



Cáncer de Cuello Uterino

Revisión bibliográfica de aspectos epidemiológicos, factores de riesgo y estrategias de prevención comparando un grupo de países seleccionados.

Orientador. Ing. Alonso Rafael.

Br. De Mello, Sofía.

Br. Delgado, Fernanda.

Br. Giagante, Diego.

Br. Díaz, Tatiana.

Br. da Rosa, Silvina.

Año: 2015

Contenido

Resumen.....	3
Introducción	4
Metodología.....	4
Resultados.....	5
Tendencias de incidencia y mortalidad.....	5
Factores de Riesgo de Cáncer de Cuello Uterino	11
Prevalencia del HPV	12
Técnicas de screening para Cáncer de Cuello de Útero.....	14
Estrategias de prevención primaria.....	18
ANEXO	34

Resumen

Introducción: El cáncer de cuello uterino ocupa el tercer lugar en incidencia y cuarto en mortalidad en el mundo, encontrándose variaciones de estas tendencias en distintas regiones.

Objetivos: Comparar los diferentes indicadores epidemiológicos (incidencia, mortalidad, prevalencia del HPV) y de prevención primaria y secundaria en una selección de países específicos como: UK, Holanda, España, Finlandia, Dinamarca, Bulgaria, USA, Canadá, Australia, India, China, Japón, Egipto, Sudáfrica, Puerto Rico, Colombia, Costa Rica y Uruguay.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica de la epidemiología del cáncer de cuello uterino en Uruguay y países de los cinco continentes y las características de las estrategias de prevención primaria y secundaria y su impacto en la incidencia y mortalidad.

Resultados: Existe gran variabilidad epidemiológica con las tasas más altas de incidencia encontradas en Sudáfrica (TASAW 23,8), India (22.0) y Este de Europa (Bulgaria TASAW 21.4); las más bajas se hallaron en Finlandia (TASAW 4.3) y Egipto (1.6). Las tasas de mortalidad en los países Europeos, exceptuando los del Este se han reportado más bajas (Finlandia TASAW 0.9; Holanda 1.42; Australia 1.4); las más altas se hallaron en India (12.4) y Sudáfrica (11.8). Gran parte de los países presentan un programa de screening organizado, con una cobertura de más del 70% en su mayoría. A pesar de que la vacunación contra el HPV se encuentra disponible en los países, no todos cuentan con un programa nacional de vacunación que la incluya. La cobertura de la misma se ha reportado de 79% en Dinamarca, 60% USA, 70% Australia.

Conclusión: El desarrollo de estrategias de prevención secundaria ha impactado favorablemente en el control de los parámetros epidemiológicos de cáncer de cuello de útero. Varios países han incluido la vacunación contra el HPV como estrategia de prevención primaria, sin embargo, es muy pronto para evaluar sus efectos sobre estos indicadores.

Palabras clave: “cáncer cervical”, “incidencia”, “mortalidad”, “HPV”, “screening”, “vacuna”

Introducción

El cáncer de cuello de útero ocupa el tercer lugar en incidencia y cuarto en mortalidad en el mundo (1). En las últimas décadas se han encontrado diferencias en las tendencias de incidencia y mortalidad en las distintas regiones. En los países en desarrollo se han registrado las mayores tasas de incidencia, mientras que en los países desarrollados las mismas vienen en descenso, producto de la implementación adecuada de programas organizados de screening de cáncer de cuello uterino.

Cabe destacar que en los países europeos, excluyendo los países de Europa del Este, se encuentran las tasas más bajas de incidencia. En los países de Europa Occidental se ha observado un descenso importante en las tasas de mortalidad a lo largo del tiempo. (2)

El presente trabajo tiene como objetivos la comparación de diferentes indicadores epidemiológicos (incidencia, mortalidad, prevalencia de HPV) y de prevención primaria y secundaria en una selección de países específicos que incluyen: UK, Holanda, España, Finlandia, Dinamarca, Bulgaria, USA, Canadá, Australia, India, China, Japón, Egipto, Sudáfrica, Puerto Rico, Colombia, Costa Rica y Uruguay.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica que incluyeron principalmente registros poblacionales de cáncer, IARC, Globocan, Cancer Incidence in V Continents, Biblioteca Virtual en Salud, Pubmed y buscadores genéricos de internet. Se incluyeron artículos según los siguientes criterios de selección: datos más actualizados de cada país, pertinencia de la información y acceso al artículo completo.

Se llevó a cabo la siguiente estrategia de búsqueda:

Para los indicadores epidemiológicos se eligieron como palabras claves: “trends” “incidence”/ “mortality”/ “cervical cancer”, y las mismas fueron utilizadas para cada país de los seleccionados.

Para la búsqueda sobre HPV se utilizó la siguiente estrategia: “HPV” (title/abstract) AND “prevalence” (title/abstract) AND “world” (o “<nombre del país>” para la búsqueda específica). Respecto a búsqueda de las estrategias de tamizaje o screening se usaron como palabras claves “screening” (title/abstract) AND “cervical cancer” (title/abstract) AND “<nombre del país>” (All fields).

Respecto a las estrategias de prevención primaria (vacunación), se usaron como palabras clave “HPV vaccine” (title/abstract) AND “cervical cancer” (title/abstract) y para la búsqueda por países se tomó en cuenta además de “HPV vaccine”, “HPV vaccination” (title/abstract) y para cada país se utilizó la opción (all fields).

Cuando no se obtuvieron resultados favorables, se utilizaron buscadores genéricos y referencias de los artículos encontrados para concretar la búsqueda.

Resultados

De las búsquedas realizadas para esta revisión, se seleccionaron 33 referencias para la sección de epidemiología; para la prevalencia de infección por HPV se obtuvieron 1669 resultados entre los países seleccionados, de los cuales se utilizaron 34 artículos. En screening contamos con 2236 resultados y se seleccionaron 37 para su interpretación. En prevención primaria se lograron 925 resultados en general, y se aplicaron a esta sección 25. Los resultados de la búsqueda de artículos se detallan en la Tabla 1. (Ver Anexo)

Tendencias de incidencia y mortalidad

A continuación se exhibirán los índices de incidencia y mortalidad correspondientes a los países que fueron seleccionados para ser expuestos en el presente trabajo, analizando su comportamiento a lo largo del tiempo. Gráficos 1 y 2.

Gráfico 1. Tendencias de incidencia de cáncer de cuello uterino

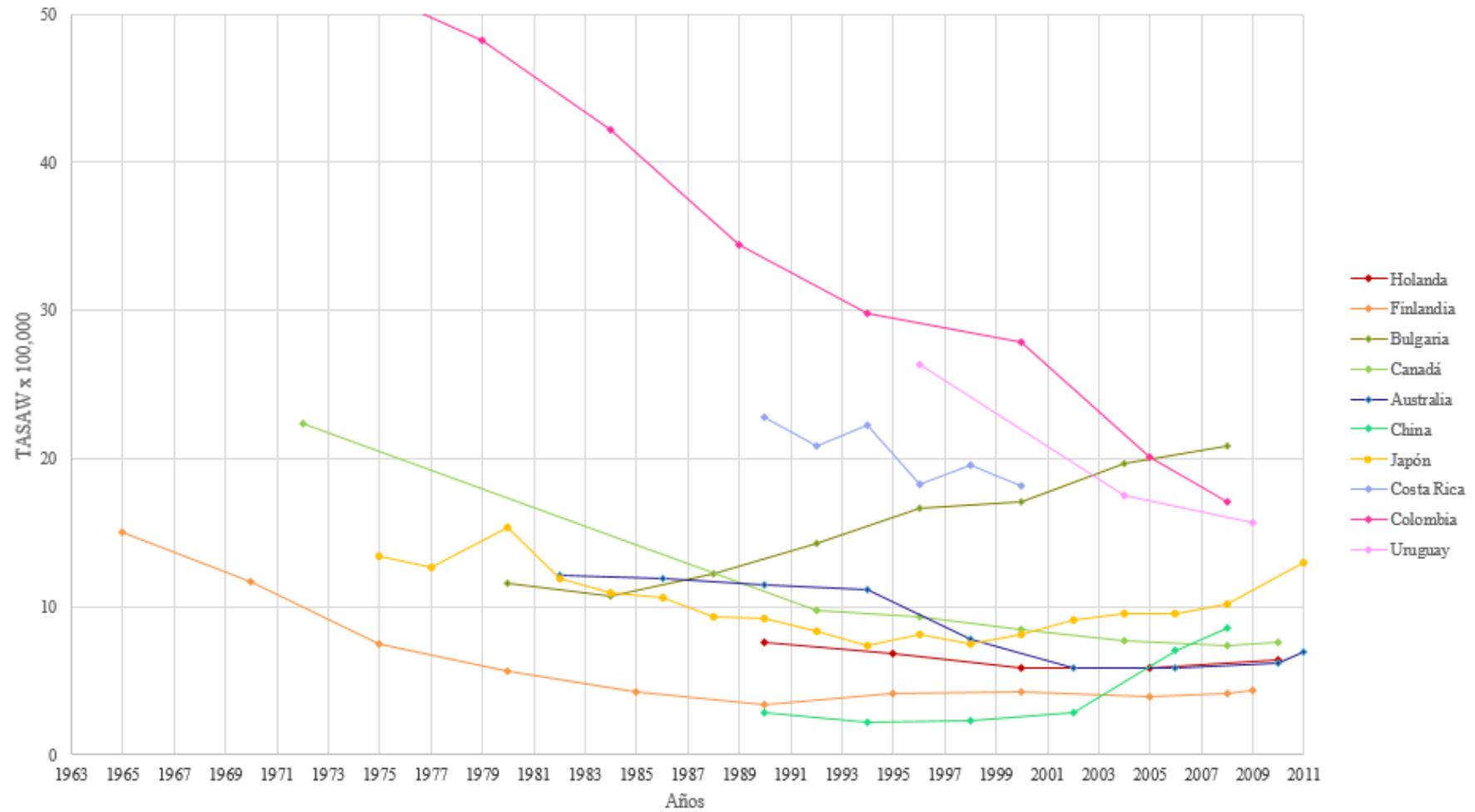
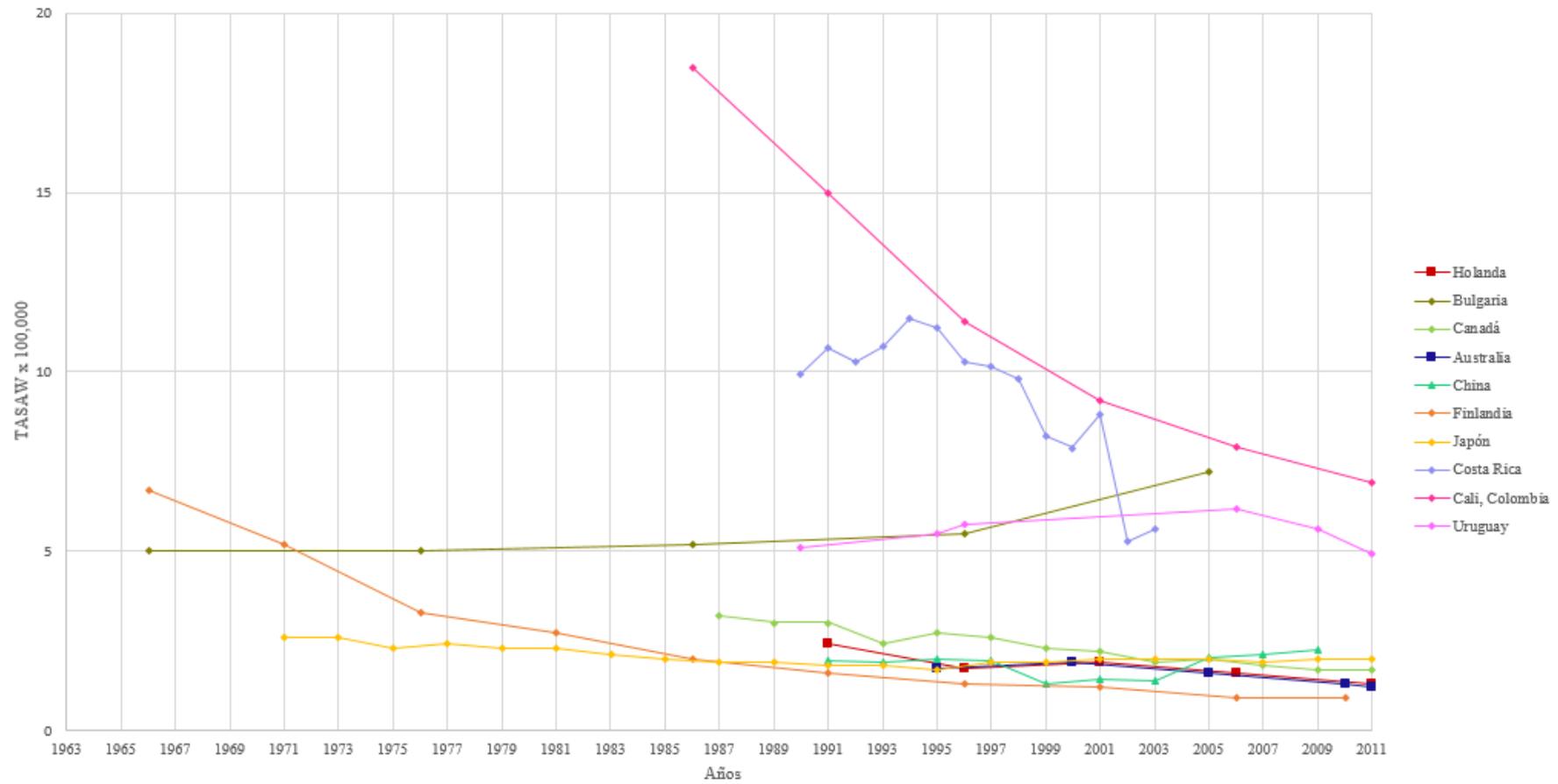


