

TEMAS DE ACTUALIDAD

Cáncer de cuello uterino y virus del papiloma humano en Paraguay. Perspectivas para la prevención primaria**Cervical cancer and human papiloma virus in Paraguay Prospects for primary prevention****Kasamatsu E¹, Páez M^{1,II}**¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción^{II}Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Vigilancia de la Salud**INTRODUCCION**

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el segundo cáncer mas frecuente en mujeres en el mundo con 493 000 nuevos casos y 274.000 muertes cada año, de los cuales el 83% ocurre en países en vías de desarrollo¹. Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad en América Latina son de 28,6 y 12,9 x 100.000 mujeres respectivamente en el año 2002, con variaciones geográficas; así Paraguay ocupa el 3er lugar en la incidencia del CCU con 53.2 x 100.000 mujeres entre los países latinoamericanos, superados por Haití y Bolivia y seguido por Perú. Esta tasa es muy superior a las registradas en los otros países vecinos como Argentina, Brasil, Uruguay y Chile².

Datos mundiales han demostrado que el virus del papiloma humano (VPH) está asociado al CCU en 99% de los casos y de los 40 genotipos que infectan el tracto genital femenino y masculino, los dos genotipos de alto riesgo (VPH 16 y 18) son causantes del 70% de CCU y los dos genotipos de bajo riesgo (VPH 6 y 11) del 90% de lesiones benignas (verrugas). El periodo entre la infección por VPH, la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo y alto grado y el CCU infiltrante es de 20 a 30 años, lo que facilita el desarrollo de programas de prevención y control del CCU³.

Los Programas de prevención del CCU aplicados mundialmente hasta ahora son los programas de prevención secundaria, que consisten en controlar la evolución del CCU hacia estadios avanzados, mediante la detección, tratamiento y control de las lesiones precancerosas o precursoras del CCU (LEI de bajo y alto grado). En la prevención secundaria el método de tamizaje utilizado en forma generalizada es el estudio citológico cervicovaginal (PAP) sumado o no al test de VPH. En muchos países, sobre todo en los desarrollados con amplia cobertura de PAP de la población, se ha logrado una disminución significativa de la tasa de incidencia del CCU, mediante el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de sus lesiones precursoras. Sin embargo dicha cobertura es aún insuficiente en varios países en vías de desarrollo, así en Paraguay esta cobertura es apenas de 9,9% y la incidencia del CCU sigue en aumento⁴.

Por otro lado, es importante mencionar que la prevención primaria del CCU evitando la infección por VPH, mediante la aplicación de vacunas contra VPH, es una realidad. Actualmente se cuenta con dos vacunas profilácticas contra VPH, uno bivalente (VPH 16 y 18) y otra tetravalente (VPH 16, 18, 6 y 11), ésta con aprobación por la FDA, que han superado las pruebas clínicas internacionales de fase II y III y han demostrado excelentes resultados con respecto a su inmunogenicidad, seguridad y eficacia en prevenir infecciones de VPH, así como la neoplasia intraepitelial cervical y la tetravalente también contra las verrugas genitales^{5,6}.

Varios países latinoamericanos ya han aprobado el uso de estas vacunas y se están analizando las políticas para su aplicación como Programas nacionales de prevención primaria del CCU, siendo uno de los obstáculos principales el alto costo de las mismas.

Para la introducción de la vacuna VPH se deben tener en cuenta varios aspectos como la prioridad política y de salud pública, la carga de la enfermedad, la situación de los programas de prevención secundaria y los criterios económicos y financieros del país. En nuestro país en donde aproximadamente el 50% de las mujeres con CCU son diagnosticadas en etapa avanzada y se mueren mas de 150 mujeres por año⁷, hay mucho por hacer para que esta enfermedad prevenible y curable disminuya mediante el fortalecimiento de los programas de prevención secundaria y pueda llegar a aplicarse la vacuna como prevención primaria.

* Autor correspondiente: Prof. **Dra. Elena Kasamatsu**

Coordinación de Investigación Científica, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, UNA
Asunción_ Paraguay

Email: coord_investigacion@iics.una.py

SITUACION DEL CANCER DE CUELLO UTERINO EN EL PARAGUAY

Los datos que se presentan a continuación fueron obtenidos del Departamento de Bioestadística del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP y BS), de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), de las publicaciones de autores nacionales pertenecientes a la Universidad Nacional de Asunción (UNA) y otras fuentes existentes en relación a la situación epidemiológica, la disponibilidad de los medios de diagnóstico, la política del MSP y BS, y los proyectos relacionados con la prevención.

