

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**PRUEBA DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PARA LA
DETECCIÓN DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE CÁNCER
CERVICOUTERINO EN GUATEMALA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

**Keren Zucel Porras Rodas
Ligia Ivette Yanes García**

Médico y Cirujano

Guatemala, 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Las estudiantes:

1. KEREN ZUCEL PORRAS RODAS 201400207 2793 82189 0101
2. LIGIA IVETTE YANES GARCÍA 201400214 2929 40866 0601

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**PRUEBA DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS
DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN GUATEMALA**

Trabajo asesorado por el Dr. Osberto Rolando Margnoni Ávila y revisado por el Dr. Walter Arturo Pérez Rodas, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de septiembre del dos mil veinte



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'C. García'.

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



A large, complex handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. Orellana'.

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. KEREN ZUCEL PORRAS RODAS 201400207 2793 82189 0101
2. LIGIA IVETTE YANES GARCÍA 201400214 2929 40866 0601

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

PRUEBA DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS
DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN GUATEMALA

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: Dra. Mónica Ninet Rodas González y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veinticinco de septiembre del año dos mil veinte.



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 25 de septiembre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotras:

1. KEREN ZUCEL PORRAS RODAS

2. LIGIA IVETTE YANES GARCÍA



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

PRUEBA DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS
DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN GUATEMALA

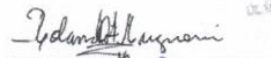
Del cual la asesor, co-asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Osberto Rolando Margnoni Ávila

Revisor: Dr. Walter Arturo Pérez Rodas

Reg. de personal 20141399



Dr. Osberto Rolando Margnoni Ávila
MÉDICO Y CIRUJANO
Colección No. 4158

Dr. Walter A. Pérez Rodas
Médico y Cirujano
M.Sc. Salud Pública énfasis Epidemiología
Col. 15639

MEMORANDUM

A: Dr. Esteban Adrián Salatino Díaz
Supervisor de Control Académico

DE: Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG

FECHA: 25 de septiembre del 2020

ASUNTO: SOLICITUD DE REVISIÓN DE DATOS

Me dirijo a usted para solicitarle, de forma cordial, se sirva verificar si los datos contenidos en la orden de impresión del informe final del trabajo de graduación, en la modalidad de MONOGRAFÍA, denominada:

PRUEBA DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS
DE CÁNCER CERVICOUTERINO EN GUATEMALA

Responsables

- | | | | |
|----|---------------------------|-----------|-----------------|
| 1. | KEREN ZUCEL PORRAS RODAS | 201400207 | 2793 82189 0101 |
| 2. | LIGIA IVETTE YANES GARCÍA | 201400214 | 2929 40866 0601 |

DEDICATORIA

A Dios: Por ser nuestro guía, nuestra fortaleza en todo momento y por concedernos el anhelo de finalizar esta carrera.

A nuestros padres: Por el cariño y apoyo que nos han dado en todo momento. Damos gracias a Dios por ponerlos en nuestro camino. Esperamos retribuir todo el esfuerzo y dedicación que nos brindado, por ello este y nuestros próximos logros están dedicados a ustedes.

A nuestros amigos: Con quienes pudimos compartir tantas risas y alegrías porque de otra forma esta aventura no hubiese sido la misma.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: nuestro creador, por darnos la vida, la sabiduría y fuerza necesaria para alcanzar esta meta.

A nuestras familias: por su cariño y apoyo incondicional, por estar siempre a nuestro lado en los buenos y malos momentos, por sus consejos a lo largo de la vida, por el esfuerzo realizado para ayudarnos a crecer personal y académicamente.

A nuestros amigos: por su cariño y compañía durante tantos momentos de felicidad, por tantas anécdotas compartidas y por hacer mejor esta aventura llamada medicina.

A nuestros asesores y revisores: Dr. Rolando Margnoni y Dr. Walter Pérez por su acompañamiento y guianza en la realización de este trabajo de graduación. Al Lic. Axel Godoy por su valioso apoyo como co-asesor, por compartir su tiempo y conocimiento.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala: por ser nuestra alma mater y permitir nuestra formación académica durante estos años.



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

Keren y Ligia son dos asiduas estudiantes de medicina, con pensum cerrado, próximas a graduarse; el desempeño durante su estancia en la facultad de medicina ha sido versátil y con mucha diligencia. Tenemos en común la ginecología y obstetricia, ya que ellas se están preparando para hacer su maestría en esta rama de la medicina y creo, a mi buen ver, diciéndolo sin lugar a duda, que serán unas buenas gineco-obstetras en un futuro no lejano.

La monografía que ellas realizaron y que usted apreciable lector tiene en este momento en sus manos, la titularon “Prueba del ADN del virus del papiloma humano para la detección de lesiones preneoplásicas de cáncer cervicouterino en Guatemala”. En un mundo donde actualmente este virus se ha propagado de una forma muy rápida debido principalmente a conductas sexuales no controladas, es decir, promiscuidad, falta de medidas de protección en el momento de la relación e inicio de relaciones sexuales a temprana edad.

Las autoras ante esta perspectiva decidieron efectuar esta monografía con el objetivo de dar a conocer en forma completa la prueba del ADN del virus del papiloma humano, ya que su realización es muy práctica, tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones preneoplásicas en el cérvix uterino.

Como se ha dicho en otras ocasiones, el ser humano tiende a seguir aprendiendo a hacer algo en beneficio propio y del bien común, y esta monografía no escapa a ello, ya que la práctica de gineco-obstetricia como todas las áreas del saber humano, exigen experiencia de vida, basados en un buen fundamento teórico.

Se presenta en la obra, una visión de la anatomía, embriología del aparato reproductor femenino, carcinogénesis del virus del papiloma humano, epidemiología del cáncer cervicouterino y una descripción muy completa de la prueba de tamizaje a estudiar.

Para terminar, quiero dejar patente mi agradecimiento a Keren y Ligia por haberme dado el privilegio de escribir este prólogo para tan importante y distinguida monografía, que a mi juicio y parecer, tendrá un aporte muy significativo en el aprendizaje de la ginecología y obstetricia.

Dr. Osberto Rolando Margnoni Ávila

ÍNDICE

Introducción	i
Planteamiento del problema	iii
Objetivos.....	v
Métodos y técnica	vi
Contenido temático	
Capítulo 1. Embriología, anatomía e histología del cuello uterino	1
Capítulo 2. Oncogénesis a partir del virus del papiloma humano	11
Capítulo 3. Cáncer cervicouterino.....	23
Capítulo 4. Prueba de adn del virus del papiloma humano en guatemala	36
Capítulo 5. Análisis	46
Conclusiones	54
Recomendaciones.....	55
Referencias bibliográficas	56
Anexos.....	64

INTRODUCCIÓN

En la actualidad a nivel mundial el cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el cuarto lugar como causa de cáncer en mujeres; el 85 % de los casos ocurren en países subdesarrollados o en vías de desarrollo donde la mortalidad tiende a ser 18 veces mayor que en países desarrollados.^{1,2} En Guatemala los datos en torno al CaCu resultan alarmantes, ya que es la segunda neoplasia con mayor incidencia y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, seguido por el cáncer de mama. Este comportamiento se ha mantenido en los últimos veinte años, y su incidencia es mayor en áreas rurales y urbanas marginales, donde el 80 % de las mujeres nunca se ha realizado alguna prueba de tamizaje.^{3,4}

Se ha demostrado que, mediante el uso de las pruebas de tamizaje, tales como la citología, la técnica de inspección visual con ácido acético y la prueba de VPH, es posible reducir la mortalidad por CaCu. La prueba de VPH es preferida por su sensibilidad del 82-97 %, especificidad de 89 % y valor predictivo negativo cercano al 100 % para la detección de lesiones preneoplásicas, además, las muestras pueden ser procesadas de forma automatizada, proveyendo resultados independientes de interpretaciones subjetivas, y resulta tener más beneficios comparada con el resto de las pruebas de tamizaje.⁵ Esta prueba ha presentado mayor aceptación, ya que, al poder realizarse en modalidad de auto-toma, se disminuyen los prejuicios culturales y sociales en el contexto la población, en donde las mujeres no se realizan las pruebas por vergüenza, desconocimiento, malas experiencias o prohibición del cónyuge.^{6,7}

Por tanto, la prueba de ADN del VPH supone resultados esperanzadores para nuestras poblaciones, gracias a los resultados positivos obtenidos durante su introducción en países latinoamericanos, además de los beneficios económicos que esta representa a largo plazo para los sistemas de salud pública, ya que se espacian los intervalos de tamizaje, se disminuyen los costos anuales de programas de tamizaje cervicouterino, se reduce la cantidad de resultados falsos positivos lo que conlleva a realizar menos pruebas confirmatorias y se reduce el número de colposcopías innecesarias.^{5,6,7}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Descripción del problema

El cáncer cervicouterino (CaCu) representa un problema prioritario para la salud pública a nivel mundial, siendo esta una enfermedad prevenible, su alta incidencia en países en vías de desarrollo es preocupante. Se estima que el 85 % de muertes secundarias a CaCu se presentan en países de Centroamérica y El Caribe, Suramérica, África Subsahariana y el Sur de Asia, donde se reportan 18 veces más casos que en países desarrollados. Siendo la cuarta causa de cáncer en mujeres alrededor del mundo y la segunda a nivel Latinoamericano; Guatemala no se aleja de esta realidad, ya que, es la segunda causa de cáncer en la población femenina, con una incidencia de 21 por cada 100 000 mujeres y una tasa de mortalidad de 11.7 por cada 100 000 mujeres, siendo de las más altas en la región. Según los últimos reportes del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en el año 2014 se diagnosticaron de ocho a diez casos nuevos diarios y se reportaron de cuatro a cinco muertes diarias a causa de CaCu, de estos el 80 % nunca fue tamizado previamente.^{1,2}

Se han descrito numerosos factores que podrían estar relacionados al CaCu, sin embargo, la infección por el virus de papiloma humano (VPH) es la principal causa. El VPH es una enfermedad de transmisión sexual, donde el 75 % de las personas sexualmente activas pueden ser portadoras en algún momento de su vida. Existen más de cien serotipos del virus, de ellos el VPH-16 y VPH-18 se han relacionado en un 70 % a lesiones precancerosas y cancerosas cervicouterinas.³

Actualmente los esfuerzos para reducir la incidencia de CaCu se enfocan en la prevención y detección temprana a través del tamizaje cervicouterino. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda implementar estrategias relacionadas al control y prevención de la enfermedad; promoviendo servicios de salud accesibles donde se ofrezca un tamizaje de calidad con el fin de alcanzar una cobertura óptima del 80 %. Hace unos años se incorporó la prueba de ADN del VPH en programas de prevención a nivel mundial, su principal fortaleza es una mayor sensibilidad para la detección de neoplasia intracervical (NIC) en comparación al tamizaje citológico. Así mismo ofrece beneficios sobre las demás pruebas como: no operador dependiente, reducción de costos para programas de tamizaje a largo plazo, modalidad auto-toma, menores requerimientos de material y personal.^{4,5}

Delimitación del problema

En Guatemala, a partir del año 2014, el MSPAS implementa la prueba de VPH como estrategia de tamizaje, que tiene la característica de realizarse mediante la auto-toma vaginal. Con una sensibilidad del 82-97 %, especificidad de 89 % y valor predictivo negativo cercano al 100 %, ha demostrado excelentes resultados para detección de lesiones preneoplásicas de forma oportuna, permitiendo espaciar los intervalos de tamizaje hasta cinco años. Cabe destacar que su aceptación ha sido de al menos del 90 % en diversas poblaciones en las que se ha implementado. ^{6,7,8}

Un estudio descriptivo transversal realizado en Santiago de Atitlán en el año 2017, en 202 pacientes del grupo indígena Tz'utujil, describió factores que determinan el uso de la prueba de ADN del VPH, donde el 79 % de las pacientes refirió que es un método cómodo, el 91 % que es fácil de usar, el 80 % prefirió ser tamizada en su hogar por medio de auto-toma y un 100 % refirió estar dispuesta a realizarla nuevamente en un futuro. En el 2019, se amplió el estudio con el mismo diseño a Livingston, Izabal y Santiago de Atitlán; con un total de 956 pacientes tamizadas de grupo indígena Tz'utujil y garífuna por medio de auto toma, se concluyó que, una vez experimentado, este método es una alternativa preferida a otras modalidades de tamizaje sin importar los grupos étnicos. ^{9,10}

Actualmente Guatemala se encuentra lejos de alcanzar la cobertura óptima recomendada de tamizaje cervicouterino, por ello es importante destacar que el origen de esta problemática es la falta de información sobre el CaCu, el difícil acceso a servicios de salud para realizar el tamizaje, rechazo hacia pruebas de tamizaje, barreras culturales y lingüísticas, estos factores pueden ser la causa de las bajas coberturas. Un claro ejemplo de la baja cobertura es el reporte del MSPAS del año 2014 donde destaca que de las mujeres que fallecieron a causa de CaCu el 80 % nunca fue tamizada. Por ello es importante destacar la prueba de ADN del VPH por sus beneficios sobre las demás pruebas. Tanto su capacidad para detectar más casos de NIC en comparación al tamizaje citológico, así como por contar con la modalidad de auto-toma, lo que la hace considerablemente más aceptada por la población. Lo que sobrevendría un aumento en la cobertura de tamizaje siendo este un beneficio para el sistema de salud.²

Pregunta de investigación

¿Cuál y cómo es la prueba de ADN del virus del papiloma humano para la detección de lesiones preneoplásicas de cáncer cervicouterino?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la prueba de ADN del virus del papiloma humano para la detección de lesiones preneoplásicas de cáncer cervicouterino.

Objetivos específicos:

1. Describir la embriología, anatomía e histología del sistema reproductor femenino.
2. Explicar el proceso de oncogénesis a partir del virus del papiloma humano.
3. Describir la epidemiología, fisiopatología, el diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino.
4. Describir la implementación de la prueba de ADN del virus del papiloma humano en Guatemala.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se eligió realizar una monografía de compilación, con diseño interpretativo; para la búsqueda de información se realizó una revisión de publicaciones y artículos científicos publicados en distintas bases de datos. Las bases de datos elegidas para búsqueda de información son ampliamente reconocidas: Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de Guatemala, el Portal Regional de la BVS (BIREME), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Google académico e Hinari. Para seleccionar fuentes de información se evaluaron según criterios de inclusión y exclusión.

Se seleccionaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), para limitar la información obtenida, como: “Sistema Urogenital”, “Papilomavirus humano”, “Cáncer cervical”, “Lesión intraepitelial cervical” y “Pruebas de ADN del papilomavirus humano”. Se hizo una búsqueda con cada descriptor tanto en idioma español e inglés, a estos se les relacionó a un operador lógico, “AND” y “OR”, para delimitar aún más la búsqueda. Además de utilizar el operador “NOT” para obviar información no relacionada al tema.

Las fuentes incluidas fueron aquellas que aportaron información relevante para el desarrollo de la temática, se clasificaron como fuentes primarias, secundarias y terciarias. Las fuentes primarias que se utilizaron fueron artículos científicos de revistas y monografías publicadas en medios electrónicos. Mientras que las fuentes secundarias fueron libros de texto, guías, protocolos o manuales nacionales e internacionales, denominadas literatura gris.

Criterios para la selección de búsqueda de información

En la búsqueda de información los DeCS utilizados fueron: “Sistema Urogenital”, “Cáncer cervical” y “Lesión intraepitelial cervical”, se relacionaron con descriptores como “Embriología”, “Anatomía”, “Histología” y “Ginecología”. Para “Papilomavirus humano” se utilizaron los calificadores de “Virología”, “Taxonomía”, “Replicación viral”, “Transmisión”, “Clasificación” y “Oncogénesis”. En el caso de “Cáncer cervical” se le asoció a “Epidemiología”, “Factores de Riesgo”, “Clasificación”, “Histopatológica”, “Diagnóstico”, “Tratamiento” y “Pronóstico”. Mientras que al descriptor “Pruebas de ADN del papilomavirus humano” se le asoció a “Características”, “Aceptabilidad” y “Ventajas”.

Los artículos de revistas que cumplieron con DeCS, calificadores permitidos y operadores lógicos estipulados fueron seleccionados según el nivel de evidencia, procurando que se tratara de estudios descriptivos, transversales, retrospectivos o prospectivos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de casos y controles, de cohorte y opinión de expertos.

La fecha de publicación debía ser de los últimos 5 años, la disponibilidad debía ser de texto completo y libre acceso. Otros criterios que se tomaron en cuenta fueron: estudios en sujetos humanos, adultos de sexo femenino mayores de 25 años. Se excluyeron fuentes que no se relacionaron con los DeCS, así como aquellas que se desviaron de la temática principal.

La selección de información de fuentes secundarias se realizó de libros de texto, guías, manuales o protocolos debían haber sido elaboradas por entidades reconocidas como Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), guías o manuales elaborados por fuentes confiables y editoriales acreditadas o que contaran con ISBN.

Procesamiento y análisis de datos

Para el adecuado análisis de la información seleccionada, cada una de las fuentes fue revisada minuciosamente, se hizo una lectura crítica del texto completo determinando características de cada fuente para determinar si aportaba información necesaria sobre la temática. Se buscó dar respuesta a las preguntas guía y cumplir con los objetivos descritos con el fin de llenar los vacíos del conocimiento y generar tanto conclusiones como recomendaciones concretas. Las fuentes seleccionadas se clasificaron y organizaron en una tabla de matriz de datos según su nivel de evidencia basado en los criterios del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM). (Anexo 1)

CAPÍTULO 1. EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

SUMARIO

- Embriología del sistema reproductor femenino
- Anatomía del sistema reproductor femenino
- Histología de vagina y cuello uterino

Con el objetivo de comprender los cambios que se originan en el cuello uterino debido a la infección del virus del papiloma humano (VPH) y la probabilidad subsecuente de progresión a lesiones preneoplásicas, es indispensable conocer previamente la anatomía e histología normal. Por ello se describirán las características del sistema reproductor femenino desde lo general hasta lo específico, iniciando con una breve explicación sobre el desarrollo embriológico del mismo. Esto con el fin de identificar aquellos cambios en el cuello uterino sugestivos de malignidad.

1.1. Embriología del sistema reproductor femenino

El desarrollo embriológico del aparato reproductor está estrechamente relacionado con el aparato urinario. Las gónadas, que son las glándulas genitales encargadas de generar células sexuales, derivan embriológicamente de tres fuentes: epitelio mesodérmico o mesodermo, mesénquima subyacente (tejido conjuntivo embrionario) y células germinales primitivas.¹¹

1.1.1. Fase indiferente del desarrollo sexual

Las fases iniciales del desarrollo de las gónadas ocurren durante la quinta semana de gestación por medio de la proliferación del mesotelio medial del mesonefro y de la mesénquima subyacente, que producen un abultamiento llamado cresta gonadal, el cual da origen a los cordones gonadales. Surge una gónada indiferenciada formada por una corteza la cual es externa y una médula que es interna.^{11,12}

En los embriones cuyo cromosoma sexual es XX, la corteza de la gónada indiferenciada se diferenciará en un ovario, y su médula involucionará, a diferencia del embrión de cromosoma sexual XY, cuya corteza involuciona y su médula se convierte en testículo.¹¹

1.1.2. Células germinales primitivas

La incorporación de las células germinales primitivas sucede durante la sexta semana de gestación, las cuales entran en la mesénquima subyacente y se incorporan a los cordones gonadales. Esta migración está regulada por los genes *stella*, *fragilis* y *PMO-4*.¹²

1.1.3. Determinación del sexo

El sexo genético de un embrión está determinado desde el momento de la fecundación del ovocito secundario por un espermatozoide. Para el desarrollo del fenotipo femenino es necesaria la presencia de dos cromosomas X, ya que diversos genes y regiones de este tienen funciones especiales en su determinación.¹¹

1.1.4 Desarrollo de los ovarios

El desarrollo ovárico es lento y aparentemente no presenta influencia hormonal. Alrededor de la semana 16 de gestación, los cordones gonadales inician a separarse en agregados celulares, los cuales presentan una mitosis activa durante la vida fetal, dando origen a los folículos primordiales. Posteriormente, el ovario se separa del mesonefro en regresión, y queda suspendido de un mesenterio, el cual se denomina mesovario.^{11,12}

1.1.5 Desarrollo de los genitales internos femeninos

Los conductos paramesonéfricos, también llamados conductos de Müller tienen una función primordial en el desarrollo del aparato reproductor femenino.¹¹

Las trompas uterinas se originan de las porciones craneales no fusionadas de los conductos de Müller, y las porciones distales se fusionan para dar origen al rudimento uterovaginal, del cual derivan el útero y la vagina. Al fusionarse incorporan un pliegue y dos compartimentos peritoneales. El pliegue peritoneal da origen al ligamento ancho y los compartimentos peritoneales dan origen al fondo de saco rectouterino y al fondo de saco vesicouterino. El endometrio y miometrio derivan de la mesénquima esplácnica.¹¹

1.1.6 Desarrollo de los genitales externos femeninos

Durante las primeras semanas de gestación, los genitales externos son indiferenciados en ambos sexos, es hasta la novena semana que las características morfológicas sexuales empiezan a aparecer y se diferencian por completo hasta la semana doce.¹¹

La mesénquima subyacente produce un tubérculo genital en ambos sexos en el extremo craneal de la membrana cloacal, el cual se alarga y forma un falo primitivo, que, en el embrión femenino, se convierte de forma gradual en el clítoris. Al lado de la membrana cloacal aparecen las prominencias labioescrotales y los pliegues urogenitales. Los pliegues uretrales se fusionan en la porción posterior, formando el frenillo de los labios menores, y la porción no fusionada forma los labios menores. Los pliegues labioescrotales se fusionan en la región posterior y forman la comisura labial posterior y la anterior forma la comisura labial anterior y el monte de Venus, sin embargo, la parte central de estos pliegues no se fusiona, y forma dos grandes pliegues cutáneos que son los labios mayores.^{11,12}

1.2 Anatomía del sistema reproductor femenino

El sistema reproductor femenino se divide en genitales externos y genitales internos. Los genitales externos son aquellos que se aprecian a simple vista, conformado por el monte de Venus, los labios mayores, los labios menores, vulva y perineo. La región pudenda o vulva está constituida por el clítoris, el himen, el vestíbulo y el orificio vaginal. Mientras los genitales internos son el útero, ovarios, vagina y trompas de Falopio.¹³

1.2.1 Genitales externos

1.2.1.1 Monte de Venus

Conformado por tejido adiposo ubicado sobre la sínfisis del pubis. Tiene la característica de estar cubierto por vello púbico, un vello rizado y grueso de distribución triangular en mujeres. Donde la base de esta distribución está formada por el borde superior del pubis.^{13,14}

1.2.1.2 Labios mayores

Desde el punto de vista embriológico, es el tejido homólogo al escroto masculino. Se origina del monte venus hasta llegar al perineo. Forma los límites laterales de la vulva, con una longitud de 7 a 9 cm y un espesor de 1 a 1.5 cm. La superficie externa está cubierta por vello púbico y la interna se caracteriza por la presencia de glándulas apocrinas y sebáceas. La hendidura originada por la oposición de ambos labios origina la comisura anterior y comisura posterior.^{13,14}

1.2.1.3 Labios menores

Homólogos de la porción ventral del pene, estos se ubican medial a los labios mayores. Con una longitud aproximada de 5 cm y un espesor de 0.5 a 1 cm. Ambos labios se unen superiormente para formar el frenillo del clítoris, superior a este protruye para formar el prepucio y finalmente en la parte inferior forman la horquilla. Recubierto por epitelio plano estratificado queratinizado, carente de folículos pilosos, posee gran número de glándulas sebáceas.^{13,14}

1.2.1.4 Vulva

1.2.1.4.1 Clítoris

Ubicado detrás del prepucio y superior a la uretra, es el homólogo a la porción dorsal del pene. Mide alrededor de 2 cm conformado por un glande, un cuerpo y dos pilares. El glande con un tamaño de 0.5 cm es el homólogo del glande masculino, abundantemente innervado.¹³ El cuerpo está conformado por dos cuerpos cavernosos y forman el cuerpo eréctil, homólogo de los cuerpos esponjosos masculinos. El cuerpo finaliza formando dos pilares hasta los músculos isquiocavernosos.¹⁴

1.2.1.4.2 Vestíbulo

Región limitada por labios menores a cada lado, se encuentran los orificios de la uretra, vagina, dos conductos de glándulas vestibulares y dos conductos de glándulas para uretrales, siendo un total de seis orificios.¹⁴

El orificio de la uretra o meato uretral cuenta con una apariencia de estrella o media luna, se ubica arriba de la pared vaginal anterior, en la línea media del vestíbulo. A ambos lados se encuentran las glándulas para uretrales donde las dos más grandes son conocidas como glándulas de Skene.¹⁴ Las principales glándulas conocidas como glándulas de Bartolino o vestibulares mayores. Se ubican a cada lado de la abertura vaginal, en las posiciones cinco y siete del reloj, con un diámetro de 5 mm y con una longitud de 1.5 a 2 cm. Secreta una sustancia transparente, viscosa y mucoide con un pH alcalino durante la actividad sexual.^{13,14}

La abertura vaginal originada por la unión de la vagina al vestíbulo, rodeada por una membrana llamada himen. Constituido por tejido conectivo elástico y epitelio plano estratificado. El himen puede asumir distintas formas desde anular, semilunar, cribiforme, tabicada o vertical, en lagunas mujeres se ha descrito la variación de himen imperforado. La ruptura del himen es consecuente al primer coito.^{13,15}