Gráfico 2. Tendencias de mortalidad por cáncer de cuello uterino.



Reino Unido: La incidencia fue en descenso desde 1970 con una tasa ajustada a la población Europea (TASAE) de 14.7, teniendo un leve aumento en 1985, para luego descender drásticamente a partir de 1988 con la implementación del programa nacional de screening, alcanzando en 2011 una TASAE de 8.8. Las tasas de mortalidad en Reino Unido han descendido desde 1970, especialmente a partir de 1989 (TASAE 8.3 en 1971 a 2.2 en 2012). (3).

Holanda: En el período de 1990- 2000 presentó un descenso en la incidencia con una tasa ajustada a la población mundial (TASAW) 7.55 en 1990 a 5.82 en 2000 a partir del cual comenzó a aumentar con cifras de 7.21 en 2014. El comportamiento de la mortalidad se asemeja al observado en Reino Unido, descendiendo de 2.40 en 1990 a 1.42 en 2013. (4)

España: Este país presenta una de las menores tasas de incidencia y mortalidad de Europa. La incidencia ha tenido un leve descenso desde el año 1980 (TASAE 8.79) (5) presentando en 2014 una tasa de 8.2 (6). La tasa de mortalidad tuvo un comportamiento semejante, y si bien sigue siendo baja en comparación con otros países del continente, el descenso ha sido menos pronunciado en los últimos años siendo en 2013 1.97 TASAE (7) (8)

Países Nórdicos: Finlandia, Dinamarca: Fueron los primeros en presentar un descenso en las tendencias, a consecuencia de la implementación de programas de screening organizados desde inicios de los años 60. En Finlandia se ha registrado un descenso acentuado en la tasa de incidencia desde 1960 hasta mediados de los 70', a partir del cual se hace menos notorio (TASAW 15.0 a 4.3, período 1963-1967 y 2009, respectivamente). La mortalidad tuvo una conducta similar a la incidencia y a partir de los 90' se ha mantenido estable (TASAW 6.7 y 0.9 en 1965 y 2009). (9)(10) Dinamarca en el período 1953-1957 presentó una incidencia de 28.3 (TASAW), aumentando a partir de allí con una tasa de 34.0 en 1966, para luego disminuir progresivamente hasta 2011 donde la misma fue de 11.1 (2)(11)(12). La tasa de mortalidad en 1952 fue de 8.44 (TASAW), luego aumentó hacia inicios de los años 60 (TASAW 11.33) con una conducta decreciente desde entonces, registrándose una tasa de 1.94 en 2012. (1)

Europa del Este: En estos países se observan las mayores tasas del continente. En Estonia la incidencia descendió en la década del 70 para luego aumentar desde los 90' hasta 2006, con una TASAW de 16.2 en el período 2003-2007. (13) La mortalidad se mostró estable (TASAW 6.1 en 2006). En Lituania la incidencia tuvo un leve descenso a mediados de los 70', hasta inicios de los 90' donde comenzó a ascender, con una TASAW de 18.4 del registro en 2007. La TASAW de mortalidad mostró un ascenso constante desde 1980 hasta 2005, siendo esta de 9.0. En Bulgaria y Rumania en el período de 1980-2005 la incidencia aumentó drásticamente, registrándose en el año 2006 una TASAW de 21.4 en Bulgaria, y 21.3 en Rumania en el 2004. La mortalidad permanece estable desde 1965 en Bulgaria, mientras que en Rumania se observa

un descenso hasta 1980, luego aumentando hasta 2004, siendo los registros de 7.2 y 11.1, respectivamente (14) (15).

Estados Unidos y Canadá: EEUU presentó un descenso en la incidencia desde 1975 (tasa ajustada a la población EE.UU. 14.8), alcanzando 6.5 en 2012. En el mismo periodo se observa un leve descenso en la mortalidad, de 5.6 a 2.3 en 1975 y 2012, respectivamente (tasa ajustada a la población de EE.UU.) (16). Canadá tiene una conducta semejante a Finlandia, con una incidencia que descendió a más de la mitad entre 1972 y 2014 (TASAW de 22,3 y 7.5), y la tasa de mortalidad cayó dramáticamente en el mismo período (TASAW de 13.2 a 1.7). (17)(18)

Australia: En Australia se produjo un descenso de más de la mitad en las tasas de incidencia y mortalidad a partir de 1991, año en que implementó su programa nacional de screening, con una incidencia de 12.1 en 1982 a 6.0 en 2011 (TASAW) y mortalidad de 4.0 a 1.4 en el mismo período (19).

Asia: India, China, Japón: En Asia, si bien se ha visto un descenso en la incidencia en los países más avanzados del continente, en India constituye un gran problema de salud. (20) En China en el periodo 1989-2008, los registros de la incidencia muestran que esta fue estable hasta el año 2002 (TASAW de 2.81) y luego presentó un continuo ascenso llegando a 8.53 en 2007-2008. La mortalidad tuvo un leve descenso hasta el 2002, con un comportamiento creciente hasta la actualidad (TASAW 1.94 en 1990 y 2.25 en 2008). (21) En India, la tasa de incidencia fue en descenso desde mediados de los años 80, presentando actualmente una gran variabilidad geográfica y según datos del 2012 la TASAW es de 22.0 y la mortalidad de 12.4 en el mismo año (1). En Japón la incidencia tuvo un descenso leve desde inicios de los 80' hasta inicios de los 2000 (TASAW de 15.3 y 8.1, respectivamente), aumentando a partir de esta década, alcanzando 11.2 en 2011. La mortalidad ha descendido desde fines de los años 50 (3.8 en 1958), siendo actualmente de 2.0 (22)

África: Egipto, Sudáfrica: En los países africanos, existe gran variabilidad en las tasas de incidencia y mortalidad en las distintas regiones. Según el registro de Gharbia en Egipto, la TASAW para la incidencia en 2003-2007 fue de 1.6, en oposición a Zimbabwe, donde la misma fue de 86.7, seguido de Malawi con 76.3. Sudáfrica, en el mismo período, presentó una TASAW de 23.8. (13) Los datos de mortalidad revelan que Egipto sigue un patrón constante a lo largo de los años (0.4 en 2011). Sudáfrica, según los mismos registros, ha tenido tasas elevadas, por encima de 10.0 desde 1993, que actualmente es de 11.8 (datos 2013) (1)

América Latina: Puerto Rico, Colombia, Costa Rica: En Puerto Rico en un periodo de 1987 a 2010 se detectó un discreto descenso, aunque con varias oscilaciones, tanto en incidencia como en mortalidad. En el 2010, la TASAW para incidencia fue de 10.1 y 2.1 para mortalidad. (23) Un continuo descenso se observa en Cali, Colombia, en el periodo de 1962-2010, si bien la

tasa de incidencia continua siendo alta (TASAW 75.1 en el periodo 1962-1966 a 17.1 en 2010). La mortalidad, registrada en un periodo de 1984-2013, también es decreciente, con una TASAW de 18.5 en los años 80 y 6.9 en el período 2009-2013. (24). Con respecto a Costa Rica, se puede observar que tanto la incidencia como la mortalidad se han mantenido constantes, con pequeñas variaciones en un periodo de 1990 hasta el año 2000, con una TASAW de 18.7 para la incidencia en este último año y 5.6 para la mortalidad en 2003. (25).