Aspectos epidemiológicos

El CCU en Paraguay puede considerarse como una prioridad de salud pública por la magnitud de la carga de la enfermedad, con una tasa de incidencia y mortalidad que va incrementando año tras año, siendo la tasa estimada de 53,2 y 26,1 x 100.000 mujeres respectivamente en el año 2002, con 1131 casos nuevos y una mortalidad anual de 513 mujeres². Las cifras obtenidas del Departamento de Bioestadística del MSP y BS de los casos denunciados son menores a las citadas, indicando que existe un sub-registro sobre todo en la mortalidad (tasa de mortalidad 9,7 x 100 000 mujeres y de incidencia de 52,6 x 100.000 mujeres). El 70% de los casos se registran en los grandes hospitales de concentración del país. En cuanto a la edad el 40% se detecta en mujeres de 40 a 49 años. Es importante destacar que la primera causa de mortalidad general en el país a partir del año 2002 constituyen los tumores, superando a la enfermedad del sistema circulatorio que ocupó hasta entonces el primer lugar de mortalidad⁷.

Los factores de riesgos que afectan al CCU están relacionados principalmente con el nivel cultural y socio económico de la población, los cuales deben ser considerados en los programas de prevención y control del CCU. Los principales factores de riesgo asociados al CCU siguen siendo los mismos, como se observa en la tabla 1, en la que se comparan estudios realizados en dos periodos con una diferencia de 10 años. La probabilidad de padecer un CCU es muy elevada en mujeres analfabetas en ambos estudios, seguida por el número de parejas sexuales, la edad de inicio de relaciones sexuales y la multiparidad. Aparentemente el riesgo de las mujeres sin antecedentes de PAP ha disminuido en el segundo periodo, aunque la cobertura de PAP hasta ahora no alcanza al 10%. El uso de anticonceptivos orales, considerado como factor de riesgo importante en estudios multicéntricos internacionales, no tiene significancia en estos estudios^{8,9}.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados al CCU en Paraguay en dos periodos.

Variables	1988-1990 (113)*		1999-2000 (104)**	
	OR	IC	OR	IC
Analfabetismo	27,7	9,6-79,9	11,10	4,63-26,60
Sin antecedentes de estudio de PAP	23,9	10,4-54,9	3,53	2,53-4,93
Multiparidad = o >6	9,3	3,6-23,9	6,38	3,14-11,97
Edad inicio Rel.sexuales: = o <15 años	7,8	3,4-17,7	6,57	3,44-12,56
Cuatro o mas parejas sexuales	7,4	3,8-14,5	7,54	5,16-11,03
Uso anticonceptivo oral	0,3	0,1-0,6	1,33	0,93-1,85

* Rolon PA et al. Int J Cancer 2000; 85: 486-91

** Ruoti MA. Anales FCM, 2002.

A estos factores se suman otros indicadores básicos de salud del país que coadyuvan al desarrollo de la enfermedad, sobre todo en las áreas rurales, como son la gran cantidad de la población en situación de pobreza (41,2%), el escaso presupuesto destinado a la salud (2,9% del gasto público), la cobertura de salud insuficiente y el acceso limitado a los servicios de salud y educación en áreas rurales¹⁰.

¿Qué se conoce sobre el Virus del Papiloma Humano en Paraguay?

Los dos primeros estudios sobre detección y tipificación de VPH en Paraguay publicados por Kasamatsu y col (1996) en 112 casos y Rolón y col (2000) en 117 casos de CCU infiltrante, por el método de PCR con RFLP, muestran resultados similares en cuanto a la frecuencia de los tipos de VPH, siendo el tipo predominante el VPH16, seguido en menor proporción por VPH18,33,31,45,58. Los estudios realizados por Rolón forman parte de un estudio multicéntrico a nivel mundial de la IARC⁷ con participación de 22 países, demostrando una prevalencia de 97% de infección por VPH en los casos de CCU infiltrante de Paraguay^{8,11}.

La detección de los tipos de VPH de alto riesgo como método de diagnóstico en lesiones precursoras (LEI de bajo y alto riesgo) así como en PAP normales e inflamatorios en el país fue posible a partir de mayo de 2006 en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) de la UNA, mediante la introducción del método de captura híbrida II, aprobado por la Food and

Drug Administration (FDA). Entre mayo y agosto de 2006 fueron referidas al Laboratorio de VPH del IICS, 111 pacientes para el test de VPH de alto riesgo, observándose 21% en pacientes con citología normal o inflamatoria, 75% en Ascus y 56% en LEI de bajo grado. La creación del Laboratorio de VPH en el IICS es la primera en el país y permite realizar la tipificación viral localmente, mediante el método de la captura híbrida II, así como del PCR que está en etapa de estandarización técnica. Estos métodos serán utilizados por el Grupo de HPV del IICS para el proyecto de investigación sobre prevalencia y tipos de VPH en la población de mujeres con PAP normal y anormal.