1.2.1.5 Perineo

Con una forma romboidal localizada entre ambos muslos, limitada anteriormente por la sínfisis del pubis, ramas isquiopúbicas y tuberosidades isquiáticas en la porción anterolateral, posterolateral por ligamentos sacroilíacos mayores y finalmente en la región posterior por el cóccix. La forma romboidal se divide en un triángulo posterior también llamado triángulo urogenital y un triángulo posterior o triángulo anal. En el triángulo anterior se ubican diversas estructuras, entre ellas los músculos isquiocavernosos que se unen a los pilares de clítoris, útiles para la erección clitorídea.¹⁴

1.2.2 Genitales internos

Localizados dentro de la cavidad pélvica junto a la vejiga urinaria, uréteres, uretra, vagina y recto; el útero, las trompas de Falopio, la vagina y los ovarios conforman los órganos reproductores internos

1.2.2.1 Útero

El útero es un órgano fibromuscular que cumple una función sistema reproductor femenino. Se sitúa en la cavidad pélvica, donde la pared anterior se relaciona a la vejiga urinaria, la pared posterior se relaciona al recto y lateralmente transcurren los uréteres. Con una forma piriforme, el útero se divide en dos porciones: una porción superior triangular conocida como cuerpo y una porción inferior cilíndrica conocida como cuello uterino. La parte superior del cuerpo

del útero es conocida como fondo uterino. Del fondo uterino nacen dos extensiones tubulares llamadas trompas de Falopio. El tamaño del útero de una mujer nulípara es de 6 a 8 cm con un peso promedio de 50 a 70 g, mientras que en mujeres multíparas puede llegar a medir de 9 a 10 cm con un peso estimado de 80 g. El istmo, otra porción del útero, separa el cuerpo del útero del cuello uterino, limitado entre el orificio cervical interno y el inicio de la cavidad endometrial.^{14,16} (Figura 1.1)

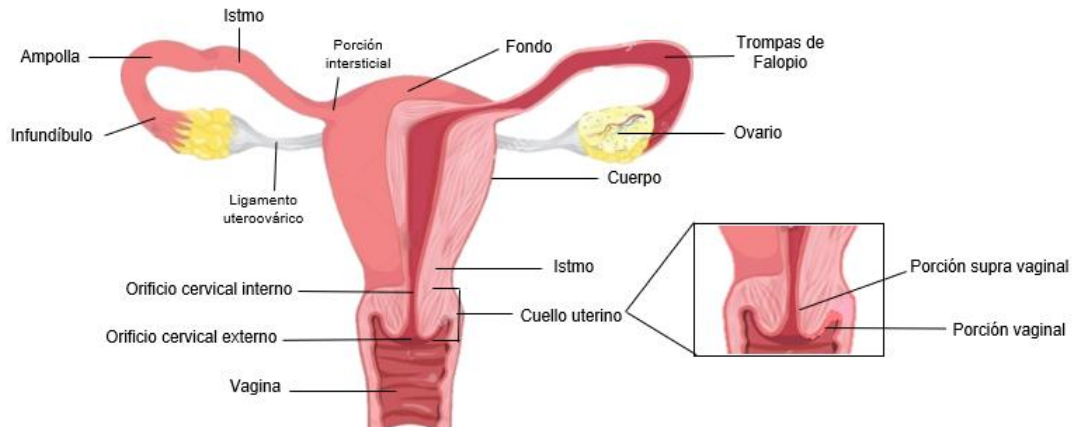
Desde afuera hacia dentro está formado por tres capas. La capa más externa es la serosa, seguida del miometrio. El miometrio la capa de mayor espesor, formada por un conjunto de haces de musculo liso. Estas fibras musculares tienen la característica de estar entrelazadas con la función de rodear vasos sanguíneos y evitar la hemorragia durante el tercer periodo del trabajo de parto. Por último, el endometrio, se describe como una membrana delgada de color rosado, abundante en glándulas uterinas.¹⁷

Con una forma cilíndrica el cuello uterino es la porción que une la cavidad uterina a la vagina, con una longitud promedio de 4 cm y un diámetro de 3 cm. El cuello uterino es limitado por dos extremos, cada uno con una abertura, conocidos como orificio cervical interno y orificio cervical externo.¹⁴ Este se divide en dos porciones: porción supra vaginal y porción vaginal. La porción supra vaginal o endocérnix, se sitúa entre el istmo y la porción superior de la vagina, se une al cuerpo del útero a través del orificio cervical interno. La porción vaginal o exocérnix, es aquella que protruye en la vagina y rodea el orificio cervical externo.¹⁸ El conducto endocervical, atraviesa el endocérnix, conecta la cavidad uterina con la vagina y se extiende del orificio interno al externo.¹⁴

El útero es irrigado por arterias uterinas y ováricas. La arteria uterina, rama de la arteria iliaca interna, es de la que deriva el principal aporte sanguíneo. Mientras que la arteria ovárica, rama directa de la aorta, brinda un aporte colateral. El drenaje venoso por medio de venas uterinas forma un plexo venoso uterino a ambos lados del útero. El útero recibe tanto estímulos simpáticos como parasimpáticos. La inervación simpática deriva de segmentos torácicos a través de plexos intermesentérico-hipogástrico-pélvico. La inervación parasimpática se origina de S2-S4, hacia plexos hipogástrico inferior- uterovaginal.¹⁸ Raíces nerviosas de T11 y T12, se han relacionado a estímulos dolorosos.¹⁴ En cuando al drenaje linfático, el cuerpo del útero drena a dos grupos ganglionares: ganglios iliacos internos y ganglios para aórticos; mientras que el drenaje linfático del cuello uterino drena a los ganglios iliacos internos.¹⁸

Figura 1.1

Órganos reproductores internos



Fuente: Imagen libre derechos, ID 1627119043. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, et al. Williams obstetricia, 25ed. McGraw-Hill. 2018. pg. 22-23.¹⁴

1.2.2.2 Vagina

Con un aspecto de tubular fibromuscular, esta se extiende desde el vestíbulo vulvar hasta unirse al útero por medio del cuello uterino.¹⁵ La pared anterior limita con la vejiga urinaria y la pared posterior hace lo mismo con el recto. La longitud de la vagina depende del tamaño de la pared anterior y posterior, midiendo de 6 a 8 cm y de 7 a 10 cm respectivamente.¹⁴ La variación de al menos 3 cm se debe a que la pared posterior está unida una porción superior más alta en comparación a la pared anterior. En la porción superior de la cúpula vaginal se forman espacios entre el cuello uterino y la vagina conocidos con fórnix vaginales anterior, posterior y laterales. La porción media de la vagina hay inserciones que se unen al musculo elevador del ano creando surcos vaginales.¹⁵

1.2.2.3 Trompas de Falopio

Con la función de conducir los óvulos desde los ovarios hasta la cavidad uterina. Las trompas de Falopio se originan a partir de los cuernos uterinos siendo extensiones tubulares de 8 a 14 cm de longitud. Se encuentra divididas en cuatro porciones conocidas como: istmo, ampolla, infundíbulo e intersticio. La porción intersticial es aquella que se encuentra dentro de la pared uterina, donde se origina el orificio tubárico. La porción más estrecha con un diámetro descrito de 1 mm es el istmo, a medida que esta se amplía de alrededor de 5 a 8 mm se llama ampolla. Finalmente, el infundíbulo es la última porción con forma de embudo del cual se extienden varias proyecciones conocidas como fimbrias ováricas que se adhieren al ovario.^{13,14} (Figura 1)

1.2.2.4 Ovarios

Tanto su tamaño como posición tienen a variar. Sin embargo, pueden medir de 2.5 a 5 cm de largo, 1.5 a 3 de ancho y de 0.7 a 1.5 cm de espesor. Se calcula que tienen un peso aproximado de 4 a 8 g. Constan de una médula y una corteza. La corteza es la porción más externa, de color blanco y superficie lisa, contiene oocitos y folículos en desarrollo. La médula por su parte está formada por tejido conectivo laxo vascularizado. Están unidos al útero por el ligamento úteroovárico y a la pared pélvica por el ligamento infundíbulo-pélvico.^{13,14} (Figura 1.1)

1.3 Histología de vagina y cuello uterino

La porción del cuello uterino distal al orificio cervical externo denominado exocérnix, es visible a la especuloscopia vaginal. Esta porción está revestida por epitelio plano estratificado no queratinizado, también llamado escamoso, mientras que el endocérnix está cubierto por epitelio columnar o glandular.

1.3.1 Vagina

La pared vaginal está dividida en tres capas o estratos. La capa interna de la pared vaginal está revestida por epitelio plano estratificado. Mientras que la capa intermedia se encuentra dividida en dos capas de musculo liso; una capa de musculo liso interno de forma circular y otra externa distribuida de forma longitudinal que se continúa con la capa muscular del útero. La capa externa o adventicia está formada por tejido conectivo. La superficie luminal de la vagina carece de tejido glandular por lo tanto la lubricación de la vagina es secundaria al moco producido por glándulas cervicales.¹⁷

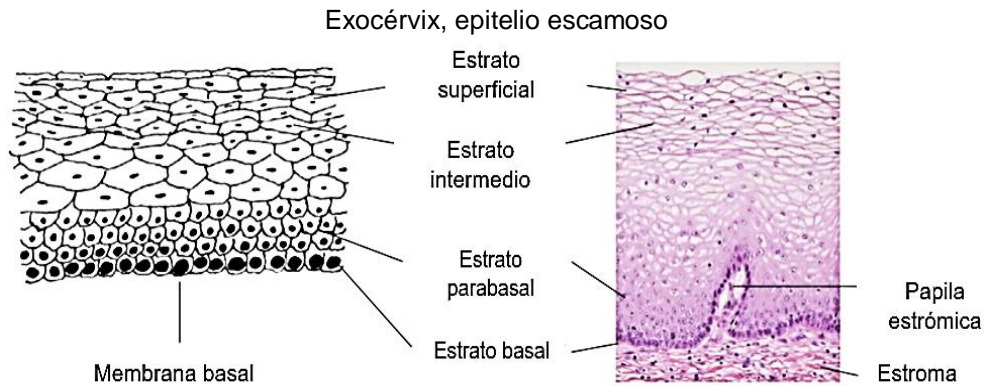
1.3.2 Cuello uterino

1.3.2.1 Exocérnix

Formado por un conjunto de células que descansa sobre una membrana basal. El estrato basal es el nivel más bajo del epitelio, de donde se encuentran células redondas y de gran tamaño; a partir de este las células se dividen y maduran para formar el estrato parabasal. (Figura 1.2) El proceso de maduración continúa hasta llegar al estrato intermedio, en donde las células son poligonales, con núcleos pequeños y redondos. Finalmente, en el estrato superficial, las células son grandes y planas, con núcleos pequeños y densos. Para el proceso de maduración es necesario el glucógeno intracelular, sin este la maduración sería anormal o estaría alterada. Sin embargo, la maduración es dependiente del estrógeno, sin este la maduración y glucogenación no se llevarían a cabo. En mujeres menopáusicas donde los niveles de estrógenos son bajos, la maduración celular se limita al estrato parabasal. El epitelio se vuelve delgado y atrófico.¹⁶

Dado que las células son ricas en glucógeno tras la aplicación de yodo de Lugol, las células maduras se tiñen de color marrón, lo que permite identificar tejido normal, de los tejidos metaplásicos y del endocérvix.^{2,16}

Figura 1.2

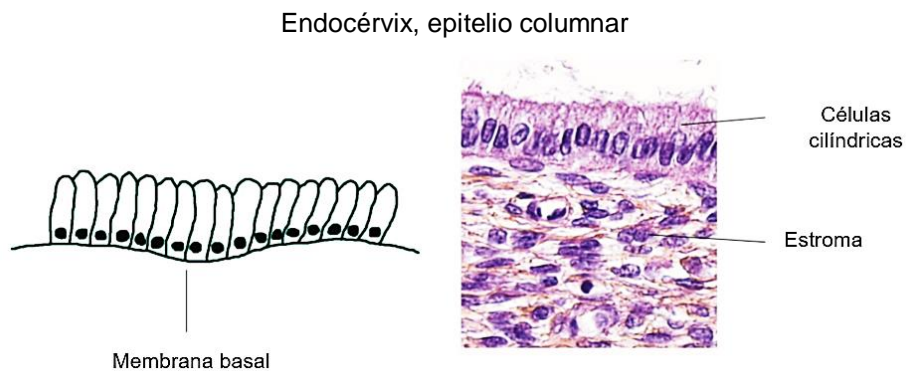


Fuente: Reproducido y traducido de Colposcopy and treatment of cervical precancer, IARC technical publication No. 45, Walter Prendiville y Rengaswamy Sankaranarayanan, capítulo 2/Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone, pág. 14, Copyright (2020).¹⁶

1.3.2.2 Endocérvix

El endocérvix está recubierto por epitelio columnar o epitelio cilíndrico simple. Son células cilíndricas con núcleos grandes y en su mayoría basales, con la función de secretar moco utilizado como barrera protectora contra infecciones. El epitelio suele formar varias invaginaciones, también llamadas criptas endocervicales. Estas criptas tienen una profundidad de 5 a 6 mm por lo que el endocérvix tiene una apariencia granulada. Al ser un epitelio delgado, a la especuloscopia el epitelio se ve color rojo intenso secundario a la vascularización. Estas células no son ricas en glucógeno, por lo tanto, al aplicar yodo de Lugol, el epitelio no suele cambiar de color.^{2,16} (Figura 1.3)

Figura 1.3



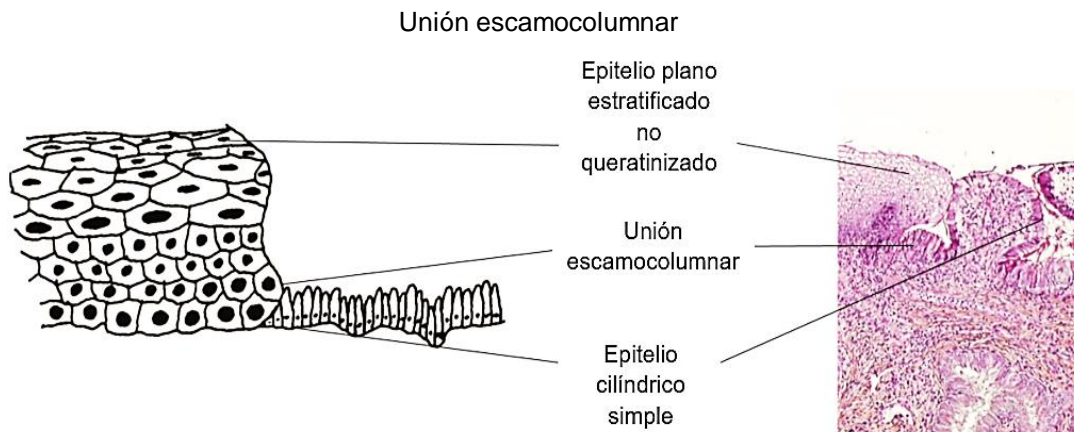
Fuente: Reproducido y traducido de Colposcopy and treatment of cervical precancer, IARC technical publication No. 45, Walter Prendiville y Rengaswamy Sankaranarayanan, capítulo 2/ Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone, pág. 15, Copyright (2020).¹⁶

1.3.2.3 Unión escamocolumnar

La unión de ambos epitelios se le llama unión escamocolumnar (UEC). (Figura 1.4) La UEC es un área que se visualiza como una línea blanca cercana a la entrada del conducto cervical. Usualmente se encuentra en la porción endocervical desde el nacimiento hasta la pre-pubertad, sin embargo, dependiendo de la edad reproductiva esto tiende a variar. Durante la pubertad debido a la secreción de estrógenos el cuello uterino tiende a aumentar de tamaño y la UEC puede ser visible en el exocérvix. La eversión del epitelio del endocérvix hacia el exocérvix es conocida como ectopia, un proceso fisiológico, en el cual la superficie externa del cérvix tiene una apariencia glandular.^{14,16,19}

Con la salida del endocérvix, la barrera protectora de mucina es expuesta al ambiente ácido de la vagina, lo que produce el reemplazo del epitelio columnar por epitelio escamoso y es conocido como metaplasia escamosa.^{2,14,16} La metaplasia escamosa, es un proceso fisiológico que le da una apariencia de “velo blanco” al cérvix.¹⁹ A medida en la mujer se aproxima a la menopausia, la secreción de estrógenos disminuye, el epitelio se vuelve delgado y atrófico. Mientras el cuello uterino se encoge y hay regresión de la UEC hacia el endocérvix.^{16,20}

Figura 1.4



Fuente: Reproducido y traducido de Colposcopy and treatment of cervical precancer, IARC technical publication No. 45, Walter Prendiville y Rengaswamy Sankaranarayanan, capítulo 2/ Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone, pág. 16, Copyright (2020).¹⁶

1.3.2.4 Zona de transformación

La zona de transformación (ZT), es el sitio en el epitelio del cuello uterino que ha sufrido cambios metaplásicos, aquí es donde se producen el 90 % de lesiones preneoplásicas, por ello las estrategias de prevención deben enfocarse a esta zona en particular.^{16,17,19} La ZT deriva de la

metaplasia escamosa un proceso fisiológico previamente descrito. No obstante, esta zona es susceptible a la infección por VPH de alto riesgo, por ende, causa cambios celulares en el estrato basal del epitelio escamoso. Estos cambios en la ZT la vuelven atípica, siendo el primer paso para el desarrollo de lesiones preneoplásicas.¹⁶

La histología y anatomía antes descritas son importantes para conocer los cambios celulares secundarios a la infección por VPH que luego pueden evolucionar a lesiones precursoras de cáncer, por medio, de la descripción del virus y su relación al proceso de oncogénesis, lo cual se aborda en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 2. ONCOGÉNESIS A PARTIR DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

SUMARIO

- Virus del papiloma humano
- Lesiones preneoplásicas

Al ser el cáncer cervicouterino uterino (CaCu) la cuarta causa de cáncer en mujeres alrededor del mundo, se han realizado diversos estudios para determinar el origen de este. A pesar de que se han descrito distintas causas relacionadas a la evolución de CaCu, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es un factor fundamental para el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer.

2.1 Virus del papiloma humano

2.1.1 Epidemiología

El VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) que se presenta con mayor frecuencia a nivel mundial. La alta incidencia del virus se asocia al inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales y parejas sexuales infectadas con VPH. Usualmente la infección suele ser asintomática, cerca del 90 % de los casos se negativizan en menos de veinticuatro meses posteriores a su transmisión.^{3,21}

En Latinoamérica, la prevalencia de la infección por el VPH es del 16 %, en donde la mayor parte de los casos está asociado a mujeres menores de 25 años. Se estima que el 75 % de las personas sexualmente activas pueden llegar a ser portadoras del virus en algún momento de su vida. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) por sus siglas en inglés, estimó que 12.1 de cada 100 000 personas con diagnóstico de infección por VPH desarrolla algún tipo de cáncer. Con relación al desarrollo de CaCu, el 99.7 % de las veces está relacionado al VPH.^{3,21,22}

2.1.2 Virología

Forma parte de la familia *Papillomaviridae*, un virus sin envoltura, compuesto por ADN circular de doble cadena que consta alrededor de 8 000 pares de bases. Posee una cápside icosaédrica de 50 y 55 nm de diámetro, formada por dos proteínas estructurales conocidas como L1 y L2 que construyen 72 capsómeros.²³

El genoma viral, se ha dividido en tres regiones: la región control, región temprana y región tardía. La región temprana está dividida en proteínas reguladoras (E1, E2 y E4) y oncoproteínas (E5, E6 y E7), esenciales para el crecimiento y la replicación viral. (Tabla 2) La región tardía está

compuesta por genes conocidos como L1 y L2, son proteínas estructurales que conforman la cápside. Mientras que la región control es la encargada de la regulación de la transcripción y la replicación viral. Cabe resaltar que las oncoproteínas cumplen un papel importante en el desarrollo de lesiones cancerosas debido a que son las encargadas de la estimulación del crecimiento celular.^{3,24,25}

Tabla 2.1

Proteínas del virus del papiloma humano

Proteínas	Función
E1	Encargada de la replicación y transcripción del ADN viral.
E2	Responsable de la replicación del ADN viral, útil en la encapsidación y represor de la transcripción de proteínas E6/E7.
E4	Proteína más abundante, encargada de la replicación del ADN viral y regulación del ciclo celular.
E5	Oncoproteína, encargada de la proliferación celular, transformación de ADN viral, estimulación de la actividad de E6/E7 y mantenimiento de la replicación viral.
E6	Oncoproteína, relacionada a la inhibición de gen p53, perturba la regulación del ciclo celular, relacionada a resistencia a la apoptosis e inestabilidad cromosómica.
E7	Oncoproteína, encargada de la inhibición de pRb, proteínas p17 y p130. Importante para conservar en fase S el ciclo celular, contribuye a la inestabilidad cromosómica.
L1	Proteína de unión vírica. Compone el 95 % de la cápside por lo tanto es la más abundante.
L2	Compone el 5 % de la cápside, asociada a capsómeros formados por L1.

Fuente: basado en Sendagorta-Cúrdos, et al. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano, 2019.²⁶

2.1.3 Taxonomía

Una característica importante del virus es su afinidad por mucosas y tejidos cutáneos. Con base en las diferencias encontradas en la síntesis de la proteína estructural L1, se pueden diferenciar distintos tipos de VPH según características estructurales, patogenicidad y capacidad de evadir la respuesta inmune. Se conocen 16 géneros, de ellos únicamente cinco se han relacionado a infecciones en seres humanos. Estos cinco géneros son: alfa, beta, gamma, nu y mu. Los alfa-VPH son afines a tejidos de la mucosa, los beta-VPH por su parte son afines a tejidos cutáneos al igual que el resto. En cuanto a su patogenicidad los alfa-VPH han sido relacionados a virus de alto riesgo.^{3,24,23}

2.1.4 Clasificación según riesgo de desarrollo de cáncer cervicouterino

Actualmente se conocen más de cien serotipos, y estos se clasifican según el riesgo de asociación a lesiones cancerosas en: alto y bajo riesgo. La clasificación del virus como de alto y bajo riesgo se basa en la capacidad de mutación de las oncoproteínas E6 y E7.²⁵

Son conocidos como bajo riesgo los serotipos: 6,11, 42, 43 y 44. Estos no se han asociado a lesiones cancerosas, en cambio se relacionan a lesiones benignas o de bajo grado de células cervicouterinas. La infección por los serotipos 6 y 11 son las más frecuentes, y responsables del 90 % de los casos de condilomas genitales y papilomas laríngeos.²⁴

Aquellos serotipos de alto riesgo identificados son: 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68; asociados a lesiones cancerosas en cérvix, vulva, pene y ano. La infección por VPH se ha relacionado un 99.7 % con el desarrollo de CaCu, donde el 70 % de estos casos se asocian a los serotipos 16 y 18.^{22,24} Es importante resaltar que, de estos, el serotipo 16 es la causa del 50 % de lesiones cancerosas a nivel mundial.^{3,24}

Un estudio descriptivo realizado por el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala (INCAN), en 1 707 mujeres sexualmente activas de la ciudad de Guatemala y Puerto Barrios, entre las edades de 17 a 70 años, pretendió conocer la prevalencia de la infección por VPH, conocer los serotipos más comunes y determinar las características sociodemográficas de las pacientes con resultados positivos. Por medio de la prueba de PCR, Hybribio, se realizó la tipificación de los trece serotipos de alto riesgo. La muestra fue tomada por personal de salud y se acompañó de un cuestionario para conocer las características sociodemográficas. Del total, 226 (13 %) de las pacientes tuvieron resultado positivo para VPH. De los resultados positivos, el 21 % eran mujeres menores de treinta años y un 14 % eran mayores de 60 años. Con relación a los serotipos, el VPH-16 fue el más común en un 22 % de los casos, seguido del VPH-18 con un 11 %.²⁷

2.1.5 Transmisión y replicación viral

El virus es transmitido por dos mecanismos principales siendo estos el contacto directo a través de pequeñas lesiones en piel y mucosas o a través de contacto sexual ya sea vaginal, anal e incluso oro-genital. En la población pediátrica es común que durante el trabajo de parto con el paso del feto por el canal vaginal haya contacto con lesiones vaginales y esto da como resultado el desarrollo de papilomas laríngeos.^{28,29}

Siendo un virus dependiente de un hospedador para su replicación, el primer paso de este proceso es el contacto sexual o directo con el hospedador. Posteriormente por medio de pequeñas lesiones o micro traumas en la capa o estrato basal de los distintos tejidos la proteína de unión vírica L1, permite el ingreso del virus a la célula por medio de endocitosis. En el interior de la célula, ocurre un desnudamiento del virón con la salida del genoma viral que luego se dirige al núcleo de la célula hospedadora para iniciar con la traducción. Los genes de región temprana son los primeros en expresarse estimulando la proliferación celular y replicación del genoma viral debido a la ADN polimerasa de la célula hospedadora.^{28,29}

Las células infectadas del estrato basal inician su división y maduración hasta llegar a los estratos más superficiales. Es entonces cuando comienza la expresión de genes de la región tardía, estos al codificar proteínas estructurales preparan al virus para el ensamblaje y salida del virus por células maduras de la superficie.^{28,29}

Dependiendo del sitio de entrada del virus se desarrollan ciertas manifestaciones clínicas. Por ejemplo, las verrugas son proliferaciones benignas en piel secundarias a infección de la superficie queratinizada de esta, usualmente aparecen en manos y pies. La infección en mucosa orofaríngea y laríngea puede dar como resultado el desarrollo de tumores benignos en cabeza y cuello, siendo los más comunes los papilomas orales y papilomas laríngeos. El desarrollo de los condilomas anogenitales ocurre a partir de la infección del epitelio escamoso y estas regiones. Finalmente, la neoplasia intracervical secundaria a la infección por VPH de alto riesgo.²⁹

2.1.6 Factores de riesgo

Se han identificado factores relacionados al desarrollo de CaCu a partir de la infección por VPH, siendo estos factores sociodemográficos y factores biológicos.