Uruguay: En nuestro país se diagnostican 350 nuevos casos de cáncer de cuello uterino por año, provocando 140 muertes al año. Este cáncer ocupa el tercer lugar en incidencia y quinto en mortalidad. En América Latina, Uruguay presenta la segunda menor incidencia luego de Chile, sin embargo comparándolo con países desarrollados posee tasas más altas (26)(27). Los registros de cáncer aportan escasos datos acerca de las tendencias de incidencia en nuestro país, ya que la mayoría de la información obtenida pertenece a las últimas décadas. En contraposición, sí se cuenta con mayor información sobre las tendencias de mortalidad. En 1996, la tasa de incidencia registrada fue de 26.35 (TASAW), pero la misma incluía las variantes de cáncer in situ e invasor. Fue a partir del período comprendido entre 2002-2006 en el que se comenzó a incluir solo el cáncer invasor y la tasa registrada fue de 17.55. El descenso continuó de la misma manera hasta los últimos registros en 2007-2011, que informan una TASAW de 15,69 (28)(29)(30). Con respecto a la mortalidad, la TASAW registrada en 1953 fue de 9.0 y las tendencias indican que hubo un descenso a partir de ese año con un leve ascenso a fines de los 80' (TASAW 5.1) con algunas oscilaciones hasta inicio de los 2000. En el período 2004-2008 se registró una TASAW de 6.19, luego de la cual ha adoptado un patrón descendente, siendo la última registrada en 2012 con un valor de 4.93. (31)(32)(33)

Factores de Riesgo de Cáncer de Cuello Uterino

Se han descrito diversos factores de riesgo que incrementan la probabilidad de desarrollar lesiones preinvasoras y cáncer de cuello uterino. Entre estos se destacan: infección por virus del papiloma humano (HPV), virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o alguna otra condición de inmunodeficiencia, infección por Chlamydia, tabaquismo, dieta, sobrepeso, uso de anticonceptivos orales por períodos prolongados, multiparidad, pobreza, antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino, promiscuidad sexual, inicio temprano de relaciones sexuales, raza, mala calidad en atención a la Salud (34).

Estos factores de riesgo están presentes en mayor o menor medida en los países que han sido analizados en este trabajo, con variaciones según las políticas que han implementado en materia de prevención.

Virus del Papiloma (HPV): Estudios realizados en la década del 70, demostraron que la infección por HPV se asocia al desarrollo de cáncer de cuello uterino. (2) El cuello de útero constituye la parte inferior del útero y se puede dividir en un sector superior (endocérvix) y un sector inferior (exocérvix) en contacto con la vagina. Por el centro del cuello uterino transcurre el conducto cervical. El epitelio que recubre estos sectores está formado por un epitelio escamoso estratificado plano, que recubre la mayor parte del exocérvix y un epitelio cilíndrico simple que reviste el endocérvix y variablemente el exocérvix. Entre estos dos epitelios se encuentra la unión escamoso-cilíndrica (UEC), cuya localización varía según las distintas etapas de la vida y factores individuales (edad, fase del ciclo hormonal, embarazo, etc.). Distintos factores como embarazo, uso de anticonceptivos orales, adolescencia determinan una eversión del epitelio escamoso hacia el exocérvix, formando el ectropión. Éste, al entrar en contacto con el medio ácido de la vagina, sufre una metaplasia (sustitución de un tejido maduro por otro) que da lugar a una nueva UEC, formándose así una zona de transformación donde el epitelio cilíndrico ha sido o está siendo reemplazado por epitelio escamoso estratificado. (35) El 90% de los cánceres de cuello de útero surgen del epitelio escamoso metaplásico de la zona de transformación. Frente a una infección por HPV, las células escamosas adquieren un aspecto anormal y comienzan a reproducirse de manera desordenada, dando lugar al cáncer. (36). Es bien conocido el hecho de que el cáncer invasor surge de lesiones intraepiteliales. Hace un siglo se identificó que estas lesiones eran morfológicamente similares a las lesiones producidas por el cáncer invasor. Estas lesiones requieren una infección previa por HPV y su persistencia se asocia a un mayor riesgo de adquirir una lesión precursora de alto grado y ésta a cáncer invasor. El tiempo que se requiere para que una infección por HPV se transforme en cáncer es variable. En un estudio realizado en mujeres con infección persistente por HPV y lesiones cervicales, en

las que se realizó un seguimiento, se determinó una duración media de la prevalencia de HPV de 8 meses para los tipos de alto riesgo y 4.3 meses para los de bajo riesgo. (2)(37)

Prevalencia del HPV

La infección por HPV es una de las infecciones de transmisión sexual más prevalentes en todo el mundo. El papel fundamental de la infección en el desarrollo del cáncer de cuello uterino, así como de lesiones cancerosas en otros sitios ha determinado que sea de gran importancia conocer la epidemiología de la infección y sus distintos subtipos, sobre todo con el advenimiento de nuevas vacunas destinadas a subtipos específicos.(38) Merece destacar el principal interés en los serotipos HPV 16 y 18, los cuales son considerados de alto riesgo oncogénico, y se les atribuye el 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo, aunque son algo más frecuentes en países desarrollados que en los menos desarrollados. Siguiendo a los subtipos 16 y 18 están los 31, 33, 35, 45, 52 y 58 de similar frecuencia en todas las regiones del mundo (39).

Un importante metanálisis publicado en 2010 que incluyó 194 estudios estimó una prevalencia global de infección por HPV cercana al 11% en mujeres con citología de cuello uterino normal. Las variaciones entre regiones y subregiones es amplia, encontrándose la mayor prevalencia en el Caribe (35,4%) y el Este africano (33,6%). Otras regiones con alta prevalencia son África subsahariana (24%), Europa del este (21%) y América del Sur (15,3%). La división en general se hace entre países desarrollados y subdesarrollados, siendo estos últimos los de mayor prevalencia excepto el Noroeste africano, y dentro de los primeros Europa del Este por su alta prevalencia (38). En cuanto a la prevalencia por edad también se encuentran variaciones con un pico en menores de 25 años en todas las regiones, descendiendo a mayores edades. (38) La prevalencia para los países seleccionados se describe en la Tabla 2. (Ver anexo)

Se destaca que los subtipos de HPV de alto riesgo más frecuentemente encontrados fueron el 16, 18 y 31. Entre los países de Europa Occidental se encontraron algunas de las prevalencias más bajas de infección. El país con valores más bajos fue Holanda con una prevalencia cercana al 4%. Sin embargo la mayoría de los países de esta región mantiene prevalencias más cercanas al 10-12%, alcanzándose los valores más altos en Dinamarca con 17%. Bulgaria muestra una prevalencia mayor, de 38%, más cercana a otros países subdesarrollados. En América del Norte, Canadá muestra en algunas regiones un comportamiento similar a países de Europa Occidental, con prevalencias cercanas al 10% mientras que en otras regiones los valores son más cercanos a 20%. En Estados Unidos la prevalencia estimada es bastante mayor que otros países desarrollados, llegando a 29%, sin embargo hay que considerar que la muestra era de mujeres con cualquier citología, lo que dificulta la comparación.

En Australia la prevalencia encontrada de 33% se aleja también de otras regiones desarrolladas, y es más comparable a las de centroamérica. En Asia, estudios de India y Japón encontraron prevalencias de infección similares de 12% y 10,2% respectivamente. En cambio en China este parámetro fue mayor, de 31%, aunque la variación interregional es alta. Latinoamérica encontró algunas de las mayores prevalencias, siendo la más alta registrada la de Puerto Rico con 45,7%, aunque se trataba de una muestra poblacional de alto riesgo. En Colombia éste parámetro se acerca también al 40%. En Uruguay y Costa Rica, estudios muestran valores dispares, desde cercanos al 20-25% hasta casi el doble de estos valores. Sudáfrica mostró la prevalencia más alta de toda la serie alcanzando 67,9%. En contraste, Egipto, el otro país del continente africano, presenta una prevalencia mucho menor, entre 6,6% y 10,8% más parecida a los países desarrollados. Las diferencias en cuanto a la disponibilidad de estudios de cada país y las características de las poblaciones seleccionadas como muestra en cada estudio dificultan la comparación de los valores antes mencionados. Incluso dentro de un mismo país los valores de prevalencia pueden ser muy distintos.

Técnicas de screening para Cáncer de Cuello de Útero

Prueba de Papanicolaou: El Papanicolaou (PAP) se introdujo en la práctica clínica por el médico griego Georgios Papanicolaou, pionero en citología y detección temprana de cáncer, en 1940. Esta prueba, conocida también como colpocitología oncológica, se realiza para detectar precozmente lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino. (74)

El PAP tiene por finalidad detectar en forma temprana anomalías del cuello de útero, que posteriormente pueden evolucionar al cáncer. Su efectividad depende de que se realice regularmente y en los plazos aconsejados. (75) La prueba dura unos pocos minutos y es indolora. El equipo necesario para hacerla consiste en: un espéculo vaginal, buena fuente de luz, un dispositivo de recogida del material, un portaobjetos de vidrio y fijador. (2) Se realiza con la paciente acostada en una camilla ginecológica. El técnico utiliza un espéculo vaginal para abrir el canal vaginal y poder examinar su tercio superior y el cuello uterino. (74) Se utiliza una espátula de madera para obtener células del exocérvis y un cepillo para las del endocérvis. (75) La muestra se coloca en un portaobjetos de vidrio, se conserva en fijador y posteriormente se procesa con tinciones especiales para ser estudiado por el citopatólogo. (74)

Citología en Base Líquida (LBC): A mitad de los años 90 se introdujo la Citología en Base Líquida (LBC) como forma de mejorar el rendimiento del test PAP. Con esta técnica las células obtenidas de la misma muestra que se recoge para el PAP se transfieren a una solución líquida conservante, la cual se transfiere luego al laboratorio para ser analizada. Distintas técnicas de LBC se han utilizado a nivel mundial, dentro de las cuales las más usadas y aprobadas por la FDA son ThinPrep y SurePath. El método SurePath permite procesar hasta 48 muestras a la vez. La técnica de LBC tiene algunas ventajas sobre la citología convencional, por ejemplo, una transferencia más representativa de las células del dispositivo de recogida al portaobjetos de vidrio, disminución en el número de muestras insatisfactorias, entre otras. (2)

Test de HPV: A fines de los años 80 se comenzaron realizar estudios sobre el uso de del Test de ADN del HPV como posible técnica de screening. Esta prueba molecular detecta la presencia del virus HPV en muestras de células del cuello uterino, lo que sería más fácilmente reproducible y adaptable que la citología convencional (PAP). Han surgido distintas técnicas para detectar la presencia de este virus en los últimos 25 años, desde técnicas inmunocitoquímicas hasta técnicas de hibridación de ácidos nucleicos sin amplificación (por ej. Dot Blot, Southern Blot) y técnicas de hibridación con amplificación como el ensayo de Captura Híbrida (Hybrid Capture-HC) y una variedad de reacciones en cadena de la polimerasa (PCR). Las técnicas por captura híbrida y PCR son las disponibles actualmente y han sido objeto de protocolos de investigación.

