



Ministerio
**de Salud
Pública**

Dirección General
de la Salud

Programa Nacional
de Control del Cáncer

Guía de Práctica Clínica de Prevención de Cáncer de Cuello de Útero

Diciembre 2023

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
Organización de las Américas

Autoridades
del Ministerio de Salud Pública

Ministra
Karina Rando

Subsecretario
José Luis Satdjian

Directora General de la Salud
Adriana Alfonso

Subdirectora General de Salud
Jacquelin Coronato

Presidente de la Junta Nacional de Salud
Alicia Rossi

Directora General de Coordinación
Mariela Anchen

Directora General de Fiscalización
Carolina Rebagliati

Director General de Secretaría
Gustavo Cardoso Muñoz

Contenido

Autoridades.....	3
Equipo de trabajo.....	6
Siglas y abreviaturas.....	16
Antecedentes.....	19
Metodología.....	20
Resumen de recomendaciones.....	22
Algoritmos.....	30
Recomendaciones para el manejo de los resultados de citología....	38
Justificación de la actualización.....	45
Alcance de la guía.....	46
Objetivo.....	46
Población diana.....	46
Público objetivo.....	47
Epidemiología del cáncer de cuello de útero.....	48
Factores de riesgo.....	56
Prevención del cáncer de cuello de útero.....	64
Vacunas contra VPH.....	65
Test de tamizaje y triage.....	73
Autotoma.....	78
Metodología para la actualización de la guía.....	80
Grupo desarrollador de la guía.....	82
Conflictos de interés.....	82
Preguntas de interés para la guía.....	83
Resultados considerados.....	85
Búsqueda y evaluación de las GPC.....	85
Proceso de definición de las recomendaciones.....	88
Sumario.....	100
Bibliografía.....	104
Anexos.....	120
Anexo I: Listado de medicamentos biológicos e inmunosupresores..	121
Anexo II: Características de los test de VPH.....	122
Anexo III: Conflicto de interés.....	126
Anexo IV Resumen de la búsqueda de guías de práctica clínica.....	129
Anexo V: Evaluación del AGREE II.....	133

Equipo de trabajo

Coordinadores

Dra. Marisa Fazzino - Directora del Programa Nacional de Control del Cáncer

Equipo de trabajo del Programa Nacional de Control de Cáncer:

Dra. Virginia Suaya, Dra. Virginia Rodríguez, Dra. Valentina Baldassari,
Dr. Nicolás Requena y Dr. Matías Villar

Dra. Mónica Castro - OPS Uruguay

Grupo de apoyo metodológico (en orden alfabético)

Nombre	Formación-Especialidad	Institución que representa
Dra. Alemán Alicia	Epidemiología-Salud Pública	Departamento Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, UDELAR
Dra. Castro Mónica	Salud Pública	Organización Panamericana de la Salud Uruguay
Dra. Fazzino Marisa	Oncología médica	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP
Dra. León Ima	Epidemiología-Salud Pública	Dirección General de la Salud, MSP
Dr. Rodríguez Guillermo	Ginecotocología	Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, CHLCC
Dra. Rodríguez María José	Epidemiología-Salud Pública	Programa de Enfermedades no Transmisibles, MSP
Dra. Rodríguez Sande Virginia	Oncología médica	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP
Dra. Suaya Virginia	Medicina	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP

Revisores técnicos de redacción

Nombre	Formación/Especialidad	Institución que representa
Dra. Bertolino Luciana	Ginecotocología	Sociedad de Patología del Tracto Genital Inferior, Colposcopia y Citología del Uruguay
Dra. Moreira Gabriela	Laboratorio clínico	Laboratorio Clínico INCA ASSE

Revisores nacionales

Dr. Pablo Suaya	Ginecotólogo Ginecólogo oncólogo Ex Prof. Adj. de Clínica Ginecotológica Miembro Acreditado Asociación Argentina de Ginecología Oncológica y de la Sociedad de Ginecología Oncológica
Dr. Fernando González	Ginecotólogo Diplomado en Patología tracto genital inferior y Colposcopia Ex profesor adjunto de Ginecotocología Especialista en Colposcopia
Dra. Laura Rubano	Especialista en Tracto Genital Inferior y Anoscopia de Alta Resolución. Maestra Latinoamericana de Colposcopia. Docente colaboradora en Tracto Genital Inferior de las Cátedras de Ginecotocología A y B

Revisores internacionales

Mauricio Maza MD MPH	Asesor Regional en Prevención y Control del Cáncer OPS (Washington D.C.)
André Carvalho MD, PhD, MPH	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC: sigla en inglés de International Agency for Research on Cancer)
Isabel Mosquera PhD	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC: sigla en inglés de International Agency for Research on Cancer)

Instituciones invitadas (en orden alfabético)

Academia Nacional de Medicina
Programa de Enfermedades No Transmisibles - MSP
Área Salud Sexual y Reproductiva - ASSE
Asociación Obstétrica del Uruguay
Cátedra de Anatomía Patológica - Facultad de Medicina UDELAR
Cátedra de Infectología Pediátrica - Facultad de Medicina UDELAR
Clínica Ginecotocológica A - Facultad de Medicina UDELAR
Clínica Ginecotocológica B - Facultad de Medicina UDELAR
Clínica Ginecotocológica C - Facultad de Medicina UDELAR
Clínica Pediátrica A - Facultad de Medicina UDELAR
Clínica Pediátrica B - Facultad de Medicina UDELAR

Clínica Pediátrica C - Facultad de Medicina UDELAR
Departamento de Patología Clínica - Centro Hospitalario Pereira Rossell ASSE
Escuela de Parteras - Facultad de Medicina UDELAR
Laboratorio Clínico – Instituto Nacional del Cáncer (INCA) ASSE
Laboratorio de Citología – Instituto Nacional del Cáncer (INCA) ASSE
Programa Ampliado de inmunizaciones - MSP
Programa de la Niñez - MSP
Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino- CHLCC
Programa de Salud Sexual y Reproductiva - MSP
Registro Nacional de Cáncer – CHLCC
Servicio de Oncología Clínica - Facultad de Medicina UDELAR
Sociedad de Anatomía Patológica del Uruguay
Sociedad Uruguaya de Citología
Sociedad Ginecotológica del Uruguay
Sociedad Uruguaya de Medicina Familiar y Comunitaria
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU)
Sociedad de Patología del Tracto Genital Inferior, Colposcopia y Citología del Uruguay
Sociedad Uruguaya de Pediatría
Sociedad Uruguaya de Ginecología Oncológica
Sociedad Uruguaya de Patología Clínica

Grupo de elaboración de la guía (en orden alfabético)

Nombre	Formación/Especialidad	Institución que representa
Ing. Alonso Rafael	Ingeniería	Registro Nacional de Cáncer - CHLCC
Dra. Álvarez Carmen	Anatomía patológica	Academia Nacional de Medicina
Dra. Amarillo Dahiana	Oncología médica	Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina UDELAR Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay
Dra. Badía Federica	Pediatría	Clínica Pediátrica A, Facultad de Medicina UDELAR
Dra. Baldassari Valentina	Medicina	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP
Dra. Barrios Patricia	Pediatría	Unidad de Inmunizaciones MSP
Dra. Beracochea Andrea	Estudio Multicéntrico de Tamizaje y Triage usando la prueba de Papilomavirus humano (ESTAMPA) Uruguay	Área de Prevención del Cáncer de Cuello de Útero, CHLCC
Dra. Bertolino Luciana	Ginecología	Sociedad de Patología del Tracto Genital Inferior, Colposcopia y Citología del Uruguay
Dra. Camejo Natalia	Oncología médica	Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina UDELAR
Dra. Caserta Benedicta	Anatomía patológica	Cátedra Anatomía Patológica, Facultad de Medicina UDELAR
Dra. Tambasco Clara	Medicina	Programa Nacional de Control del Cáncer - MSP
Dra. Dinardi Marisa	Anatomía Patológica	Sociedad de Citología del Uruguay Laboratorio de citología del INCA ASSE
Dra. Fischer María Gabriela	Ginecología	Área Sexual y Reproductiva ASSE
Dra. García Laura	Biología molecular/ Laboratorio clínico	Laboratorio de Biología Molecular. Departamento de Patología Clínica. Centro Hospitalario Pereira Rossell
Giménez Beatriz	Obstetricia	Asociación Obstétrica del Uruguay
Dr. Laufer Joel	Ginecología	Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina UDELAR

Dra. Moreira Gabriela	Laboratorio Clínico	Laboratorio Clínico INCA ASSE
Dra. Nozar Fernanda	Ginecología	Clínica Ginecológica A, Facultad de Medicina UDELAR
Dra. Parodi Adriana	Medicina interna	Ex profesora agregada de Clínica médica B Facultad de Medicina, UDELAR
Dr. Peluffo Gabriel	Pediatría	Unidad de Inmunizaciones, MSP
Dra. Pérez Graciela	Infectología	Unidad de Inmunizaciones, MSP
Dra. Pérez Natalia	Ginecología	Sociedad de Ginecología del Uruguay
Dra. Pujadas Mónica	Pediatría	Sociedad Uruguaya de Pediatría / Cátedra de Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina UDELAR
Dr. Requena Nicolás	Medicina	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP
Dr. Rivero Sandra	Ginecología	Sociedad de Patología del Tracto Genital Inferior, Colposcopia y Citología del Uruguay
Dr. Rodríguez Guillermo	Ginecología	Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino CHLCC
Dra. Rodríguez Sande Virginia	Oncología médica	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP
Dra. Sarniguet Daniela	Medicina/Citología	Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino CHLCC
Dra. Scasso Santiago	Ginecología	Sociedad Uruguaya de Ginecología Oncológica
Dra. Suaya Virginia	Medicina	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP
Dr. Tapia-Villacís Steven	Infectología	Unidad de Inmunizaciones MSP
Dr. Tairovich Jeremy	Medicina	Unidad de Inmunizaciones MSP
Dr. Villar Matías	Medicina	Programa Nacional de Control del Cáncer, MSP

Agradecimientos

Agradecemos a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) por su apoyo en la elaboración de esta guía.

Siglas y abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ACG	Células glandulares atípicas (en inglés)
ACO	Anticonceptivos orales
AGREEII.	Appraisal of guidelines research and evaluation
ARN	Ácido ribonucleico
ASC-US	Células glandulares atípicas de significado indeterminado
ASSE	Administración de Servicios de Salud del Estado
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CCU	Cáncer de cuello de útero
CD4	Linfocitos T4
CDC	Center for disease control and prevention
CEV	Certificado esquema de vacunación
CHLCC	Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer
CNAV	Comisión Nacional Asesora de Vacunas
CIN (1,2,3)	Lesiones con displasia leve, moderado y severa
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
H-SIL	Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de confianza

ITS	Infecciones de transmisión sexual
IVAA	Inspección visual con ácido acético
LBC	Citología en base líquida
L-SIL	Lesión Intraepitelial Escamosa de bajo grado
mRNA	ARN mensajero
MSP	Ministerio de Salud Pública
OMS	Organización Mundial de la Salud
OUA	Organismo Uruguayo de Acreditaciones
PAI	Programa ampliado de inmunizaciones
PAP	Test de Papanicolaou
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEEC	Programa de Evaluación Externa de la Calidad
PICO	Población (P), Intervención (I), Comparador (C) y Resultados (O)
PRONACCAN	Programa Nacional de Control del Cáncer
RR	Riesgo relativo
SIV	Sistema Informático de Vacunas
SNIS	Sistema Nacional Integrado de Salud
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPH	Virus del Papiloma Humano

Resumen ejecutivo

Antecedentes

El cáncer de cuello útero (CCU) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo. La mayoría de los casos de cáncer cervical están asociados a la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH), principalmente los tipos de alto riesgo oncogénico como el VPH16 y VPH18.