Los factores sociodemográficos son aquellos que determinan la susceptibilidad del huésped ante la infección por el virus. La edad es importante, ya que tiene una relación estrecha con la prevalencia de VPH. La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres menores de 25 años.³ Algunos estudios indican que las mujeres jóvenes son más susceptibles a contraer VPH por el consumo de anticonceptivos orales (ACOs), la causa radica en que los ACOs provocan ectopia del epitelio cervical, de esta manera el epitelio es susceptible ante infecciones de transmisión sexual. Por otro lado, el consumo de tabaco en mujeres VPH positivas se ha relacionado a lesiones cancerosas, dado que este contiene componentes cancerígenos y es un supresor del sistema inmune.^{30,31}

Otro factor como el inicio de la vida sexual a temprana edad se encuentra relacionada porque el epitelio cervical no es totalmente maduro, por lo que la zona de transformación suele localizarse en el exocérnix lo que conlleva a un incremento del riesgo a contagio por parejas infectadas. La conducta sexual de alto riesgo como: tener relaciones sexuales sin protección, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida o en el último año y pareja con múltiples compañeros sexuales, son determinantes para incrementar la probabilidad de contagio por ITS. El riesgo contagio de VPH por contacto sexual sin protección con una persona infectada es del 40 y el 80 %.^{30,31,32}

Factores biológicos como la circuncisión en la población masculina es un factor protector ya que disminuye la probabilidad de traumatismo de la mucosa durante el coito porque el glande

tiene un epitelio más grueso que lo hace más resistente a las abrasiones. Otras ITS como: virus del herpes simple 2 (VHS-2), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Chlamydia Trachomatis, Tricomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium y vaginosis bacteriana; son factores de riesgo para contraer VPH dado que estas causan inflamación y ulceraciones en que se convierten en el lugar de entrada para el virus.³¹

2.1.7 Oncogénesis cervicouterina a partir del virus del papiloma humano

La mayor parte de las infecciones por VPH pasan prácticamente inadvertidas, ya que son transitorias y resuelven en un período de doce a veinticuatro meses.^{3,24} Sin embargo, si la infección es persistente y se asocia a un serotipo de alto riesgo, las probabilidades de que evolucione a una lesión preneoplásica, conocida como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), es aún mayor.²⁵ Usualmente la progresión desde la infección por VPH hasta CaCu es lenta, pudiendo transcurrir hasta veinte años para que este se presente. Se ha descrito que la incidencia máxima por infección de VPH es a los veinte años y la detección de CaCu es a los cuarenta años.²⁸

Según los cambios epiteliales, se conocen dos tipos de infecciones por VPH: infección productiva e infección transformadora. La infección productiva se asocia a lesiones de bajo grado, donde la activación de oncoproteínas E6 y E7 ocasiona la indiferenciación en las células del estrato basal y parabasal. A diferencia, la infección transformadora es secundaria a una infección persistente que provoca la integración del ADN viral, la transformación del ADN del huésped y la inestabilidad cromosómica, siendo estas lesiones de alto grado las precursoras de CaCu.^{16,23}

La progresión a CaCu inicia en la zona de transformación epitelial del cérvix, siendo esta altamente susceptible a ser infectada por VPH de alto riesgo. La entrada del virus al estrato basal del cérvix es posible a través de micro traumas comprometiendo la barrera epitelial y posteriormente la replicación viral intracelular es consecuente a la diferenciación celular. Con la infección de un serotipo de alto riesgo, la capacidad oncogénica de las proteínas E6 y E7 es aún mayor, el virus logra evadir mecanismos proinflamatorios del sistema inmune para su detección, por lo tanto, las células de Langerhans, la liberación de citoquinas y las células presentadoras de antígenos tienen efecto nulo sobre la infección.^{3,24,26}

Con el ingreso del virus a las células cervicales, el genoma viral es integrado al genoma del huésped, seguido de la inactivación de la proteína reguladora E2, fundamental para la inhibición de las oncoproteínas. Esta serie de eventos causan la sobreexpresión de las proteínas E6 y E7. La activación de la telomerasa, la capacidad de eludir la respuesta del sistema inmune y la proliferación celular son consecuencia de la sobreexpresión de la proteína E6. Al unirse la E6 a la telomerasa, se activa la transcripción de la subunidad catalítica de esta enzima, la cual tiene

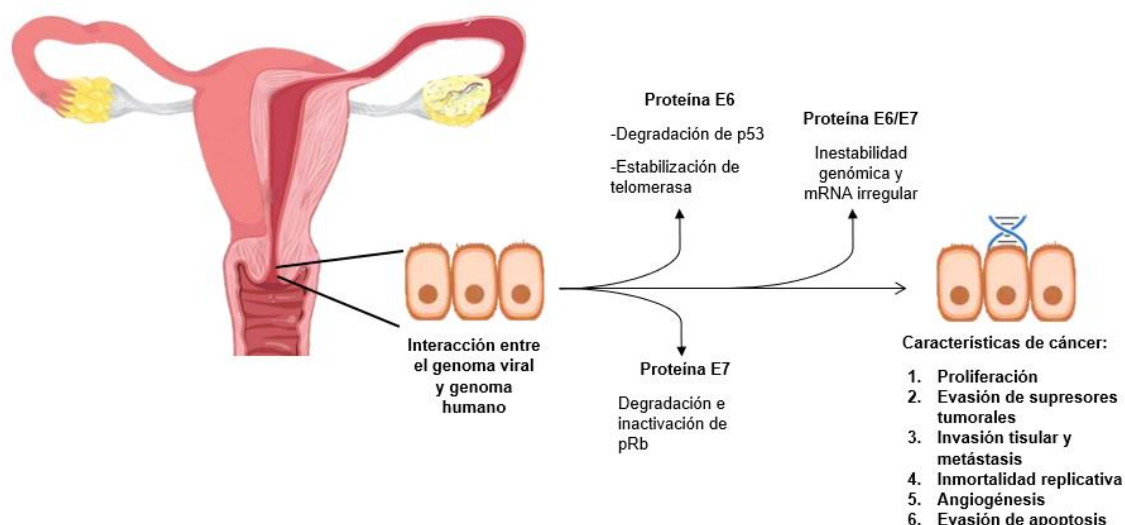
la capacidad de mantener estructuras teloméricas, permitiendo que las células se repliquen sin control. Así mismo, se interrumpe la expresión de genes inducidos por el interferón y la activación del IFN- α , de esta manera el VPH logra evadir la respuesta del sistema inmune.^{3,23,24,26}

Por otra parte, la proteína E7 causa inestabilidad genómica y un aumento en el número de anomalías cromosómicas; por medio de la unión a factores de transcripción tiene la capacidad de controlar la expresión de mediadores del ciclo celular y la mitosis.^{3,23}

La sobreexpresión de ambas proteínas desempeña un factor clave en la inhibición de supresores tumorales del ciclo celular, ya que al unirse la proteína E6 al gen p53 y la E7 a la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (pRb), las células infectadas logran evadir la apoptosis.^{3,23,24,26} (Figura 2.1)

Figura 2.1

Proceso de oncogénesis cervical



Fuente: Imágenes libres de derechos, ID 1627119043. Kai C, et al. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination, 2019.³

2.2 Lesiones preneoplásicas

Es bien conocido, que el CaCu tiene una fase precursora larga, en la cual se desarrollan lesiones preneoplásicas o premalignas, conocidas como NIC. En esta fase, ocurren cambios celulares confinados al revestimiento epitelial del cérvix y su causa esencial es la persistencia de serotipos de alto riesgo oncogénico de VPH en el epitelio de la zona de transformación y/o el epitelio columnar adyacente. Dependiendo de las características celulares y su grado de afección, estas lesiones pueden ser precursoras de CaCu.^{16,33}

2.2.1 Clasificación de las lesiones preneoplásicas

Las lesiones preneoplásicas se clasifican según el grado de afección de las células anormales o atípicas en el espesor del epitelio cervical, a esto se le conoce como displasia celular. Este término fue acuñado en 1953 y se clasifica como leve, moderada y severa, dependiendo de la proporción de capas epiteliales involucradas en el proceso displásico. Mientras más capas estén tomadas, mayor será el grado de la lesión.^{16,33,34}

Debido a esto, en 1968 Richart introdujo una subdivisión de las anomalías citológicas en tres categorías, ya que se evidenció una asociación directa entre la progresión y el grado histológico de displasia: displasia leve (NIC I), displasia moderada (NIC II) y displasia severa (NIC III).^{16,33,34} (Figura 2.2)

Figura 2.2

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)

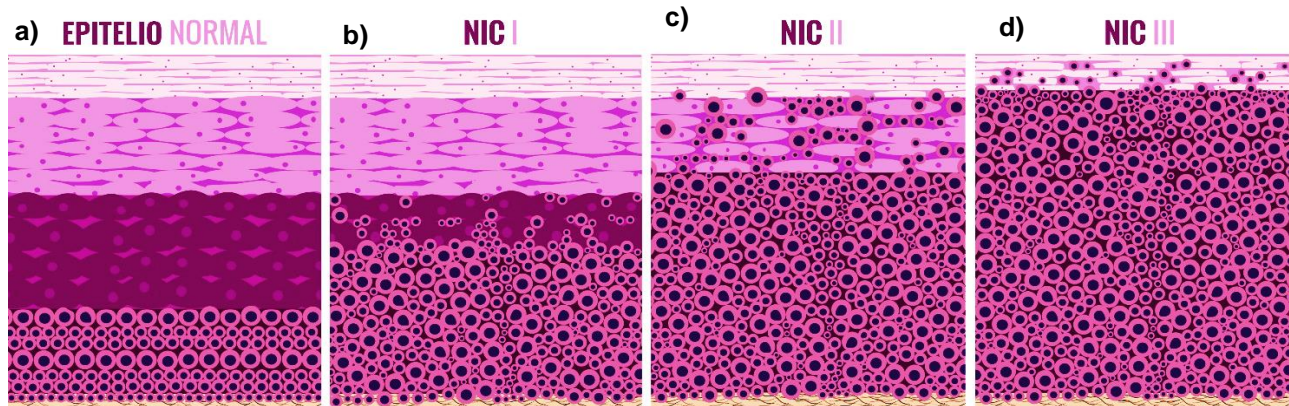


Figura 2.2: Esquema ilustrativo de un corte histológico de epitelio cervical. **a)** Epitelio cervical normal. **b) NIC I:** Epitelio escamoso con atipia coilocítica en el tercio basal. **c) NIC II:** atipia progresiva y expansión de las células basales inmaduras por encima del tercio inferior del espesor del epitelio. **d) NIC III:** atipia difusa que abarca todo el espesor del epitelio. Tomado de: Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 2015. Elaborado por Delfa Priego, 2020.

Posteriormente, se identificaron nuevas anomalías como la atipia coilocítica, que se refiere a células atípicas que presentan un halo alrededor del núcleo, es decir, halo perinuclear, el cual es indicativo de infección por VPH. Debido a estos descubrimientos, la clasificación fue modificada por Richart en 1990, simplificándose en un sistema de categorización de dos niveles, ya que se evidenció que las lesiones de bajo grado usualmente no progresan a cáncer y las de alto grado tienen un riesgo mayor de progresar a cáncer invasivo, por tanto, se designó: NIC de bajo grado (NIC I) y NIC de alto grado (NIC II y III).^{16,33}

Tanto lesiones de bajo grado como de alto grado se han asociado a infección por VPH. Se conocen como NIC I, a aquellas lesiones de bajo grado que suelen resolver espontáneamente sin necesidad de tratamiento, representan el 70-80 % de los casos. Esta etapa más que clasificar

un estado de la enfermedad, refleja la presencia de una infección, y se caracteriza por la replicación del genoma viral y liberación de viriones. Las lesiones intraepiteliales de alto grado se clasifican como NIC II y NIC III. Las lesiones NIC II no suelen evolucionar a lesiones cancerosas, al igual que las NIC I resuelven en un periodo de tiempo. Sin embargo, debido a la persistencia de la infección, la expresión de E6 y E7 es aún mayor, y un 2 % de los casos puede progresar a NIC III. Esta última clasificación puede considerarse como una etapa previa a lesiones neoplásicas, donde hasta el 30 % de los casos no tratados de NIC III progresan a cáncer invasivo.^{28,23}

El Instituto Nacional del Cáncer (CNI) propuso un nuevo esquema en 1988 y revisado en 1991, el cual fue denominado Sistema Bethesda, en el cual se crea el término “lesión intraepitelial escamosa”, recalándose el término “lesión” ya que el hallazgo de cambios morfológicos no necesariamente significa la presencia de un proceso neoplásico, y “escamosa” debido a que las células atípicas son confinadas al epitelio escamoso. Este sistema fue creado para notificar los resultados de muestras de citología cervicovaginal, pero también se utiliza para notificar resultados de histopatología cervical. Su última actualización fue realizada en 2014, en la cual participaron 59 países, y se resume en la tabla 2.2.^{33,35}

Tabla 2.2

Sistema Bethesda 2014 para la notificación de citología cervicovaginal

Clasificación
Células escamosas atípicas
Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US)
Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H)
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (HSIL)
Carcinoma de células escamosas
Células glandulares
Células glandulares atípicas (AGC) <i>(endocervicales, endometriales, o no especificadas)</i>
Células glandulares atípicas probablemente neoplásicas <i>(endocervicales, endometriales, o no especificadas)</i>
Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
Adenocarcinoma <i>(endocervical, endometrial, extrauterino o sin especificar)</i>

Otras neoplasias malignas

Otro

Células endometriales en mujeres de 45 años o más

Fuente: elaboración propia basado en la actualización en el reporte de citología cervicovaginal del Sistema Bethesda 2014.^{33,35}

2.2.1.1 Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US)

El término ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) se utiliza ante la presencia de alteraciones celulares que no reúnen los criterios cualitativos y cuantitativos necesarios para realizar el diagnóstico de una lesión intraepitelial escamosa. Refleja un cambio benigno exuberante, inflamatorio, restauración reactiva o una lesión que no es posible clasificar con seguridad.^{36,37,38}

Constituye actualmente la anomalía citológica más frecuentemente reportada en mujeres menores de cincuenta años, pues en edades superiores es más frecuente encontrar etapas avanzadas de la enfermedad. Incluye procesos inflamatorios cuyo curso será benigno, pero también incluye alteraciones que potencialmente pueden progresar a lesiones de bajo y alto grado e incluso lesiones invasivas, por lo que este hallazgo no debe ser desestimado. En el 10 y 20 % de los casos de ASC-US pueden encontrarse NIC II y III, y carcinoma invasivo en uno de cada mil reportes. Debido a esto, el manejo de estas pacientes incluye el seguimiento citológico y la realización de la prueba de ADN del VPH. Si la prueba es positiva, se debe referir a la paciente a colposcopia.^{36,37,39}

2.2.1.2 Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión de alto grado (ASCUS-H)

Las ASCUS-H (*atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL*) son células sugerentes de una lesión escamosa de alto grado, y son de mayor relevancia clínica en comparación con las ASC-US, por lo que en estos casos es necesario realizar una correlación histopatológica.^{35,40}

2.2.1.3 Lesiones escamosas cervicales de bajo grado (LSIL)

La clasificación LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*) incluye las alteraciones celulares asociadas a infección por VPH, condiloma plano y acuminado, NIC I, y displasia leve; cuyo riesgo de progresión a carcinoma es bajo, ya que la mayoría de los casos presentan regresión.^{35,41}

Entre las anomalías descritas en las citologías cervicales se incluyen: agrandamiento nuclear, aumento en la intensidad de la tinción que resalta distribución irregular de cromatina,

variación en el tamaño y formas celulares, presencia de coilocitos, indicativo de una infección productiva por VPH.¹⁶ (Figura 2.3, a)

Su diagnóstico definitivo se realiza mediante un examen histopatológico, por medio de una biopsia cervical, que revela afectación leve de la arquitectura de las capas celulares debido a la proliferación celular anormal, cambios celulares debidos a la infección por VPH en todo el espesor del epitelio, coilocitosis en las capas celulares superficiales, que incluso pueden estar presentes en la capa intermedia.^{16,33} (Figura 2.3, b)

Las figuras mitóticas son infrecuentes en un epitelio normal, y de estar presentes, se evidencian únicamente en la capa parabasal. Mientras mayor número de figuras mitóticas existan, mayor es la gravedad de la lesión. En las LSIL, las figuras mitóticas se evidencian en poca cantidad, las anomalías nucleares son mínimas y las células indiferenciadas están confinadas al tercio basal del epitelio.^{16,33}

Figura 2.3

Laminilla citológica y corte histológico de LSIL

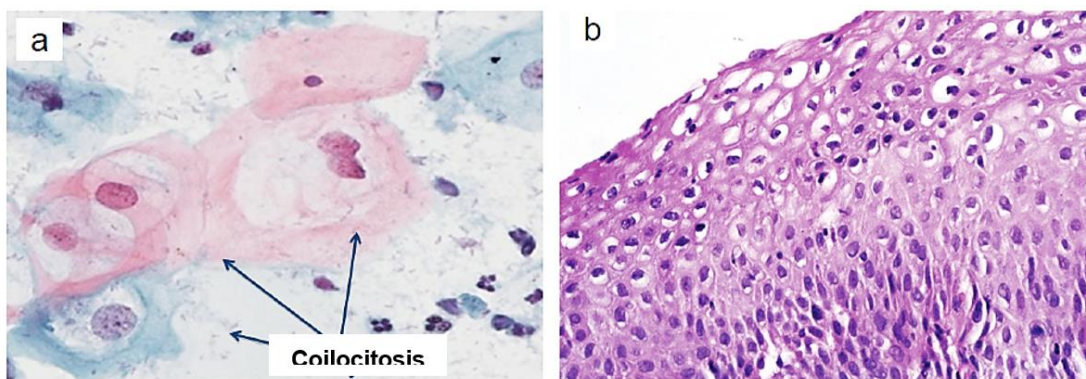


Figura 2.3: a) Imagen citológica de lesión escamosa cervical de bajo grado (LSIL). Las flechas señalan células coilocíticas. b) Corte histológico de una LSIL, con células displásicas en el tercio inferior del epitelio.

Fuente: Reproducido y traducido de Colposcopy and treatment of cervical precancer, IARC technical publication No. 45, Walter Prendiville y Rengaswamy Sankaranarayanan, capítulo 3/Squamous intraepithelial lesions: cytology–histology correlation, pág. 26, Copyright (2020).¹⁶

2.2.1.4 Lesiones escamosas cervicales de alto grado (HSIL)

La clasificación HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*) incluye las categorías conocidas como NIC II y III, displasia moderada, displasia severa, y carcinoma in situ. Se utiliza para nombrar a aquellas lesiones que ocupan más de una tercera parte del grosor del epitelio cervical. Estas son consideradas de alto riesgo de progresión a carcinoma.^{35,41}

Con la citología por sí sola no se puede distinguir entre NIC II y NIC III, únicamente evidencia un aumento de la relación núcleo-citoplasma, así como un tamaño nuclear anormal y

distribución irregular de cromatina en las células basales y parabasales, típico de una infección transformadora por VPH.¹⁶ (Figura 2.4, a)

Histológicamente, se puede evidenciar que en la NIC II están afectados los dos tercios inferiores o basales del grosor epitelial (displasia moderada), mientras que en la NIC III está afectado también el tercio superficial del mismo (displasia severa), causando cambios en toda la arquitectura y morfología del epitelio. A diferencia de las LSIL, en las HSIL, las figuras mitóticas son abundantes y no están confinadas a la superficie epitelial, sino que también pueden observarse en la mitad inferior del epitelio.^{16,33} (Figura 2.4, b)

Figura 2.4

Laminilla citológica y corte histológico de HSIL

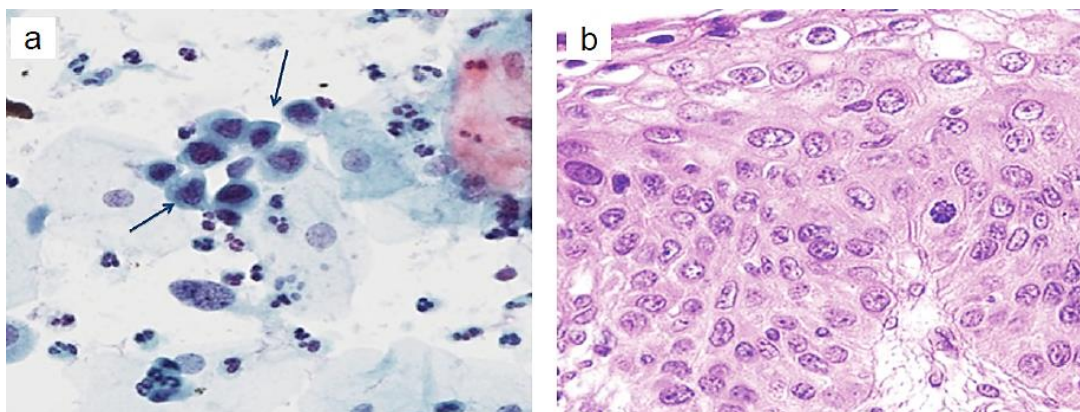


Figura 2.4: a) imagen citológica de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), las flechas señalan células basales atípicas. b) Corte histológico de HSIL: la atipia celular prevalece en todo el espesor del epitelio. Hay aumento de la relación núcleo-citoplasma, anisocitosis y pérdida de la polaridad nuclear. Figuras mitóticas presentes en los dos tercios superiores del epitelio.

Fuente: Reproducido y traducido de Colposcopy and treatment of cervical precancer, IARC technical publication No. 45, Walter Prendiville y Rengaswamy Sankaranarayanan, capítulo 3/Squamous intraepithelial lesions: cytology–histology correlation, pág. 27, Copyright (2020).¹⁶

2.2.1.5 Células glandulares atípicas (AGC)

Las AGC (*atypical glandular cells*) son células endometriales, endocervicales o glandulares que muestran características morfológicas atípicas que no pueden ser explicados como cambios inflamatorios o reactivos, pero que son insuficientes para realizar un diagnóstico de adenocarcinoma. Se ha documentado que la mayoría de estos casos corresponden a condiciones benignas.^{35,42}

2.2.1.6 Células glandulares atípicas probablemente neoplásicas (AGC-FN)

Las AGC-FN (*Atypical glandular cells favor neoplasm*) son células con características atípicas que se asemejan en mayor medida a las observadas en un adenocarcinoma e incluso se

ha documentado que son predictivas de adenocarcinoma endocervical, endometrial in situ o invasor en un seguimiento histológico.^{35,43}

2.2.1.7 Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)

Es la lesión categorizada como precursora del adenocarcinoma. Entre uno y dos tercios de los casos están asociados a NIC. Se encuentran principalmente en la zona de transformación. El epitelio columnar normal es reemplazado por epitelio con múltiples anormalidades como agrandamiento e hiperchromasia nuclear, figuras mitóticas abundantes, menor expresión de mucina en el citoplasma. Las glándulas adquieren formas anómalas en racimos. Puede clasificarse en endometriode, endocervical, intestinal y mixto.^{33,35}

2.2.2 Pronóstico de las pacientes con lesiones preneoplásicas

Las LSIL presentan un porcentaje de regresión de 61 % en un año, es decir, que no evolucionan a una lesión de mayor grado. Sin embargo, en presencia de una infección persistente por serotipos de VPH de alto riesgo oncogénico, un 5 a 10 % de las LSIL progresan a HSIL, y de estas, un 10 % progresarán a carcinoma in situ y posteriormente a CaCu si no reciben tratamiento.^{23,44,45}

Las pacientes con HSIL que reciben tratamiento oportuno con crioterapia, conización LEEP o escisión electroquirúrgica, presentan una tasa de curación cercana al 90 %, con un riesgo de persistencia-recurrencia de la lesión de 5 a 30 % en un año.^{44,45,46}

Cada una de las lesiones representan un grado de displasia, cuando estas siguen su curso y no se recibe tratamiento de forma oportuna evolucionan a cáncer invasivo, lo cual se expondrá en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 3. CÁNCER CERVICOUTERINO

SUMARIO

- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Clasificación histopatológica
- Diagnóstico de cáncer cervicouterino
- Tratamiento
- Pronóstico y supervivencia de pacientes con cáncer cervicouterino
-

El CaCu representa un problema prioritario para la salud pública a nivel mundial, siendo esta una enfermedad prevenible, su alta incidencia en países en vías de desarrollo es preocupante. Se estima que el 85 % de muertes secundarias a CaCu se presentan en países de Centroamérica y El Caribe, Suramérica, África Subsahariana y el Sur de Asia, donde se reportan 18 veces más casos que en países desarrollados

3.1 Epidemiología

A nivel mundial, el CaCu es la cuarta causa más frecuente de cáncer en mujeres, para el año 2018 a escala mundial según GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) se reportaron 570 000 casos y alrededor de 311 000 muertes secundarias a este. En países con bajos índices de desarrollo humano como aquellos de Centroamérica y El Caribe, Suramérica, África Subsahariana y el Sur de Asia, el CaCu es la segunda causa de muerte solo detrás del cáncer de mama. Se reporta que en estos países los casos son 18 veces frecuentes que en países desarrollados y el 85 % de las muertes a nivel mundial ocurren en ellos.^{47,48}

En Latinoamérica se reportan unas de las tasas más altas de incidencia por CaCu, tienden a variar por país entre 10 a 80 casos por cada 100 000 mujeres por año, y se estima que la mortalidad por esta enfermedad podría aumentar un 45 % para el año 2030. En Guatemala, el rango etario de mayor incidencia se encuentra entre los 30 a 54 años, aunque se han reportado casos a los veinte años. La incidencia es de 21 casos por cada 100 000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 11.7 por cada 100 000 mujeres, siendo esta última seis veces más alta que en Estados Unidos de América. Por lo tanto, fallecen alrededor de 1 600 mujeres por año, con una razón de cuatro a cinco mujeres al día.^{22,47,49,50}

La baja cobertura de los programas de tamizaje para la detección de lesiones preneoplásicas y CaCu es una de las principales causas de diagnóstico tardío en Guatemala, y, por consiguiente, de muerte en estas pacientes. Para el año 2017 la OMS informó el porcentaje de mujeres tamizadas como medida preventiva ante el CaCu se encontraba entre el 10 al 50 %, debajo de la meta del 80 % de cobertura recomendada.^{22,51,55}

Las opciones para el tratamiento de CaCu en Guatemala son reducidas y centralizadas. A pesar de ser un país con una población de 15 millones de personas según el censo poblacional del 2018, únicamente hay un hospital público especializado para el tratamiento integral de CaCu, que brinda servicios de cirugía, quimioterapia y radioterapia, denominado INCAN, sin embargo, estos servicios no son gratuitos, lo cual es una limitante para que la población de escasos recursos acuda a recibir tratamiento. El doctor Luis Eduardo López, médico del INCAN, refiere que CaCu es la primera causa de morbilidad atendida en este centro hospitalario y representa el 31 % de todas consultas.^{49,51,52}

Por otra parte, en el Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD) también brinda atención a pacientes con diagnóstico de CaCu, por medio de la “Clínica de ginecología oncológica”, instaurada en 2015, a través de esta se ofrece el tratamiento de quimioterapia dentro de sus instalaciones y refiere al INCAN a aquellas que necesitan radioterapia. El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), cuenta con clínicas de ginecología oncológica, y facilita el tratamiento de quimioterapia y radioterapia a través de la contratación de estos servicios a otros centros hospitalarios.⁵³

El Hospital Roosevelt (HR) cuenta con una “Clínica de ginecología” y una “Clínica de tumores”, en las cuales se atiende a las pacientes con CaCu. Todos estos centros de referencia se encuentran en la ciudad capital, cuando el 49 % de la población guatemalteca se encuentra en áreas rurales, lo que dificulta el acceso a la atención especializada y tratamiento de CaCu.⁵¹

En el 2015 se realizó estudio descriptivo retrospectivo en 92 pacientes del INCAN que acudieron a su cita de seguimiento, a través de este se pretendía describir factores sociodemográficos asociados al diagnóstico de CaCu, los resultados fueron: 47 años como edad promedio al momento del diagnóstico, gravidez promedio de cinco y paridad media de cuatro. El 66 % de las pacientes refirió estar casada o unida. Un dato que vale la pena resaltar es que, del total de pacientes, únicamente el 5 % fue diagnosticada en estadio I de la enfermedad mientras el resto de las pacientes fueron diagnosticadas de forma tardía.⁵¹

Dentro de los resultados también destacó que aproximadamente un cuarto de las pacientes que son diagnosticadas con CaCu no recibe tratamiento y aquellas que lo reciben tienen mal apego a este. El 80 % de las pacientes que se incluyeron en el estudio iniciaron tratamiento, de ellas el 73 % lo concluyó. Sin embargo, el 65 % de las pacientes abandonó sus citas de seguimiento clínico seis meses posteriores a la finalización del tratamiento. Únicamente una paciente continuó y concluyó su seguimiento a los treinta meses de finalizar el tratamiento.