Captura Híbrida (HC): Este es un ensayo de hibridación con amplificación de la señal que detecta ADN de los subtipos de HPV de alto riesgo. Es una detección de tipo cualitativa, ya que no puede determinar el subtipo específico. La primera generación de HC (HC1) detectaba los subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 y 56. La segunda generación (HC2- Digene Híbrida Capture) ha mejorado los reactivos y se basa en un ensayo de microplaca que se dirige a 13 tipos de VPH de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. La prueba determina la liberación del ADN de las células del cuello uterino: ADN normal y, si está presente ADN de HPV. La toma de la muestra cervical se realiza con un cepillo cervical cónico especial que está diseñado de forma tal que se introduce en el canal cervical tomando células del exo y endocérvix. Se retira luego sin tocar la pared vaginal y se inserta en un tubo para ser transportado. (2) (76)

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Es una técnica mediante la cual se comprueba la presencia o ausencia de los subtipos virales del HPV, así como también la coexistencia de más de un subtipo viral. Tiene alta sensibilidad (99%), es decir, que prácticamente no existe la posibilidad de falsos negativos cuando la toma se realiza correctamente. (75) El test de HPV analizado por técnica de PCR se ha convertido en un estándar en países desarrollados, siendo un método no invasivo que se utiliza para determinar la presencia de infección por HPV a nivel cervical. En el mercado, están disponibles algunos test de HPV como el Test de HPV Cobas de Roche. (77)

Inspección visual: En 1930 se comenzaron a utilizar métodos de inspección visual para el tamizaje del cáncer de cérvix. En los últimos 10 años, el uso de ácido acético y solución Lugol para la visualización del cuello uterino han sido objeto de investigación, principalmente en los países con bajos recursos económicos. Este método tiene la desventaja de que sus resultados son subjetivos. Existen diferentes técnicas de Inspección Visual:

Inspección visual directa (VI): consta del examen del cuello de útero con la ayuda de un espéculo y una fuente de luz. La positividad del test se define por la presencia o ausencia de ciertas características. Carece de sensibilidad suficiente para ser utilizado como screening.

Inspección visual con ácido acético (VIA): Se tiñe el cérvix mediante un bastoncillo de algodón con solución de 3-5% de ácido acético. La positividad del test se define por la aparición de áreas blancas en la zona de transformación. Este efecto no es específico de neoplasia cervical; también puede existir en la metaplasia escamosa inmadura y en el epitelio cervical inflamado.

Inspección visual con yodo de Lugol (VILI): El yodo de Lugol marca el glucógeno en las células epiteliales del cérvix. Mediante el mismo procedimiento que para la VIA, la aplicación de la solución de Lugol en el cuello uterino produce manchas de color marrón oscuro o negro en el

epitelio escamoso maduro. La solución no tiñe el epitelio cilíndrico. (2)

Métodos de auto-muestreo: En algunos países se ha implementado también, a fin de incrementar la cobertura por el cribado de cáncer de cuello uterino, métodos de auto muestreo, los cuales son mejor aceptados por muchas pacientes. Se ha recomendado como una estrategia adicional para captar aquellas mujeres que no han participado regularmente en un programa de screening. La orina puede ser fácilmente recogida y no es invasivo, pero su uso como una opción alternativa para el cribado de cáncer de cuello uterino es aún motivo de debate. Se vio que cargas virales de subtipos HPV de alto grado se encontraron tanto en muestras cervicales como urinarias y estaban asociadas a anomalías citológicas, lo que sugiere que el test de ADN del HPV en orina es de gran utilidad en el screening de lesiones cervicales. (78)

En la Tabla 3 se detallan las técnicas de screening implementadas en los países analizados. (Ver Anexo)

De lo observado en la tabla destacamos que los programas organizados de screening han tenido gran impacto en los países que lo han implementado, con descenso importante de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Un programa de screening organizado es aquel que cumple con las siguientes características: política explícita con categorías de edad específicas, método e intervalo para la realización del screening, una población objetivo definida, un equipo de manejo responsable de su implementación, un equipo de salud para la toma de decisiones y atención, una estructura para asegurar su calidad y un método para identificar la ocurrencia del cáncer en la población. (2)

Los países incluidos en esta revisión y que cuentan con un programa organizado han logrado una buena cobertura, con más del 70% en la mayoría de los casos, exceptuando Japón. En este país la cobertura del screening ha decrecido como resultado de múltiples factores incluyendo la pobre información brindada por los medios masivos de comunicación que reclamaban que los cribados podrían no ser efectivos, la reducida educación a nivel escolar y comunitario respecto al cáncer de cuello uterino y la ausencia de financiamiento por parte del gobierno. (107) Los países que cuentan con un screening oportunista han demostrado menor efecto comparados con los programas organizados, sin embargo, algunos países han registrado una cobertura similar a la lograda por estos últimos. (88) (98)

Por otra parte, las edades recomendadas para la realización del screening varían en los países con un rango entre 18-70 años, incluyendo siempre las edades más vulnerables y donde se ha demostrado mayor beneficio. La frecuencia recomendada también varía entre 2 y 5, y cada 10 años en Sudáfrica. La prueba mayormente realizada es el test PAP, aumentando la frecuencia con que se

recomienda el test de HPV en los últimos años, el cual ha demostrado en diversos estudios mayor sensibilidad con una especificidad similar e incluso mayor a la del PAP. (107)(113). Las desventajas del uso del test HPV en países con bajos recursos son el alto costo y complejidad. En 2003 se desarrolló un nuevo test con menor coste y mayor rapidez que el test de HPV, el careHPV que detecta 14 tipos de alto riesgo de HPV y ha demostrado ser más accesible a la población con menos recursos en los países desarrollados. (105) A su vez, en China, India y Egipto se ha optado por realizar la inspección visual con ácido acético o yodo Lugol de forma alternativa en mujeres que no pueden acceder a otras pruebas. La realización del screening en UK, Holanda, Finlandia, Dinamarca, Bulgaria, EEUU, y Sudáfrica es gratuita. (79)(83)(89)(91)(94). En Japón y Egipto se debe abonar un 10-30% del costo y 2 dólares, respectivamente. (107)(108). No se encontraron datos de los países restantes.

Estrategias de prevención primaria

La prevención primaria está dirigida a evitar el inicio o aparición de la enfermedad. Tiene por objetivo reducir su incidencia, incluyendo acciones de promoción, protección de salud y prevención de la enfermedad. (115) La vacunación constituye una de las intervenciones en prevención primaria y tiene por objetivo erradicar enfermedades infecciosas prevenibles. El reconocimiento del HPV como agente etiológico de lesiones precursoras de cáncer y cáncer de cérvix impulsó la creación de una estrategia de prevención primaria a través del desarrollo de vacunas contra el HPV.

La vacuna contra el HPV es una vacuna acelular producida por tecnología ADN recombinante. Consiste en partículas similares a virus (viruslike particles -VLP) que se forman a partir de la proteína principal L1 de la cápside del HPV. Estas partículas son muy similares al virus real pero no contienen el ADN del virus por lo que no son infecciosas y no son capaces de causar la enfermedad, pero sí se reconocen por el sistema inmune humano como tales. Las vacunas preventivas se basan en la inducción de anticuerpos neutralizantes del virus.

Dos industrias farmacéuticas han desarrollado vacunas contra el HPV. La compañía en Nueva Jersey, Merck desarrolló una vacuna tetravalente, Gardasil que contiene VLPs de los subtipos oncogénicos 16 y 18, así como de los subtipos 6 y 11 causantes de verrugas genitales. Esta se aprobó en junio de 2006 por la Food and Drug Administration (FDA). Más tarde, en el año 2009 se aprobó una vacuna bivalente, Cervarix, desarrollada por una compañía en Bélgica, GlaxoSmithKline (GSK). Esta vacuna contiene VLPs de los subtipos 16 y 18 del virus HPV.

En diciembre de 2014 la FDA aprobó Gardasil 9, una vacuna que protege contra los 4 subtipos incluidos en Gardasil, a los que agrega los subtipos 31, 33, 45, 52 y 58. Estos 5 subtipos de HPV sumados al 16 y 18, se estima son responsables del 90% de los cánceres de cuello uterino. Hasta el momento el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) no ha hecho recomendaciones con respecto a esta nueva vacuna. (116)(117)

En mujeres no expuestas o no infectadas por los subtipos de HPV incluidos en la vacuna, ambas vacunas muestran una alta eficacia, con una reducción de más del 90% de infección persistente y 100% de lesiones de alto grado.