La participación del IICS (Kasamatsu y col) como colaborador del proyecto de investigación internacional sobre estudio epidemiológico de la distribución mundial de los tipos específicos de VPH en cáncer infiltrante de cuello uterino y otros cánceres del área genital y orofaringe, actualmente en desarrollo, permitirá un mejor conocimiento sobre la frecuencia y tipos de HPV en los cánceres asociados a este virus, incluyendo a la casuística paraguaya.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER CERVICO UTERINO

Políticas para la prevención secundaria del CCU

En el país existen bases legales que hacen referencia al derecho a la salud en general y a la salud sexual y reproductiva en particular, tal como en la Constitución Nacional de 1992, en la Ley 1032/96 del Sistema Nacional de Salud, en los Compromisos internacionales asumidos, etc. En los últimos años se han aprobado varios planes nacionales como Plan Nacional de igualdad de oportunidades para las mujeres 1997-2001 (Secretaría de la mujer); Política Nacional de Salud Integral de la Mujer enmarcada en el Plan Nacional de Salud 1999-2003; Plan Nacional de Salud reproductiva 1997; Plan Nacional de salud sexual y reproductiva 2003-2008; Política Nacional de atención integral de la salud de la mujer. Dentro de estas políticas y planes está contenido el programa de prevención del cáncer de cuello uterino, sin embargo su ejecución aún no es efectiva, la cobertura de PAP no superó el 10% de la población y la incidencia del cáncer de cuello uterino fue incrementando a través de los años¹².

En el año 2003, por Resolución S.G.No. 246/2003 del MSP y BS, se conformó la Comisión Nacional de Reestructuración del Programa Nacional de Prevención y Control de Cáncer Cervicouterino de la Dirección de Programas de la Salud del MSP y BS, integrada por representantes del MSP y BS, la Universidad Nacional de Asunción (UNA), la Cruz Roja Paraguaya (CRP), Instituto de Previsión Social (IPS) y la OPS/OMS. Dicha Comisión elaboró un Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la prevención y el control de CCU, que fue actualizado en el año 2006. El Programa Nacional de Prevención y Control de CCU tiene la aprobación de una financiación estatal para el año 2007, por la cual los estudios citológicos, colposcópicos, biopsia y tratamiento serían gratuitos^{13,14}.

Métodos de detección y tratamiento del CCU y lesiones precursoras en el país.

El examen citológico cervicovaginal (PAP) es el método de tamizaje utilizado de rutina en el país, aunque su cobertura a nivel nacional no supera el 10%. Los materiales de PAP procedentes de los hospitales regionales del MSP y BS se concentran en el Laboratorio Central de Citodiagnóstico (LCCD) del MSP y BS. Según datos proporcionados por el Director del LCCD (no publicados), comparando los resultados del PAP de 2001 vs. 2006, en éste último año se observó una disminución considerable en el tiempo del proceso intralaboratorial del PAP (>30 días vs. <5 días) y aumento del diagnóstico de PAP anormal (0.5% vs. 1,1%). Los hospitales públicos de 4to nivel como el Hospital del Cáncer, el Hospital de Clínicas, el Centro Materno-Infantil, el IPS, tienen su propio laboratorio de citopatología. El examen por Inspección Visual secundaria a la aplicación de ácido acético al 5% (IVAA), no es de uso generalizado en nuestro país como método de tamizaje.

En los casos de citología anormal con LEI en las que están indicados estudios de colposcopia, biopsia y tratamiento, los centros hospitalarios públicos de referencia disponen de profesionales y equipos para realizarlos. A partir del año 2001 por Resolución ministerial estos estudios fueron exentos de pago de aranceles en las dependencias del MSP y BS, aunque con muchos problemas presupuestarios para su aplicación¹³.

Programa de prevención secundaria del CCU del MSP y BS

Los programas de prevención secundaria para CCU en América Latina y el Caribe no han tenido resultados esperados con una reducción importante en la morbilidad y mortalidad por CCU, como se ha observado en países industrializados de Europa y Norteamérica. Las razones se relacionan en parte al poco conocimiento del cáncer cervical como una enfermedad prevenible, un manejo y coordinación sub-óptima de los programas de prevención y control del cáncer cervical, calidad de servicios inadecuados y el aspecto socio-cultural de las mujeres⁴.