Las citas de seguimiento son de suma importancia porque se evalúa a la paciente para descartar la resiliencia del CaCu al menos durante los primeros dos años de finalizado el tratamiento.⁵¹

Por otro lado, un estudio de diseño retrospectivo donde se incluyeron 1 476 pacientes fallecidas entre el 2012 y el 2016 a causa de CaCu en Guatemala, concluyó que los años de vida potencial perdida para estas, era de 29.19 años. Es decir, las pacientes fallecieron prematuramente y no alcanzaron la esperanza de vida estimada para la población guatemalteca, que es de 70 años según el Instituto Nacional de Estadística de Guatemala.^{52, 54}

3.2 Factores de riesgo

Como se describió previamente, el VPH es la causa principal para el desarrollo de CaCu, sin embargo, no es la única. Hay que destacar que los factores de riesgo involucran no solo los componentes biológicos, sino también sociales como las facilidades para acceso de la población a servicios de salud. El hecho de no tener acceso a programas prevención primaria y secundaria como la vacunación contra el VPH y el tamizaje cervicouterino, también cumplen un papel importante para el desarrollo de esta patología.⁵⁶

Los factores biológicos como la conducta sexual, resulta determinante para la adquisición de VPH, siendo este último el origen del 99.7 % de NIC. El número de parejas sexuales e inicio de la vida sexual temprana antes de los 20 años son conductas de riesgo por la probabilidad de coexistir con el agente infeccioso de alto riesgo durante un tiempo prolongado, por ende, es más factible el proceso de oncogénesis en estas mujeres. La infección vaginal por Chlamydia Trachomatis, tiene la característica de causar cambios inflamatorios en el tejido cervical pudiendo evolucionar a metaplasia, tornando al tejido cervical propenso a la infección por VPH. Mujeres con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también son más propensas de adquirir VPH siendo estas una población de alto riesgo.⁵⁶

Por su parte, el número de gestaciones, la edad del primer embarazo, el consumo de anticonceptivos orales (ACOs) por un tiempo mayor a cinco años, el tabaquismo y un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30kg/m², hacen a las mujeres más susceptibles al desarrollo de CaCu.

Un estudio de cohorte con 1 353 participantes en donde se dio seguimiento a mujeres multíparas por trece años destacó que estas son más propensas a desarrollar NIC III. Otro estudio de cohorte realizado en diez países europeos, con 308 036 mujeres dentro del rango etario 30 a 70 años, a las que se les dio seguimiento durante nueve años, reportó que 261 mujeres desarrollaron carcinoma invasivo y 804 NIC III/carcinoma in situ. A través de este estudio se

pretendía identificar factores hormonales relacionados al desarrollo de estas lesiones. Los resultados demostraron un riesgo moderado entre el uso de ACOs por más de 5 años (RR= 2.0) y el desarrollo de carcinoma invasivo. Por otro lado, se evidenció que el riesgo fue menor en aquellas que utilizaron dispositivo intrauterino como método anticonceptivo (RR=0.7), y en pacientes con terapia hormonal postmenopáusica (RR=0.5).^{56, 57}

Por su parte, en el INCAN se realizó un estudio descriptivo prospectivo para conocer las características sociodemográficas, antecedentes gestacionales, tabaquismo, y su relación con el desarrollo de CaCu. Este también se llevó a cabo en México bajo los mismos objetivos de investigación. Los criterios de inclusión fueron pacientes referidas por sospecha de CaCu invasivo y se excluyeron a mujeres embarazadas o sin diagnóstico confirmado de cáncer. Un total de 531 pacientes se incluyeron en el estudio, Guatemala con 208 y México con 323. Se describieron los siguientes resultados: edad al momento del estudio 52 ± 13.2 años, media de embarazos 5.9 ± 3.3 , menarquia a los 13.3 ± 1.5 años, edad del primer embarazo fue de 18.5 ± 2.7 años. El 60 % de los casos se relacionó al uso de leña para cocinar, el serotipo VPH-16 se asoció al 51 % de los casos y el 40 % de las pacientes se encontraba en estadio II de la enfermedad en ese momento.⁵⁸

En Guatemala, de las 208 pacientes incluidas en el estudio, 192 (92.3 %) tuvo diagnóstico de carcinoma escamoso, mientras que 16 (7.6 %) se diagnosticó como adenocarcinoma. Los investigadores concluyeron que no hay diferencia significativa entre las características sociodemográficas que determine el desarrollo de carcinoma escamoso o adenocarcinoma. Sin embargo, la paridad, edad de primer embarazo y exposición al humo son factores que se ven continuamente asociados a esta patología, y el VPH-16 es el serotipo más común.⁵⁸

Una dieta balanceada rica en alimentos que contengan antioxidantes como vitaminas A, C, E, folatos y betacarotenos puede ser un factor protector para el desarrollo de lesiones malignas.⁵⁶

3.3 Clasificación histopatológica

El desarrollo de CaCu se desarrolla en promedio a la edad de 45 años. Sin embargo, dado que la mayor incidencia de infección por VPH ocurre alrededor de los veinticinco años, se han descrito casos de desarrollo de CaCu a temprana edad. El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente, seguido el adenocarcinoma. Un pequeño número de casos se clasifican entre carcinomas adenoescamoso y neuroendocrinos, contribuyendo al 5 % de los casos.⁴¹

3.3.1 Carcinoma de células escamosas

Es el subtipo histológico más frecuente y responsable de casi el 80 % de los casos. Las pacientes usualmente son asintomáticas y las lesiones se identifican a través de tamizaje citológico o colposcopia. Cuando se presentan síntomas, la hemorragia vaginal es la más común y se ve asociada a dolor. En un corte histológico suelen observarse nidos y lengüetas de epitelio escamoso maligno. Puede clasificarse según el tipo de epitelio que prevalece, en queratinizado o no queratinizado. La diferencia radica que en estos últimos existe la presencia de “perlas de queratina” en nidos del epitelio escamoso.^{41,59} (Figura 3.1, a)

3.3.2 Adenocarcinoma

Es el segundo en la clasificación según su frecuencia. Se origina a partir de AIS a través de la transformación de células endocervicales que son remplazadas por tejido cilíndrico estratificado o pseudoestratificado (epitelio ganglionar). En un corte histológico las células tienen la característica de presentar núcleos grandes, hipercrómicos y escaso citoplasma. Esta serie de transformaciones da origen a epitelio glandular anormal en forma y tamaño.^{41,59} (Figura 3.1, b)

Figura 3.1

Carcinoma epidermoide y adenocarcinoma

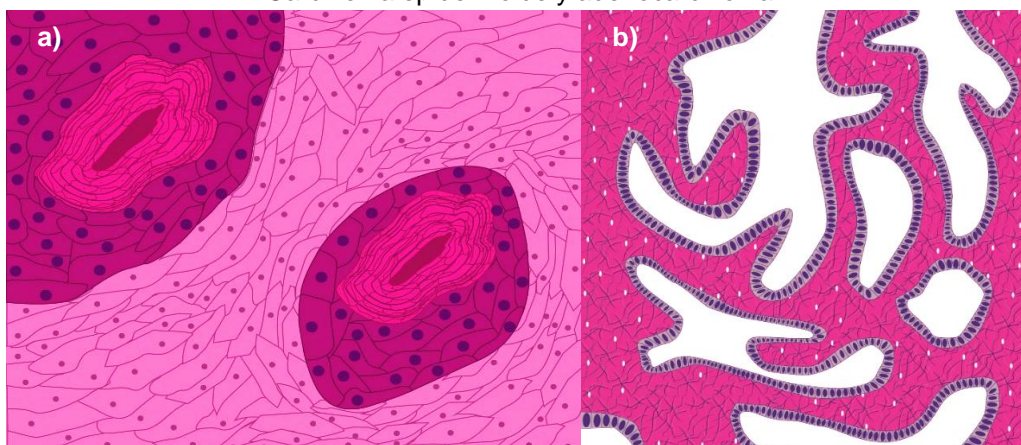


Figura 3.1: a) Esquema ilustrativo de un corte histológico de carcinoma epidermoide tipo queratinizado, caracterizado por la presencia de “perlas de queratina” en nidos de epitelio escamoso. b) Esquema ilustrativo de un corte histológico de adenocarcinoma cervical. Tomado de: Clement, Philip, Young, Robert. Atlas of gynecologic surgical pathology, 2014. Elaborado por: Delfa Priego, 2020

3.3.3 Carcinoma adenoescamoso

Conforman una pequeña parte del número de casos de CaCu invasivo. La característica del carcinoma adenoescamoso es la presencia de epitelio tanto escamoso como glandular que ha sufrido una transformación celular.⁴¹

3.3.4 Carcinoma neuroendocrino

En este tipo histológico de CaCu, las células son pequeñas con escaso citoplasma, núcleos ausentes y bordes celulares mal definidos; los casos son sumamente raros, de baja incidencia y de peor pronóstico en comparación con los otros tipos histológicos de CaCu.⁴¹

3.4 Diagnóstico de cáncer cervicouterino

Estas técnicas son utilizadas para confirmar el diagnóstico de una lesión NIC de alto grado o de cáncer invasivo. A partir de los resultados obtenidos en las pruebas de tamizaje cervicouterino, se puede recurrir para confirmar, al examen colposcópico o una toma de biopsia.²

3.4.1 Colposcopia

3.4.1.1 Indicación

Este examen se realiza en los siguientes casos: cérvix de aspecto sospechoso, citología positiva para: NIC I, NIC II, NIC III o cáncer invasivo, resultado positivo para prueba de ADN del VPH, inspección visual con ácido acético (IVAA) con resultado positivo, resultados positivos o sospechosos de inspección visual con Lugol (IVL), resultado insatisfactorio para citología.^{2,60}

3.4.1.2 Descripción de la técnica

Esta técnica se caracteriza por permitir la visualización del tejido cervical e identificar tejido anormal al aplicar soluciones como ácido acético (AA) al 3 - 5 % o Lugol. Cuando se utiliza AA ocurre una reacción que permite identificar áreas con lesiones a través de su tinción blanquecina, mientras que el tejido normal del cérvix se observa rosado. Ya que las células cervicales son ricas en glucógeno, al aplicar Lugol, tienden a absorberlo y a teñirse de color café, pero cuando las células son anormales la cantidad de glucógeno dentro de ellas es escaso, por lo tanto, no absorben el Lugol y el tejido se observa de color amarillo/mostaza. Con hallazgos anormales como los antes descritos, se sugiere la toma de biopsia; es necesario que sea dirigida al área en donde el tejido se vea más comprometido y se recomienda realizarla en sacabocados.^{2,60}

3.4.2 Biopsia

3.4.2.1 Indicación

Esta técnica se realiza luego de haber obtenido un resultado positivo en colposcopia.

3.4.2.2 Descripción de la técnica

Consiste en la obtención de muestras de tejido anormal de áreas del cuello uterino para examinarlas. Se utiliza para determinar el grado de NIC o cáncer invasivo y de esta manera guiar hacia un tratamiento. Las lesiones se pueden clasificar como de alto grado siendo estas NIC II y NIC III, las cuales usualmente necesitan tratamiento ya sea por crioterapia o escisión electro

quirúrgica con asa. Mientras que NIC I, generalmente no se trata, sin embargo, se le debe dar seguimiento.⁶¹

3.5 Tratamiento

Los servicios de salud deben estar organizados de tal forma que garanticen un tratamiento adecuado a las mujeres con resultados anormales en las pruebas de tamizaje cervicouterino, siendo esto un desafío, ya que muchas mujeres que son tamizadas no regresan para continuar con el proceso de diagnóstico y tratamiento.⁶ Por esta razón, la OMS propone el enfoque “Ver y Tratar” y “Ver, diagnosticar y tratar” para que sean utilizados según los recursos disponibles en cada servicio de salud.^{2,34,55,62} (Anexo 2)

3.5.1 Tratamiento de las lesiones preneoplásicas

Dado que las lesiones preneoplásicas pueden ser tratadas ambulatoriamente, el tratamiento de estas debe ser individualizado y seleccionado según los criterios de elegibilidad de cada prueba, la ubicación y gravedad de la lesión, así como los recursos disponibles.^{34,55,62}

Según la OMS, OPS y MSPAS las opciones de tratamiento son: crioterapia, escisión electroquirúrgica con asa (Loop electrosurgical excision procedure LEEP, por sus siglas en inglés) y conización con bisturí frío.^{34,55,62}

3.5.1.1 Crioterapia

3.5.1.1.1 Criterios de elegibilidad

Este procedimiento se realiza a mujeres que presentan una prueba de tamizaje positiva y que además poseen una lesión completamente visible en el exocérvix, sin invadir el endocérvix ni a las paredes vaginales, cuya extensión abarque menos del 75 % del cuello uterino y que cumpla con los siguientes criterios:

- Lesión que puede ser cubierta con la mayor crio sonda disponible (2.5cm).
- Ausencia de sospecha de cáncer invasor.
- Mujeres sin evidencia de enfermedad inflamatoria pélvica, cervicitis o vaginosis.
- Ausencia de pólipos en el cuello uterino.
- Mujeres no embarazadas.
- Intervalo de al menos tres meses desde el último parto.
- Mujeres que firman consentimiento para realizar el procedimiento.^{2,34}

3.5.1.1.2 Procedimiento

Este fue el primer método que permitió la eliminación de células precancerosas del cuello uterino de forma ambulatoria y sin anestesia. Consiste en aplicar contacto directo sobre la lesión

con una crio sonda, que es un disco metálico extremadamente frío, causando la destrucción del tejido debido al congelamiento del agua intra y extracelular, éstasis vascular y desnaturalización protéica, lo que ocasiona daño irreversible a la membrana y superficie celular. Se utilizan como gases refrigerantes el dióxido de carbono (CO₂) o el óxido nitroso (N₂O). Se deben realizar dos ciclos secuenciales de congelación-descongelación, de tres a cinco minutos de congelación y cinco minutos de descongelación, lo que resulta altamente nocivo para las células neoplásicas. Posteriormente al procedimiento, el área tratada se regenera como epitelio sano en un período de seis semanas a tres meses.^{2,34}

Esta técnica es bien tolerada, los síntomas que podría referir la paciente son: dolor leve, exudado vaginal ligeramente sanguinolento entre ocho a diez días después.^{2,34}

3.5.1.1.3 Seguimiento

Se debe dar seguimiento de nueve a doce meses posteriores al tratamiento para realizar citología cervicovaginal o IVAA, seguido de colposcopia o biopsia para confirmar la eliminación total de las lesiones. Si estas persisten, se debe repetir el procedimiento o valorar la realización de LEEP o conización con bisturí frío. Si no existe neoplasia, se recomienda realizar una nueva prueba de tamizaje dentro de tres a cinco años. No se han reportado efectos nocivos sobre la fertilidad y el embarazo.²

3.5.1.2 Escisión electro quirúrgica con asa

3.5.1.2.1 Criterios de elegibilidad

- Pacientes con una prueba de tamizaje positiva o con NIC II confirmada
- Ausencia de cáncer invasor o displasia glandular
- Que los bordes de la lesión sean observables y su máxima extensión dentro del conducto cervical sea inferior a 1 cm
- Ausencia de enfermedad inflamatoria pélvica, cervicitis, vaginosis, úlcera anogenital
- Que hayan transcurrido al menos tres meses desde el último parto de la paciente
- Pacientes con deseo de embarazo a futuro
- Mujeres que firman consentimiento para realizar el procedimiento.^{2,34,63}

3.5.1.2.2 Procedimiento

Es una técnica que permite remover las áreas anormales del cuello uterino por medio de un arco o asa accionado por una unidad electro quirúrgica. El calor provocado por el alto voltaje de esta corta el tejido por vaporización y al mismo tiempo, lo coagula por deshidratación. El asa está fabricada de alambre de tungsteno de 0.2 mm de grosor o de acero inoxidable, que permite

cortar en diferentes profundidades, anchos y configuraciones con la finalidad de extraer toda la lesión junto con la zona de transformación, que es enviada a patología para su estudio.^{2,34}

Previo a realizar el procedimiento, es necesario realizar una evaluación colposcópica para ubicar adecuadamente la ubicación y longitud de la lesión, pudiendo utilizar la aplicación de Lugol para delimitar los márgenes de esta. Si se utiliza un espéculo metálico, debe utilizarse un preservativo de látex sobre este para prevenir una descarga eléctrica sobre la paciente si el asa activa toca accidentalmente el espéculo. Se debe contar con un sistema de extracción de humo de alto flujo y con un filtro para las partículas de humo y olores.^{2,34}

El procedimiento puede realizarse de forma ambulatoria, con anestesia local, y generalmente tiene una duración de aproximadamente treinta minutos. La paciente debe permanecer en observación por unas horas para verificar hemostasia, y puede presentar dolor durante varios días asociado a flujo vaginal sanguinolento por siete a diez días y posteriormente exudado amarillento hasta por un mes.^{2,34}

3.5.1.2.3 Seguimiento

Se debe dar seguimiento en nueve a doce meses posteriores al tratamiento para realizar citología cervicovaginal o IVAA, sin embargo, aproximadamente el 2 % de las mujeres presentan la unión escamocolumnar en el conducto endocervical, lo que dificulta la toma de una muestra citológica y la realización del examen colposcópico. La evidencia sobre el seguimiento ideal en estas pacientes es limitada. Se recomienda realizar dos colposcopías y citologías cervicovaginales en intervalos de seis meses; otra alternativa es realizar una prueba de ADN del VPH y una citología cervical a los seis meses después del tratamiento.^{2,63}

3.5.1.3 Conización con bisturí frío

3.5.1.3.1 Criterios de elegibilidad

- Lesiones de alto grado detectadas por citología cervicovaginal, con células anormales de tipo glandular que requieran una biopsia más amplia.
- Lesiones cuya parte distal se encuentre profundamente dentro del canal endocervical, por lo que resulta imposible ser tratadas con crioterapia o LEEP.
- Sospecha de lesión cancerosa microinvasiva.
- Mujeres que firman consentimiento para realizar el procedimiento.²

3.5.1.3.2 Procedimiento

Es un procedimiento quirúrgico en el cual se remueve de forma cónica una porción del cuello uterino conformado por exocérvix y endocérvix. La cantidad de tejido a remover depende del tamaño de la lesión. Este es el procedimiento menos utilizado, debido a la preferencia a la

crioterapia y LEEP. Sin embargo, es el tratamiento de elección para el adenocarcinoma in situ histológicamente confirmado.^{2,34}

Se debe tener en cuenta que la extracción de la lesión debe ser completa, ya que la fragmentación de la muestra está asociada a mayores tasas de lesiones recurrentes y márgenes positivos, lo que causa una incertidumbre diagnóstica, incrementa el número de visitas, estudios y aumenta los costos del tratamiento.⁶³

Es considerada un tratamiento definitivo para las NIC.⁶³ Además, la porción extraída puede ser enviada a patología para su estudio y así confirmar que la lesión ha sido completamente extirpada y descartar o confirmar la presencia de cáncer invasivo.²

Este procedimiento debe ser realizado exclusivamente por profesionales con habilidades quirúrgicas y capacitados en la técnica. El servicio de salud debe tener la capacidad resolutive de posibles complicaciones trans y post operatorias. Debe realizarse en un quirófano, bajo anestesia general o epidural. Este no se recomienda en pacientes que deseen un embarazo a futuro, ya que, se asocia a incompetencia cervical, abortos en el segundo trimestre del embarazo, trabajo de parto prematuro, bajo peso al nacer y en general, menor edad gestacional.^{2,63}

3.5.1.3.3 Seguimiento

El seguimiento se programa a los doce meses posteriores al tratamiento para realizar una nueva prueba de tamizaje, y si esta es negativa, remitir a la paciente al programa de tamizaje habitual.^{2,34}

3.5.2 Tratamiento del cáncer cervicouterino

El tratamiento del cáncer invasivo debe ser determinado por un equipo multidisciplinario conformado por clínicas de detección temprana, hospitales de la red nacional que cuenten con los recursos para brindar tratamiento y los centros especializados en oncología. En Guatemala, el INCAN es el centro hospitalario de referencia oncológica.⁵⁵ Se debe garantizar el acceso al tratamiento adecuado a las pacientes con cáncer invasivo, ya que esto mejora el pronóstico de la enfermedad e incrementa la tasa de supervivencia.²

El tratamiento es planificado dependiendo de la fase del cáncer de la paciente y se basa en la ubicación del tumor, su tamaño y su extensión a órganos cercanos y distantes.³⁴ (Tabla 3.1)

Tabla 3.1

Clasificación FIGO para el carcinoma cervicouterino	
Estadio I	La enfermedad se limita al cérvix
IA1	La invasión estromal no supera 3 mm de profundidad
IA2	La invasión estromal está entre 3 y 5 mm de profundidad
IB1	Carcinoma invasivo con profundidad de invasión estromal máxima que mide >5 mm y tumor que mide ≤2 cm en su mayor dimensión.
IB2	Carcinoma invasivo que mide >2 cm y ≤4 cm en su mayor dimensión.
IB3	Carcinoma invasivo que mide >4 cm en su mayor dimensión.
Estadio II	El carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero se limita a los dos tercios superiores de la vagina y no alcanza las paredes pélvicas.
IIA1	Carcinoma invasivo que mide ≤4 cm en su mayor dimensión.
IIA2	Carcinoma invasivo que mide >4 cm en su mayor dimensión.
IIB	Con compromiso paramétrico pero que no se extiende a la pared pélvica.
Estadio III	Extensión a paredes pélvicas y tercio inferior de la vagina. Causa insuficiencia renal o hidronefrosis.
IIIA	Carcinoma que infiltra el tercio inferior de la vagina sin diseminación a la pared pélvica
IIIB	Diseminación a la pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal
IIIC1	Metástasis solo en ganglio linfático abdominal.
IIIC2	Metástasis en ganglio linfático paraaórtico.
Estadio IV	Extensión más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto (verificado por biopsia).
IVA	Diseminación a órganos adyacentes.
IVB	Diseminación a órganos distantes.

Fuente: Bhatla N , Berek J , Cuello M , Denny L , Seija G , Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri.⁶⁴

3.5.2.1 Esquemas terapéuticos del cáncer cervicouterino

Para el manejo del cáncer invasivo, se deben seguir los esquemas propuestos por el componente de cáncer cervicouterino del “Plan Nacional de Salud Reproductiva”, sin embargo, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), publicó en 2018 una actualización en la estadificación del CaCu, por lo que, se construyen esquemas actualizados basados en las mismas.^{2,64} (Anexo 3, 4, 5 y 6)

3.6 Pronóstico y supervivencia de pacientes con cáncer cervicouterino

La supervivencia de las pacientes con cáncer cervicouterino es un tema multifactorial, que depende tanto de las características propias de la enfermedad y el tratamiento recibido, como de las características poblacionales, grupos étnicos y los sistemas de salud de cada población.