Estudios sobre la inmunogenicidad de la vacuna Gardasil en niñas y niños de 9 a 15 años de edad, mostró que los niveles de anticuerpos luego de la vacunación fueron mayores en las niñas entre 9-15 años que en mujeres entre 16-23 años. (118)

Otro ensayo doble ciego controlado con placebo de la vacuna tetravalente reportó una reducción del 90% de la incidencia de infecciones por HPV comparado con el grupo placebo, y que incluso bajas dosis de la vacuna mostraron una buena respuesta inmune. (119)

Los subtipos 16, 31, 18, 45 del HPV tienen genotipos muy estrechamente relacionados. En algunos análisis se ha mostrado evidencia de una protección cruzada de la vacuna contra los subtipos 31 y 45. En el seguimiento de un ensayo clínico de fase II de la vacuna Cervarix, se encontró una reducción significativa de la incidencia de la infección por los subtipos 31 y 45. Para la vacuna tetravalente, en un estudio de fase II en el cual se vacunó a 10 mujeres seronegativas y con ADN HPV negativo para los subtipos 6, 11, 16, 18, 31 y 45 mostró anticuerpos en suero de 10/10 mujeres neutralizadas con pseudoviriones del subtipo 18, 6/10 del subtipo 45 y 8/10 del subtipo 31. (120)

La evidencia actual indica que la inmunización con estas vacunas debe realizarse en las mujeres que no han estado expuestas al virus o que no hayan tenido la infección por los subtipos incluidos en las vacunas. El período de mayor riesgo para la adquisición de HPV 16 y 18 parece ser a mediados de la adolescencia y en la adultez temprana. Para maximizar el beneficio de la vacuna, la protección debe cubrir este período. Inmunológicamente, el momento óptimo para la vacunación es antes de la pubertad. Esto indica que la edad objetivo para la vacunación debe ser en preadolescentes entre 9 y 12 años de edad. (118). Las recomendaciones actuales para la vacuna Gardasil es de mujeres y varones de 9 a 26 años de edad y para Cervarix de mujeres de 10 a 25 años. (121) (122)

El beneficio probable de la vacunación masculina es el efecto de rebaño que logra y la correspondiente interrupción de la transmisión del virus. La evidencia de estudios de inmunogenicidad indica que la inmunización de niños entre 9 y 15 años induce una respuesta de anticuerpos igualmente efectiva que la lograda en niñas de la misma edad. (118).

La vacuna se administra en 3 inyecciones intramusculares de 0.5ml en el mes 0, 1 y 6 para Cervarix y mes 0, 2 y 6 para Gardasil. (122)

La duración de la protección de la vacuna se ha determinado en varios ensayos de fase II. Estos indican que los niveles de anticuerpos caen de los niveles máximos alcanzados luego de la tercera dosis a una concentración más baja, de al menos 10-20 veces las alcanzadas en infección natural, que persiste por lo menos 5 años luego de la vacunación. La duración a largo plazo de la protección depende de la memoria inmunológica y ambas vacunas han mostrado inducir una buena memoria. (118)

Si bien se ha determinado que la vacuna es segura, no está exenta de efectos adversos, los cuales han reportado ser leves. En un ensayo multicéntrico realizado con Cervarix, el 94% de las mujeres que habían recibido la vacuna manifestaron haber tenido una reacción local con dolor. Otros síntomas descritos para ambas vacunas fueron eritema y edema en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga. (119) (120)

El beneficio logrado con la inclusión de la vacunación como programa de prevención primaria en un país dependerá de la incidencia, la mortalidad y los costos del tratamiento de la enfermedad por los subtipos de HPV que cubre la vacuna, así como también la eficacia de la vacuna, la cobertura que se alcance y la duración de la protección. En países que no cuentan con screening o este es limitado y donde el acceso al tratamiento se ve dificultado, el mayor beneficio de la vacunación contra el HPV es la potencial reducción de las muertes por cáncer de cuello uterino. (120) En la Tabla 4 se detalla la estrategia de prevención primaria en los distintos países. (Ver Anexo)

De acuerdo a los datos recabados sobre los países analizados, se puede concluir que la introducción de la vacuna contra el HPV ha tomado diferentes rumbos según el país al que se refiera. Se puede ver que de todos, el único que no cuenta con esta vacuna es Finlandia, siendo uno de los pocos países de Europa que no tienen este recurso, lo que se argumenta en base a la eficacia del programa nacional de screening, la falta de datos sobre la prevención de cáncer de cuello de útero con estas vacunas y su costo-efectividad. Por otro lado en India la vacuna fue introducida y más tarde el gobierno la suspendió en base a reportes de muertes de niñas participantes en estudios clínicos sobre ésta; actualmente se está evaluando su reintroducción. En China las vacunas están siendo sometidas a ensayos clínicos, esperando la aprobación del gobierno, por lo que este país aún no cuenta con este recurso. Japón, introdujo la vacuna a su programa de vacunación, sin embargo luego fue retirada y a partir de ese momento se observó una notable caída en la cobertura. Egipto y Costa Rica por su parte, a pesar de contar con la vacuna, ninguno la incluye en su programa nacional de vacunación. En nuestro país se dispone de ambas vacunas, sin embargo en el Certificado Esquema de Vacunación (CEV) está incluida únicamente Gardasil desde el 2013. Con respecto a la cobertura, si bien no hay datos disponibles de gran parte de los países de los que se obtuvo información, se destaca que es alta en los países desarrollados, no así en los países en desarrollo.

Conclusión

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad prevenible. El control de la infección por HPV, factor necesario para el desarrollo de la enfermedad, mediante estrategias de prevención primaria (vacunación), sumado al diagnóstico oportuno de lesiones precursoras de cáncer mediante técnicas de cribado, como el PAP, han demostrado disminuir la incidencia y mortalidad por éste cáncer. En la presente revisión bibliográfica se ha intentado comparar los distintos indicadores epidemiológicos del cáncer de cuello uterino, en países de los cinco continentes, y poner de manifiesto el impacto que han demostrado tener las estrategias de prevención primaria y secundaria. Los países que cuentan con un programa organizado de screening han evidenciado una reducción significativa de sus tasas de incidencia y mortalidad. Es ejemplar el caso de Finlandia en el que a partir de la introducción del mismo en los años 60, sus tasas han caído notoriamente, siendo actualmente unas de las más bajas. Similar es el comportamiento de otros países como Gran Bretaña, Canadá, Dinamarca y Australia. En Japón, se ha observado en los últimos años un aumento en la tasa de incidencia, a pesar de contar con un programa organizado de screening. Esto podría adjudicarse a la deficiente cobertura del mismo. Dentro de los países de Europa del Este se encuentran algunas de las tasas más elevadas de incidencia y mortalidad, particularmente en Bulgaria se ha notado un incremento de las mismas en los últimos años, que podría deberse a que no cuenta con un programa organizado de screening, sumado a su baja cobertura. En América Latina merece destacarse Colombia que ha tenido una tendencia decreciente, con valores que caen a la mitad tanto en incidencia como en mortalidad. En nuestro país, si bien los registros de cáncer son escasos, se puede ver un descenso paulatino en las tasas en los últimos años. El programa nacional de screening ha sido recientemente implementado con una cobertura baja, que en gran medida se debe a subregistros de las tomas realizadas en el sector privado de la salud (26).

La introducción de la vacunación contra el HPV, como estrategia de prevención primaria, es relativamente reciente, por lo que su impacto en la epidemiología del cáncer cervical no ha podido reflejarse. Sin embargo los resultados parecen ser prometedores, y son varios los países que las han incluido como parte de sus programas nacionales de vacunación.

Bibliografía

- (1)Globocan 2012: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (último acceso en Julio 2015)
- (2)Anttila A, Aoki D, Arbyn M et al. Cervix cancer screening. Vol. 10. Lyon, France; 2005.
- (3)Cancer research UK. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer> (último acceso en Julio 2015)
- (4)The Netherlands Cancer Registry. Disponible en: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5607e05012688. (último acceso en Julio 2015)
- (5)Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R; Cervical Cancer Working Group. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii61-68.
- (6)Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*, 2014.
- (7)Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45:2640-8.
- (8)Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml> (último acceso en Julio 2015)
- (9) Anttila A, Dyba T, Forsman H, Hakama M, et al. Finnish Cancer Registry. *Cancer in Finland 2008 and 2009.* Cancer Society of Finland Publication No. 84, Helsinki 2011.
- (10) Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, la Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer.* 2000;36:2266-71.
- (11)Lynge E, Rygaard C, Baillet MV, Dugué PA, Sander BB, Bonde J, Rebolj M. Cervical cancer screening at crossroads. *APMIS.* 2014;122:667-73.
- (12)Baldur-Felskov B, Munk C, Nielsen TS, Dehlendorff C, Kirschner B, Junge J, Kjaer SK. Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997-2012. *Cancer Causes Control.* 2015;26(8):1105-16.
- (13)Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, SteliarovaFoucher E, Swaminathan R, Ferlay J, editors (2014). *Cancer Incidence in Five*

Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication 10. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

(14)Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, la Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer*. 2000;36:2266-71.

(15)Arbyn M, Antoine J, Mägi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, Valerianova Z, Bray F, Weiderpass E. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer*. 2011;128:1899-907.

(16)Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Estados Unidos. 2012. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (último acceso en Julio 2015)

(17)Dickinson JA, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller AB. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC Public Health*. 2012;12:992.

(18)Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2015. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2015.

(19)Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books. Disponible en: <http://www.aihw.gov.au/acim-books/>. (último acceso en Julio 2015)

(20)Daniyal M, Akhtar N, Ahmad S, Fatima U, Akram M, Asif HM. Update knowledge on cervical cancer incidence and prevalence in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3617-20

(21)Hu SY, Zheng RS, Zhao FH, Zhang SW, Chen WQ, Qiao YL. [Trend analysis of cervical cancer incidence and mortality rates in Chinese women during 1989-2008]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2014;36:119-25.

(22)Cancer Information Service. Disponible en: http://ganjoho.jp/en/professional/statistics/table_download.html. (último acceso en Julio 2015)

(23)Tortolero-Luna G, Zavala-Zegarra D, Pérez-Ríos N, Torres-Cintrón CR, Ortiz-Ortiz KJ, et al (2013). Cancer in Puerto Rico, 2006-2010. Puerto Rico Central Cancer Registry. San Juan, PR.

(24)Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/index.php> (último acceso en Julio 2015)

(25)Ortiz A, Vargas RM, Muñoz G. Incidencia Y Mortalidad Del Cáncer En Costa Rica 1990-2003. Ministerio De Salud Dirección Vigilancia De La Salud Unidad De Estadística, Registro Nacional De Tumores. 2005.

(26)Rodríguez, G. El cáncer de cuello uterino en Uruguay. *Revista opción médica Uruguay*. Ideas Uruguay srl 2012, 23:5-10.