En Paraguay, la cobertura del PAP sigue siendo baja (<10%) a pesar de las políticas y programas existentes y el registro de CCU sigue en aumento. Con el objetivo de mejorar esta situación, el MSP y BS a través del Programa Nacional de Prevención y Control del CCU ha formulado un nuevo programa piloto para la búsqueda, detección, tratamiento y seguimiento de lesiones precursoras del CCU, a ser implementado en el año 2007. El programa será aplicado como una prueba de logística del MSP y BS, con estricto control del cumplimiento del Manual de normas y procedimientos para la prevención del CCU. De la población urbana y rural del Departamento de la Cordillera, cercana a la capital del país, donde la mortalidad por CCU es bastante elevada y la cobertura del PAP es baja, serán seleccionadas 7500 mujeres de 25 a 49 años, que se considera como el grupo etéreo de riesgo para LEI de alto grado según estudio citológico previo, a quienes se les realizará el examen citológico cervicovaginal y en aquellas con citología anormal se practicará la colposcopia, biopsia y el tratamiento correspondiente. El grupo de trabajo estará integrado por médicos ginecólogos, oncólogos y patólogos, obstetras y enfermeras, promotores de salud, personal de laboratorio, informáticos y de monitoreo¹³.

Proyecto de investigación para la detección de VPH en la población general

El IICS de la UNA, consciente del problema de CCU en el país, llevará a cabo un proyecto de investigación que tiene componente de extensión universitaria para determinar la prevalencia de VPH en la población de mujeres en riesgo, con PAP normal o con lesiones precursoras del cáncer cervical, que no se conoce en Paraguay. Es un proyecto piloto para determinar la prevalencia y los tipos de VPH en la población general, utilizando para el tamizaje el método de PAP + Test de VPH por método de captura híbrida II y PCR. El estudio se realizará en la zona de mayor registro de incidencia del CCU del país (IV Región Sanitaria de Guairá) según datos del Dpto. de Bioestadística del MSP y BS. La investigación se realizará en una población de 800 mujeres de 15 años y más, con citología normal y anormal; al mismo tiempo se determinarán los factores de riesgo. Los pacientes con PAP anormal serán sometidas a colposcopia y biopsia, y el tratamiento correspondiente en lesiones precursoras.

PREVENCIÓN PRIMARIA. VACUNA CONTRA VPH

En base a resultados internacionales de que el 70% de CCU está asociado con VPH tipos 16 y 18 y el 90% de las verrugas genitales a VPH 6 y 11³, se han desarrollado hasta ahora dos vacunas recombinantes contra VPH que han sobrellevado pruebas clínicas internacionales extensivas de fase 2 y 3; la primera que es tetravalente contra VPH 16, 18, 6 y 11, ya está aceptada por la FDA¹⁵ y la segunda contra VPH 16 y 18. La vacuna recombinante contra VPH es una mezcla de partículas parecidas a virus (PPV) derivadas de las proteínas de la capsida L1 de VPH 16, 18, 6 y 11. Estas partículas no contienen el material genético viral y por lo tanto no es infeccioso. Ambas vacunas han demostrado excelentes resultados con respecto a su inmunogenicidad, seguridad y eficacia en prevenir infecciones de VPH, así como la neoplasia intraepitelial cervical y la tetravalente también contra las verrugas genitales^{15,16}.

La población blanco para la inmunización son mujeres de 9 a 26 años, resaltando que se obtiene mayor beneficio si la vacuna se aplica antes del inicio de relaciones sexuales. Es importante tener en cuenta que estas vacunas son profilácticas y no curativas de lesiones causadas por VPH ni ofrece protección contra otros tipos de VPH oncogénicos que no están incluidos en la vacuna. Además de la vacuna, la prevención secundaria, la información y educación para la reducción de factores de riesgos siguen siendo necesarias para la prevención y control del cáncer cervical.

La introducción de la vacuna contra VPH en Paraguay es importante por la gran carga de la enfermedad pero es bastante compleja porque se deben tener en cuenta los aspectos políticos, económicos-financieros y técnicos del país, así como los aspectos programáticos y de factibilidad para la introducción de la vacuna, como lo recomienda la OPS/OMS.

En los aspectos políticos y técnicos, la prevención y control del CCU en Paraguay es una prioridad de salud pública, por la gran carga de la enfermedad traducida por su alta incidencia y mortalidad (53,2 y 26,1 x 100.000 mujeres respectivamente). Sin embargo, la información actual es

incompleta por la baja cobertura del PAP, el desconocimiento del tipo viral circulante en la población en riesgo, el sub-registro de la mortalidad, así como los datos insuficientes de letalidad, hospitalizaciones y discapacidad por este cáncer. Como un paso previo a la incorporación de la vacuna, sería necesario tener datos más completos sobre la realidad nacional del CCU. El IICS de la UNA contribuirá con el aporte de conocimientos y datos sobre tipos de VPH en la población general.