Esto está bien descrito en el estudio CONCORD-3 publicado en 2018, en donde se analizaron 322 registros poblacionales de 71 países que representan el 75 % de todos los casos diagnosticados con uno de 18 diferentes tipos de cáncer, entre ellos el CaCu, durante los años 2000 al 2014, incluyendo países centro y sur americanos. Se identificó que, para la mayoría de los tipos de cáncer, la mayor tasa de supervivencia en cinco años a nivel mundial se encuentra en Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Finlandia, Islandia y Suecia, y que esta, puede disminuir hasta en un 50 % en países como Sudáfrica, dejando expuesta la mala calidad de los sistemas de salud en países subdesarrollados, lo que contribuye a la base de evidencias para la política global sobre el control del cáncer.⁶⁵

Hablando propiamente del CaCu, diversos factores propios de la enfermedad están ampliamente asociados a la tasa de supervivencia. Un estudio realizado por el departamento de Ciencias Ginecológicas, Obstétricas y Urológicas y Radioterapia del hospital Policlínico Umberto I “Sapienza”, Roma, Italia, publicado en 2017, indica que el tamaño tumoral, el estadio de la enfermedad y el estado parametrial afectan directamente la tasa de supervivencia promedio.⁶⁶

La Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología realizó un estudio en 2017 que reveló que factores como la edad al diagnóstico y el estadio del tumor presentan una asociación significativa con la supervivencia global, cuya mediana fue de cuatro años, y la tasa de supervivencia global al diagnóstico fue de 47.2 %.⁶⁷

El Instituto Nacional De Cancerología de Colombia, indicó en un estudio publicado en 2018, que el estadio clínico avanzado afecta directamente la supervivencia global, siendo de 22.6 % para pacientes con CaCu en estadio IV, mientras que fue de 63.3 % en pacientes con CaCu de menores estadios al cabo de un año.⁶⁸

La terapéutica también ha sido descrita como un factor que influye en la supervivencia de las pacientes con CaCu. El estudio del hospital Policlínico Umberto I “Sapienza” reveló que la supervivencia promedio en cinco años de pacientes con CaCu avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante y cirugía radical, fue de 72.6 % y la supervivencia sin progresión de la enfermedad fue de 66 %.⁶⁶

También se han descrito factores significativos que aumentan la mortalidad por CaCu, tales como estadio FIGO avanzado, presencia de anemia, comorbilidades, uso de sustancias, edad avanzada y modalidad de tratamiento.⁶⁹

En Guatemala, se cuenta con una limitada cantidad de estudios respecto al pronóstico de las pacientes con CaCu, sin embargo, un estudio retrospectivo realizado con datos obtenidos de los registros SIGSA del MSPAS acerca de 1 476 pacientes que fallecieron debido a CaCu durante los años 2012 a 2016, se concluyó que los años de vida potencial perdida para estas pacientes, fue de 29.19 años. Es decir, las pacientes fallecieron prematuramente, no alcanzaron la esperanza de vida estimada para la población guatemalteca, que es de setenta años según el Instituto Nacional de Estadística de Guatemala.^{54,52}

Los datos alarmantes sobre la alta incidencia y tasa de mortalidad secundarias a CaCu al nivel mundial han servido para la búsqueda e introducción de nuevas estrategias para el diagnóstico temprano y oportuno. Por ello hace unos años se inicia el uso de la prueba de ADN del VPH como estrategia de tamizaje cervicouterino, la cual se discute a continuación.

CAPÍTULO 4. PRUEBA DE ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN GUATEMALA

SUMARIO

- Características generales de la prueba de ADN del VPH
- Costo-beneficio
- Captura de híbridos para el virus del papiloma humano
- Procedimiento para la toma de la muestra por personal de salud
- Procedimiento para la toma de la muestra en modalidad de auto-toma
- Prueba de ADN del VPH para el tamizaje en mujeres mayores de treinta años
- Prueba de ADN del VPH en Latinoamérica
- Implementación de la prueba de ADN del VPH en Guatemala

Es bien conocido que el CaCu es una de las enfermedades en mujeres más comunes a nivel mundial, y cuya carga global supone un alto costo humano, social y económico para los sistemas de salud, sobre todo en los países menos desarrollados. En Guatemala, es el segundo tipo de cáncer de mayor incidencia y el de mayor mortalidad en mujeres y la carga de la enfermedad sigue siendo muy elevada en el país. Debido a ello, el MSPAS ha implementado acciones de prevención y control de CaCu desde 1950.^{34,55}

En las últimas guías publicadas por el MSPAS “Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino” y en el “Plan nacional de prevención, control y manejo de cáncer cervicouterino 2014-2024”, ambos publicados en 2014, se introdujo la prueba de ADN del VPH como un método de tamizaje junto con la citología cervicovaginal e IVAA.^{2,55} La introducción de esta prueba en Guatemala se comentará más adelante en este capítulo y se iniciará detallando las características generales de la misma.

4.1 Características generales de la prueba de ADN del VPH

Esta prueba consiste en la toma de una muestra de secreciones vaginales y del cuello uterino para detectar material genético de VPH de alto riesgo oncogénico. Es una nueva prueba de tamizaje que ha demostrado tener una alta sensibilidad para detectar lesiones precursoras de CaCu. Ofrece ventajas como: posibilidad de que la paciente tome su muestra (auto-toma), estandarización y automatización de su procesamiento y obtención de resultados objetivos. Aunque esta prueba requiere una inversión financiera inicial, a futuro presenta más costo-beneficios en comparación a las demás pruebas, ya que su sensibilidad del 82-97 %, especificidad de 89 % y valor predictivo negativo cercano al 100 %, permite espaciar los intervalos de tamizaje hasta cinco años.^{6,7,8}

En los programas de tamizaje para CaCu, la detección de VPH puede realizarse mediante pruebas directas que permiten la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR), de amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación, o mediante la detección de ARNm.⁷

Las guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de las lesiones preneoplásicas para la prevención del CaCu, mencionan que la técnica utilizada en Guatemala es la técnica de captura de Híbridos para VPH y la toma de la muestra en esta prueba puede ser dirigida por un profesional de salud o realizarse en modalidad de auto-toma vaginal.²

4.2 Costo-beneficio

Un estudio realizado en Nicaragua presentó datos que, al utilizar la prueba de ADN del VPH como estrategia de prevención, la cobertura del tamizaje cervicouterino aumentó del 50 al 80 %, así mismo, el número de pacientes al que se le dio seguimiento y tratamiento oportuno fue mayor en comparación a las demás pruebas.⁷⁰

A pesar de que individualmente las pruebas de citología son más económicas para el tamizaje; dada su sensibilidad, estas deben realizarse en intervalos menores de tiempo y su capacidad de detectar casos de NIC III es mucho menor en comparación de la prueba de ADN del VPH. En México se reporta que los casos de falsos negativos del tamizaje por citología corresponden a casi 43 % de los costos del programa de salud reproductiva. Además, se ha reportado que por medio de la prueba de VPH se detectan más casos de NIC III a bajo costo y se realizan un 20 % menos colposcopías innecesarias.^{5,71}

4.3 Captura de híbridos para virus del papiloma humano

Es una prueba directa que permite la identificación del genoma de VPH de alto riesgo (VPH-AR), mediante la utilización de un cóctel de sondas para los trece VPH-AR.²

Las células cervicales se someten en el laboratorio a una solución alcalina que desnaturaliza las proteínas y deja expuesto el material genético. Posterior a ello, se utiliza un cóctel de sondas de ARN que corresponde a los trece tipos de VPH-AR, y en presencia de alguno de tales virus, se produce un híbrido ADN viral-ARN. La hibridación es identificable por medio de anticuerpos específicos y una solución que es quimio-luminiscente, que genera una emisión de luz en presencia de tales híbridos. Al final de su análisis, la quimioluminiscencia emitida permite reportar la prueba como positiva o en su ausencia, la prueba es negativa.^{7,8}

Una prueba positiva significa que la mujer ha sido infectada por alguno de los trece tipos de VPH-AR, pero no permite identificar cuál de ellos es. Entre las ventajas de esta prueba, se encuentran la alta sensibilidad y el alto valor predictivo negativo. Debido a esto, una paciente con

resultado negativo en citología cervicovaginal y una prueba de ADN del VPH también negativa, posee una probabilidad de presentar una lesión durante los cinco años siguientes prácticamente nula.^{2,7}

4.4 Procedimiento para la toma de la muestra por personal de salud

El procedimiento es muy similar al de la toma de muestra para citología cervicovaginal. La mujer debe recostarse en una camilla en posición ginecológica, posteriormente el personal capacitado para realizar la toma de la muestra debe introducir el espéculo en la vagina de la paciente, sin utilización de geles lubricantes. Debe tomar el cepillo diseñado para la toma de muestra de las secreciones vaginales y del cuello uterino, luego debe introducirlo en el tubo colector previamente identificado con los datos de la paciente, para ser enviado al laboratorio que analizará la prueba.^{2,6}

4.5 Procedimiento para la toma de la muestra en modalidad de auto-toma

Se debe indicar a la paciente que abra el tubo colector y lo coloque en una superficie plana, posteriormente debe sacar el cepillo de su empaque e introducirlo en su vagina hasta que se perciba que este tiene un tope, aproximadamente 10 cm. Para tomar la muestra puede estar acostada, en cuclillas o con una pierna sobre una silla, de forma que sea más fácil y cómodo para ella. Esperar diez segundos con el cepillo dentro de la vagina, y girarlo tres veces para tomar la muestra. Introducir el cepillo en el tubo colector correctamente identificado y cerrarlo.⁶

4.5.1 Ventajas de la modalidad auto-toma

La prueba de VPH es la única prueba de tamizaje que puede realizarse mediante una muestra vaginal tomada por la misma paciente, siendo esta una de sus principales ventajas. Ha sido ampliamente aceptada en diversas poblaciones de América Latina, África y Asia, y su aceptación es similar en poblaciones tanto urbanas como rurales. Tanto su sensibilidad como especificidad no se ven afectadas en esta modalidad.^{2,6,7}

Para su realización no es necesario contar con infraestructura de servicios de salud, esta puede realizarse en cualquier espacio físico con suficiente privacidad, incluso en el hogar de la mujer, por lo que ahorra tiempo, recursos y favorece la accesibilidad del tamizaje.^{6,7} Así mismo esta nueva modalidad permite romper barreras que existen en comunidades o grupos étnicos en los que las mujeres se oponen al tamizaje por razones como: pudor, atención por un profesional de la salud de sexo masculino o prohibición del cónyuge. De esta manera permite la optimización de recursos, al realizar exámenes confirmatorios únicamente a pacientes que presenten resultados positivos en la prueba.⁷

4.6 Prueba de ADN del virus del papiloma humano para tamizaje en mujeres mayores de treinta años

Al inicio de la actividad sexual, las infecciones por VPH son frecuentes. El 90 % de estas son transitorias y presentan regresión espontánea, por lo que no está recomendado realizar la prueba de ADN del VPH a pacientes menores de treinta años por el riesgo de sobre diagnóstico y sobretratamiento. En mujeres de 25 a 29 años, se recomienda realizar las otras pruebas de tamizaje, principalmente la citología cervicovaginal.^{6,72}

4.7 Prueba de ADN del virus del papiloma humano en Latinoamérica

La OPS/OMS estipula que un programa de prevención y control del cáncer cervicouterino debe incluir un conjunto de actividades dirigidas a prevenir y reducir la morbi-mortalidad por CaCu. Estos objetivos se alcanzan mediante el fortalecimiento integral de la prevención primaria, secundaria y terciaria, las cuales se relacionan ampliamente entre sí, siendo interdependientes.³⁴

La prevención primaria para CaCu es aquella orientada a la reducción de infecciones por VPH, a través de la vacunación. La prevención secundaria se enfoca en el tamizaje y tratamiento de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino, es utilizada en programas de intervención de salud pública dirigida específicamente a población asintomática. Esta estrategia tiene como objetivo detectar de forma temprana lesiones preneoplásicas para evitar su progresión a cáncer. Mientras que la prevención terciaria está dirigida al tratamiento adecuado y oportuno del cáncer invasor en mujeres de cualquier edad.^{34,55}

En el transcurso de los años, mundialmente se han implementado diversas estrategias de tamizaje cervicouterino para la detección temprana de CaCu, enfocadas en citología cervicovaginal e IVAA. Sin embargo, hace unos años se inició a utilizar la prueba de ADN del VPH.

En Argentina durante el año 2011 se introdujo la prueba de ADN del VPH en el programa de tamizaje cervicouterino, siendo el primer país en lograrlo a nivel latinoamericano. La introducción de esta se basó en la prueba piloto en la región de Jujuy por medio de visitas domiciliarias a mujeres de treinta años o más, con el objetivo de aumentar la cobertura del tamizaje y la detección temprana de lesiones preneoplásicas. En estas visitas domiciliarias un 86 % de las mujeres aceptó realizarse la prueba, gracias a contar con una modalidad de auto-toma. Un año posterior a su implementación se obtuvieron excelentes resultados, siendo el más importante el incremento en el número de casos detectados de lesiones preneoplásicas. Al principio se detectaban 6.2 mujeres con NIC II por medio de citología cervicovaginal por cada 1 000 mujeres, un año después de la implementación de la prueba de ADN del VPH, este aumentó a 12.5 mujeres con NIC II por cada 1 000 tamizadas.^{73,74}

Es importante destacar los resultados obtenidos en Argentina luego de la implementación de la prueba. Se valoraron los factores socioeconómicos que tenían un impacto sobre el uso de esta prueba y se dio a conocer que gracias a la modalidad de auto-toma fue mucho más sencillo que la población accediera a realizarse la prueba, ya que, las mujeres no sentían vergüenza en comparación a las otras estrategias. Así mismo, se identificó que las mujeres tenían escaso conocimiento de la infección por VPH y era importante dar plan educacional sobre esta. En cuanto a otros aspectos debido a la auto-toma, los investigadores se percataron que no era necesario un gran número de personal sanitario para la toma de muestras, teniendo un impacto positivo porque en muchas ocasiones se cuenta con limitación en la disponibilidad del personal. Otro aspecto positivo fue la disminución del tiempo de entrega de resultados, favoreciendo a la intervención temprana para el tratamiento oportuno.⁷⁴

Algunos aspectos negativos registrados, fue la necesidad mantener la muestra en refrigeración luego de haber transcurrido catorce días desde la toma, al no cumplir con este requerimiento la muestra debía ser desechada y se perdía. Por otro lado, dado que la muestra es colocada dentro un medio líquido para su posterior procesamiento, en ocasiones este medio se derramaba lo que significaba pérdida de la muestra. Se identificaron barreras de accesibilidad para el seguimiento de casos positivos, ya que, el número de visitas que debía realizar cada paciente a los servicios de salud eran consecutivas y esto repercutió tanto en seguimiento de casos como en su apego al tratamiento.⁷⁴

Por otro lado, la implementación de la prueba en programas de Centro América y México inició en Nicaragua, con el nombre de proyecto Scale-Up. Los resultados obtenidos en este país destacan la sensibilidad de la prueba en comparación a la citología cervicovaginal, estos resultados se alcanzaron al realizar ambas pruebas en una población de 5 000 mujeres. La sensibilidad de la prueba de ADN del VPH para la detección de lesiones NIC II fue de 67 %, mientras que la del tamizaje citológico fue menor, con un 40.7 %.⁷³

México por su parte introdujo la prueba por medio de tres estrategias, la primera por medio de visitas domiciliarias con uso de la modalidad auto-toma, la segunda consistía en ofrecer la prueba en modalidad auto-toma al momento que la paciente visitara un servicio de salud por razones distintas al tamizaje y por último organizar campañas o programas para el tamizaje. La aceptación de la prueba en visitas domiciliarias fue del 95 %, con ello se concluyó que esta es una estrategia adecuada para alcanzar el porcentaje de cobertura de tamizaje cervicouterino. Así mismo, se destacó la importancia de realizar una prueba complementaria para evitar el sobre diagnóstico en pacientes con resultados positivos de la prueba, usualmente se utiliza IVAA. Para

el 2015, dos años posteriores a su introducción, se habían logrado tamizar alrededor de seis millones de mujeres.⁷³

4.8 Implementación de la prueba de ADN del virus del papiloma humano en Guatemala

Como parte del proyecto START-UP (*Screening Technologies To Advance Rapid Testing For Cervical Cancer Prevention—Utility And Program Planning*) y SCALE-UP de PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*), una organización internacional sin fines de lucro que busca resolver desafíos de salud a nivel mundial; en el 2014 se introdujo el proyecto a tres países más: El Salvador, Honduras y Guatemala. En Guatemala PATH es representado por la Instancia por la Salud y el Desarrollo de las Mujeres (ISDM), una organización no gubernamental. Para lograr implementar la prueba como estrategia dentro del programa nacional de tamizaje cervicouterino era necesario que previamente se cumplieran tres fases preparatorias.⁷³

La primera fase consistía en acercarse a las autoridades del MSPAS para trabajar conjuntamente el desarrollo de algoritmos para el tamizaje y tratamiento, creación de material educativo tanto para el personal sanitario como para usuarias, capacitación del personal sanitario para ofrecer las pruebas, dar seguimiento de casos y de ser necesario, referir a otro nivel de atención; por último, asegurar el entrenamiento de técnicos de laboratorio para el procesamiento de muestras.⁷³

La siguiente fase consistía en realizar una prueba piloto con el objetivo de realizar 10 000 pruebas en un periodo de seis meses. En este periodo se pretendía identificar barreras propias de la percepción de las pacientes, problemas para obtener resultados, seguimiento a los casos positivos, hasta inconvenientes en el procesamiento de las muestras. La prueba piloto se realizó en el 2015 en cuatro distritos de salud: Guatemala Central, Guatemala Sur, Chimaltenango y Sacatepéquez. La población objetivo en esta ocasión eran mujeres entre los 30 a 54 años, que no habían sido tamizadas previamente, los resultados fueron prometedores ya que se destacó la aceptación del 90 % del total de 9 795 mujeres a las que se les ofreció la prueba, las muestras fueron obtenidas por personal sanitario o por medio de auto-toma.^{73,75}

En esta segunda fase preparatoria se reconocieron ciertas situaciones, cabe destacar las siguientes: 1) Durante el transporte de las pruebas ya realizadas en ocasiones se reportó el derramamiento de las muestras porque no estaban cerradas correctamente, causando la pérdida de estas. 2) El número de pruebas disponibles fue insuficiente en comparación a la demanda, siendo está más alta a la esperada, por lo que varios servicios de salud se encontraban desabastecidos, lo que demuestra el impacto que obtuvo la prueba durante su introducción. 3) Las visitas domiciliarias fue el medio por el cual se alcanzaron más mujeres para el tamizaje, posiblemente por la seguridad de estar en su hogar. 4) Es necesario contar con una clínica

especializada para el tratamiento de estas pacientes en el mismo departamento de residencia para asegurar el seguimiento y apego al tratamiento. 5) Se debe asegurar el acompañamiento para las pacientes que decidan realizar auto-toma para transmitir seguridad y confianza.⁷⁵

Una situación positiva fue el corto tiempo para la entrega de resultados al menos durante la fase piloto, los resultados eran enviados por vía electrónica usualmente por mensajería a las participantes reduciendo el tiempo de espera un 95 %.⁷⁵

Durante la última fase el programa amplió la cobertura del proyecto, con esto se pretendía alcanzar un promedio de 100 000 pruebas realizadas en el periodo de un año. Se procuró que la prueba fuera realizada tanto en los distritos en los que se ejecutó la prueba piloto y sumar nuevos distritos, en este caso Escuintla. Nuevamente el objetivo fue identificar barreras y evaluar los cambios realizados con los resultados de la prueba piloto.⁷³

Guatemala obtuvo un porcentaje de pruebas positivas del 12.4 % del siendo el menor porcentaje comparado con Honduras y Nicaragua, en donde se obtuvo una positividad de 14.5 % y 14.2 % respectivamente.⁷⁶

Al concluir esta fase, el MSPAS tomó la decisión de implementar esta estrategia en el programa nacional de tamizaje cervicouterino y comprometerse a la compra de estas, ya que, durante todo el proceso de las fases de preparación, las pruebas fueron una donación de PATH.⁷³

Desde el inicio de la implementación de la prueba en el programa de tamizaje, los resultados publicados por la ISDM han sido prometedores. Durante el periodo de 2015 a 2019, hubo un incremento en la cobertura. Utilizando las tres estrategias de tamizaje: prueba de ADN del VPH, IVAA y citología cervicovaginal, la cobertura aumentó a un 26 %, y previamente al utilizar únicamente la IVAA y citología cervicovaginal este era de un 6.6 % a nivel nacional.⁷⁷

Por otro lado, cabe destacar que, del total de mujeres con prueba positiva se logró tratar al 85 %. Con estos resultados la prueba ahora es parte de las guías nacionales para tamizaje y se pretende que la ISDM siga trabajando en conjunto con el MSPAS para darle seguimiento al proyecto. Entre los logros más desatacados del proyecto se pueden mencionar: 1) Introducción de la prueba de ADN del VPH como estrategia de tamizaje. 2) Seguimiento del más del 80 % de los casos positivos. 3) Inclusión y adquisición de la prueba de ADN del VPH dentro del presupuesto anual nacional.⁷⁷

Todos estos esfuerzos tienen como objetivo el cumplimiento de la meta de tamizaje para el año 2024 que es alcanzar la cobertura del 80 % de la población, por medio de estrategias de

tamizaje establecidas con el fin de reducir en un 25 % la mortalidad y en un 30 % la incidencia de CaCu en Guatemala, por medio de la prevención, control y manejo oportuno.⁵⁵

4.8.1 Percepción de las mujeres acerca del uso de la prueba de ADN del virus del papiloma humano

La percepción de las mujeres ante un tema tan sensible y desconocido como el CaCu es importante de abordar; conocer la problemática a partir de aquellos factores que determinan la postura de las usuarias ante las distintas pruebas de tamizaje permite conocer cuáles son los aspectos que influyen en la baja cobertura del programa de prevención.

Un estudio realizado en Argentina cuyo propósito era conocer lo que piensan las mujeres sobre el CaCu y la citología cervicovaginal, concluyó que el conocimiento sobre la enfermedad es vago y las mujeres desconocen cómo prevenir esta patología. Los resultados mostraron que la mayoría de las mujeres consideraban que el cáncer era una enfermedad grave, intratable y fuertemente asociada a muerte, describían el cáncer como “pudrición” o una “infección”. Cuando se les cuestionó si conocían la causa del CaCu estas respondieron: “Toda persona tiene cáncer, pero no sabe que el cáncer está dormido y en un momento se despierta”. La mayor parte también refirió que no se realizaba las pruebas de tamizaje por miedo, vergüenza o por mala experiencias con el personal de salud.^{6,78}

En Guatemala, se realizó un estudio de tipo mixto en comunidades de Chimaltenango y Suchitepéquez, con el objetivo de determinar las barreras que existen hacia el tamizaje, se entrevistaron 54 mujeres que asistieron a servicios de salud. Estas se realizaron en idioma español, kaqchikel y k'iche'. Se les cuestionó si conocían la causa del CaCu, un 16.3 % lo asoció a infecciones vaginales, pero ninguna mencionó la infección por VPH. Cuando se les cuestionó sobre cuáles eran sus motivaciones a la hora realizarse una prueba de tamizaje, el 92 % refirió que lo hacía para conocer su estado salud. Al momento de cuestionar sobre quien le había motivado para realizar la prueba, un 51.9 % refirió que fueron miembros de la familia, por otro lado, el 39 % refirió pedir permiso a su esposo previo a ser tamizada. Se describieron barreras como accesibilidad o el factor económico como limitantes para llegar a un servicio de salud, falta de tiempo por trabajo o por el cuidado de sus hijos.⁷⁹

En el año 2017, se realizó un estudio descriptivo transversal con una población de 212 mujeres del grupo indígena Tz'utujil del departamento de Sololá, con el propósito de evaluar la aceptabilidad de la prueba de ADN del VPH. La media de edad de las participantes fue de 34.5 años, el 80 % tenía educación de nivel primario. Del total de mujeres tamizadas el 67 % refirió haberse realizado otra prueba de tamizaje anteriormente y todas estas mujeres tenían las

características en común de estar casadas, ser mujeres mayores para el promedio de edad y tener varios hijos, por lo que se asoció a que las pruebas eran ofrecidas al momento en que estas asistían al programa de salud reproductiva.¹⁰

Cabe destacar que únicamente el 14 % de las encuestadas refirió tener conocimientos sobre la infección por VPH, siendo esta la principal causa de CaCu. En cuanto a resultados propios del uso de la prueba, el 79 % de las mujeres refirió que era una prueba cómoda, el 91 % que era fácil de usar, el 80 % prefirió ser tamizada en su hogar por medio de auto-toma y un 100 % refirió estar dispuesta a realizarla nuevamente en un futuro.¹⁰

Luego del estudio realizado en Sololá, este se extendió a Livingston, Izabal. En esta ocasión se pretendía comparar ambos grupos étnicos. Con un diseño descriptivo transversal con una población de 956 participantes, elegidas de forma aleatoria de la base de datos de los distritos de salud, se visitaron a las participantes que deseaban formar parte del estudio y que cumplieran criterios de inclusión: rango etario entre 30 a 54 años, no estar embarazada, no estar en su periodo menstrual y haber iniciado vida sexual. Al realizar la visita domiciliaria se ofrecía la prueba de ADN del VPH y estas elegían la modalidad de la toma de la muestra, ya sea por auto-toma o dirigida por el personal de salud.⁹

De las participantes, 500 eran de Santiago Atitlán y 456 pertenecían a Livingston. Entre las diferencias entre ambos grupos se encontró el nivel educativo, ya que, el 69.4 % de las mujeres Santiago Atitlán no habían cursado el nivel primario y el 48.60 % era analfabeta. En comparación en Livingston el 33.9 % no había cursado el nivel primario y únicamente el 12.50 % era analfabeta. Así mismo, el conocimiento sobre la infección por VPH fue mayor en Livingston con un 62.7 % mientras que en Santiago Atitlán fue de 11.8 %. Un dato interesante que diferenció a ambas comunidades fue que en Livingston las participantes destacaron que la mayor parte del tiempo hacían uso de preservativos al tener relaciones sexuales e indicaron un mayor consumo de alcohol y tabaco.⁹

Otro dato interesante fue que la cantidad de participantes que aceptó hacer la prueba por medio de auto-toma, en Livingston únicamente fue el 52.5 % y en Santiago Atitlán fue el 93.6 %. La prueba fue descrita como cómoda por 85 % de las participantes de ambas comunidades.⁹

Se concluyó que es posible que la causa de menor aceptación de modalidad de auto-toma en Livingston fuese el hecho de que en este distrito hay mayor acceso a servicios de salud, tanto públicos como privados por lo tanto la población prefería buscar otras opciones. Por otro lado, se cree que el nivel educativo o la barrera lingüística es clave para la aceptación de la auto-toma, ya que a la participante le será difícil comprender las instrucciones para tomar la muestra de manera

correcta y esto causa duda o temor por parte de ellas. A pesar de estos resultados los autores concluyeron que la etnia de las participantes no era limitante para la aceptación de la prueba y determinaron que las participantes que utilizaron la modalidad auto-toma la recomendarían a otras mujeres como estrategia de tamizaje y se la volverían a realizar.⁹

Con todo lo antes descrito se abordará el tema desde una perspectiva integral, analizando la implementación de la prueba a nivel internacional y posteriormente en Guatemala, por medio de la opinión de expertos en el tema, así como resultados de los estudios expuestos.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

Como previamente hemos descrito, el CaCu representa un problema grave para los programas de salud reproductiva y salud pública. Siendo la segunda causa de muerte en mujeres en Guatemala y debido a su alta incidencia, muchos de los programas nacionales enfocan sus objetivos en reducir el número de casos a través de un diagnóstico y tratamiento oportuno. Al ser una enfermedad 100 % prevenible, es de suma importancia identificar los factores de riesgo asociados a esta.