(27)Bottaro S, Fernández ML, González F, Nozar MF, Rodríguez K, Rubano L, Russomanno P, Sánchez JM. Guía de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero. 2014

- (28) Vasallo JA, Barrios E et al. II Atlas de mortalidad por cancer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 1999: 1-283
- (29) Vasallo JA, Barrios E et al. III Atlas De Incidencia De Cancer En El Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer 2010: 119
- (30) Vasallo JA, Barrios E et al. IV Atlas De Incidencia Del Cancer En El Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer 2014: 117
- (31) Barrios E, Ronco A et al. Tendencias De La Mortalidad Por Cáncer En Uruguay 1953-1997. Rev Med Uruguay 2002; 18:167-174
- (32) Vasallo JA, Barrios E et al. IV Atlas De Mortalidad Por Cancer En El Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer 2011
- (33) Barrios E, Alonso R et al.. Situación epidemiologica del Uruguay en relación al cancer. Registro Nacional de Cáncer. Mayo 2014
- (34) American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-risk-factors>. Ultimo acceso Agosto 2015
- (35) Sellors J.W. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes Washington, D.C.: OPS, 2003.
- (36) Jacob M, Levin V et al. Control integral del cancer cervicouterino: guía de practicas esenciales. Organización Mundial de la Salud, 2007.
- (37) Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22:553-60.
- (38) Bruni et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings The Journal of Infectious Diseases 2010; 202(12):1789–1799.
- (39) G. Clifford et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/26-34.
- (40) Anderson L, et al. Prevalence of human papillomavirus in women attending cervical screening in the UK and Ireland: new data from northern Ireland and a systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2013 Feb; 85(2):295-308.
- (41) Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. British Journal of Cancer. 2006;95(1):56-61.
- (42) Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. British Journal of Cancer. 2012;106(5):975-981.

- (43) Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:78-88.
- (44) Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: The age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int. J. Cancer*. 2000; 87, 221–227.
- (45) Castellsagué X, et al. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus Infection of the Cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. *J Med Virol* 2012 84:947–956.
- (46) Martorell M, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus findings in swab specimens from gynaecology clinics of the east coast of Spain. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; 42: 549–553
- (47) Ortiz M, et al. Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Type Distribution and HPV Type 16 E6 Variants in Two Spanish Population Groups with Different Levels of HPV Infection Risk. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr; 44(4): 1428–1434
- (48) Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Anttila A Prevalence of oncogenic human papillomavirus infection in an organised screening population in Finland. *Int J Cancer*. 2008 Sep 15;123(6):1344-9.
- (49) Leinonen MK, et al. Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *British Journal of Cancer*. 2013;109(11):2941-2950.
- (50) Kjær SK, Munk C, Junge J, Iftner T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention?. *Cancer Causes Control*. 2014 Feb;25(2):179-89.
- (51) Preisler S, Rebolj M, Untermann A, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in 5,072 Consecutive Cervical SurePath Samples Evaluated with the Roche Cobas HPV Real-Time PCR Assay. Khudyakov YE, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59765. doi:10.1371/journal.pone.0059765
- (52) Kovachev, S., Slavov, V. and Slavova, K. (2013), Prevalence of human papillomavirus infection in women in some cities and regions of Bulgaria. *J. Med. Virol.*, 85: 1577–1584. doi: 10.1002/jmv.23652
- (53) Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, Markowitz LE. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis*. 2011 Aug 15;204(4):566-73.
- (54) Jiang Y, Brassard P, Severini A, et al. The prevalence of human papillomavirus and its impact on cervical dysplasia in Northern Canada. *Infectious Agents and Cancer*. 2013;8:25.

- (55) Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2000;163(5):503-508
- (56) Ogilvie GS, Cook DA, Taylor DL, et al (2013). Population-based evaluation of type-specific HPV prevalence among women in British Columbia, Canada. *Vaccine*, 31, 1129-33.
- (57) Moore RA, Ogilvie G, Fornika D, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in 5,000 British Columbia women—implications for vaccination. *Cancer Causes & Control* . 2009;20(8):1387-1396.
- (58) Tabrizi SN, et al .HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of an HPV vaccination program. *J Clin Virol*. 2014 Jul;60(3):250-6.
- (59) Wang R, et al. Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China. *BMC Infect Dis*. 2015 Jul 4;15:257.
- (60) Mijit F, Ablimit T, Abdulkur G, Abliz G. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by routine pap smear in Uyghur-Muslim women from Karasay Township Hotan (Xinjiang, China). *J Med Virol*. 2015 Jun 16.
- (61) Bhatla N, Lal N, Bao YP, Ng T, Qiao YL. A meta-analysis of human papillomavirus type-distribution in women from South Asia: implications for vaccination. *Vaccine*. 2008; 26(23):2811–2817
- (62) Miura S, Matsumoto K, Oki A et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006; 119: 2713–15.
- (63) Richter KL. Human papillomavirus-type distribution in South African women without cytological abnormalities: a peri-urban study. *Gynaecological Oncology Unit, Steve Biko Academic Hospital, University of Pretoria, Pretoria*
- (64) Abdel Aziz M, et al. Screening for human papillomavirus (HPV) in Egyptian women by the second-generation hybrid capture (HC II) test. *Med Sci Monit*, 2006; 12(7): MT43-49
- (65) Shaltout M, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus among women older than 18 years in Egypt: a multicenter, observational study. *International Journal of Infectious Diseases* , Volume 29 , 226 – 231
- (66) Méndez K, Romaguera J, Pérez CM, et al. Cervical human papillomavirus infection in a sample of Hispanic women living in Puerto Rico: Comparison with cervical cytology reports. *Puerto Rico health sciences journal*. 2013;32(1):3-7.
- (67) Ortiz AP, et al. Acceptability of cervical and anal HPV self-sampling in a sample of Hispanic women in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2012; 31(4):205–12.

- (68)Bedoya AM, et al. Age-specific seroprevalence of human papillomavirus 16, 18, 31, and 58 in women of a rural town of Colombia. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Feb;22(2):303-10.
- (69)Camargo M, et al. Human papillomavirus detection in women with and without human immunodeficiency virus infection in Colombia.*BMC Cancer*. 2014 Jun 18;14:451.
- (70)Safaeian M, et al. Comparison of the SPF10-LiPA System to the Hybrid Capture 2 Assay for Detection of Carcinogenic Human Papillomavirus Genotypes among 5,683 Young Women in Guanacaste, Costa Rica . *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(5):1447-1454.
- (71)Herrero R, et al. Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica *J Infect Dis*. (2005) 191 (11): 1796-1807
- (72)Ramas V, et al. Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from Uruguayan women.*J Med Virol*. 2013 May; 85(5):845-51.
- (73)Berois N, et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay.*J Med Virol*. 2014 Apr; 86(4):647-52.
- (74)Castillo Pino E. *Manual de Ginecología y Obstetricia para pregrados y médicos generales*. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2009.
- (75)Citolab. Disponible en: www.citolab.com.uy/estudios/pap. (Último acceso en Agosto 2015).
- (76)US Food and Drug Administration. Disponible en: www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm082556.htm. (Último acceso en Agosto 2015).
- (77)Mayo Clinic. Disponible en: <http://www.mayomedicallaboratories.com/testcatalog/Clinical+and+Interpretive/62598> (Último acceso en Agosto 2015)
- (78)Ducancelle A, Reiser J, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, Le Duc-Banaszuk AS, Lunel-Fabiani F. Home-based urinary HPV DNA testing in women who do not attend cervical cancer screening clinics. *J Infect*. 2015;71:377-84.
- (79) Patrick J. Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer*. 2000;36:2205-8.
- (80)Marlow LA, Waller J. Communicating the changes to cervical cancer screening in England: the choice to have an HPV test. *Womens Health (Lond Engl)*. 2014;10:221-3
- (81)NHS Cervical Screening Programme. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/about-cervical-screening.html#eligible> (Último acceso Setiembre 2015).
- (82)van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1854-8.

- (83)van Ballegooijen M, Hermens R. Cervical cancer screening in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2000;36:2244-6.
- (84)Rebolj M, van Ballegooijen M, Berkers LM, Habbema D. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2007;120:806-12.
- (85)Fernández Calvo MT, Hernández Rubio A, Rosell Aguilar I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2000 Nov;36(17):2250-4
- (86)Torné B, Aureli, del Pino S, Marta, Cusido Maite, et al. Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014. *Rev Esp Patol*. 2014;47(Supl 1):1-43.
- (87)Morales Martínez Á, Blanco Rodríguez L, Morales Martínez C, Tejuca Somoano S. [Cervical cancer screening: Is active recruitment worth the effort?]. *Aten Primaria*. 2015 6567(15)00008-6
- (88)Puig-Tintoré LM, Torné A, Alonso I. Current techniques in screening for cervical cancer in Spain: updated recommendations. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2):S8-S10.
- (89)Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer*. 2000;36:2209-14.
- (90)Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Auranen K, Leino T, Vänskä S, Tiihonen P, Lehtinen M, Anttila A. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer*. 2014;135:204-13.
- (91)Biggaard J, Hariri J, Lynge E. Cervical cancer screening in Denmark. *Eur J Cancer*. 2000;36:2198-204
- (92)Tranberg M, Larsen MB, Mikkelsen EM, Svanholm H, Andersen B. Impact of opportunistic testing in a systematic cervical cancer screening program: a nationwide registry study. *BMC Public Health*. 2015;15:681.
- (93)Maver PJ, Seme K, Korać T, Dimitrov G, Döbrössy L et al. Cervical cancer screening practices in central and eastern Europe in 2012. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2013;22:7-19.
- (94)Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, Arbyn M, Syrjänen S. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 7:H59-70
- (95)Todorova I, Baban A, Alexandrova-Karamanova A, Bradley J. Inequalities in cervical cancer screening in Eastern Europe: perspectives from Bulgaria and Romania. *Int J Public Health*. 2009;54:222-32.