El VPH se transmite principalmente a través de las relaciones sexuales y puede causar cambios en las células del cuello uterino, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer.

Es importante destacar que el CCU es una enfermedad prevenible y curable si se detecta en una fase temprana y se trata debidamente. La prevención a través de la vacunación y la detección temprana mediante pruebas de tamizaje, son fundamentales para reducir la carga de esta enfermedad. El tamizaje para la identificación de lesiones de alto grado cobra importancia para tratarlas de forma oportuna y adecuada. La implementación de políticas de salud pública sólidas y el acceso equitativo a los servicios de salud son cruciales para enfrentar este desafío.

En el marco de la estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ¹ se plantea la necesidad de actualizar las recomendaciones de prevención y diagnóstico de acuerdo a la nueva evidencia disponible. En este documento se presenta la actualización de la Guía de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero de Uruguay del año 2014.²

¿Qué hay de nuevo en esta guía con relación a la anterior?

1. Ampliación del alcance de la guía que incluye las recomendaciones de vacunación contra el VPH.
2. Cambio de la edad de inicio del tamizaje (a 25 años).
3. Recomendaciones de tamizaje de acuerdo al estado vacunal.
4. Incorporación del test de VPH para el tamizaje primario y como *triage* para algunas situaciones.
5. Recomendaciones específicas para la población de mujeres con VIH.
6. Buenas prácticas de laboratorio.

Metodología

Esta actualización se amparó en el marco de la metodología para la adopción, adaptación y desarrollo de novo de recomendaciones confiables (GRADE *Adolopment Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and the novo development of trustworthy recommendations*).³ Participó en su elaboración un equipo multidisciplinario e interinstitucional de referentes en el tema, que evaluó seis guías de práctica clínica de prevención de CCU y definió la adaptación de la GPC de la OMS: *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition 2021*.⁴ Para las preguntas de interés no incluidas en esta guía se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible y se

elaboraron las recomendaciones.

La guía contempla 14 recomendaciones comunes para las mujeres de la población de riesgo promedio y las mujeres con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y dos específicas para las mujeres con VIH. Se incluyen además los algoritmos de actuación para los diferentes resultados de los test recomendados y recomendaciones para el período de transición.

Se debe tener en cuenta que la implementación de algunas recomendaciones requerirá un período de transición que permita a los prestadores de salud la adopción de las nuevas técnicas recomendadas (así como la planificación de estrategias de complementación público-privadas o con enfoque regional). Por tal motivo se incluyen dentro de los algoritmos de seguimiento alternativas que pueden ser empleadas durante dicho período.

Durante el desarrollo de la guía se utilizará el término “mujer” para hacer referencia a todas las personas de diverso género nacidas con un sistema reproductivo femenino, que se encuentran en riesgo de desarrollar CCU. La detección y el tratamiento del CCU debe proporcionarse a hombres transgénero, no binarios e intersexuales que tienen cuello uterino.

Las recomendaciones que se incluyen en esta guía no sustituyen el juicio clínico ante situaciones individuales.

Resumen de recomendaciones

Recomendaciones para la población de riesgo promedio	Nivel de evidencia	Recomendaciones para la población con VIH	Nivel de evidencia
1. Administrar la vacuna contra VPH a todas las mujeres y varones de 11 a 26 años inclusive, con esquema de dos dosis (0 y 6 meses) independientemente del inicio de las relaciones sexuales y de la presencia de infecciones o lesiones por VPH previas.	Recomendación fuerte	Administrar la vacuna contra VPH a todas las mujeres y varones con VIH de 9 a 26 años inclusive, con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) independientemente del valor de CD4, del inicio de las relaciones sexuales y de la presencia de infecciones o lesiones por VPH previas	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderada
2. En caso que hayan transcurrido más de 6 meses de haber recibido la primera dosis de vacuna VPH, se recomienda completar las 2 dosis sin reiniciar esquema y sin necesidad de prescripción médica.	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia alta	Igual recomendación para completar 3 dosis.	
3. No se recomienda tamizar de rutina a las mujeres de 21 a 24 años. En este grupo etario se sugiere realizar y estimular el control ginecológico anual.	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderada	Igual recomendación que en la población de riesgo promedio.	
4. En mujeres completamente vacunadas antes de los 15 años o con primera dosis recibida previo a los 15 años; se recomienda tamizaje primario de 25 a 69 años con test de VPH (detección de ácidos nucleicos virales) en lugar de la citología (algoritmo 1).	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderada	Igual recomendación que en la población de riesgo promedio.	

5. En mujeres no vacunadas o incompletamente vacunadas o completamente vacunadas con primera dosis a partir de los 15 años, se recomienda tamizaje primario de los 25 a los 29 años con citología cada 3 años y a partir de los 30 años con test de VPH (detección de ácidos nucleicos virales) (algoritmo 3).	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderada	Igual recomendación que en la población de riesgo promedio.	
6. Se recomienda finalizar el tamizaje en: <ul style="list-style-type: none"> mujeres con antecedente de histerectomía total por patología benigna, sin antecedente de CIN 2+, independientemente de la edad y de la existencia de tamizaje previo adecuado. mujeres con histerectomía por causa maligna no vinculada al VPH (ej. ovario, endometrio, etc.) a los 69 años con tamizaje en los últimos 10 años adecuado y negativo (según recomendaciones). 	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Igual recomendación que la población de riesgo promedio	
7. Para la realización del test de VPH se sugiere utilizar muestras tomadas por el prestador y test validados para tamizaje primario. También es aceptable la autotoma si se utiliza un test validado para autotoma.	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Igual recomendación que la población de riesgo promedio	
8. Se sugiere un intervalo de tamizaje regular cada 5 años ante test de VPH negativo, independientemente del estado vacunal.	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Se sugiere un intervalo de tamizaje regular cada 3 años si el test de VPH es negativo, independientemente del estado vacunal.	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja

9. Se recomienda que las mujeres que han dado positivo a genotipos de VPH16 y VPH18 se deriven a colposcopia (algoritmo 1).	Recomendación condicional Nivel de la evidencia moderada	Igual recomendación que la población de riesgo promedio.
10. Se recomienda que las mujeres que han dado positivo a un test de VPH genérico o positivo a otros genotipos (diferente a 16 o 18) se deriven a citología (algoritmo 1 y 2).	Recomendación condicional Nivel de la evidencia moderada	Igual recomendación que la población de riesgo promedio.
11. Se recomienda que las mujeres VPH positivas diferente a 16 o 18 con resultado mayor a ASC-US en la citología se deriven a colposcopia (algoritmo 1 y 2).	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Igual recomendación que la población de riesgo promedio
12. Se sugiere que las mujeres que han dado positivo a un test de VPH diferente a 16 o 18 con citología negativa, se re-tamicen con test de VPH en 1 año y si resulta negativo ingresen a intervalo regular de tamizaje (algoritmo 1 y 2).	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Igual recomendación que la población de riesgo promedio
13. Se sugiere que las mujeres con citología positiva y resultados normales en la colposcopia e histología se re-tamicen con test de VPH a los 12 meses. Si resulta negativo volver a intervalo regular de tamizaje.	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Igual recomendación que la población de riesgo promedio

14. En los sitios donde no esté disponible el test de VPH durante el período de transición, se sugiere que se utilice citología como test de tamizaje primario a partir de los 25 años cada 3 años (algoritmo 4).	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja	Igual recomendación que la población de riesgo promedio
15. Se recomienda el tratamiento de todas las lesiones de alto grado: <ul style="list-style-type: none"> • H-SIL - carcinoma in situ, CIN3, CIN2 p16 positivo: tratamiento escisional, conización LEEP o quirúrgica • CIN2 p16 negativo se puede plantear control en 6 a 12 meses 	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderada	Igual recomendación que la población de riesgo promedio

*Vacunadas completamente según el esquema recomendado por el Ministerio de Salud Pública al momento de la publicación de esta guía y sus actualizaciones posteriores.

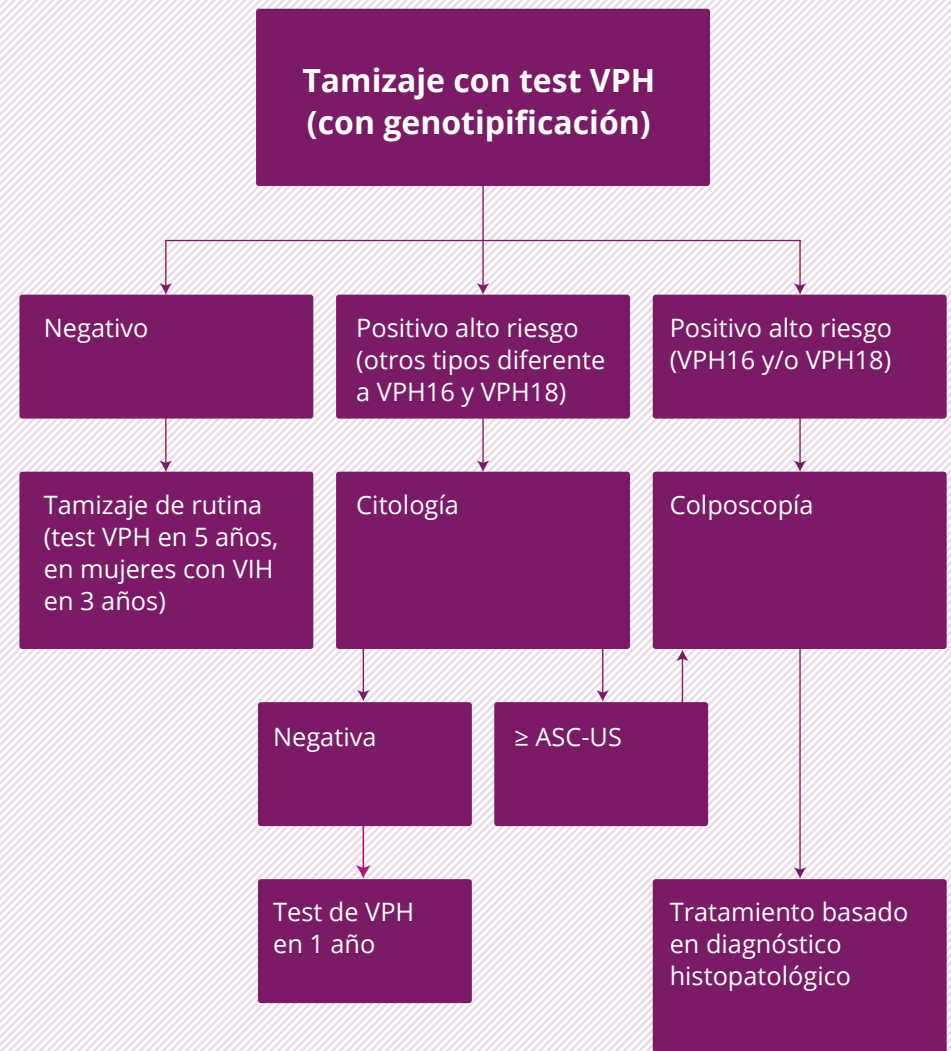
Algoritmos

Algoritmo 1

(Con test de VPH con genotipificación)

Recomendado para mujeres:

- Con vacunación completa (*) contra VPH antes de los 15 años, de los 25 a 69 años.
- Vacunación con primera dosis previo a los 15 años, de los 25 a 69 años.
- Independientemente del estado vacunal, de los 30 a los 69 años.



