81:6-24.
  31. Guido RS, Jeronimo J, Schiffman M, et al. The distribution of neoplasia arising on the cervix: Results from the ALTS trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1331-1337.
  32. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-2119.
  33. INEGI. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. <http://www.inegi.org.mx/Sistemas/>. Consultado el 23/02/2011
  34. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003;348:489-490.
  35. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;353:2101-2104.
  36. Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, et al. Effect of the menstrual cycle and hormonal contraceptives on human papillomavirus detection in young unscreened women. *Obstet Gynecol* 2010;116:67-75.
  37. Castle PE, Rodriguez AC, Porras C, et al. A comparison of cervical and vaginal human papillomavirus. *Sex Transm Dis* 2007;34:849-855.
  38. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjuvant to cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-309.
  39. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which Human Papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
  40. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Hybrid capture 2 viral load and the 2-year cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1590-1597.
  41. Franco EL, Cuzik J, Hildesheim A, et al. Capítulo 20: Planificación del cribado del cáncer del cuello uterino en la era de la vacunación contra el VPH. *Vaccine* 2006;24(S3):S188-S195.
  42. Markowitz LE, Unger ER, Saraiya M. Primary and secondary prevention of cervical cancer: Opportunities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:439-440.
  43. Follen Mitchell M, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial neoplásica: A metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-631
  44. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cos DD, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111:7-14
  45. Orbell S, Crombie I, Robertson A, et al. Assessing the effectiveness of a screening campaign: who is missed by 80% cervical screening coverage? *J R Soc Med* 1995;88:389-394
  46. Adab P, McGhee SM, Yanova J, et al. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening. Comparison with organized screening. *Med Care* 2004;42:600-609
  47. Sandella JA. Quality assurance practice in a Colposcopy Clinic. *Clin Conult Obstet Gynec* 1994;6:89-97
  48. Madrigal de la Campa MA, Lazcano Ponce EC, Infante CC. Sobreutilización del servicio de colposcopia en México. *Ginec Obstet Mex* 2005;73:637-647
  49. Souter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-980
  50. Schiffman M. When to test women for human papillomavirus. *BMJ* 2006;332:61-62
  51. Coupé VMH, Berkof J, Verheijen RHM, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 2007;114:416-424
  52. Strandér B, Andersson-Ellström A, Milson I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.
  53. Jakobson M, Gissler M, Paavonen J, et al. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009;116:838-844
  54. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, et al. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;100:965-971
  55. Damasus-Awatai G, Freeman-Wang T. Human papillomavirus and cervical screening. *Curr Opn Obstet Gynecol* 2003;15:473-477
  56. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pool.