En estudios anteriormente descritos podemos destacar la falta de conocimiento de la población con relación a la infección por el VPH y el desarrollo de CaCu, lo que resulta alarmante, ya que es la ITS más frecuente a nivel mundial. Se ha descrito firmemente que el VPH es la causa principal relacionada con el desarrollo de cáncer dado que se asocia al 99.7 % de los casos. Con más de cien serotipos, el VPH se ha clasificado según el riesgo de desarrollo CaCu, en alto y bajo riesgo. Destacando los serotipos VPH-16 y VPH-18. Estos se caracterizan por la alta capacidad de mutación de dos oncoproteínas del genoma viral, E6 y E7. Ello promueve el desarrollo de lesiones preneoplásicas y su posterior evolución a cáncer invasivo. Cabe destacar que la zona de transición del cuello uterino es el sitio más susceptible donde tiende a presentarse este tipo de lesiones, ya que es sumamente vulnerable al ingreso del virus, siendo las relaciones sexuales sin protección, el modo de transmisión más frecuente.^{3,24}

Cuando las pacientes adoptan conductas de riesgo como el inicio de la vida sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales en el último año, pareja infectada por VPH y no utilizar métodos anticonceptivos de barrera durante el coito, conlleva un riesgo mayor para la infección por VPH. Por ello, la educación sexual es sumamente importante para informar a adolescentes y población de riesgo sobre: ITS existentes, formas de prevención como la abstinencia, uso de métodos anticonceptivos, planificación familiar e incluso destacar consecuencias futuras que podrían sobrevenir por este tipo de conductas sexuales.

Lamentablemente la educación sexual es un tema “tabú” dentro de nuestra sociedad, como en muchos otros países de Latinoamérica, por lo que el acceso a este tipo de información es limitado. Como consecuencia, la población en edad reproductiva suele recurrir a medios electrónicos de información o a personas no capacitadas para esclarecer sus dudas, y corren el riesgo de obtener información errónea. Centros y puestos de salud en comunidades rurales y urbanas son sitios donde el personal está capacitado para ofrecer información sobre salud reproductiva, donde se abordan temas como educación sexual, planificación familiar, uso de métodos anticonceptivos y tamizaje cervicouterino.

El fortalecimiento y apoyo a tales programas tendría un impacto a futuro en la reducción de la incidencia de infección por VPH y otras ITS, además de la reducción en el número de embarazos no deseados en adolescentes. Del mismo modo, el reforzamiento de la prevención primaria a través de la implementación de la vacuna contra el VPH en niñas, junto a la promoción de programas de prevención secundaria son pasos importantes para dar solución a esta problemática.

Sin embargo, no solo las conductas sexuales son importantes para la adquisición de infección por VPH y por ende CaCu. El estilo de vida también juega un papel relevante, ya que las pacientes que suelen consumir alcohol, tabaco y ACOs con regularidad son más susceptibles a la infección. Así mismo, infecciones vaginales no tratadas causan alteraciones a nivel celular que permiten la entrada del virus y su replicación intracelular.³¹

A causa de la alta incidencia de infecciones por VPH, y su relación con el desarrollo de CaCu, todas las mujeres en edad reproductiva deben asistir a evaluación ginecológica, donde se incluya el tamizaje cervicouterino. Sin embargo, son pocas las mujeres que asisten a servicios de salud a realizar tamizaje de forma regular y voluntaria, en la mayoría de los casos las usuarias son captadas por personal de salud o lo realizan porque el médico tratante lo solicita como apoyo diagnóstico.

Previamente, las guías nacionales para el tamizaje cervicouterino en Guatemala se enfocaban en el uso de la citología cervicovaginal y la IVAA. Estas pruebas por años han ayudado a la detección temprana de lesiones preneoplásicas y cáncer invasivo. Lamentablemente, estas han tenido cierto rechazo por nuestra sociedad y las consecuencias se reflejan en la cobertura de los programas de prevención de CaCu. Las causas principales podrían dirigirse a vergüenza y/o miedo por parte de las usuarias.

Podemos mencionar otras causas como: falta de confianza hacia el personal de salud, temor de un resultado positivo, falta de información sobre la importancia de realizarla, desconocimiento respecto al tiempo y frecuencia con la que se debe realizar, junto con la influencia de la postura de su comunidad o pareja ante dichas pruebas. Todas estas pueden determinar la aceptación hacia los programas de tamizaje. Sin embargo, las barreras hacia el tamizaje en distintas comunidades, no se pueden generalizar, debido a que Guatemala es un país multiétnico y pluricultural.⁶

Las jornadas médicas y campañas enfocadas a captar pacientes han tenido un impacto positivo. La promoción de estas actividades aumenta el número de pacientes que asiste a servicios de salud a realizar tamizaje. Esta estrategia nos ayuda a informar sobre la importancia

del tamizaje, frecuencia con la que se debe realizar, resolución de dudas en torno a la toma de muestra, interpretación de resultados y seguimiento a partir de los resultados obtenidos. Enfocar esfuerzos en estos puntos podría ser útil para romper barreras culturales y personales. Valorar la inversión en estas estrategias de manera regular y no esperar a que las usuarias lleguen a los servicios de forma periódica y voluntaria, podría significar un beneficio para tales programas.

A pesar de que las pruebas de citología cervicovaginal e IVAA son utilizadas a nivel mundial y representan beneficios a sus usuarias, han tenido baja cobertura ya que los resultados de estas son operador dependiente. Esto quiere decir que el diagnóstico queda a criterio del quien analiza la muestra provocando resultados ineficientes. Así mismo, pueden presentarse dificultades en torno a la toma de la muestra: como muestra insuficiente o mala fijación en la laminilla, lo que significaría que el prestador de servicios se vea en la necesidad de tomarla nuevamente y enviarla para su análisis, ocasionando un retraso en el diagnóstico. Lamentablemente, esta falta de coordinación ha impactado gravemente en la incidencia y mortalidad por CaCu. La prueba de ADN del VPH por otra parte tiene el beneficio de reportar un mayor número de lesiones por NIC en comparación a aquellas pacientes tamizadas con otras técnicas.⁷³

El diagnóstico y tratamiento tardío no se asocian solamente a factores sociales o personales, sino que también a limitaciones en el acceso a servicios de salud para realizar pruebas de tamizaje. Las causas pueden ser derivadas de la limitación de recursos económicos o dificultades de las usuarias para asistir a servicios de salud, ya sea por la lejanía de estos o limitación del transporte. Siendo una realidad en la que viven miles de familias diariamente en las zonas rurales. Por años, el difícil acceso a los servicios de salud ha influido negativamente en el alcance de los objetivos de diversos programas de salud, y sus consecuencias se reflejan en el incumplimiento de metas en cobertura proyectadas.

Esto se puede comprobar en las estadísticas del INCAN, en donde el Dr. Luis Eduardo López, quien labora en este centro hospitalario, indica que el CaCu es la primera causa de morbilidad y representa el 31 % de todas las pacientes que consultan, y de ellas, la mayoría se diagnostica en estadios II y III de la enfermedad, en quienes ya no es posible ofrecer un tratamiento quirúrgico, únicamente quimioterapia y radioterapia. También indica que las causas del diagnóstico tardío podrían ser: que las pacientes no acuden a evaluación ginecológica de forma periódica, dificultad en el acceso a servicios de salud y falta de tamizaje cervicouterino. Refiere que la mayoría de las pacientes que asisten al INCAN con diagnóstico de CaCu son referidas de los departamentos de Guatemala, Quetzaltenango y Escuintla.

Sumado a esto, un presupuesto limitado asignado por el Estado para su inversión en temas y programas de salud limita los servicios brindados por esta cartera, por lo que el MSPAS debe priorizar los programas a los que se les dará seguimiento. El fracaso de programas de tamizaje, tratamiento oportuno, calidad y seguimiento de casos, lo envuelven una serie de acontecimientos con múltiples causas y factores, sin embargo, la distribución desigual de los recursos y servicios de salud en las poblaciones es uno de los principales factores que afectan el bienestar de la población y dificulta en gran manera poder alcanzar un estado de bienestar físico, mental y social. Por ello, es necesario unir esfuerzos políticos, legislativos y sanitarios para alcanzar las coberturas de tamizaje cervicouterino y sobre todo enfocados en el tratamiento oportuno el CaCu, continúa siendo uno de los principales problemas en salud pública.

Dado que la infección por VPH en la mayoría de los casos suele ser silenciosa y resuelve sin necesidad de tratamiento, las pacientes no están conscientes de que son portadoras al menos que se manifieste clínicamente. Es cuando el tamizaje con la prueba de ADN para VPH es útil y cobra relevancia, porque está dirigida a la identificación de serotipos de alto riesgo en mujeres dentro del rango etario de 30 a 54 años donde la infección es prevalente, esto permite la detección y prevención temprana de lesiones, y con ello un tratamiento oportuno concediendo mayor sobrevivencia de las pacientes al prevenir el desarrollo de CaCu, evento que ocurriría en un lapso de diez a veinte años en el caso de no ser detectadas y tratadas oportunamente.²⁸

La prueba de ADN del VPH es una nueva estrategia de tamizaje, en países en vías de desarrollo, a través de la cual es posible detectar el material genético de cualquiera de los trece serotipos de VPH de alto riesgo. Debido a su sensibilidad del 82-97 %, especificidad del 89 % y valor predictivo negativo cercano al 100 %, la prueba permite detectar oportunamente los casos de infección por VPH de alto riesgo. Por medio de nuevos métodos tecnológicos de la prueba representa un avance importante para la detección temprana, ya que, las pruebas de citología cervicovaginal e IVAA resultan positivas hasta el momento en el que ya existen anomalías celulares cervicouterinas, mientras que la prueba de ADN del VPH permite prevenir estas lesiones al impedir esta progresión al para detectar la presencia de VPH en las secreciones cervicovaginales.^{6,7,8,28}

Dada su alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, permite que el intervalo para tamizarse nuevamente en pacientes con resultado negativo pueda espaciarse hasta por cinco años. Debido a la amplia carga económica que los programas para la prevención, control y tratamiento del CaCu representan para la salud pública en países en vías de desarrollo alrededor del mundo, lo anterior representa un beneficio económico a largo plazo, ya que se espacian intervalos de tamizaje, se disminuyen los costos anuales de programas de tamizaje

cervicouterino, se reduce la cantidad de resultados falsos positivos lo que conlleva a realizar menos pruebas confirmatorias y que incluso se reduce el número de colposcopías innecesarias, lo que también representa una disminución del gasto en salud.^{5,6,7,8,71}

Además de los beneficios económicos que esta prueba representa para los sistemas de salud pública, ofrece múltiples ventajas propias del procedimiento y procesamiento, tales como la obtención de la muestra de manera menos invasiva que el resto de las pruebas de tamizaje, el procesamiento estandarizado de la muestra y la obtención de resultados objetivos, los cuales no son operador dependientes. Sin embargo, su principal ventaja es la posibilidad de que la paciente tome su propia muestra (auto-toma), por tanto, no es necesario contar con un grupo grande de personal capacitado para realizar las pruebas y tampoco una infraestructura de servicios salud, ya que esta puede realizarse directamente en el domicilio de la paciente.^{7,8}

Debido a ello, se ha evidenciado una amplia aceptación de esta en diversas poblaciones de Latinoamérica, África y Asia, ya que las pacientes la han percibido como más cómoda, fácil de realizar, y conserva su pudor, en comparación con el resto de las pruebas de tamizaje para CaCu. Además, su aceptación es similar en poblaciones tanto urbanas como rurales.^{6,7,8}

La doctora Claudia Camel, coordinadora de la ISDM, encargada de la implementación de la prueba de ADN de VPH en Guatemala, detalla que durante la introducción de la prueba se identificaron características que hicieron que la prueba fuera bien aceptada en la población como: no era necesario personal médico ni instalaciones médico-sanitarias para la toma de muestras, las pacientes pueden tomar su propia muestra por medio de la auto-toma, las parejas de las mujeres incluso las alentaban a realizarse el tamizaje ya que se conservaba el pudor de estas y podía hacerse incluso fuera de horarios laborales. Todas estas características permiten la reducción de costos teniendo un impacto positivo en programas de salud.

Asimismo, la prueba de ADN del VPH ha logrado romper muchas barreras que han existido para aumentar la cobertura del tamizaje cervicouterino, sobre todo en áreas rurales. El apoyo del personal de salud que labora en el primer nivel de atención en salud ha sido de gran ayuda, al facilitar el acceso a las pruebas de tamizaje por medio de la visita domiciliaria, abriendo la brecha para llegar a aquellas mujeres que posiblemente nunca tuvieron acceso a tales servicios, o que, por diversos factores, nunca habían acudido a buscarlos. La Dra. Claudia Camel, resaltó que 50 % de las pacientes tamizadas con la prueba de ADN del VPH nunca había sido tamizada con anterioridad, siendo este un dato impresionante.⁷

La prueba de ADN del VPH supone resultados esperanzadores para nuestras poblaciones, gracias a los resultados obtenidos en la introducción de la prueba en países latinoamericanos. Argentina, fue el primer país en introducir esta prueba en su programa de salud reproductiva en el año 2011, y a través de ella, duplicó la detección de lesiones preneoplásicas NIC II de 6.2 a 12.5 mujeres por cada 1 000 tamizadas un año posterior a su implementación.^{73,74}

En Nicaragua la prueba de ADN del VPH mostró una sensibilidad de 67 % para la detección de estas lesiones. En México se logró tamizar a seis millones de mujeres en un periodo de dos años, con una aceptación del 95 %. La razón de esto puede ser la mayor especificidad y sensibilidad que posee esta prueba para la detección de lesiones preneoplásicas y debido a su alta aceptación, se puede tamizar un mayor número de mujeres y realizar un diagnóstico temprano.⁷³

Por otro lado, con la implementación de la prueba en Guatemala, gracias al programa Start-Up y Scale-Up de PATH, en sus tres fases, la cobertura de tamizaje se incrementó de 6.6 % a 26 % a nivel nacional en un periodo de cuatro años. Aunque este porcentaje aún está por debajo de los objetivos establecidos por la OMS, este incremento es un inicio prometedor, teniendo en cuenta que se logró dar seguimiento y tratamiento al 85 % de las pacientes con prueba positiva. La prueba tuvo una aceptación del 90 %.⁷⁷

Dentro de este programa se incluyeron los distritos de salud de Guatemala Central, Guatemala Sur, Chimaltenango, Sacatepéquez y Escuintla. El ampliar la cobertura al resto de los distritos de salud representaría un gran beneficio para las distintas comunidades e impactaría en la reducción de la incidencia de CaCu. La razón de la selección de estos distritos según la Dra. Claudia Camel fue el hecho de que se encontraban cercanos a bodegas y tenían acceso a refrigeradoras de almacenamiento del MSPAS, tenían la posibilidad de conocer la opinión de la población indígena de Chimaltenango y San Juan Sacatepéquez, y también porque los distritos de Guatemala (central y sur) tienen una alta incidencia de CaCu en Guatemala.⁷⁷

Datos positivos del proyecto SCALE-UP fueron superar las barreras de la población sobre su pensamiento ante el tamizaje, el 85 % con diagnóstico positivo para VPH recibió tratamiento. Por otro lado, se capacitó al personal sobre algoritmos de diagnóstico y tratamiento, y a técnicos para el procesamiento de las muestras, hubo disponibilidad de equipo para el procesamiento y transporte de muestras.

La Dra. Claudia Camel refiere que cabe resaltar aspectos negativos de la prueba, tales como: logística y planificación para su implementación, vida media de once a doce meses,

necesidad de cuartos fríos para el almacenamiento, laboratorio con personal capacitado para el procesamiento de las muestras, distancia entre el laboratorio y el lugar de toma de la muestra, tiempo de espera prolongado para obtener el resultado.

Lastimosamente, a pesar de que el MSPAS está comprometido con la implementación y en la disposición de darle seguimiento al programa, el sistema no se encuentra preparado para ello, no se cuentan con los recursos necesarios para la compra de pruebas. Actualmente, la prueba de ADN del VPH ya se encuentra dentro del programa nacional de tamizaje cervicouterino, pero número de pruebas disponibles es limitado dado que aún depende de donaciones, hoy en día, el programa cuenta únicamente con 1 000 pruebas disponibles que serán utilizadas durante el mes de agosto del presente año, según indicó la Dra. Claudia Camel.

Asimismo, sugiere que una estrategia para superar esta problemática sería la priorización de grupos para realizar el tamizaje con esta prueba, siendo el grupo etario más beneficiado con la misma es el de 30 a 45 años, así como pacientes nunca tamizadas, ya que, al realizar al menos una prueba de alta calidad, se lograría disminuir la incidencia de CaCu en un 50 %.

A pesar de que los esfuerzos enfocados a la prevención de CaCu son de gran relevancia, el seguimiento y tratamiento también juegan un papel importante. El detectar pacientes con lesiones precancerosas o cáncer invasivo, es solo el primer paso. Priorizar el seguimiento de aquellas pacientes que pueden perderse es de suma importancia. La Dra. Claudia Camel resalta la importancia de que se identifiquen factores limitantes como la distancia, factor económico, pacientes desinteresadas en el seguimiento o responsabilidades dentro de la familia que influyan en el seguimiento y tratamiento.

Dado que asistir a servicios de salud requiere de tiempo, inversión económica, delegar responsabilidades en el hogar y trabajo; la IVAA tiene un punto a su favor, ya que los resultados se obtienen de inmediato, mientras que el resultado de la prueba de ADN del VPH puede tomar días y como consecuencia se pierden pacientes porque probablemente no regresarán al servicio de salud. Aquellas mujeres con resultado positivo por cualquier método de tamizaje deben iniciar tratamiento de inmediato, sin embargo, los centros especializados para el tratamiento se encuentran centralizados en la ciudad capital por ende el acceso a estos servicios se torna difícil para la población que vive en el área rural. Estos factores repercuten en el seguimiento de casos por lo tanto no reciben tratamiento y con ello aumenta el número de muertes secundarias a CaCu.

Según señala la Dra. Claudia Camel, ya que el tiempo de evolución para el desarrollo de CaCu es de diez a veinte años, diagnosticar a una paciente con CaCu representa un fracaso en

el sistema de salud, debido a que se evidencia la incapacidad para poner en práctica las estrategias de tamizaje durante ese largo periodo de tiempo y en aquellos casos de diagnóstico tardío se debe procurar la humanización en la atención, enfatizando en cuidados paliativos, a través del control del dolor, apoyo familiar, psicológico y espiritual, ya que esto no está ampliamente contemplado dentro de las políticas de salud actuales y la escasa formación de los profesionales en salud respecto al tema.

El apoyo a programas emergentes que demuestran buenos resultados para la solución a temas de vital importancia, como lo es la prueba de ADN del VPH, puede suponer un gran impacto en la reducción del número de casos de CaCu. El aumento que simboliza la prueba de ADN del VPH en la cobertura de tamizaje cervicouterino en países latinoamericanos es sustancial y significativo para nuestros sistemas de salud, ya que, al aumentar la cobertura de tamizaje, también supone un aumento en la detección de lesiones preneoplásicas, y un tratamiento oportuno que a su vez repercute en la incidencia de CaCu.

Estos pequeños pasos dados por el MSPAS en los programas de tamizaje cervicouterino tendrán grandes beneficios a futuro. En Guatemala, para el año 2024 se pretende reducir la incidencia de CaCu un 30 % y la mortalidad en un 25 %, a través del aumento de la cobertura de tamizaje cervicouterino en un 80 %, por medio del mejoramiento y fortalecimiento de los programas de educación, información y comunicación con pertinencia cultural sobre el CaCu y su prevención. Sumar esfuerzos nacionales, departamentales, municipales y comunitarios, con la adecuada organización y compromiso de las áreas y distritos de salud, así como con la valiosa participación de las comunidades guatemaltecas para aumentar el conocimiento sobre el CaCu y mejorar sus programas de prevención por medio de la aceptación de las estrategias de tamizaje cervicouterino.⁵⁵

Con lo previamente expuesto, se busca hacer ver al lector, que el futuro del tamizaje cervicouterino es prometedor debido a la implementación de la prueba de ADN del VPH en los protocolos nacionales. Lo que resta es el compromiso de las autoridades locales para el fortalecimiento de los programas de tamizaje cervicouterino, vacunación contra el VPH, diagnóstico y tratamiento de CaCu; así como para garantizar el cumplimiento de los objetivos y metas de esos programas, la asignación de recursos necesarios para la adquisición de equipo, la conformación de unidades de salud capacitadas y responsables para cumplir los protocolos y seguimiento de las pacientes, así como garantizar el acceso a tratamientos adecuados y oportunos para las pacientes que resulten positivas.

CONCLUSIONES

En mujeres a nivel mundial, la zona de transición del cuello uterino es el sitio más vulnerable para sufrir infección transformadora por el virus del papiloma humano de alto riesgo, siendo los más frecuentes VPH-16 y VPH-18, lo que predispone el origen de lesiones preneoplásicas, que en periodo de diez años podrían progresar a cáncer cervicouterino.

En la población mundial, la causa principal del desarrollo de cáncer cervicouterino es la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo, por tanto, el fortalecimiento de los programas para la prevención primaria resulta imperativo, por medio de la vacunación en niñas y la educación sobre salud reproductiva.

En Guatemala, los servicios especializados para el tratamiento de cáncer cervicouterino se encuentran centralizados en la ciudad capital, lo que dificulta el acceso y seguimiento de las pacientes que viven en áreas rurales.

En Guatemala, la prueba de ADN del VPH fue implementada en las guías nacionales para la prevención del cáncer cervicouterino en el año 2014, a través del proyecto Start-Up y Scale-Up de PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*), una organización internacional sin fines de lucro que busca resolver desafíos de salud a nivel mundial, el cual fue respaldado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; y posteriormente fue adoptada como estrategia de tamizaje cervicouterino, mostrando un aumento en la cobertura de un 6.6 % a un 26 %.

La prueba de ADN del VPH ha sido ampliamente aceptada en los distritos de salud de Guatemala en los que se ha implementado; con una sensibilidad del 82-97 %, especificidad 89 % y valor predictivo negativo cercano al 100 % para la detección de lesiones preneoplásicas, resulta beneficioso para reducir los costos de programas de prevención de cáncer cervicouterino porque permite prolongar el intervalo del tamizaje hasta por cinco años.

RECOMENDACIONES

Fortalecer los programas para la prevención primaria del cáncer cervicouterino en Guatemala, en puestos y centros de salud con personal ampliamente capacitado para promover la educación sobre salud reproductiva de hombres y mujeres en edad fértil, así como promocionar campañas y jornadas para la vacunación contra el virus del papiloma humano en niñas de 10 a 14 años.

Promover la educación e información en las mujeres de 25 a 54 años sobre la importancia de la realización del tamizaje cervicouterino, frecuencia con la que se debe realizar, procedimiento para la toma de la muestra, interpretación de los resultados y el seguimiento a partir de los mismos, para realizar un diagnóstico temprano y brindar un tratamiento oportuno con el fin de disminuir la tasa de mortalidad de cáncer cervicouterino en Guatemala.