- (96)Cooper CP, Saraiya M. Perceived effectiveness of HPV test as a primary screening modality among US providers. *Prev Med.* 2015;78:33-7.
- (97)Habbema D, De Kok IM, Brown ML. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *Milbank Q.* 2012;90:5-37.
- (98)Smith JS, Brewer NT, Saslow D, Alexander K, Chernofsky MR, Crosby R et al. Recommendations for a national agenda to substantially reduce cervical cancer. *Cancer Causes Control.* 2013;24:1583-93.
- (99)Canadian Partnership Against Cancer. *Cervical Cancer Screening in Canada: Monitoring Program Performance 2009–2011.* Toronto: Canadian Partnership Against Cancer, 2013.
- (100)Major D, Armstrong D, Bryant H, Cheung W, Decker K, Doyle G et al. Recent trends in breast, cervical, and colorectal cancer screening test utilization in Canada, using self-reported data from 2008 and 2012. *Curr Oncol.* 2015;22:297-302
- (101)Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. Information provision in cervical screening in Australia. *Med J Aust.* 2014;201:295-7
- (102)Australian Institute of Health and Welfare 2015. *Cervical screening in Australia 2012–2013.* Cancer series no. 93. Cat. no. CAN 91. Canberra: AIHW.
- (103)Wang SM, Qiao YL. Implementation of cervical cancer screening and prevention in China--challenges and reality. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:7-11
- (104)Le-Ni Kang, Ryou-Lin Qiao. *Cancer screening and prevention in China.* Beijing. Department of Cancer Epidemiology. National Cancer Centre. 2014. Disponible en: http://www.cancercontrol.info/wp-content/uploads/2014/08/131-133-Qiao_cc2014.pdf (Último acceso octubre 2015).
- (105)Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, Bao YP, Lim JM, Zhao FH, Weigl B, Zhang WH, Peck RB, Li L, Chen F, Pan QJ, Lorincz AT. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol.* 2008;9:929-36.
- (106)Mohanty G, Ghosh SN. Risk factors for cancer of cervix, status of screening and methods for its detection. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:247-9.
- (107)Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, Park JS. Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 12:M30-42
- (108)Sancho-Garnier H, Khazraji YC, Cherif MH, Mahnane A, Hsairi M, El Shalakamy A, Osgul N, Tuncer M, Jumaan AO, Seoud M. Overview of cervical cancer screening practices in the extended Middle East and North Africa countries. *Vaccine.* 2013 30;31 Suppl 6:G51-7.

- (109)Goldhaber-Fiebert JD, Denny LA, De Souza M, Kuhn L, Goldie SJ. Program spending to increase adherence: South African cervical cancer screening. PLoS One. 2009;4:e5691
- (110)Ortiz AP, Hebl S, Serrano R, Fernandez ME, Suárez E, Tortolero-Luna G. Factors associated with cervical cancer screening in Puerto Rico. Prev Chronic Dis. 2010;7:A58. Epub 2010 Apr 15. Erratum in: Prev Chronic Dis. 2010;7:A112.
- (111)Paho: Organización Panamericana de la Salud. Puerto Rico, Cancer Profile. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?cx=014283770845240200164%3Aprvkaxcnku0&q=puerto+rico+cancer+cervical&searchword=puerto+rico+cancer+cervical&sa=Buscar...&cof=FORID%3A0&searchphrase=all&scope=1&option=com_search&Itemid=40145&ie=utf8&site=who&client=amro_es&proxystylesheet=amro_es&output=xml_no_dtd&oe=utf8&getfields=doctype&ai=41037#gsc.tab=0&gsc.q=puerto%20rico%20cancer%20cervical&gsc.page=1 (Último acceso octubre 2015).
- (112)Murillo R, Wiesner C, Cendales R, Piñeros M, Tovar S. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia. Salud Publica Mex. 2011;53:469-77.
- (113)Rengaswamy Sankaranarayanan, Atul Madhukar Budukh, Rajamanickam Rajkumar; Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries; World Health Organization 2001 Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79.
- (114) Bottaro S., Fernández M.L., et al. Guía de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero.
- (115)Benia W, Reyes I. Temas de Salud Pública Tomo 1. Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2008.
- (116)Spencer J. Cervical cancer. Nueva York: Chelsea House Publishers; 2007.
- (117)Thaxton L, Waxman AG. Cervical cancer prevention: immunization and screening 2015. Med Clin North Am. 2015;99:469-77.
- (118)Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. Drugs Today (Barc). 2007;43(10):737-44.
- (119)Yousuf S, Syed S. Prophylactic and therapeutic human papillomavirus vaccine: a breakthrough for women health. J Pak Med Assoc. 2009;59:310-4.
- (120)Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. Bull World Health Organ. 2007;85:719-26. Review.
- (121)Gardasil [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine recombinant]. Disponible en: <http://www.gardasil.com/about-gardasil/who-should-get-vaccinated/>. (Último acceso setiembre 2015)

- (122)Monie A, Hung C-F, Roden R, Wu T-C. Cervarix™: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. *Biologics : Targets & Therapy*. 2008;2:107-113.
- (123)Hibbitts S, Tristram A, Beer H, McRea J, Rose B, Hauke A, Nuttall D, Dallimore N, Newcombe RG, Fiander A. UK population based study to predict impact of HPV vaccination. *J Clin Virol*. 2014 Feb;59(2):109-14.
- (124)Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturunewa ED, de Vrij EL, Nijman HW, Daemen T, Wilschut JC, Postma MJ. Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2013;13:75.
- (125)Luttjeboer J, Westra TA, Wilschut JC, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ. Cost-effectiveness of the prophylactic HPV vaccine: an application to the Netherlands taking non-cervical cancers and cross-protection into account. *Vaccine*. 2013;31:3922-7.
- (126)Caballero-Pérez P, Tuells J, Rementería J, Nolasco A, Navarro-López V, Arístegui J. [Acceptability of the HPV vaccine among Spanish university students in the pre-vaccine era: a cross-sectional study]. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:21-8. Spanish.
- (127)Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate? *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3 Suppl2):S15-6
- (128)Sander BB, Rebolj M, Valentiner-Branth P, Lyng E. Introduction of human papillomavirus vaccination in Nordic countries. *Vaccine*. 2012;30:1425-33.
- (129)Syrjänen KJ. Prophylactic HPV vaccines: the Finnish perspective. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9:45-57.
- (130)Rana MM, Huhtala H, Apter D, Eriksson T, Luostarinen T, Natunen K, Paavonen J, Pukkala E, Lehtinen M. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. *Int J Cancer*. 2013;132:2833-8.
- (131)Sander BB, Rebolj M, Valentiner-Branth P, Lyng E. Introduction of human papillomavirus vaccination in Nordic countries. *Vaccine*. 2012;30:1425-33.
- (132)Seme K, et al. Current status of human papillomavirus vaccination implementation in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*.2013;22:21-5
- (133)Poljak M, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine* 31S (2013) H59-H70.
- (134)Markowitz L, Dunne E, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014 Aug; 63(RR05);1-30

- (135)Petrozky E, Bocchini J, Hairiri S, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015. 64(11);300-304
- (136)Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyaraha J, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64:784-92.
- (137)Scott K, Batty ML. HPV Vaccine Uptake Among Canadian Youth and The Role of the Nurse Practitioner. *J Community Health*. 2015 Aug 6.
- (138)Robbins SC1, Pang C, Leask J. Australian newspaper coverage of human papillomavirus vaccination, October 2006-December 2009.*J Health Commun*. 2012;17:149-59.
- (139)Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther*. 2014;36:17-23.
- (140)The Asian Age. Disponible en: <http://www.asianage.com/india/government-plans-reintroduce-hpv-vaccine-308> (último acceso en Setiembre 2015)
- (141)Liu X, Feng A, Cui Y, Tobe RG. Prevention of human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer in China: how does HPV vaccination bring about benefits to Chinese women? *Biosci Trends*. 2013;7:159-67.
- (142)Hanley SJ, et al. HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet*. 2015;385(9987):2571.
- (143)Gilmour S, et al. HPV vaccination programme in Japan. *Lancet*. 2013;382(9894):768.
- (144)Shaltout MF, Sallam HN, AbouSeeda M, Moiety F, Hemeda H, Ibrahim A, Sherbini ME, Rady H, Gopala K, DeAntonio R. Prevalence and type distribution of human papillomavirus among women older than 18 years in Egypt: a multicenter, Observational study. *Int J Infect Dis*. 2014; 29:226-31
- (145)Public Health Association of South Africa. Disponible en: <https://www.phasa.org.za/implementation-hpv-vaccination-south-africa> (último acceso en Setiembre 2015)
- (146)Fernández ME, Le YC, Fernández-Espada N, Calo WA, Savas LS, Vélez C, Aragon AP, Colón-López V. Knowledge, attitudes, and beliefs about human papillomavirus (HPV) vaccination among Puerto Rican mothers and daughters, 2010: a qualitative study. *Prev Chronic Dis*. 2014;11:E212.
- (147)Wiesner C, Piñeros M, Trujillo LM, Cortés C, Ardila J. [Human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability amongst parents of adolescents in four Colombian areas]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010 Dec;12:961-73. Spanish.
- (148)Karen. T. Ramirez. Inmunología: Vacunación contra el HPV. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (611) 529 - 532*, 2014.

- (149)Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, et Al. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis.* 2014;210:1890-9.
- (150)Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, et Al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:775-86.
- (151)Ministerio de Salud Pública. Disponible en: http://www2.msp.gub.uy/uc_7608_1.html
(Último acceso setiembre 2015)

ANEXO

TABLA 1. Resultados de la Búsqueda: número de artículos encontrados y seleccionados

Países	Búsqueda HPV	Búsqueda Screening	Búsqueda Vacunación
Reino Unido	2 de 187	2 de 108	1 de 9 resultados/1 de 16 buscadores genéricos
Holanda	3 de 514	3 de 106	2 de 13
España	3 de 139	4 de 137	2 de 17
Finlandia	2 de 6	2 de 147	3 de 52
Dinamarca	2 de 24	3 de 138	1 de 36
Bulgaria	1 de 11	3 de 17	2 de 8
Estados Unidos	1 de 145	3 de 483	2 de 324 y 1 de web CDC
Canadá	4 de 124	1 de 195 y 1 reporte anual	1 de 122
Australia	1 de 38	2 de 126	2 de 101
China	2 de 111	2 de 373	1 de 74
India	1 de 140	1 de 180	1 resultado obtenido en buscadores genéricos
Japón	1 de 117	1 de 34	2 de 87
Sudáfrica	1 de 46	1 de 80	1 en buscadores genéricos
Egipto	2 de 12	1 de 21	1 de 5
Puerto Rico	2 de 11	1 de 18	1 de 7
Colombia	2 de 15	2 de 44	1 de 14
Costa Rica	2 de 25	1 de 26	3 de 40
Uruguay	2 de 4	3 de 3	la búsqueda incluyó buscadores genéricos de internet y archivos de la página del Ministerio de Salud Pública www.msp.gov.uy sobre el Plan Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino en Uruguay, seleccionándose 1 artículo

TABLA 2. Prevalencia de infección por HPV en mujeres con citología normal.