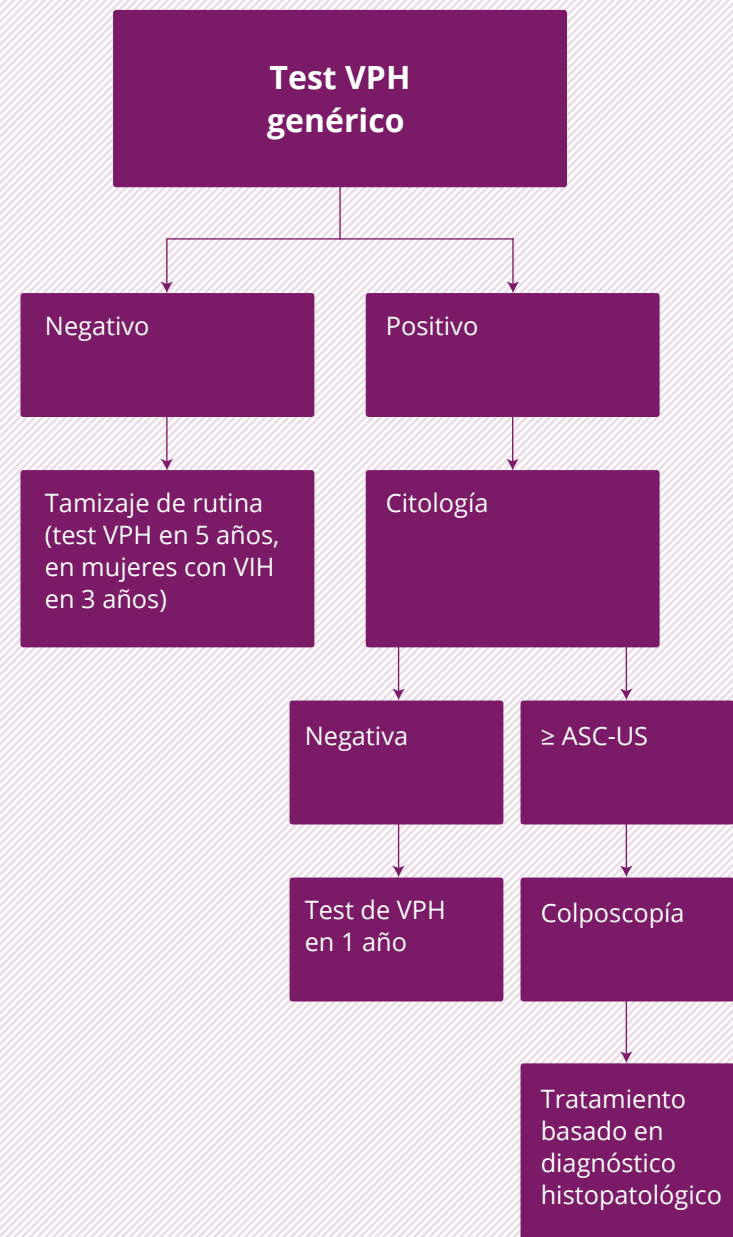
*Vacunación completa según esquema de vacunación vigente al momento de la publicación de esta guía y sus actualizaciones posteriores.

Algoritmo 2

(Con test de VPH genérico)

Recomendado para mujeres:

- D. Con vacunación completa (*) contra VPH antes de los 15 años, de los 25 a 69 años.
- E. Vacunación con primera dosis previo a los 15 años, de los 25 a 69 años.
- F. Independientemente del estado vacunal, de los 30 a los 69 años.

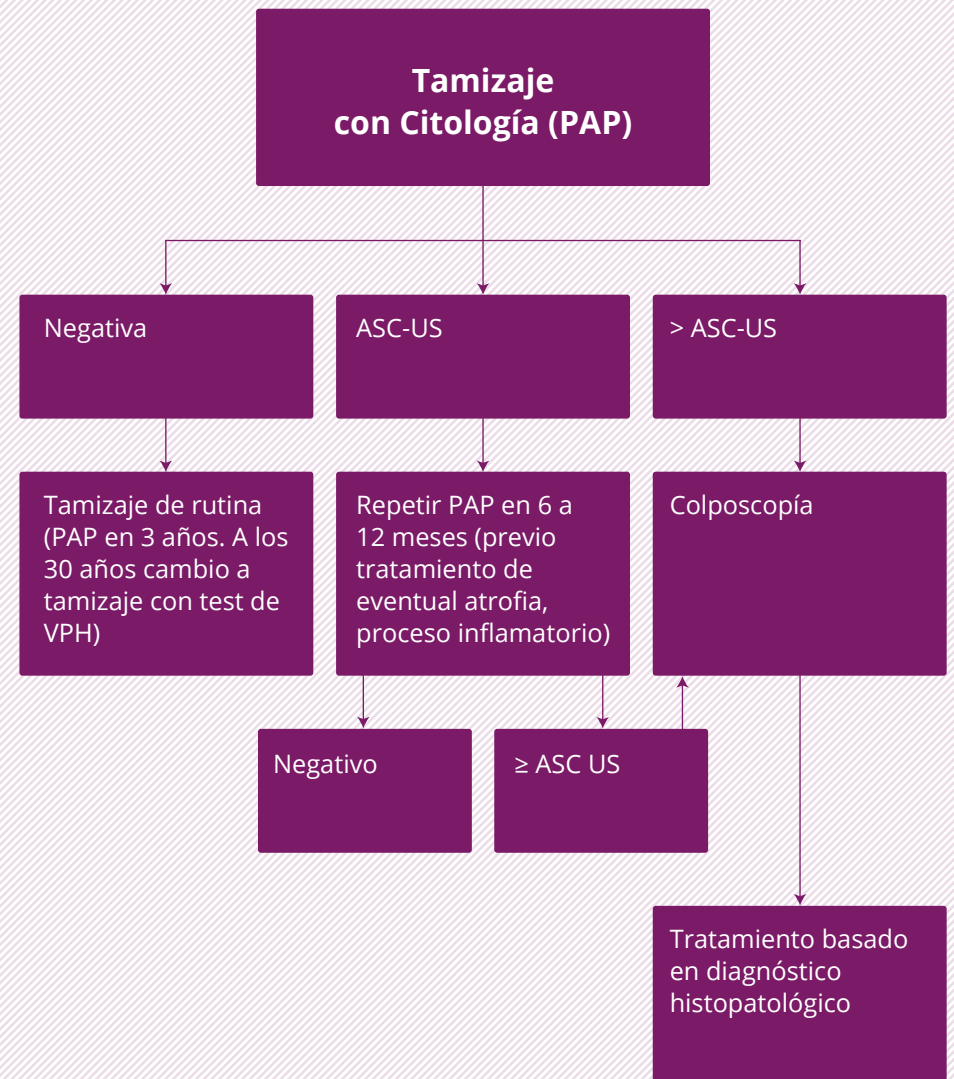


*Vacunación completa según esquema de vacunación vigente al momento de la publicación de esta guía y sus actualizaciones posteriores.

Algoritmo 3

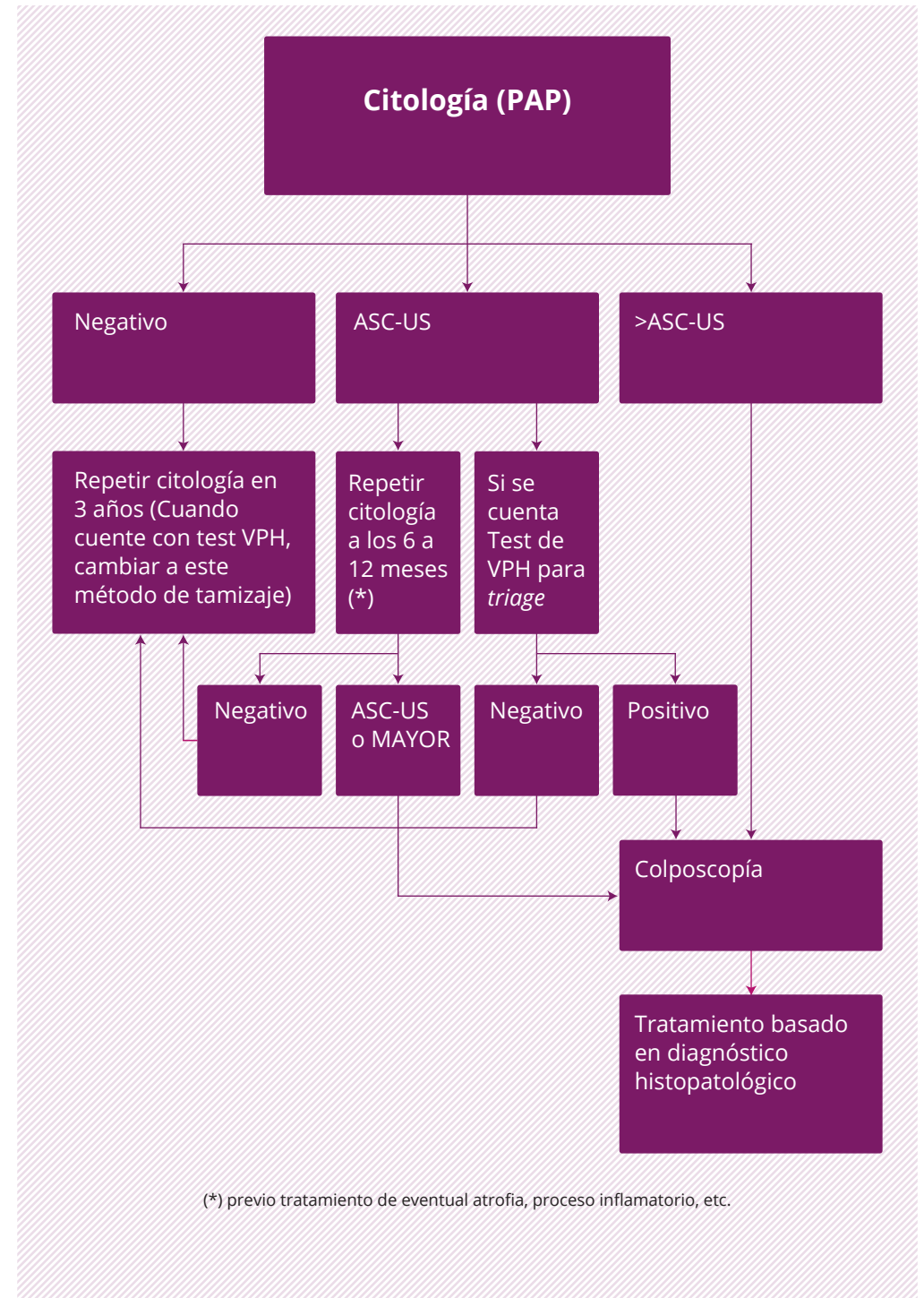
Recomendado para mujeres de 25 a 29 años:

- A. Sin vacunación contra el VPH
- B. Vacunación completa o incompleta con primera dosis a partir de los 15 años.