Concientizar a las autoridades locales para la asignación de los recursos necesarios para la adquisición de pruebas de ADN del VPH, así como para la conformación de unidades de salud capacitadas y equipo para el procesamiento de las muestras, para garantizar la continuidad del tamizaje cervicouterino en Guatemala con esta prueba, debido a sus beneficios para la detección temprana de lesiones preneoplásicas, aceptación por parte de las usuarias y reducción de costos a largo plazo en los programas de prevención de cáncer cervicouterino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Small W, Bacon M, Bajaj A, Chuang L, Fisher B, Harkenrider M, et al. Cervical Cancer: A global health cancer. *Cancer* [en línea]. 2017 [citado 26 Feb 2020]; 123(13): 2404–2412. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.30667>.
2. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención de cáncer cervicouterino; Guatemala: MSPAS; 2014.
3. Kai C, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, Screening and Vaccination. *J Oncol*. [en línea]. 2019 [citado 27 Feb 2020]; 2019:1-11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2019/3257939/>.
4. García-López T, León-Hernández J, García-Perdomo H, Pacheco R. Evaluación de un programa de detección temprana de cáncer cervicouterino de Colombia. *Rev Colomb Cancerol* [en línea]. 2017 [citado 26 Feb 2020]; 21(3):143-151. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-pdf-S0123901517301312>.
5. Jin X, Lipold L, Foucher J, Sikon A, Brainard J, Belinson J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV testing, cytology and co-testing as cervical cancer screening for women above 30 years. *J Gen Intern Med* [en línea]. 2016 [citado 2 Mar 2020]; 31(11):1338–44. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11606-016-3772-5.pdf>.
6. Instituto Nacional del Cáncer. Manual para la implementación del test de VPH en contexto programático [en línea]. Buenos Aires: El Instituto; 2016 [citado 29 Feb 2020]. Disponible en: <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-para-la-implementacion-del-test-de-vph-en-contexto-programatico>.
7. Organización Panamericana de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. [en línea]. Washinton DC: OPS; 2016 [citado 25 Feb 2020]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31223/9789275319109-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y..>
8. Rodriguez G, Garcia L, Beracochea A, Alonso R, Caserta B, Perez N, et al. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. *Rev Méd Urug* [en línea]. 2019 [citado 27 Feb 2020]; 35(4):267-280. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902019000400052&lng=es..
9. Murchland A, Gottschlich A, Bevilacqua K, Pineda A, Sandoval B, Alvarez C, et al. VPH self-sampling acceptability in rural and indigenous communities in Guatemala: a cross-sectional study. *BMJ Open* [en línea]. 2019 [citado 4 Mar 2020]; 9. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/10/e029158>.

10. Gottschlich A, Rivera A, Grajeda E, Alvarez C, Medoza C, Meza R. Acceptability of Human Papillomavirus self-sampling for cervical cancer screening in an indigenous community in Guatemala. JGO [en línea]. 2017 [citado 6 Jun 2020]; 3(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094082/>.
11. Moore K , Persaud T , Torchia M. Embriología clínica. 10 ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
12. Ávila R , Samar M. Desarrollo del sistema urogenital. En Arteaga M , García I. Embriología humana y biología del desarrollo. 2 ed. Ciudad de México: Médica Panamericana; 2017.
13. DeCherney A, Laufer N, Nathan L, Roman A. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. 11 ed. México: Mc-Graw Hill; 2015.
14. Cunningham G , Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetricia. 25 ed. México: McGraw-Hill; 2018.
15. Berek J. Berek y Novak ginecología. 15 ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
16. Organización Mundial de la Salud. Colposcopy and treatment of cervical precancer [en línea]. Lyon: OMS; 2017 [citado 27 Feb 2020]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/Colposcopy-And-Treatment-Of-Cervical-Precancer-2017>.
17. Wojciech P , Ross M. Histología: texto y atlas correlación con biología molecular y celular. 7 ed. Wolters Kluwer; 2015.
18. Moore K, Dalley A, Agur A. Anatomía con orientación clínica. 8 ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health. 2018. Capítulo 3 Pelvis y periné ; p 383-389.
19. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa nacional de salud reproductiva: manual para tamizaje de cáncer cervicouterino [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2010 [citado 28 Feb 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=temas-de-salud&alias=226-manual-para-tamizaje-del-cancer-cervico-uterino&Itemid=518.
20. Honduras. Secretaría de salud. Protocolo para el tamizaje y tratamiento de lesiones premalignas para la prevención del cáncer cervicouterino [en línea]. 2015 [citado 1 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/resources/Cervical%20Cancer%20guidelines%20Honduras%20OIMPRESION%20Texto%20Protocolo.pdf>.
21. Villa A, Patton L, Giuliano A, Estrich C, Pahlke S, O'Brien K, et al. Summary of the evidence of the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines. JADA [en línea]. 2020 [citado 17 Mayo 2020]; 151(4):245-254. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-31983391>.
22. Bychkovsky B, Ferreyra M, Strasser-W K, Herold C, De Lima G, Dizon D, et al. The contribution of Latina America research to HPV epidemiology and natural history knowledge. Braz J Med Biol Res [en línea]. 2020 [citado Feb 2020]; 53(2). Disponible en:

https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-879X2020000200302&script=sci_arttext&tlng=en.

23. Ramírez A, González M, Catañeda K, Agudelo M, López C, Sánchez G. Filogenia y oncogenesis del virus del papiloma humano: una aproximación translacional al descubrimiento de biomarcadores para la detección de lesiones precancerosas de cérvix. *Rev Acad Colomb* [en línea]. 2019 [citado 5 Mayo 2020]; 43(168):351-365. Disponible en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/792>.
24. Pinar T. The role of human papillomaviruses in cancer progression. *J Cancer Metastasis Treat* [en línea]. 2016 [citado 27 Feb 2020]; 2:201-213. Disponible en: <https://jcmtjournal.com/article/view/1533/943>.
25. Trujillo T, Domínguez S, Ríos M, Hernández M. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea]. 2017 [citado 28 Abr 2020]; 43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100017.
26. Sendagorta-Cúrdos E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2019 [citado 28 Abr 2020]; 37(5):324-334. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-genitales-por-el-virus-S0213005X19301223>.
27. Lou H, Gharzouzi E, Polo S, Fokom J, Sawitzke J, Villagran G, et al. Low-cost HPV testing and the prevalence of cervical infection in asymptomatic populations in Guatemala. *BMC Cancer* [en línea]. 2018 [citado 20 Jul 2020]; 18(1):562. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29764400>.
28. Wang Cc, Palefsky J. Human Papillomavirus (HPV) Infections and the importance of HPV vaccination. *Curr Epidemiol Rep* [en línea]. 2015 [citado 29 Feb 2020]; 2(2): 101–109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975546/pdf/nihms675358.pdf>.
29. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica*. 8 ed. Barcelona: Elseiver; 2017.
30. Domínguez S, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea]. 2018 [citado 2020 Abr 29]; 44(1):1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017.
31. Kelly H. The epidemiology of human papillomavirus (HPV) infection and epigenetic factors associated with the development of cervical cancer precursor lesion in women living with HIV in Africa. *LSHTM* [en línea]. 2017 [citado 28 Abr 2020]. Disponible en: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4258837/>.
32. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la AEP [en línea]. Madrid: AEP; 2020 [citado 10 Mayo 2020]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.

33. Sellors J, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes [en línea] Lyon: OMS; 2013 [citado 30 Abr 2020]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>.
34. Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: Guía de prácticas esenciales [en línea]. 2 ed. Ginebra: OPS/OMS; 2014 [citado 27 Feb 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28512>.
35. Moreno M. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obstet Ginecol Venez [en línea]. 2017 [citado 30 Abr 2020]; 77(1): 58 - 66. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100008&lng=es.
36. Agudelo-Hincapié K , García-Carvajal D , Cardona-Arias J , Valencia-Arredondo M. Seguimiento de pacientes con atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) en un servicio citológico de Medellín (Colombia), 2011-2015. Medicina & laboratorio [en línea]. 2016 [citado 30 Abr 2020]; 22. 447- 458. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/316992416_Seguimiento_de_pacientes_con_atipia_de_celulas_escamosas_de_significado_indeterminado_ASCUS_en_un_servicio_citologico_de_Medellin_Colombia_2011-2015.
37. Ramírez M , Casanova F , González V. Incidencia y caracterización de pacientes con células escamosas atípicas de significado indeterminado. Rev. Finlay [en línea]. 2017 [citado 3 Abr 2020]; 7(4): 278-282. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000400007&lng=es.
38. Wang Y , Kong L , Yang L , Wang S , Fan Q , Zhu L , et al. Retrospective analysis of cervical cancer and precancerous lesions in patients with atypical squamous cells of undetermined significance in China. Medicine [en línea]. 2019 [citado 1 Mayo 2020]; 98 (49). Doi: 10.1097/MD.00000000000018239.
39. Oranratanaphan S , Kobwitaya K , Termrungruanglert W , Triratanachat S , Kitkumthorn N , Mutirangura A. Value of CCNA1 promoter methylation in triaging ASC-US cytology. APJCP [en línea]. 2020 [citado 30 Abr 2020]; 21(2): 473-477. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.2.473.
40. Fernández C , Gamarra M , Velazco S. Correlación citohistológica de ASC-H en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el período enero 2013 a julio 2015. Rev Peru Ginecol Obstet [en línea]. 2017 [citado 1 Mayo 2020]; 63(4): 547-551. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000400005&lng=es.
41. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9 ed. Barcelona: Elseiver; 2015.
42. González-Espinoza D , Ponce K , Meneses I , Molina C. Cytohistological correlation in patients with atypical glandular cells on Papanicolaou test in a Chilean population. Diagnostic Cytopathology [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2020]; 1– 5. doi.org/10.1002/dc.24421.
43. Pradhan D , Li Z , Ocque R , Patadji S , Zhao C. Clinical significance of atypical glandular cells in Pap tests: An analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center.

- Cancer Cytopathology [en línea]. 2016 [citado 2 Mayo 2020]; 124: 589-595. doi:10.1002/cncy.21724.
44. Merlos-Gutiérrez A , Vargas-Espinoza JM , González-González G , Martínez-García M , Sereno-Coló JA. Recidiva de lesión intraepitelial cervical en pacientes postresección de cono con asa diatérmica. Ginecol Obstet Mex [en línea]. 2016 [citado 18 Mayo 2020]; 84(2):95-104. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64906>.
 45. Barrios L , Lecompte P , Leones R , López F. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): Estudio descriptivo. Archivos de Medicina (Col) [en línea]. 2016 [citado 18 Mayo 2020]; 16(1):109-117. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=2738/273846452011>.
 46. Papalia N , Rohla A , Tang S , Nation J , Nelson G. Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). BMC Women's Health [en línea]. 2020 [citado 2 Mar 2020]; 20:34. Disponible en: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-020-00901-1>
 47. Gottschlich A, Ochoa P, Rivera-Andrade A, Alvarez C, Mendoza C, Camel C, et al. Barriers to cervical cancer screening in Guatemala: a quantitative analysis using data from the Guatemala demographic and health surveys. Int J Public Health [en línea]. 2019 [citado 26 Feb 2020]; 65:217–226. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00038-019-01319-9>.
 48. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [en línea]. 2018 [citado 27 Feb 2020]; 68:394–424. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.
 49. Bychkovsky B , Ferreyra M , Strasser-Weippl K , Herold C , De Lima G , Dizon D , et al. Cervical cancer control in Latin America: A call to action. Cancer [en línea]. 2016 [citado 19 Jul 2020]; 122: 502-514. doi:10.1002/cncr.29813.
 50. González M. Opinión de los expertos: Relación del papiloma virus humano, VPH, con lesiones genitales femeninas y masculinas. Rev. centroam. obstet. ginecol. [en línea]. 2015 [citado 20 Jul 2020]; 20(4):87-94. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/revistas/revcog/2015/20/4/03.pdf>.
 51. Zamorano A , Barnoya J , Gharzouzi E , Chrisman C , Orozco E , Polo S , et al. Treatment compliance as a major barrier to optimal cervical cancer treatment in Guatemala; JCO Global Oncology [en línea]. 2019 [citado 19 Jul 2020]; 5, 1-5. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.18.00243>.
 52. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. XII censo nacional de población y VII de vivienda. [en línea]. Guatemala:Instituto Nacional de Estadística; 2018 [citado 18 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.censopoblacion.gt/>

53. Estrada E. Improving the quality of care in a public hospital in Guatemala. *Int J Gynecol Cancer* [en línea]; 2019 [citado 20 Jul 2020]; 29:439-440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2018-000183>.
54. Kihn-Alarcón A , Alvarado-Muñoz J , Orozco-Fuentes L , Calgua-Guerra E , Fuentes-de Falla V , Velarde A. Years of potential life lost because of breast and cervical cancers in Guatemala. *JCO Glob Oncol* [en línea]. 2020 [citado 19 Jul 2020]; (6) 761-765. DOI: 10.1200/JGO.19.00398.
55. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Plan nacional de prevención, control y manejo de cáncer cervicouterino 2014-2024 [en línea]. Guatemala: OPS/OMS; 2014 [citado 25 Feb 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download%7C%20&alias=640-plan-nacional-de-precencion-control-y-manejo-de-cancer-cervicouterino-2014-2024&category_slug=sfc-salud-reproductiva-materna-y-neo.
56. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomedica* [en línea]. 2017 [citado 27 Feb 2020]; 4(12):1795-1811. Disponible en: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/386>.
57. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch X, Pawlita M, et al. Influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One* [en línea]. 2016 [citado 19 Jul 2020];11(3):1-17. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147029>.
58. Hong L, Villagran G, Boland J, Im K, Polo S, Zhou W, et al. Genome analysis of Latin America cervical cancer: frequent activation of the PIK3CA pathway. *Clin Cancer Res* [en línea]. 2015 [citado 20 Jul 2020]; 21(23). Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/21/23/5360.full.pdf>.
59. Clement P, Young R. Atlas of gynecologic surgical pathology. 4 ed. Filadelfia: Elsevier; 2019.
60. Nyamewaa M, Simhal A, Mueller J, Lam C, Schmitt J, Venegas G, et al. Development of algorithms for automated detection of cervical pre-cancer with a low-cost, point-of-care, pocket colposcope. *IEEE* [en línea]. 2019 [citado 2 Mar 2020]; 66 (8): 2306-2318. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8580569>.
61. Leniz J, Barriga M, Lagos M, Mol B, Ibañez C, Puschel K, et al. HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to papanicolau screening in Chile. *Salud pública de México* [en línea]. 2014 [citado 2 Mar 2020]; 55 (2): 162-169. Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7198/9365>.
62. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030 [en línea]. Washington DC: OPS; 2018 [citado 1 Mar 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/38574>.
63. Grubman J , Meinhardt S , Nambiar A , Jayanthi L. Specimen fragmentation and loop electrosurgical excision procedure and cold knife cone biopsy outcomes. *J Low Genit Tract Dis* [en línea]. 2020 [citado 3 Mar 2020]; 24:1. Disponible en:

https://journals.lww.com/jlgttd/Abstract/2020/01000/Specimen_Fragmentation_and_Loop_Electrosurgical.4.aspx.

64. Bhatla N , Berek J , Cuello M , Denny L , Seija G , Karunaratne K. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *J Gynaecol Obstet* [en línea]. 2019 [citado 3 Mar 2020]; 147(2):279-280. doi: 10.1002/ijgo.12749.
65. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* [en línea]. 2018 [citado 3 Jun 2020]; 391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
66. Marchetti C , De Felice F , Di Pinto A , Romito A , Musella A , Palaia I , et al. Survival nomograms after curative neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for stage IB2-IIIb cervical cancer. *Cancer Res Treat* [en línea]. 2018 [citado 3 Jun 2020]; 50(3):768-776. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2017.141> .
67. Silveira JM , Sarria M , Parellada JO , Gurdíán C , Esperón NR , Bosque DO. Manejo terapéutico y supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (2004-2010). *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea]. 2017 [citado 3 Jun 2020]; 43(2): 1-18. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/200> .
68. Pardo C, de Vries E.. Breast and cervical cancer survival at Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Colomb Med* [en línea]. 2018 [citado 3 Jun 2020]; 49(1):102-108. DOI:10.25100/cm.v49i1.2840 .
69. Wassie M, Argaw Z, Tsige Y, Abebe M, Kisa S. Survival status and associated factors of death among cervical cancer patients attending at Tikur Anbesa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* [en línea]. 2019 [citado 3 Jun 2020]; 19, 1221. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6447-x>.
70. Campos N, Mvundura M, Jeronimo J, Holme F, Vodicka E, Kim J. Cost-effectiveness of HPV-based cervical cancer screening in the public health system in Nicaragua. *BJM Open* [en línea]. 2016 [citado 2 Mar 2020]. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/6/e015048.long>.
71. Granados V, Flores Y, Perez R, Rudolph S, Lazcano E, Salmeron J. Cost of the cervical cancer screening program at the Mexican Social Security Institute. *Salud pública Mex* [en línea]. 2014 [citado 2 Mar 2020]. 56 (5): 502-510. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500017.
72. Instituto Nacional del Cáncer. Prevención del cáncer cervicouterino : recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH : actualización 2015 [en línea]. Buenos Aires: INC; 2015 [citado 1 Mar 2020]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000017cnt-manual_recomendaciones_tamizaje_2015_baja.pdf.

73. Jeronimo J, Holme F, Slavkosky R, Camel C. Implementation of HPV testing in Latin America. *J Clin Virol* [en línea]. 2015 [citado 25 Feb 2020]; 76(1): S69-S73. Disponible en: <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/04/Jeronimo-2015.pdf>.
74. Arrossi S. El impacto de la prueba de VPH en los programas de tamizaje en América Latina: el caso de Argentina. *Salud pública de México* [en línea]. 2018 [citado 6 Jun 2020]; 61(1): 86-94. Dponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/9257>.
75. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Lecciones aprendidas fase piloto del proyecto de tamizaje con prueba de ADN para detección temprana de cáncer cervicouterino. Instancia por la salud y desarrollo de las mujeres [en línea]; Guatemala: MSPAS; 2015 [citado 12 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/07/Lecciones-aprendidas-fase-piloto.pdf>.
76. Holme F , Jerónimo J , Maldonado F , Camel C , Sandoval M , Martinez-Granera B , et al. Introduction of HPV testing for cervical cancer screening in Central America: The Scale-Up project. *Prev Med* [en línea]. 2020 [citado 19 Jul 2020]; 135. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106076..>
77. Instancia para la Salud y Desarrollo de las Mujeres. Informe final: Proyecto Scale-Up de PATH [en línea]. Guatemala: ISDM; 2020 [citado 6 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2020/05/Informe-Final-a-PATH-2020.pdf>.
78. Buenos Aires. Ministerio de Salud de la Nación. Lo que piensan las mujeres: conocimientos y percepciones sobre cáncer de cuello de útero y relación del Pap. [en línea]. 2a ed. Buenos Aires. MSAL; 2013 [citado 4 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000286cnt-32->.
79. Austad K, Chary A, Mux S, Messmer S, King N , Carlson L, et al. Barriers to cervical cancer screening and the cervical cancer care continuum in rural Guatemala: a mixed-method-analysis. *J Glob Oncol*. [en línea]. 2018 Jul [citado 4 Mar 2020]; 4:1-10 Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JGO.17.00228>.
80. Piñeros M , Frech S , Frazier L , Laversanne M , Barnoya J , Garrido C , et al. Advancing reliable data for cancer control in the central america four region. *J Glob Oncol* [en línea]; 2018 [citado 20 Jul 2020]; 4: 1-11. DOI: 10.1200/JGO.2016.008227.

ANEXOS

Anexos 1: Matriz del tipo de artículos utilizados según el nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de fuente	Término utilizado [DeCS]	Base de datos utilizada	Número de artículos totales disponibles	Número de artículos totales utilizados
--	Todos los artículos	No filtrados		8 477	80
1 ^a	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	"Virus del papiloma humano" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	69	1
			PubMed	--	--
			Google Scholar SciELO	--	--
1 ^b	Ensayos clínicos controlados	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	318	2
			PubMed	12	1
			Google Scholar SciELO	--	--
2 ^a	Revisión sistemática de estudios de cohorte	"Virus del papiloma humano" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	35	1
			PubMed	--	--
			Google Scholar SciELO	--	--
2 ^b	Estudio individual de cohortes	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	25	2
			PubMed	711	1
			Google Scholar SciELO	--	--
2 ^b	Estudio individual de cohortes	"Lesión intraepitelial cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	6	1
			Google Scholar SciELO	--	--

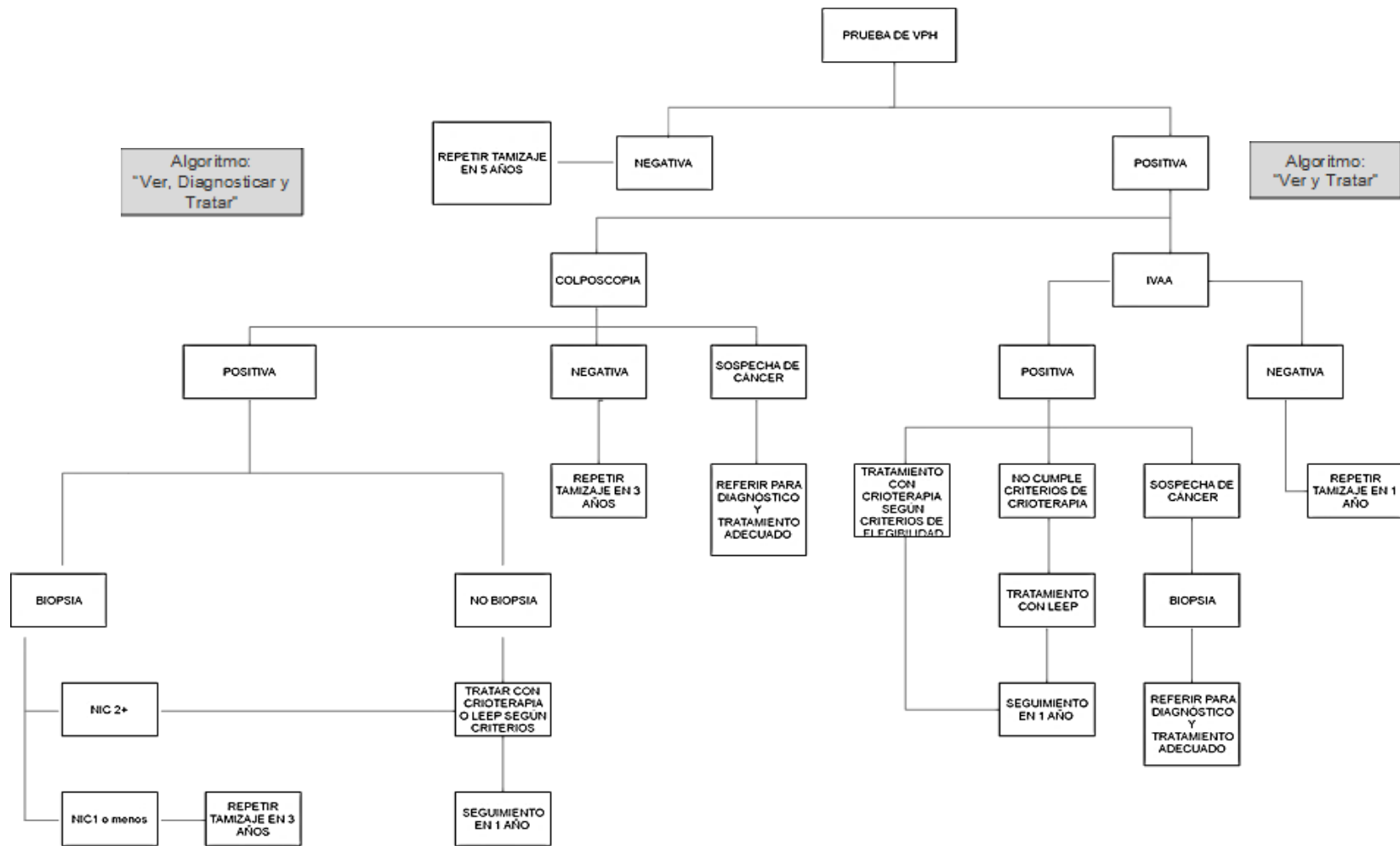
2b	Estudio individual de cohortes	"Pruebas de ADN del papilomavirus humano" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	491	1
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
3^a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles		Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	--	--
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
3b	Estudio individual de casos y controles	"Lesión intraepitelial cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	37	2
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
3b	Estudio individual de casos y controles	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	491	2
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
4	Series de casos, estudios de cohorte y controles de baja calidad.	"Virus del papiloma humano" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	98	1
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
5	Opinión de expertos		Biblioteca Virtual en Salud BVS	20	1
			PubMed	--	--
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--

Otro	Revisión bibliográfica	"Virus del papiloma humano" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	462	2
			Google Scholar	537	3
			SciELO	12	2
Otro	Revisión bibliográfica	"Lesión intraepitelial cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	--	--
			PubMed	--	--
			Google Scholar	--	--
			SciELO	11	1
Otro	Revisión bibliográfica	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	11	2
			PubMed	151	2
			Google Scholar	394	2
			SciELO	--	--
Otro	Estudios descriptivos	"Virus del papiloma humano" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	20	2
			PubMed	72	2
			Google Scholar	148	1
			SciELO	--	--
Otro	Estudios descriptivos	"Lesión intraepitelial cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	555	9
			PubMed	73	2
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
Otro	Estudios descriptivos	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	176	5
			PubMed	711	3
			Google Scholar	--	--
			SciELO	--	--
Otro	Informe breve	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	30	1
Otro	Artículo de revisión	"Cancer cervical" [DeCS]	Biblioteca Virtual en Salud BVS	30	3

Otro	Literatura gris	Embriología	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	28	2
Otro	Literatura gris	Anatomía	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	64	1
Otro	Literatura gris	Ginecología	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	65	3
Otro	Literatura gris	Histología	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	46	1
Otro	Literatura gris	Patología	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	109	1
Otro	Literatura gris	Microbiología	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	58	1
Otro	Literatura gris	"Lesión intraepitelial cervical" [DeCS]	Google Scholar	10	1
			PubMed	14	1
Otro	Literatura gris	"Cancer cervical" [DeCS]	Google Scholar	290	2
			Biblioteca Virtual en Salud BVS	62	1
Otro	Literatura gris	"Cancer cervical" [DeCS]	Publicaciones OPS/OMS	106	3