País	Prevalencia	Subtipos HPV más frecuentes	Comentarios	Referencias
UK	12%	16 y 18		(40)(41)
Holanda	4% (E:30 y 60)	16 y 31		(42)(43)(44)
España	11-13% (E:18 y 65)	16, 52, 51		(45)(46)(47)
Finlandia	7,5-7,8% (E:25-65)	16, 31, 52		(48)(49)
Dinamarca	15,6-17%	16, 31, 52		(50)(51)
Bulgaria	38,8% (E:15-55)	16, 31, 33, 56	Prevalencia en mujeres con cualquier citología	(52)
Estados Unidos	29% (E:14-59)	16, 51 y 53	Prevalencia de HPV HR en mujeres con cualquier citología	(53)
Canadá	10,3% a 21,6%	16, 18	Gran variabilidad entre regiones	(54)(55)(56)(57)
Australia	33% (E:15 y 66)	16 y 51		(58)
China	21,07% (E:15 y 60) Estudios anteriores con menor proporción de mujeres y en diferentes ciudades revela que la prevalencia de HPV varía de entre 9 a 27%	16, 52 y 58		(59) (60)

India	12%	16 y 42		(61)
Japón	10,2%	16, 18 y 52		(62)
Sudáfrica	67,6% (E: 1/2 40,9)	HR: 16, 51 y 58. LR: 62 y 84.		(63)
Egipto	- 6,6% (E:20 a 60) -10,4%	HR: 16, 31 y 51 LR: 62 y 84	La prevalencia global fue mayor en mujeres de entre 18 y 24 años (13,2%). La prevalencia de los subtipos de alto riesgo fue mayor entre los 45 y 54 años (9,2%) y la de los bajo riesgo entre los 35 y 44 años (9,2%).	(64) (65)
Puerto rico	-45,7% (E:18 a 34) -38,4% (E:18 a 34)	16, 53 y 56	Ambos estudios presentan limitaciones, ya que la población es de alto riesgo y hasta 20% de las participantes tenía citología anormal.	(66) (67)
Colombia	-36% (E:15 a 24) -44,3% (E:14 a 76)	16, 18, 31 y 58		(68) (69)
Costa Rica	-40% (E:18 a 25) -22,4% (E:18 a 94)	16, 18, 58, 31, 33 y 45.	La distribución por edades las prevalencias son mayores en mujeres menores de 25 años, disminuyendo en mujeres de mediana edad, para alcanzar un segundo pico en mayores de 55 años. Este comportamiento fue similar en los	(70) (71)

estudios analizados.			
Uruguay	-42% (E:17 a 65)	16, 32, 51, 68	(72)
	-24% (E:30 a 69)		(73)

E= Edad

HR= Alto riesgo

LR= Bajo riesgo

TABLA 3. Técnicas de screening según países

País	Inicio	Edades recomenda da	Intervalo (años)	Test	Cobertura	Organización	Comentarios	Ref.
UK	1988	25- 64	3 a 5	PAP	78,6% (2010- 2011)	Organizado	Se paga a médicos por cada test. El test HPV se ha puesto en práctica los últimos años.	(79) (80) (81)
Holanda	Década 70, inicio en 1988	30-60	5	PAP	77% (2003)	Organizado	Reorganizado 1996	(82) (83) (84)
España	1986	25-65	3 a 5	PAP y test HPV	18- 65 (75,6% en 2005)	Oportunista	Actualmente en revisión por expertos. Variabilidad en parámetros de cribado en las distintas comunidades autónomas. Se aconseja realizar en mujeres entre 30 y 35 años un test HPV	(85) (86) (87) (88)

Finlandia	1963	30-50 al inicio , 30-60(1992)	5	PAP	70% global, 25-69(87%)	Organizado	Cuenta además con screening oportunista.	(89) (90)
Dinamarca	1962	23-49	3	PAP, CBL	76% (2014)	Organizado	Cuenta además con screening oportunista. Se utiliza el test HPV en mujeres mayores de 30 años y como control.	(11) (91) (92)
Bulgaria	1990	30-59	3	PAP	Baja cobertura	Oportunista	De 1970-1989 existió un programa organizado que expiró por razones socioeconómicas.	(93) (94) (95)
Estados Unidos	1950	21 a 65	3	PAP	76% (2010)	Oportunista	Diversas guías (USPSTF, ACS, ACOG) han realizado recomendaciones a lo largo de los años hasta la actualidad.	(96) (97) (98)
		30-65	5	PAP y HPV				
Canadá	1973	20-69	2 a 3	PAP	78,9% (2012)	Parcialmente		(99)
						Organizado		(100)
Australia	1991	18-70	2	PAP	70,3% (2011-2013)	Organizado		(101)
								(102)

China	1999	30-54	No se	VIA/VILI	No se	Oportunista		(103)
			dispone	LBC	dispone de			(104)
			de datos	Test HPV CareHPV	datos			(105)
India	No se dispone de datos	30+	No se dispone de datos	PAP Inspección visual	No se dispone de datos	Oportunista		(106)
Japón	1950, 1982	20+	2	PAP y PAP modificado	14% y 23% con oportunist (2004)	Organizado	Guías también recomiendan la realización el test HPV que solo han adoptado dos prefecturas en 2007	(107)
Egipto	1981	20-50	No se dispone de datos	PAP y VIA	Baja cobertura	Oportunista	Mala calidad de la citología	(108)
Sudáfrica	No se dispone de datos	3 pruebas en la vida a partir de los 30 años	10	PAP	20%	Oportunista		(109)
Puerto Rico	1950	21-65	3	PAP	73% (2004)	Organizado		(110)
		30-65	5	PAP y test HPV				(111)

Colombia	1970	25-69	3	PAP	Menor que otros países de américa latina	Oportunista.	(112) (113)
Costa Rica	1970	15+	No se dispone de datos	PAP	85% al menos una vez en la vida.	Parcialmente Organizado	(113)
Uruguay	1994	21-69	3	PAP	34,67% (período 2008-2011)	Parcialmente organizado	Nueva edad objetivo según guías nuevas (antes incluía 30-64 años). El cribado se incluye dentro del Plan nacional de prevención integral del cáncer de cuello uterino (26) (114)

TABLA 4. Estrategias de vacunación por países

País	Inicio	Edades recomendadas	Cobertura	Ref.
UK	2008 (cervarix) - 2012 (gardasil)	Niñas entre 11-14 años	No se dispone de datos	(3) (123)
Holanda	2009 (Cervarix)	Niñas de 12 años	Implementada al NIP	(124) (125)
España	Entre 2007 y 2008 (ambas)	Niñas entre 9-15 años	Se busca la implementación al programa de vacunación nacional.	(126) (127)
Finlandia	No cuenta con programa de vacunación			(128) (129) (130)
Dinamarca	En 2009 es incluida al programa nacional de vacunación.	Niñas de 12 años	79% de cobertura para niñas incluidas en el programa de vacunación infantil	(131)
Bulgaria	Desde 2009 introducido al programa nacional de vacunas	Entre 12-26 años previo al inicio de relaciones sexuales.	No se dispone aún de datos sobre la misma.	(132) (133)
Estados Unidos	En el 2006 se introdujo la cuadrivalente, luego la bivalente y nueve valente	Recomendado a niñas entre 11-12 años, pudiendo empezar a los 9 años.	En el 2014 la cobertura de niñas (13-17 años) era de un 60%	(134) (135) (136)
Canadá	En el 2006 Gardasil; en el 2010 Cervarix	Mujeres entre 9-45 años	En 3 provincias se logró una cobertura de 85%	(137)

Australia	En el 2007 se introducen al programa de vacunación ambas vacunas	Niñas de 12 años	Mayor al 70% para las 3 dosis	(138) (139)
India	Introducida por primera vez en el año 2006 (se la suspendió en el 2010 por el registro de muertes asociadas); En el 2015 se comienza un plan para la reintroducción de la vacunación. Sin embargo la vacuna se administra rutinariamente en el sector privado.	En el sector privado se administra a niñas entre 9-14 años.	No se dispone aún de datos sobre la misma	(140)
China	Las vacunas siguen estando bajo control de ensayos clínicos, esperando la aprobación del gobierno.			(141)
Japón	Ambas vacunas están disponibles desde el año 2006. En el 2010 se oficializó la recomendación de la vacunación. En el 2013 se incorporó la vacuna al programa nacional de inmunización; y en el mismo año fue suspendida por reportes de efectos adversos.	Niñas entre 13-16 años	Descendió de 70% en el 2012 a 0.6% en 2013	(142) (143)
Egipto	Están registradas ambas vacunas para su uso, pero no están incorporadas al programa nacional de inmunizaciones de este país.			(144)

Sudáfrica	Ambas vacunas fueron aprobadas en el año 2008. En el 2014 el South African Department of Health implementó un programa nacional de vacunación.	Niñas de 9 años o más, cursando 4to año escolar.	Hasta el 2014 la cobertura fue baja, con solo 50.000 personas vacunadas. Desde el 2014 la cobertura alcanzada fue de 91% y 93% para la primer y segunda dosis respectivamente.	(145)
Puerto Rico	En 2006 se aprobó Gardasil. En 2009 fue aprobada Cervarix.	Niñas y niños entre 11-18 años.	No se dispone de datos.	(146)
Colombia	En el 2006 se aprobó la vacuna Gardasil, mientras que la Cervarix fue aprobada en el 2008. En el 2013 se introdujo al esquema de vacunación del país.	Niñas entre 9-26 años y niños entre 9-16 años (Gardasil). Niñas a partir de 10 años para Cervarix.	No se dispone de datos.	(147)
Costa Rica	Gardasil fue aprobada en el 2007 y Cervarix en el 2009. Ninguna se encuentra dentro del esquema de vacunación del país.	No se dispone de datos.	No hay reportes sobre la cobertura alcanzada.	(148) (149) (150)
Uruguay	Ambas vacunas están disponibles en Uruguay. A partir del 2013 se incluyó al CEV la vacuna Gardasil, gratuitamente y asegurada por el MSP.	Disponible para adolescentes que cumplían 12 años a partir del 1º de enero de 2013 en todos los centros de salud públicos y privados.	No se dispone de datos.	(151)