Algoritmo 4

Algoritmo de transición
Mujeres ≥ 25 años para las que no se cuenta con
test de VPH para tamizaje primario



Recomendaciones para el manejo de los resultados de citología

Iguals recomendaciones para la población de mujeres de riesgo promedio y las mujeres con VIH.

- | | |
|--|---|
| 1. Ante citología insatisfactoria se deberá repetir citología en 2 a 4 meses previo tratamiento de eventual atrofia, proceso inflamatorio, etc. Si resulta negativa volver a intervalo regular de tamizaje y de ser nuevamente insatisfactoria, derivar a colposcopia. | Recomendación condicional
Nivel de evidencia baja |
| 2. En las mujeres tamizadas con citología que han dado resultado ASC-US se sugiere repetir citología a los 6 a 12 meses previo tratamiento de eventual atrofia, proceso inflamatorio, etc. (algoritmo 3) | Recomendación condicional
Nivel de la evidencia baja |
| 3. Se sugiere que las mujeres que han dado resultado ASC-US en la citología y negativo al test de VPH se retamicen en 3 años con test de VPH (algoritmo 3) | Recomendación condicional
Nivel de la evidencia baja |
| 4. Se sugiere que las mujeres de 30 años o más que han dado resultado mayor que ASC-US en la citología se deriven a colposcopia (algoritmo 3) | Recomendación condicional
Nivel de la evidencia baja |

5. Se sugiere que las mujeres de 30 años o más con citología: ASC-US / L-SIL y resultados normales en la colposcopia e histología se retamien con test de VPH al año y si resulta negativo, volver a intervalo regular de tamizaje.	Recomendación condicional Nivel de la evidencia baja
6. Se sugiere que las mujeres con resultado de citología ASC-H/ H-SIL y resultados normales en la colposcopia e histología se retamien con test de VPH al año, de resultar negativo, volver a intervalo regular de tamizaje.	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia baja
7. Se sugiere que las mujeres con resultado de citología ACG sin lesión histológica exo ni endocervical: >35 años o <35 años con factores de riesgo de neoplasia endometrial complementen con estudio y muestra endometrial.	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia baja
8. En mujeres con resultado de citología ACG con atipias a favor neoplasia o AIS sin lesión histológica, se recomienda escisión diagnóstica.	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderado
9. Ante citología ACG endometrial derivar para estudio de cavidad endometrial, de ser normal derivar a colposcopia con muestra endocervical.	Recomendación fuerte Nivel de la evidencia moderado

Recomendaciones adoptadas de la Guía de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado, 2022.⁶⁸

Introducción

.....

El CCU sigue siendo una patología de alta incidencia y elevada mortalidad a nivel mundial.

En Uruguay el CCU es el cuarto más frecuente en la mujer luego de los cánceres de mama, colorrecto y pulmón, y el quinto en mortalidad.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a finales del año 2020, lanzó la estrategia mundial para acelerar la eliminación del CCU como problema de salud pública¹ la cual propone:

1. La visión de un mundo en el que el CCU haya sido eliminado;
2. Una tasa de incidencia umbral por país de 4 por 100 000 mujeres-año;
3. Alcanzar las metas 90-70-90 para el año 2030:
 - a. 90% de las niñas totalmente vacunadas con la vacuna contra el VPH antes de cumplir los 15 años;
 - b. 70% de las mujeres examinadas mediante una prueba de alta precisión a los 35 años y una vez más a los 45 años;

¹CHLCC, Registro Nacional de Cáncer-Uruguay

- c. 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer del cuello uterino en tratamiento (90% de las mujeres con lesiones precancerosas tratadas y 90% de las mujeres con cánceres invasivos tratadas)
- 4. Un modelo matemático que ilustra los siguientes beneficios intermedios al lograr las metas 90-70-90 para 2030 en países de ingresos bajos y medianos bajos:
 - a. la tasa mediana de incidencia del cáncer del cuello uterino disminuirá en un 42% para 2045 y en un 97% para 2120, con lo que se evitarán más de 74 millones de nuevos casos de CCU
 - b. la cifra acumulativa mediana de muertes por CCU evitadas será de 300 000 para 2030, de más de 14 millones para 2070 y de más de 62 millones para 2120.

La estrategia exige: a) apoyo político de los dirigentes internacionales y locales; b) cooperación coordinada entre socios multisectoriales; c) apoyo amplio al acceso equitativo en el contexto de la cobertura sanitaria universal; d) movilización eficaz de recursos; e) fortalecimiento de los sistemas de salud, y f) una enérgica promoción sanitaria en todos los niveles.

El carácter interconectado del género y la salud debe mantenerse como elemento estratégico central de las intervenciones.

La prevención del CCU incluye la adopción de conductas y hábitos de vida saludables, la vacunación frente al VPH y la disponibilidad de políticas de tamizaje y *triage*. El objetivo principal de estas últimas, sin importar por cuál de ellas se opte, radica en el diagnóstico precoz de lesiones de alto grado y su posterior tratamiento. Estas lesiones son las principales precursoras del CCU por lo que su tratamiento oportuno evitará, en definitiva, su aparición.

Por este motivo, una de las principales líneas de acción de la estrategia es mantener actualizadas a nivel de los países las recomendaciones de prevención y manejo del CCU.

Justificación de la actualización

La actualización de la guía obedece al tiempo transcurrido desde la última revisión del año 2014² y a que las pautas para la detección del CCU se han modificado debido a una mejor comprensión de la progresión de la enfermedad y su vínculo con la infección por el VPH. En los últimos años se ha acumulado evidencia consistente sobre la utilización de nuevas pruebas diagnósticas, edades e intervalos de testeo, así como una fuerte recomendación de la administración de la vacuna contra el VPH para la reducción de la infección por el virus, la aparición de lesiones precursoras y de CCU. Esta guía pretende incorporar esa nueva evidencia tanto en las estrategias de prevención primaria, de tamizaje, así como en la conducta a seguir frente a los diferentes resultados.

Esta guía deja sin efecto la Guía de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero 2014.

Alcance de la guía

La presente guía se centra en recomendaciones actualizadas para la prevención, detección precoz y diagnóstico oportuno del CCU. Incluye además las recomendaciones para el manejo de los resultados de los test de tamizaje y diagnóstico.

Esta guía no contempla el tratamiento del CCU, que será motivo de otro documento.

Objetivo

Brindar información actualizada, basada en evidencias, para estandarizar la toma de decisiones clínicas y mejorar las estrategias nacionales de prevención y detección de CCU.

Población diana

Esta guía está dirigida a todas las mujeres, incluidas aquellas con VIH, sin signos ni síntomas de CCU, independientemente de su historia sexual y de su estado vacunal contra el VPH.

No están consideradas en esta guía las mujeres que tuvieron CCU o lesiones de alto grado (H-SIL) las cuales tendrán recomendaciones y seguimiento individualizado.

Público objetivo

Este documento está destinado a los profesionales de la salud del subsector público y privado que se desempeñan en las áreas de prevención, detección y confirmación diagnóstica de las lesiones precursoras y del CCU a nivel nacional.

Epidemiología del cáncer de cuello de útero

El CCU sigue siendo una patología de alta incidencia y elevada mortalidad en el mundo, en la región y en nuestro país. A pesar de los esfuerzos y progresos realizados por cambiar esta realidad que afecta a nuestras mujeres, este objetivo aún no se ha alcanzado y se está lejos de lograr que esta patología pase a ser una enfermedad del pasado. A nivel mundial, según datos publicados por la OMS, el número de casos nuevos de CCU por año es de 604127, lo que representa 13,3 casos por 100000

mujeres, y la mortalidad por esta patología ascendió a 341831 casos en 2020.⁵ Es el cuarto cáncer en frecuencia en la mujer y el segundo más común en mujeres entre 15 y 44 años en el mundo. En América Latina y el Caribe se registraron unos 60000 casos nuevos en 2020, de acuerdo a las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC).⁶ Las tasas de incidencia por CCU en Uruguay se ubican en el tercer quintil en el contexto internacional,

mientras que las de mortalidad se ubican en el segundo más bajo.

Es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer (cuando se ordenan según tasas de incidencia estandarizadas por edad), luego de los cánceres de mama y colorrectal y el quinto en mortalidad. (Fig. 1)

De la información publicada en nuestro país surge que en el último quinquenio (2015-2019) se diagnosticaron un promedio anual de 313 casos nuevos (excluyendo cáncer *in situ*) y hubo 134 fallecimientos por año por esta causa, lo que da como resultado una tasa de incidencia estandarizada por edad de 14,35 casos por 100000 mujeres y una tasa de mortalidad de 5,27 por 100000.

En cuanto a la distribución por edades, se observa un aumento repentino en las tasas específicas hasta los 40-44 años, a partir de las que desciende y se mantienen estables con fluctuaciones. En cuanto a la mortalidad, se aprecia un incremento importante hasta los 40-44 años, para luego seguir ascendiendo con menor pendiente. (Fig. 2)

Figura 1

Cáncer en Uruguay, principales sitios de incidencia con su respectiva mortalidad 2015-2019.