Por otro lado, en Paraguay se aprobó la Ley No. 2310 de Vacunación en el año 2003, que tiene como objetivo la protección adecuada de la población infantil contra las enfermedades inmuno prevenibles. De acuerdo con esta Ley en su artículo 1º "el MSP y BS dispondrá en el Presupuesto General de la Nación de los recursos necesarios para la adquisición y provisión gratuita y efectiva de las vacunas incluidas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y aquellas nuevas vacunas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud". En el marco de esta Ley de Vacunas se contempla la introducción de nuevas vacunas, entre las cuales se encuentra la vacuna contra VPH.

La eficacia, calidad y seguridad de la vacuna están comprobadas por pruebas clínicas internacionales en sus tres fases. Uno de los obstáculos principales para la introducción de la vacunación contra VPH como programa nacional es su elevado costo por dosis comparado con el costo de los otros programas de vacunación del PAI. El esquema completo de vacunación contra VPH contempla 3 dosis. Este es un tema de preocupación de las autoridades de MSP y BS para la incorporación de la vacuna contra VPH y si bien existen mecanismos para abaratar costos, a través del Fondo Rotatorio de la OPS, el impacto sobre el presupuesto nacional de salud es grande.

Indudablemente el CCU es una prioridad de salud pública para el país por su impacto sobre la morbimortalidad y sus consecuencias socioeconómicas. Es necesario fortalecer la prevención secundaria a nivel nacional, ampliar la cobertura del PAP y disminuir el sub-registro de los casos de CCU. Por otro lado, para la introducción de la vacuna contra VPH existe el marco legal, sin embargo se deben mejorar y ampliar los datos basales sobre CCU y VPH, buscar estrategias sobre costo-efectividad y costo-beneficio para asegurar una sostenibilidad financiera y por ende, la sostenibilidad de proyecto de vacunación contra VPH a largo plazo. Como política nacional, la introducción de la vacunación contra VPH para la prevención primaria no está definida aún y constituye un verdadero desafío para el país, el gobierno, así como las instituciones de salud y la población.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Lewis, Merle J. Análisis de la Situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington DC : OPS/OMS; 2004.
3. Muñoz N, Bosch X, Castellsagué X, Díaz M, Sanjosé S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen?: the international perspective. *Int J Cancer* 2004;11(2):278-85
4. PAHO. Human Papillomavirus vaccines: a new tool for cervical cancer prevention. [monografía en Internet]. S.I: PAHO; 2005 [acceso 23 de abril 2007]. Disponible en: <http://www.ops-oms.org/English/AD/FCH/IM/HPV-FactSheet1.pdf>
5. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Aulka KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005;6(5):271-8.
6. Linhares AC, Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J Pediatr* 2006; 82(3): S 25-34
7. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Departamento de Bioestadística. MSPBS, Morbilidad del consultorio externo por cáncer de cuello uterino, 2007
8. Rolon PA, Smith JS, Muñoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch X et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer* 2000; 85 (4): 486-91.
9. Ruoti MA. Factores de riesgo asociados al carcinoma de cuello uterino y a lesiones precursoras. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas* 2002; (1-2): 92-120
10. MSPyBS, DGEEC. OPS/OMS. Exclusión sociales salud. Asunción: OPS; 2003.

11. Kasamatsu E, Ascurra M, Hullin CH, Nakajima T, Shozawa T. Detección y tipificación del AND del virus del papiloma humano en carcinoma epidermoide infiltrante de cuello uterino por la reacción en cadena de la polimerasa y su correlación con características histopatológicas. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas* 1996; (1-2): 317-34.
12. MSP y BS. Dirección General de Planificación. Cáncer de cuello uterino. Prevalencia por sexo y año, 2007
13. MSP y BS, OPS/OMS, USAID, UNPFA. Manual nacional de normas y procedimientos para la prevención y control del cáncer de cuello uterino. Asunción: El Ministerio; 2006.
14. FDA Licenses New Vaccine for prevention of cervical cancer and other diseases in females caused by Human Papillomavirus en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html>.
15. Siddiqui MA, Perry C. Vacuna recombinante tetravalente (Tipos 6,11,16,18) contra el virus del papiloma humano (Gasrdasil). *Drugs* 2006; 66 (9):1263-71.
16. OMS-UNSPA. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. 2006. Asuncion. WHO