Otro	Literatura gris	“Cancer cervical” [DeCS]	IARC/WHO publications	19	2
Otro	Literatura gris	“Virus del papiloma humano” [DeCS]	OPS/OMS IRIS (Repositorio institucional para el intercambio de información)	212	1
Otro	Literatura gris	“Guías” AND “español” AND “prueba de VPH” [DeCS]	GFMER (Geneva foundation for medical education and research)	19	1
Otro	Literatura gris	“Sexual and reproductive health” [MeSH]	Human reproduction program/OMS publications	6	1

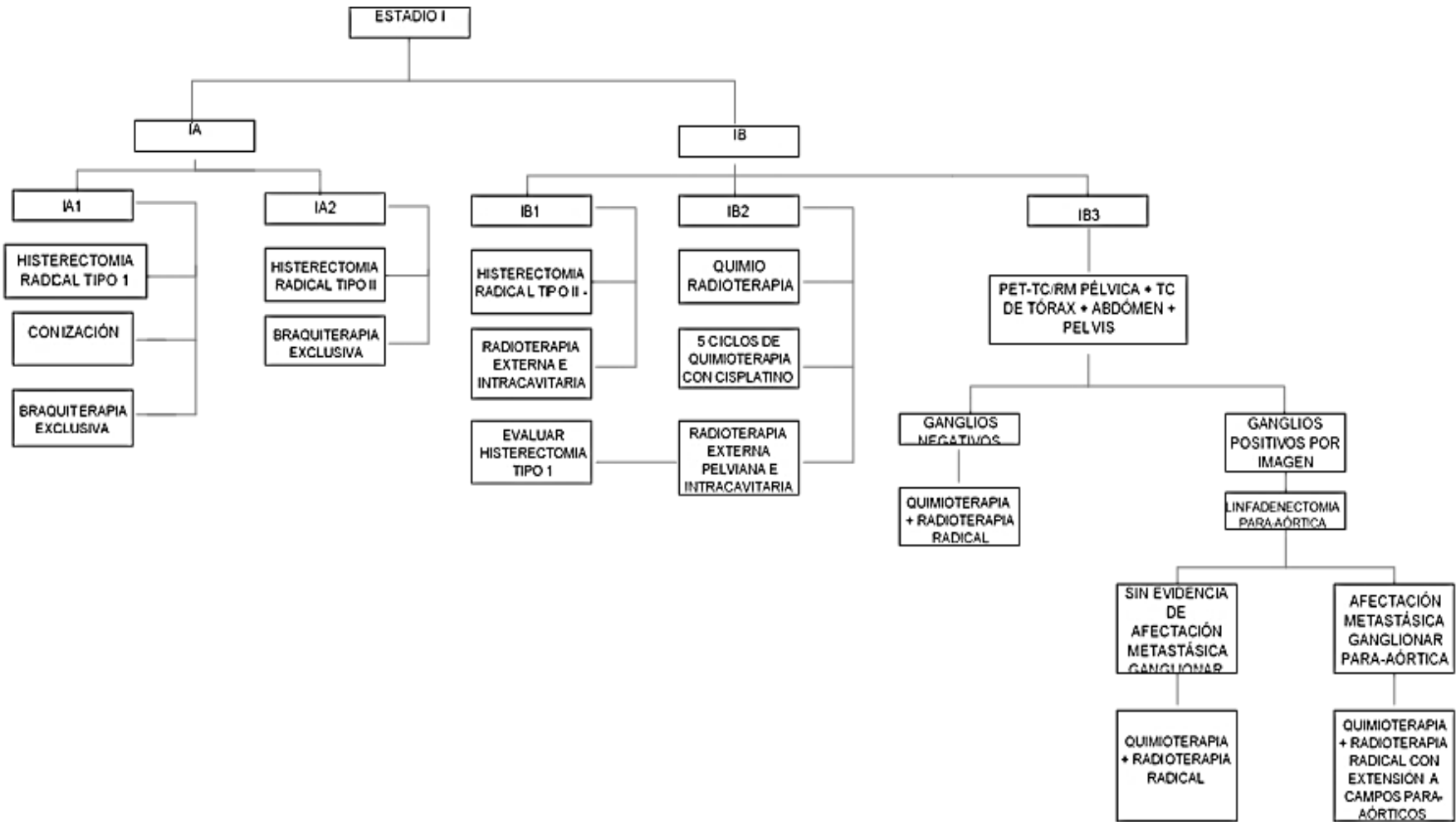
Anexo 2: Algoritmo de estrategia de tamizaje con prueba de VPH
Unificación de esquemas “Ver y Tratar” y “Ver, diagnosticar y tratar”



Fuente: Elaboración propia, Guatemala, 2020. Basado en las Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención de cáncer cervicouterino, MSPAS.

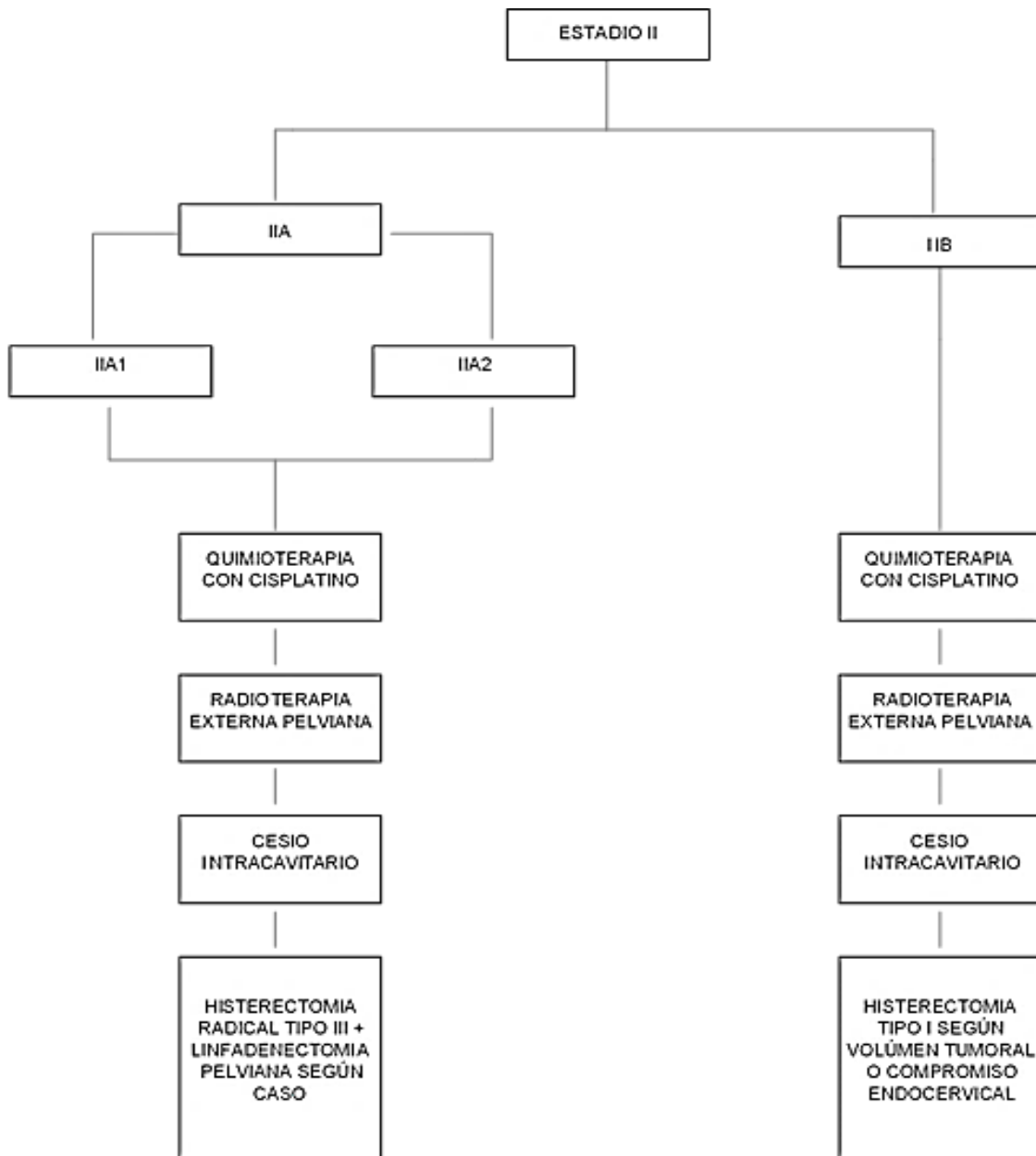
Anexo 3: Esquemas terapéuticos del cáncer cervicouterino invasor: Estadio I

70



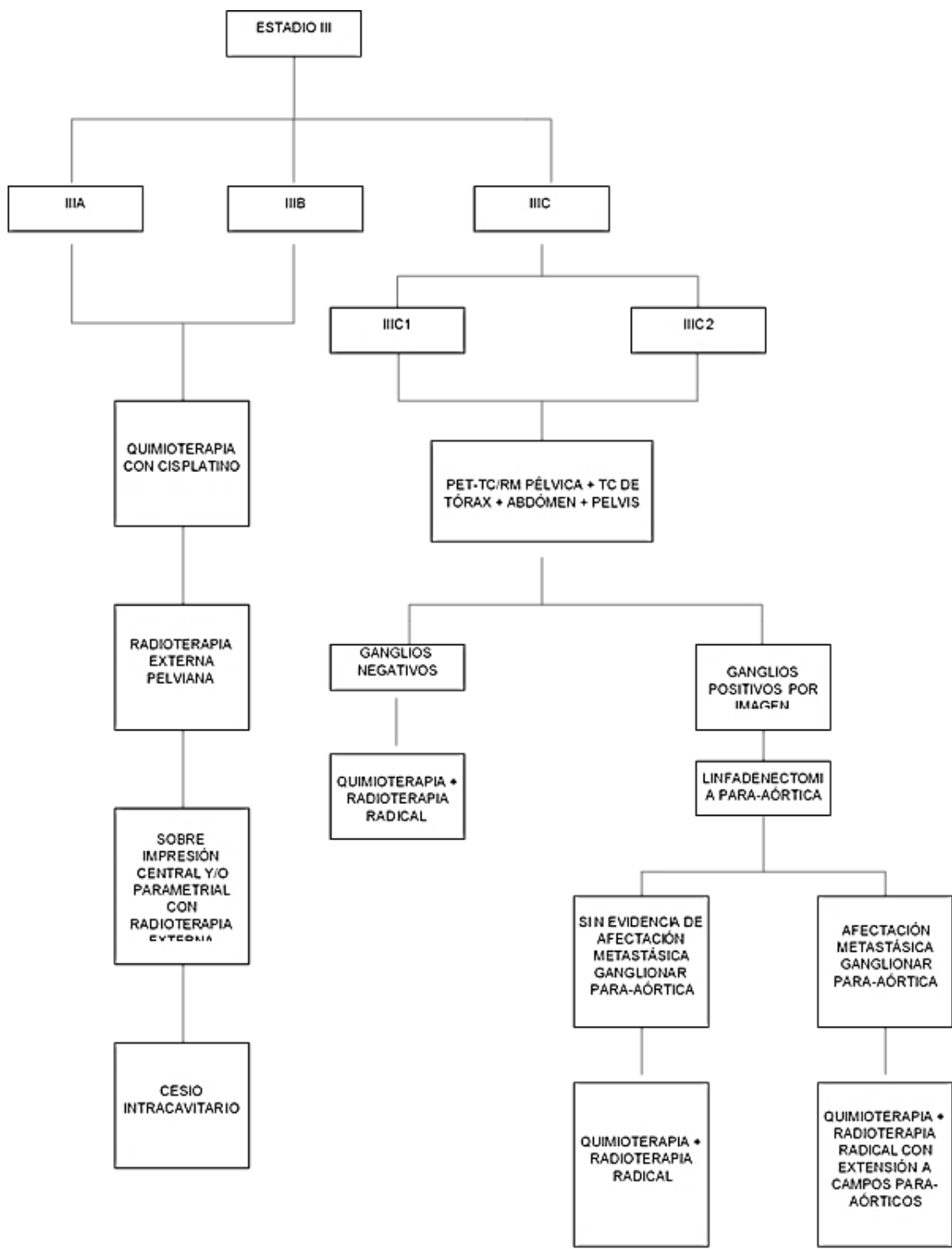
Fuente: Elaboración propia, Guatemala, 2020. Basado en las Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención de cáncer cervicouterino MSPAS y actualizado según la estadificación FIGO 2019.

Anexo 4: Esquemas terapéuticos del cáncer cervicouterino invasor: Estadio II



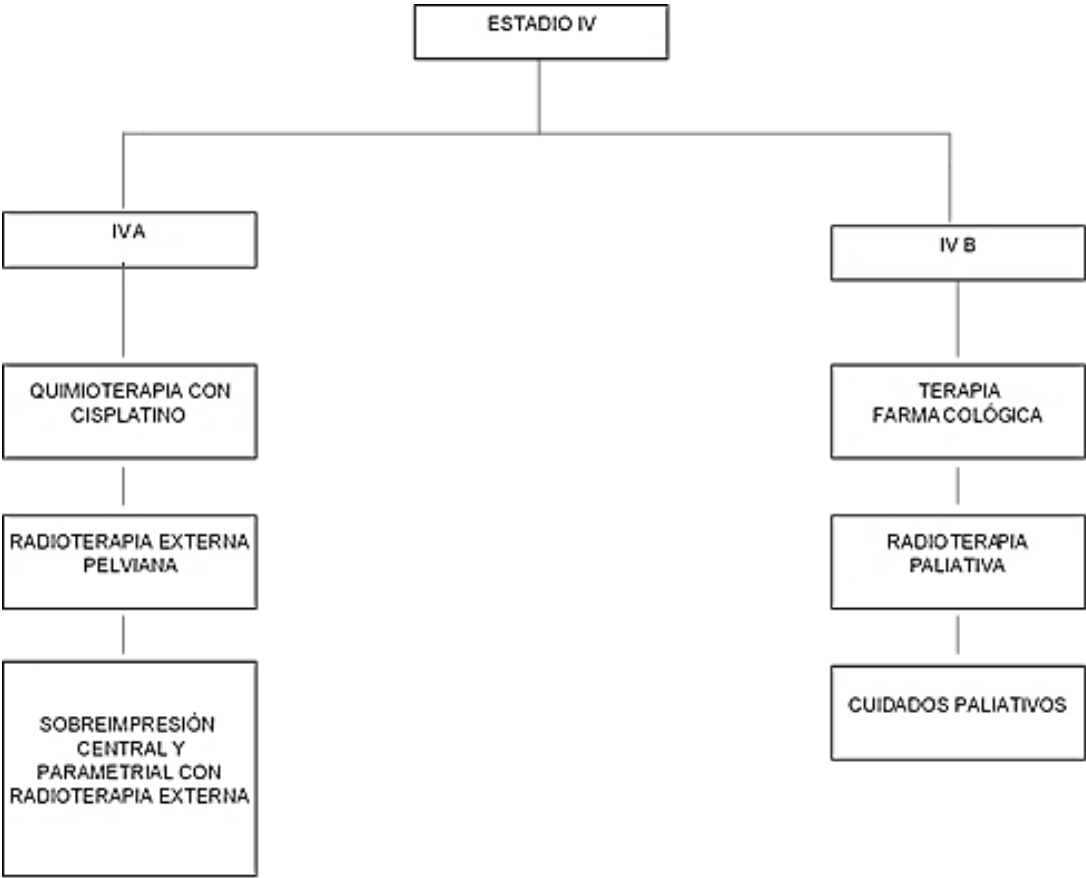
Fuente: Elaboración propia, Guatemala, 2020. Basado en las Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención de cáncer cervicouterino MSPAS y actualizado según la estadificación FIGO 2019.

Anexo 5: Esquemas terapéuticos del cáncer cervicouterino invasor: Estadio III



Fuente: Elaboración propia, Guatemala, 2020. Basado en las Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención de cáncer cervicouterino MSPAS y actualizado según la estadificación FIGO 2019.

Anexo 6: Esquemas terapéuticos del cáncer cervicouterino invasor: Estadio IV



Fuente: Elaboración propia, Guatemala, 2020. Basado en las Guías nacionales para el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para la prevención de cáncer cervicouterino MSPAS y actualizado según la estadificación FIGO 2019.

Anexo. 7: Entrevistas a expertos

Dra. Claudia Nohemí Camel Bámaca

Coordinadora de Instancia para la salud y el desarrollo de las mujeres, ISDM.

¿Cómo surgió la idea de implementar la prueba del ADN del VPH en Guatemala?

R// “El encargado del componente cáncer, el Dr. Erick Álvarez, inició todas las gestiones con PATH, que forma parte de la alianza mundial contra el cáncer, para recibir la donación 110 mil pruebas de ADN del VPH, así como sus sistemas y plataformas de procesamiento. También se tomó en cuenta la capacitación técnica para el personal, fortalecimiento de las competencias de los técnicos de laboratorio, así como capacitación del personal que ofrecería la prueba sobre algoritmos de seguimiento y tratamiento. ISDM fue la contraparte que apoyó al MSPAS en este proyecto.”

El proyecto se inició en ciertos distritos de salud en Guatemala, ¿Por qué se eligieron esos distritos?

R// “Se priorizaron estas áreas tomando en cuenta la logística de almacenamiento de la prueba. Hubo necesidad de contar con cuartos fríos y refrigeradoras de almacenamiento, por lo que se planteó utilizar las bodegas centrales del MSPAS y hacer una distribución de las pruebas a las áreas que estuvieran más cercanas, así como las áreas que tuvieran mayor incidencia de CaCu, incluyendo grupos indígenas, por ello se consideró tomar los distritos de Guatemala central, Sacatepéquez y Chimaltenango, sin embargo con el tiempo y a solicitud de otras áreas en las que la demanda de las usuarias aumentó, se incluyó también a Guatemala Sur y a Escuintla.”

¿Cuáles fueron los aspectos positivos identificados durante la implementación de la prueba en Guatemala?

R// “La prueba de ADN del VPH tiene muchas ventajas, entre ellas que no estamos limitados a un horario, ya que las mujeres pueden hacerse la prueba en cualquier momento, sin la necesidad de tener que exponer sus genitales, no necesitamos instalaciones en salud para realizarla ya que pueden hacerla en su casa, no es necesaria la contratación de médicos o personal de salud para realizar la toma de muestras, lo cual representa un ahorro para el gasto en los programas de tamizaje cervicouterino, y finalmente el hecho de que la prueba tiene un valor predictivo negativo muy alto, nos permite realizarla cada 5 años, lo que también constituye un ahorro. Las mujeres que nunca habían sido tamizadas aceptaron hacerlo por medio de esta prueba, e incluso sus esposos las apoyaron y se mostraron cooperativos ante esta prueba. Por todo esto, es ampliamente aceptada por las mujeres.”

¿Qué barreras y aspectos negativos se detectaron durante la implementación de la prueba en Guatemala?

R// “Se presentaron varias barreras, ya que, al implementar una nueva estrategia, significa que debemos tener nuevas formas de pensar y cambiar la forma en cómo se hacían las cosas anteriormente. Inicialmente, para firmar el convenio se tuvo que ir a todo nivel, iniciando con cumplir con todos los lineamientos establecidos por el MSPAS para aceptar y gestionar un donativo.

Además, al momento de iniciar a hacer las pruebas, la demanda era tanta que el personal de salud debía quedarse haciendo las pruebas aún después de su horario laboral, se tenía que contar con lugares de almacenamiento para las pruebas y se debía capacitar al personal.

Se identificaron barreras a todo nivel, pero superables, sobre todo cuando se empezaron a ver las ventajas reales de implementar la prueba”

¿Cuál ha sido la postura del MSPAS hacia el programa/proyecto?

R// “Hay limitantes en el sistema de salud que manejamos, muchas situaciones que debemos cambiar, pero que el sistema no está preparado para hacerlo. Los programas de prevención deben realizarse en el primer y segundo nivel de atención, sin embargo, no sucede de esa manera. Al identificar a las mujeres con resultado positivo, se pueden empezar a tratar en estos niveles, pero para ello es necesario capacitar al personal y contar con el equipo necesario. Se necesita que las personas que están apoyado el programa, posean el conocimiento en estos temas para poder plantear nuevas alternativas, ya que los algoritmos no siempre se cumplen porque en Guatemala no se tienen los medios y recursos, ahí es donde se encuentra la limitante. La apertura del MSPAS fue la adecuada, sin embargo, el sistema no siempre es competente.”

Dr. Luis Eduardo López
Médico del Instituto Nacional de Cancerología, INCAN.

¿Cuál ha sido su experiencia tratando a las pacientes con CaCu?

R// “El CaCu es la primera causa de morbilidad atendida en el INCAN, representa el 31% de todas las mujeres atendidas por cáncer en este centro, seguida del cáncer de mama que representa el 20 al 25%. El INCAN es el único hospital nacional que atiende a las pacientes brindando un tratamiento de manera integral, ya que cuenta con intervenciones quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia, lo que garantiza el seguimiento de estas pacientes.

Además, el INCAN es el centro de referencia que provee radioterapia a las pacientes del Hospital General San Juan de Dios.”

Ya que el INCAN atiende pacientes con CaCu que provienen de toda la República, ¿de qué departamentos ha notado que se presenta el mayor número de pacientes?

R// “De los departamentos de Guatemala, Quetzaltenango y Escuintla, pero sobre todo de Guatemala.”

¿Las pacientes con CaCu que se atienden en el INCAN han sido detectadas en estadios tempranos o se presentan con estadios avanzados?

R// “La mayoría de los casos se presentan en estadios avanzados, sobre todo en etapa clínica II y III. Esto puede ser por la falta de acceso que tienen las pacientes a los servicios de salud, también por aspectos socioculturales y económicos.”

Según las guías internacionales de tratamiento para CaCu, ¿usted considera que el tratamiento brindado en Guatemala es el adecuado?

R// “El tratamiento es adecuado, el problema es que no es oportuno, ya que el diagnóstico no es temprano. Las pacientes que se diagnostican en estadios avanzados tienen mal pronóstico, sobrevida y supervivencia libre de enfermedad. Del pequeño porcentaje de las pacientes que logran curarse, muchas de ellas recurren en la enfermedad, y al iniciar nuevos ciclos de quimioterapia, aumentan los casos de toxicidad por la misma.

Otros países como los Estados Unidos, hay más cultura de prevención. Las pacientes acuden a sus chequeos médicos de rutina, se vacunan contra el VPH, y hay mayor cobertura en el tamizaje cervicouterino.”

¿Cómo ve el aspecto de apego terapéutico en las pacientes que inician tratamiento por CaCu en el INCAN?

R//“Las pacientes sí tienen apego terapéutico y sí tienen un seguimiento adecuado. Las pacientes que inician con quimioterapia o radioterapia tienen citas de control para evaluación pélvica y cada seis meses se les realizan rayos X y tomografías para la detección de recurrencia, ya que el 90 % de las pacientes con recurrencia presentan la misma en los primeros dos años, por lo que el seguimiento es sumamente importante en este lapso de tiempo. Se le explica a la paciente y se le hace conciencia sobre esto para que acuda a sus citas de control cada 3 meses durante los primeros dos años para evaluación pélvica y realización de citología cervical. Esto con el fin de detectar tempranamente la recurrencia y poder tratarla.

Las pacientes que acuden desde los departamentos se hospedan en un albergue que posee el INCAN. “

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1	6
Figura 1.2	8
Figura 1.3	8
Figura 1.4	9
Figura 2.1	16
Figura 2.2	17
Figura 2.3	20
Figura 2.4	21
Figura 3.1	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1	12
Tabla 2.2	18
Tabla 3.1	33

DEDICATORIAS ESPECIALES

Al Padre, al Hijo y al Espíritu Santo: quien me creó en el vientre de mi madre, quien me dio un propósito aún antes de nacer y aún antes de crear los cielos y la tierra pensó en mí; mi mejor amigo, mi guía y compañía eterna.

A mis padres: Julio César Yanes y Elia de Yanes, jamás podré pagar tanto amor y apoyo hacia mi vida. Son mis pilares; estoy eternamente agradecida con Dios por tener unos padres tan maravillosos. Gracias por su esfuerzo y dedicación, este logro es suyo.

A mi abuelita: Blanca Margarita Godoy, por cubrirme con sus oraciones y amor cada día de mi vida. Por ser una voz de sabiduría que me ha aconsejado en momentos cruciales. La amo inmensamente.

A mis hermanas y cuñados: Eliett Yanes y Pancho Velásquez, Karla Yanes e Isaí Cabrera. Gracias por su apoyo y amor incondicional. Su ejemplo me motiva a seguir adelante. Gracias, por tanto.

Ligia Ivette Yanes García

DEDICATORIAS ESPECIALES

A Dios: por darme la vida, ser mi guía, encontrar en El un amigo, acompañarme en cada paso y permitirme poder alcanzar una meta más.

A mis padres: Marco Tulio Porras y Zucel Rodas, por su amor, entrega, apoyo incondicional, por sus sacrificios y dedicación. Sin ustedes no podría alcanzar esta meta. Estaré siempre agradecida. Este y mis próximos logros están dedicados a ustedes.

A mis abuelitos: quienes en vida me brindaron su cariño y amor, me enseñaron sobre la importancia de la familia. En especial a mi abuelito Luis por ser un ejemplo de amor y ayuda al prójimo.

A mis amigos: con quienes viví tantas experiencias. Ustedes se volvieron una segunda familia e hicieron de esta carrera una experiencia única.

Keren Zucel Porras Rodas