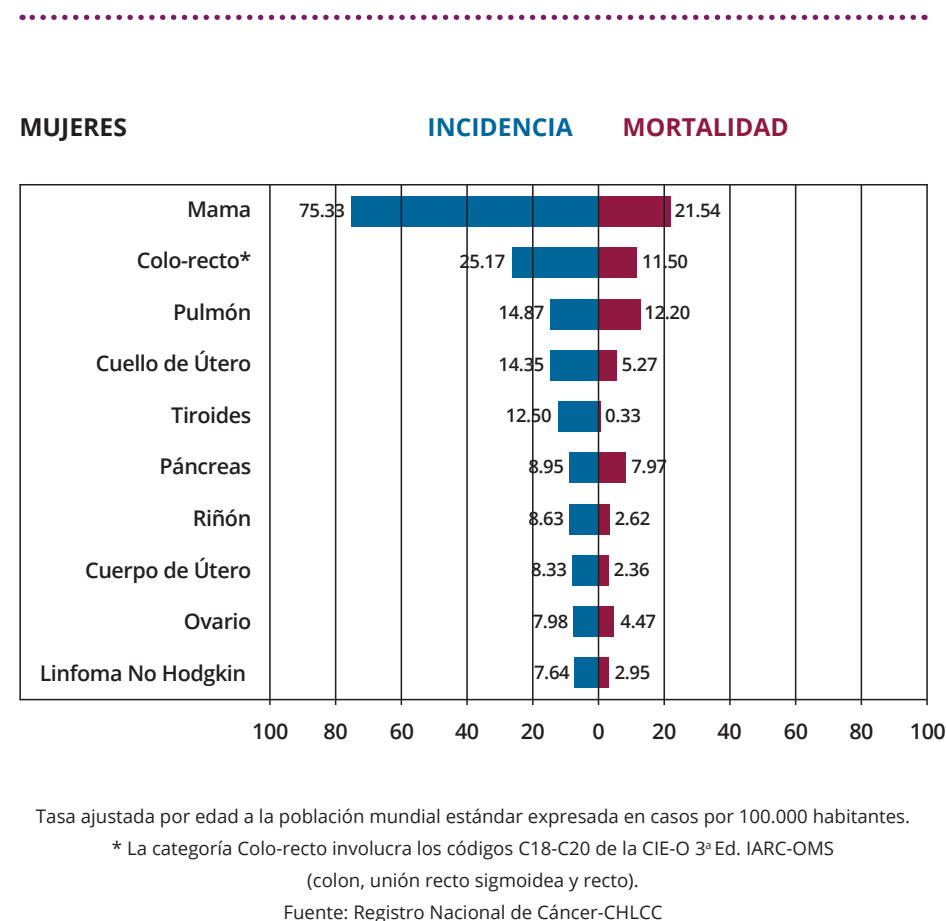
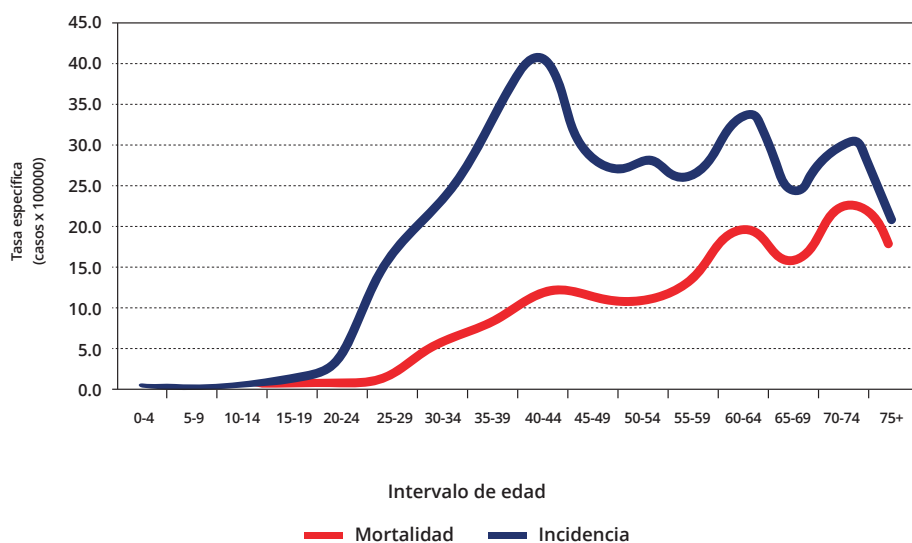


Figura 2

Cáncer de cuello de útero-Distribución de las tasas específicas por edad (2015-2019)

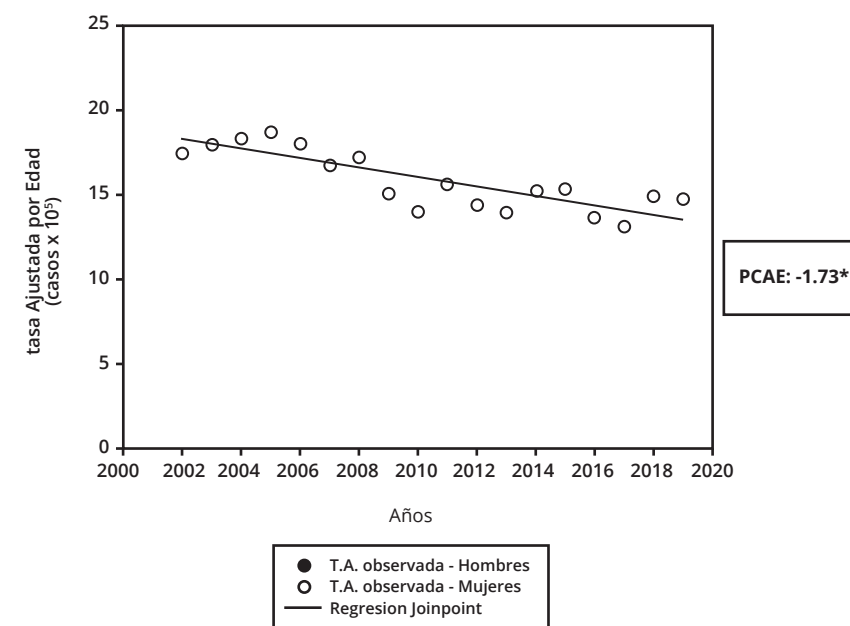


Fuente: Registro Nacional de Cáncer-CHLCC

La tendencia de las tasas de incidencia (estandarizadas por edad) del CCU cayeron sostenida y significativamente en el período 2002-2019 a razón de un 1.73% por año (Fig. 3)

Figura 3

Tendencia de la incidencia de cáncer de cuello de útero. Uruguay 2002-2019



PCAE (o APC): Porcentaje de Cambio Anual Estimado para el período (2002-2019)

(*) PCAE con asterisco es estadísticamente significativo.

T.A. - Tasa Ajustada por edad a la población mundial estándar expresada en casos por 100.000.

Fuente: Registro Nacional de Cáncer-CHLCC

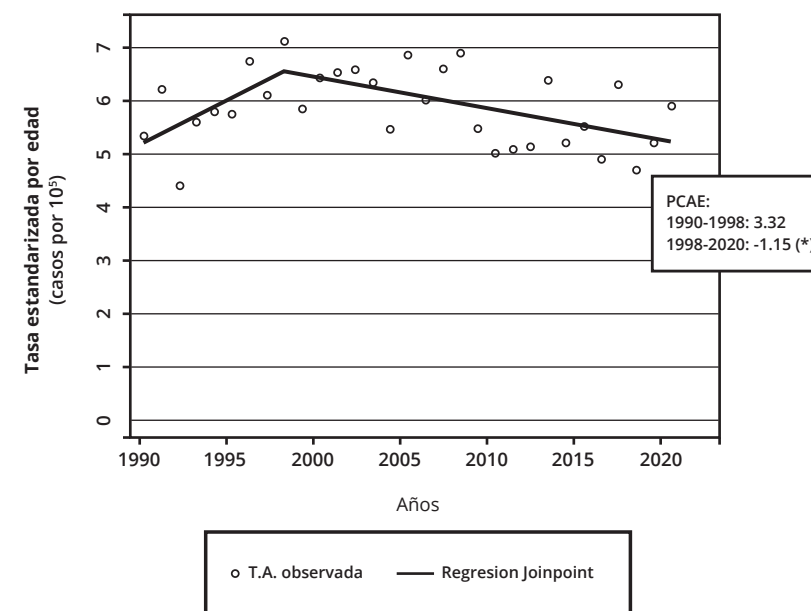
Las tasas de mortalidad también cayeron significativamente a razón de un 1.15% anual en el período 1998-2020. Los valores de estas tasas tienen importantes fluctuaciones en años recientes, con cierto incremento en los últimos tres años del período, lo que genera incertidumbre sobre su comportamiento futuro. (Fig. 4)

El ascenso observado en el tramo inicial del período puede explicarse por muertes atribuidas a cáncer uterino sin especificar (que provoca un subregistro de los casos específicos de cuello de útero), que presentaron una disminución progresiva y posterior estabilización como consecuencia del progreso en la calidad de registro de la causa de muerte.²

²CHLCC. Resumen Estadístico- CUELLO DE ÚTERO. Incidencia y Mortalidad período 2019-2015. Tendencia de la Mortalidad hasta 2020. <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/RESUMENES-ESTADISTICOS-para-los-canceres-mas-frecuentes--uc264> [Fecha de consulta: 15 de junio de 2023]

Figura 4

Tendencia de la mortalidad por cáncer de cuello de útero. Uruguay 1990-2020



PCAE (o APC): Porcentaje de Cambio Anual Estimado para el período (1990-2020)
(*) PCAE con asterisco es estadísticamente significativo.

T.A. - Tasa Ajustada por edad a la población mundial estándar expresada en casos por 100.000.

Fuente: Registro Nacional de Cáncer-CHLCC

Factores de riesgo

La evidencia científica acumulada ha permitido demostrar que la persistencia de una infección por genotipos oncogénicos de VPH es una condición necesaria para desarrollar lesiones precursoras y CCU. Esta infección produce alteraciones en el epitelio de la “zona de transformación” que lleva al desarrollo de lesiones preneoplásicas, las cuales luego de cierto tiempo, eventualmente se transformarán en una lesión neoplásica de cuello de útero. La prevalencia mundial de la infección por VPH en mujeres con cuellos macroscópicamente sanos es entre el 11-12 %, con tasas más altas en el África subsahariana (24 %), Europa del Este (21 %) y América Latina (16 %). Los dos genotipos más prevalentes son VPH16 (3,2 %) y VPH18 (1,4 %). La prevalencia aumenta en mujeres con patología cervical en proporción a la severidad de la lesión, que alcanza alrededor del 90 % en mujeres con neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (CIN 3) y cáncer invasivo.⁷ Los subtipos identificados como de alto riesgo de desarrollar cáncer son: 16, 18,

31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 68, 70, 73, y 82.

Conocer los resultados de la distribución de los genotipos a nivel nacional y su carga en el desarrollo de la enfermedad, es esencial para estimar el impacto de las intervenciones como, por ejemplo, el plan de vacunación frente VPH o la implementación de programas de tamizaje con base en pruebas de VPH. Estudios realizados en Uruguay encontraron que la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres con citología normal fue de 16.5 % y aumentó a 93.3 % en mujeres con lesiones de alto grado H-SIL. La prevalencia de VPH16 y/o VPH18 fue del 6.3 % y el VPH16 fue el genotipo más prevalente en citología normal (3,6 %). Los cinco genotipos más prevalentes fueron VPH16, 31, 51, 56 y 39.⁸ En una pequeña muestra de H-SIL (CIN 3) entre los tipos de alto riesgo investigados, los más frecuentes fueron el VPH16, 33 y 31 con un porcentaje de 47 %, 14 % y 2.4 % respectivamente.⁹ El estudio internacional multicéntrico de tamizaje y *triage* del CCU con pruebas de virus papiloma humano (ESTAMPA) realizado en 9 países de América Latina entre el año 2013 y 2018, incluyó 27558 mujeres y encontró una incidencia global de infección por el VPH de alto riesgo de un 13 % en mujeres uruguayas de 30 a 64 años.¹⁰ En un subanálisis del estudio se analizó la distribución de los genotipos en correlación con las lesiones histológicas presentes, y se identificó una mayor variedad de genotipos en mujeres con CIN 1 y CIN 2 (35 genotipos identificados) en comparación con CIN 3 y CCU (figuras 5 y 6).

Figura 5

Correlación de las lesiones histológicas según la prevalencia de los genotipos de VPH

	≤CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	p-value
	n (% 95%IC)	n (% 95%IC)	n (% 95%IC)	n (% 95%IC)	
HPV 16/18	171 (20% 17.4-22.9)	37 (30.6% 22.5-39.6)	110 (56.7% 49.4-63.8)	59 (71.1% 60.1-80.5)	p<0.001
Other HR-HPV	495 (58% 54.6-61.3)	62 (51.2% 42-60.4)	75 (38.7% 31.8-45.9)	22 (26.5% 17.4-37.3)	p<0.001
P Possibly HR-HPV	35 (4.1% 2.9-5.7)	9 (7.4% 3.5-13.7)	3 (1.5% 0.3-4.5)	1 (1.2% 0-6.5)	p=0.09
LR-HPV	27 (3.2% 2.1-4.6)	7 (5.8% 2.4-11.6)	0 (0% 0-1.9)	1 (1.2% 0-6.5)	p=0.049
Negative	126 (14.8% 12.4-17.3)	6 (5% 1.8-10.5)	6 (3.1% 1.1-6.6)	0 (0% 0-4.3)	p<0.001
	854 (100%)	121 (100%)	194 (100%)	83 (100%)	

Number of positive participants, prevalence (%) and 95% confidence intervals for each HPV risk-based group shown within each histological diagnosis. Genotypes included in five risk-based groups as follows: (1) HPV16/18 (carcinogenic types); (2) other HR-HPV (including other carcinogenic HPVs 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 types), probably carcinogenic HPV68 type and possibly carcinogenic HPV66 type, all twelve of them in the HPV screening techniques cocktails (3) possibly HR-HPV (including other possibly carcinogenic HPVs 26,34,53,69,70,73,82 types); (4) LR-HPV (including LR-HPVs 6,11,40,42,43,44,54,55,57,61,71,72,81,83,84,89 types); and (5) negative (none of the genotypes detected). Participants assigned to one single risk-based group considering a hierarchy from HPV16/18, other HR-HPV, possible HR-HPV to LR-HPV in relation to the positivity of the corresponding genotypes. P-value from a trend test for proportions to assess the association of the prevalence with the histological grade for each HPV risk-based groups shown.

Figura 6

Prevalencia de infecciones por genotipos de VPH de alto riesgo dentro de los diagnósticos histológicos en mujeres VPH positivas.

.....

PLOS ONE				
HPV genotypes distribution in screened women from the ESTAMPA study				
Table 3. Prevalence of high-risk (HR) HPV genotype infections within histological diagnoses in HPV screened positive women.				
	≤CIN1 n = 854	CIN2 n = 121	CIN3 n = 194	Cancer n = 83
	n (% 95%IC)	n (% 95%IC)	n (% 95%IC)	n (% 95%IC)
HR-HPV genotypes (Group 1)				
HPV16	124 (14.5% 12.2-17.1)	24 (19.8% 13.1-28.1)	100 (51.5% 44.3-58.8)	54 (65.1% 53.8-75.2)
HPV18	51 (6% 4.5-7.8)	14 (11.6% 6.5-18.7)	14 (7.2% 4-11.8)	6 (7.2% 2.7-15.1)
HPV31	88 (10.3% 8.3-12.5)	14 (11.6% 6.5-18.7)	25 (12.9% 8.5-18.4)	3 (3.6% 0.8-10.2)
HPV33	34 (4% 2.8-5.5)	3 (2.5% 0.5-7.1)	16 (8.2% 4.8-13)	2 (2.4% 0.3-8.4)
HPV35	32 (3.7% 2.6-5.2)	10 (8.3% 4-14.7)	6 (3.1% 1.1-6.6)	0 (0% 0-4.3)
HPV39	54 (6.3% 4.8-8.2)	8 (6.6% 2.9-12.6)	12 (6.2% 3.2-10.6)	1 (1.2% 0-6.5)
HPV45	50 (5.9% 4.4-7.6)	5 (4.1% 1.4-9.4)	5 (2.6% 0.8-5.9)	7 (8.4% 3.5-16.6)
HPV51	59 (6.9% 5.3-8.8)	10 (8.3% 4-14.7)	6 (3.1% 1.1-6.6)	2 (2.4% 0.3-8.4)
HPV52	95 (11.1% 9.1-13.4)	19 (15.7% 9.7-23.4)	22 (11.3% 7.2-16.7)	4 (4.8% 1.3-11.9)
HPV56	81 (9.5% 7.6-11.7)	5 (4.1% 1.4-9.4)	9 (4.6% 2.1-8.6)	0 (0% 0-4.3)
HPV58	62 (7.3% 5.6-9.2)	11 (9.1% 4.6-15.7)	17 (8.8% 5.2-13.7)	4 (4.8% 1.3-11.9)
HPV59	70 (8.2% 6.4-10.2)	7 (5.8% 2.4-11.6)	2 (1% 0.1-3.7)	2 (2.4% 0.3-8.4)
Probably HR-HPV genotype (Group 2A)				

Possible HR-HPV genotype (Group 2B)	HPV68	31 (3.6% 2.5-5.1)	4 (3.3% 0.9-8.2)	3 (1.5% 0.3-4.5)	1 (1.2% 0-6.5)
	HPV66	60 (7% 5.4-9)	3 (2.5% 0.5-7.1)	6 (3.1% 1.1-6.6)	1 (1.2% 0-6.5)

Number of positive participants, prevalence (%) and 95% confidence intervals shown within each histological group. Results shown for individual HPV genotypes (irrespective of positivity for other genotypes).

El VPH16 es el genotipo más prevalente en todos los subtipos histológicos, se observa un aumento en su prevalencia a medida que aumenta el grado histológico (14.5 %, 19.8 %, 51.5 % a 65.1 % en CIN 1, CIN 2, CIN 3 y CCU respectivamente, $p<0.001$). En los CIN 3, el VPH31 ocupó el segundo lugar en prevalencia seguido de VPH52, VPH58 y VPH33. Resulta interesante destacar que en esta serie latinoamericana, los resultados de genotipificación en CCU mostraron que los siete tipos más frecuentes VPH de alto riesgo identificados (VPH16, 45, 18, 52, 58, 31 and 33) son los incluidos en la vacuna nonavalente. También en línea con otros trabajos, el ESTAMPA determina que el riesgo de progresión difiere sustancialmente según el tipo de VPH involucrado, y concluye que tener la tipificación para VPH16 (y probablemente VPH18 y VPH45) es una herramienta de utilidad en el testeo de tamizaje primario y manejo posterior.¹⁰

En un estudio publicado en 2020 en Uruguay, realizado en el Hospital de Clínicas entre enero de 2011 y diciembre de 2012, se tipificaron 56 pacientes con H-SIL y 19 con CCU y se encontró una prevalencia de VPH de 61,5 % para infecciones únicas y 100% para infecciones múltiples en las que el genotipo 16 fue el más prevalente seguido por el 31, 33 y 45. El genotipo 18 fue poco prevalente.¹¹

Otros cánceres asociados al VPH son genitales (vulva, vagina y pene), extra genitales (anal, rectal y orofaríngeo). El porcentaje atribuible al VPH para cada sitio se ve en la figura 7 del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). En estos casos VPH16 es el más común de los genotipos identificados seguidos de 18, 31, 33 y 45.¹²

Figura 7

Casos de cánceres asociados a VPH y casos estimados de cánceres atribuibles a VPH por año.

Sitio de cáncer	Promedio de casos de cánceres por año en sitios donde VPH es frecuentemente encontrado	Porcentaje causado probablemente por cualquier tipo de VPH	Número estimado probablemente causado por cualquier tipo de VPH
Cuello de útero	12200	91 %	11100
Vagina	863	75 %	600
Vulva	4191	69 %	2900
Pene	1365	63 %	900
Ano	7288	91 %	6600
Mujer	4909	93 %	4500
Hombre	2379	89 %	2100
Orofaringe	20236	70 %	14400

Fuente: traducción de [https:// VPHcentre.net/](https://VPHcentre.net/)

Se reconocen además de la infección por VPH, otros factores de riesgo entre los que se destacan la coinfección con virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o alguna otra condición de inmunodeficiencia, la infección por *Chlamydia*, el tabaquismo, el sobrepeso, el uso de anticonceptivos orales por períodos prolongados, la multiparidad, la edad del primer parto, el nivel socio-económico, la historia sexual (número de compañeros sexuales, inicio temprano de relaciones sexuales), y la mala calidad en atención de salud.¹³

La adquisición de una infección de transmisión sexual (ITS) conlleva un riesgo aumentado de padecer otras ITS. En algunos estudios se ha observado un mayor riesgo de CCU en mujeres con evidencia de infección por *Chlamydia* actual o pasada.¹⁴

El tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo del CCU como quedó comprobado en un reciente meta-análisis, que concluyó que la mayoría de los estudios revisados muestran un aumento en el riesgo de anormalidades cervicales en las personas que fuman. Dicho meta-análisis confirma esta correlación positiva entre el tabaquismo y el desarrollo de CIN y CCU.¹⁵

Las mujeres que han tenido tres o más embarazos a término tienen un mayor riesgo de desarrollar CCU, así como aquellas que tuvieron su primer embarazo a término antes de los 20 años.¹⁴

Prevención del cáncer de cuello de útero

.....

Vacunas contra VPH

El abordaje de la prevención del CCU es un gran desafío para la salud pública, por lo que es necesario un enfoque integral que abarque los diferentes niveles de prevención, y de ese modo combinar estrategias con el fin de disminuir incidencia y mortalidad de este cáncer.

Dentro del marco integral para la prevención del CCU, la vacunación es una herramienta de prevención primaria, actualmente es la intervención más eficaz y efectiva para controlar la infección por VPH y la prevención de enfermedades relacionadas al VPH.

Las vacunas frente al VPH emplean la tecnología de partículas similares a virus (VLP por sus siglas en inglés) recombinantes, específicamente

proteínas purificadas de la cápside (Proteína L1) asociadas a un adyuvante que potencia la respuesta inmune. Al igual que otras vacunas que emplean esta tecnología, se consideran altamente inmunogénicas e inactivadas, dado que no tienen capacidad para causar infección al emplear subunidades virales.¹⁶⁻¹⁸ En la actualidad las vacunas se enfocan en la prevención frente a los genotipos de alto riesgo 16 y 18. Las vacunas frente a VPH se clasifican en función del número genotipos frente a los cuales brindan protección, hay así vacunas bivalentes y polivalentes.

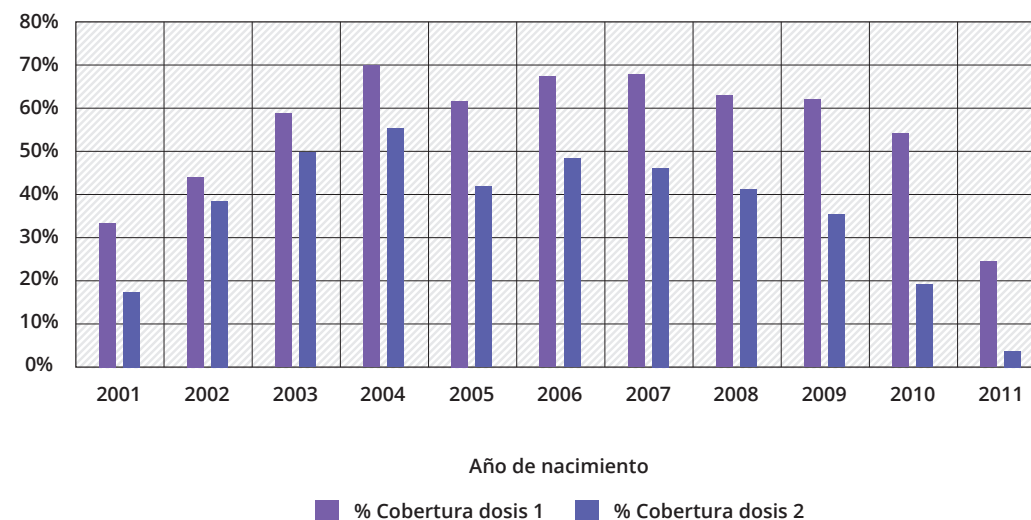
- Vacuna bivalente: (Cervarix™, 2vVPH; GlaxoSmithKline) provee protección frente a los genotipos 16 y 18.
- Vacunas polivalentes:
 - Tetravalente: Gardasil™ (4vVPH; Merck) provee protección frente a los genotipos 16, 18, 6 y 11. Estos dos últimos asociados al 90 % de las verrugas genitales, además de la papilomatosis laríngea.
 - Nonavalente: Gardasil 9™ (9vVPH; Merck) proporciona protección contra los tipos 6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52 y 58 y está indicada en hombres y mujeres de 9 a 46 años. Los cinco tipos adicionales incluidos en Gardasil 9™ están relacionados con cáncer cervical y anogenital.

La vacunación frente al VPH se encuentra disponible en Uruguay desde el año 2007 con el registro de la vacuna tetravalente; en 2008 se registró la vacuna bivalente que recientemente fue discontinuada.¹⁹ La vacuna nonavalente no se encuentra disponible en nuestro país al momento.

Coberturas vacunales en Uruguay

Figura 8

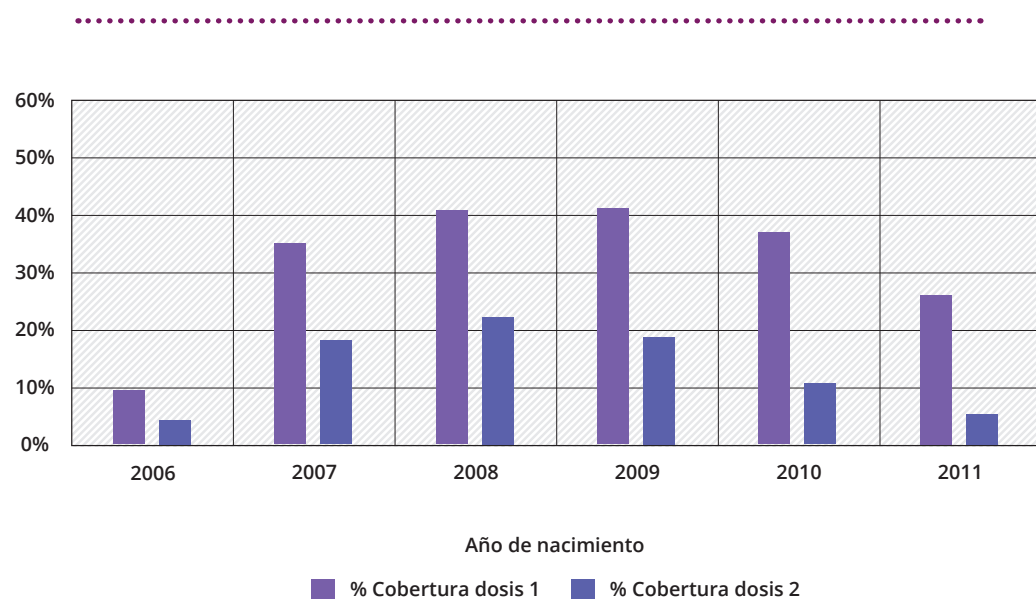
Coberturas vacunales acumuladas hasta 2022 frente al VPH en mujeres nacidas a partir del año 2001.



Elaborado por la Unidad de Inmunizaciones, MSP.
Fuente: Sistema informático de vacunas (SIV)

Figura 9

Cobertura de vacunas acumuladas hasta 2022 frente al VPH en varones nacidos a partir del año 2006.



Elaborado por la Unidad de Inmunizaciones, MSP.
Fuente: Sistema informático de vacunas (SIV)

La mayoría de las infecciones por VPH se adquieren tempranamente durante la adolescencia. El objetivo de la vacuna es prevenir la primoinfección por VPH, por lo que el momento óptimo para administrarla es previo al inicio de las relaciones sexuales. Se considera que la inmunogenicidad sería mayor cuando se administra entre los 9 y 15 años, sin embargo, el beneficio se mantendría hasta los 26 años incluso en aquellas personas que ya han iniciado las relaciones sexuales o han tenido lesiones por VPH. Hay evidencia creciente de que la vacunación en mujeres con tratamiento por lesiones previas reduce el riesgo de una nueva lesión, ya sea por otro tipo no causal de la lesión como por el mismo (reinfección).²⁰ Se ha demostrado que países que cuentan con programas de vacunación sistemática con altas coberturas, han logrado disminución de prevalencia de infecciones y lesiones asociadas a los tipos de VPH vacunales.¹⁶

Eficacia

La eficacia de las vacunas se mide por la prevención de la infección viral o eventos clínicos relacionados. Las vacunas ofrecen una protección de más del 90 % contra los tipos incluidos en cada una de ellas y producen protección de rebaño.

Numerosas investigaciones permiten afirmar que estas vacunas son eficaces para prevenir las infecciones y lesiones premalignas secundarias a los VPH vacunales y disminuyen la incidencia de lesiones precancerosas (CIN 2+) y verrugas genitales.²¹ El impacto en la disminución de incidencia de cáncer se vería luego de 30 años del inicio de la vacunación, debido al gran intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la infección y el CCU. Cabe señalar que debido a la patología que se evalúa, se toman como parámetros de medición la infección persistente (6 meses que es mediana del tiempo de duración natural), su correlación con el desarrollo de lesiones precancerosas CIN 2/3, adenocarcinoma in situ y carcinoma epidermoide. También se estudian los

resultados tanto en mujeres expuestas previamente a infección por VPH como en no expuestas.¹⁶ Se ha comunicado asimismo, eficacia para proteger también de infecciones de tipos no incluidos en las vacunas, para los cuales se evidenció protección cruzada (para los tipos 31, 45 y 52, por ejemplo). Esto tiene importancia especialmente si se tiene en cuenta que aproximadamente el 30 % del CCU escamoso no está vinculado a los tipos incluidos en la vacuna y a la situación de aumento de la incidencia del adenocarcinoma, ya que en conjunto los genotipos 16,18, 31 y 45 serían responsables de más del 90 % de esta variante de cáncer.^{22,23} Recientemente se han publicado estudios que demuestran una reducción sustancial en el riesgo de desarrollar cáncer invasivo además de las lesiones precursoras.^{24,25}

Efectividad e impacto de la vacunación

Desde 2007 más de 50 países han incluido las vacunas VPH en sus programas nacionales de inmunización. Existen publicaciones de aquellos países en los que la vacuna VPH se ha incluido en los calendarios vacunales, que confirman su efectividad con una franca disminución de infección de VPH y lesiones premalignas (CIN 2+).²⁶

Se han publicado metaanálisis que muestran que con coberturas de más del 50 %, la prevalencia de infección por los VPH 16 y 18 en adolescentes de 13 a 19 años ha descendido en un 68 % en el período postvacunal, en comparación con el período prevacunal (RR: 0,32; IC 95% 0,19-0,56). También se han observado indicios de protección cruzada frente al VPH 31, 33 y 45 (RR: 0,72; IC 95% 0,54-0,96). La incidencia de verrugas genitales ha descendido un 61 % en esta población (RR: 0,39; IC 95% 0,22-0,71). También se registró un efecto de protección rebaño en mujeres de 20 a 39 años y en menores de 20 años.^{27,28}

Dado que las vacunas contra VPH en el mundo se administran desde el año 2006, a la fecha hay amplia evidencia acumulada de cómo funcionan en la vida real, habiéndose mostrado altamente efectivas. A modo de referencia, un estudio llevado a cabo en Australia que compara prevalencias de genotipos de VPH entre grupos de mujeres vacunadas y no vacunadas con vacuna VPH tetravalente, mostró efectividad vacunal estimada en un 86 % (IC 95 % 71-93). Asimismo, se observó protección cruzada con VPH-31, 33 y 35.²⁹ También se demostró cerca de 90 % de disminución de nuevos casos de verrugas genitales en varones y mujeres menores a 21 años.³⁰

Seguridad

El perfil de seguridad es similar al de cualquier otra vacuna de subunidades proteicas, en las que el riesgo-beneficio es muy favorable para la vacunación. Al ser una vacuna inactivada, basada en tecnología de proteínas recombinantes, se considera segura para la población inmunocomprometida. En Uruguay, la vacunación frente al VPH se encuentra contraindicada en las mujeres con embarazo confirmado, dado que no se cuenta con datos concluyentes para uso sistemático en esta población. Sin embargo, la administración de la vacuna durante la lactancia no afecta su seguridad ni para las madres ni para los lactantes.

Los ensayos clínicos de estas vacunas muestran que son generalmente bien toleradas. La mayoría de los efectos adversos reportados en los estudios preclínicos (que incluyeron decenas de cientos de participantes) fueron leves: reacciones en el sitio de punción (dolor, edema, enrojecimiento), cefalea, náuseas, síncope en adolescentes cuando se administra con otras vacunas. No se observó incremento en las enfermedades autoinmunes.³¹⁻³³ En cuanto a los efectos adversos graves (anafilaxia, Guillain-Barré,

convulsiones, tromboembolismo), han sido muy raros y no se ha demostrado ninguna asociación con la vacuna ni se han registrado en una tasa mayor en el grupo de control.³⁴

El Comité Asesor Global de Seguridad en Vacunas de OMS, reafirmó el perfil de seguridad de las vacunas contra VPH considerándolas extremadamente seguras.³⁵ De forma especial se destacan las siguientes conclusiones:

- No se encontró asociación entre la vacuna y el síndrome de Guillain Barré;
- No se identificó tampoco asociación con el síndrome de dolor regional complejo;
- No se encontró asociación con aumento del síndrome de taquicardia postural ortostática;
- No se encontró asociación con insuficiencia ovárica prematura, falla ovárica primaria ni tromboembolismo venoso;
- El riesgo de anafilaxia se estima en aproximadamente 1,7 casos por millón de dosis.

Antecedentes de la vacunación para el VPH en Uruguay

La vacunación en nuestro país ha venido adaptándose en función de la evidencia disponible y a la par de las recomendaciones internacionales. A partir del año 2013 se implementó la vacunación universal y gratuita a los 12 años de edad para las niñas nacidas desde el año 2001, en esquema de tres dosis (0, 1 y 6 meses). En 2017 se modifica el esquema a dos dosis en niñas hasta los 15 años de edad (0 y 6 meses) y de tres dosis en mayores de 15 años. En 2018 a través de la Ordenanza Ministerial N° 214/18 se extiende la recomendación para la vacunación en varones a partir de los 11 años en

esquema de dos dosis, y en 2019 se incluye en el CEV. Estas recomendaciones se mantuvieron vigentes hasta agosto de 2022, cuando se reevaluaron con motivo de la actualización de esta guía.

Test de tamizaje y *triage*

1. Test de tamizaje

a. Test de VPH

En la actualidad existen varias pruebas de laboratorio para la detección de la infección cervical por el VPH, causa principal del CCU. Algunas de estas pruebas han sido validadas clínicamente y se recomiendan para reemplazar a la citología convencional como test de tamizaje primario debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones precursoras del CCU (CIN 2+), su alta reproducibilidad y su alto valor predictivo negativo (VPN), lo que demuestra que confieren por tanto, mayor protección frente al CCU que la citología.³⁶ Su alto valor predictivo negativo permite incrementar los períodos entre pruebas negativas, con ahorros posteriores que pueden compensar los costos iniciales de implementación.

A la hora de optar por un test de VPH para tamizaje primario, debemos asegurar que tenga la mayor sensibilidad clínica y no analítica, por lo que se recomienda el uso de test validados para este fin, puesto que el principal objetivo es la detección de lesiones de alto grado (CIN 2+) y no infecciones transitorias.³⁶

La mayoría de los test de VPH que están aprobados para ser utilizados como test de tamizaje primario de CCU o sus lesiones precursoras, se basan en la detección de partes del genoma ADN del VPH mediante diferentes estrategias. Estos test de VPH detectan al menos los genotipos oncogénicos

clasificados por la IARC-2012 como de alto riesgo oncogénico: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 reportándose juntos o separados.³⁷

También existen test de VPH que se basan en la detección del ARN mensajero (mRNA) de las proteínas E6/E7, responsables de la transformación de las células epiteliales mediadas por el VPH. La detección del mRNA de E6/E7 podría ser más específico que la detección del ADN de VPH porque se correlaciona con la replicación del virus y los cambios precancerosos, pero tienen desventajas ya que no siempre detectan todos los genotipos de alto riesgo, aun no permiten la autotoma y no se recomienda su uso en pacientes con HIV por falta de evidencia.^{4,37}

Si bien otras estrategias están en evaluación como la detección de proteínas oncogénicas y el análisis de metilación del ADN, aun no se recomiendan para tamizaje.

Las características de los test y los criterios para su selección se encuentran en el anexo II.

b. Colpocitología oncológica (PAP)

El PAP es un estudio en el cual con examen microscópico se detectan anomalías morfológicas celulares. Dado que depende de la percepción visual y de la interpretación citológica del espécimen, es un procedimiento subjetivo, altamente dependiente de las habilidades y experiencia del técnico actuante y del tiempo utilizado en el examen de la muestra.³⁸

La citología tiene una baja sensibilidad y es poco reproducible, de allí que se hayan desarrollado métodos moleculares para resolver este problema.³⁶ Según datos aportados por el Área de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, en Uruguay la cobertura promedio a nivel nacional del test de PAP se ha registrado en un 57 % de las mujeres entre 30 y 64 años. Este porcentaje ha mejorado en los últimos años a partir de la inclusión del ingreso de los informes de PAP dentro de las metas prestacionales de los prestadores integrales de salud por parte del MSP. No obstante, la cobertura de PAP

por parte del subsector público (población de mayor riesgo) no supera el 30 % de su población usuaria mayor de 20 años, por lo que hay una mayor prevalencia de esta enfermedad y una detección en estadios más tardíos, lo que sin duda contribuye a la carga de morbilidad y mortalidad por esta patología. Es de gran importancia lograr mejorar la cobertura del programa de tamizaje.

2. Test de *triage*

Si bien el VPH es el agente causal del CCU, la mayoría de las infecciones serán transitorias y resueltas por el sistema inmune en un plazo de dos años, por lo tanto, la presencia del VPH sólo generará lesiones de alto grado y cáncer en un número mínimo de pacientes.

Los principales objetivos de esta estrategia son detectar oportuna y eficazmente a las pacientes con lesiones precancerosas o cancerosas y evitar procedimientos potencialmente invasivos innecesarios.

El test de *triage* es el estudio que se utiliza frente a un test de tamizaje positivo. De acuerdo al test de tamizaje utilizado, se recomiendan:

- Test de VPH
- Colpocitología oncológica (PAP) (convencional o líquida, eventualmente con o sin tinción dual).
- Colposcopia

Las ventajas y desventajas de cada uno de los test se presentan en la Fig. 10

Figura 10

Ventajas y desventajas de los test de tamizaje y *triage*

Estudio molecular (Test VPH)

Ventajas	<ol style="list-style-type: none">1. Alta sensibilidad: esto mejora el reclutamiento de las pacientes con mayor riesgo de lesiones precursoras de CCU.³⁹2. Valor predictivo negativo de 99.9%, que permite diferir el control a 5 años en las pacientes negativas para VPH.^{39,40}3. Estratificación de riesgo de enfermedad preneoplásica en el algoritmo de tamizaje mediante la genotipificación.^{41,42}4. Automatización de la técnica5. Autotoma: permite la captación de mujeres que no concurren al control, con lo que se logra una mayor cobertura de tamizaje.
Desventajas	<ol style="list-style-type: none">1. Especificidad menor que la citología.2. Valor predictivo positivo bajo para detectar lesiones de alto grado sobre todo en mujeres menores de 25 años

Citología (PAP)

Ventajas	<ol style="list-style-type: none">1. Bajo costo2. Alta especificidad (diagnóstico morfológico de la lesión) que puede verse afectada por los diagnósticos indefinidos (ASC-US) que emita cada laboratorio.⁴³
Desventajas	<ol style="list-style-type: none">1. Baja sensibilidad con alta variabilidad de rango (30 a 87%) dado por la baja reproducibilidad de la técnica, la vulnerabilidad de la técnica al oscurecimiento por sangre y moco, fijación imperfecta y una distribución no uniforme de las células, lo que provoca errores en la detección e interpretación de los resultados.⁴⁴2. Baja reproducibilidad, lo que justifica la necesidad de un estricto control de calidad y la necesidad de repetir la toma citológica frecuentemente (mayor frecuencia que en el test de VPH).3. Intervalo de cribado menor que con el test de VPH.³⁹

Colposcopia

Ventajas	<ol style="list-style-type: none">1. Mayor captación (alta sensibilidad)
Desventajas	<ol style="list-style-type: none">1. Accesibilidad limitada en algunas áreas geográficas del país

Segundo test de VPH (VPH persistente)

Ventajas

1. Alta sensibilidad

Desventajas

1. Alto costo inicial

Autotoma

Uno de los puntos clave en los programas de prevención del CCU es lograr altos niveles de cobertura con el tamizaje; uno de los principales problemas que se presentan son las barreras geográficas, sociales y culturales vinculadas al acceso insuficiente o nulo al sistema de salud, las cuales afectan fundamentalmente a las mujeres más vulnerables.⁴⁵

Está claramente demostrado que la prueba del VPH es un método de tamizaje efectivo, con alta sensibilidad para reducir la incidencia y mortalidad por CCU. Dado el tipo de muestra requerido para la realización de este test, surge la posibilidad de que la propia usuaria se realice la toma, autotoma⁴⁶ en su lugar de residencia o donde ella desee. Es de señalar que para autotoma se utiliza el mismo kit de recolección de muestra que en el caso de toma por personal de salud.

Los estudios que investigaron la sensibilidad del test de VPH cuando la muestra se obtiene por autotoma, son disímiles entre sí comparados con aquellos donde la toma la realiza personal de salud. Aunque algunos autores muestran que esta sensibilidad es menor, igualmente es más elevada que la sensibilidad de la colpocitología oncológica. Por otra parte, también

depende del test de VPH que se utilice, es así que aquellos basados en PCR, generalmente mostraron una sensibilidad similar frente a ambos tipos de toma de muestra.⁴⁷

El principal beneficio de la autotoma es que reduce las múltiples barreras para el tamizaje adecuado, por lo que se aumenta la cobertura, y demostró ser efectiva y aceptada por las mujeres en los diferentes países donde se ha implementado. Múltiples trabajos muestran como ventaja que aumenta potencialmente la participación de aquellas mujeres que por diferentes motivos no se realizan tamizaje (vergüenza, temor a examen físico, falta de tiempo, dificultad al acceso a centro de salud, entre otros), y no requiere infraestructura especial para la toma de la muestra ya que la mujer puede realizarlo en su domicilio.^{45,48-50}

La implementación de la toma de muestra por autotoma debe ser bien planificada y protocolizada para asegurar la trazabilidad desde la indicación del test de VPH hasta la entrega de resultados a la usuaria. Deben diseñarse estrategias efectivas, sostenibles en el tiempo, que garanticen el suministro de kits de toma de muestra (con información e instrucciones completas y de fácil comprensión), y su retorno al laboratorio de forma adecuada para ser procesada oportunamente. Una vez obtenido el resultado, debe asegurarse su entrega en forma inmediata máxime si son positivos, a efectos de coordinar los pasos sucesivos que correspondan.

Es fundamental que incluyan educación y consejería a las mujeres respecto a la evolución más frecuente de la infección por el virus del VPH y probabilidad de lesiones, así como sobre los estudios complementarios que deberán realizarse en caso de constatare éstas.

Metodología para la actualización de la guía

La guía se actualizó de acuerdo al marco de la metodología para la adopción, adaptación y desarrollo de novo de recomendaciones confiables (*Adolopment Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations*).³

Grupo desarrollador de la guía

El grupo elaborador de la guía (GEG) estuvo conformado por expertos de diversas áreas como medicina, ginecología, laboratorio clínico, anatomía patológica, oncología, tracto genital inferior, atención primaria, pediatría, inmunizaciones, epidemiología y estadística.

Los expertos se dividieron en nueve subgrupos según su área de mayor experiencia. Se conformó un grupo de apoyo metodológico para la búsqueda y evaluación de las GPC y la sistematización de la información.

El proceso de actualización se inició en mayo de 2022 y se llevaron a cabo 30 reuniones presenciales y virtuales para la definición del objetivo y los alcances de la guía, la priorización y selección de las preguntas PICO y la elaboración de las recomendaciones.

Se realizaron presentaciones de temas seleccionados por parte de los diferentes grupos que permitieron socializar los conocimientos y la evidencia disponible.

La primera versión del documento fue revisada por el grupo desarrollador de la guía y una vez incorporadas las recomendaciones, el documento fue evaluado por revisores externos nacionales e internacionales.

Conflictos de interés

Todos los participantes completaron la declaración de conflictos de interés (anexo III) y las mismas fueron evaluadas por el grupo coordinador de guía, no identificándose conflictos que requirieran la separación de integrantes del grupo.

Preguntas de interés para la guía

Se definieron un total de 19 preguntas PICO para las estrategias de vacunación, tamizaje, *triage* y conducta a seguir según los resultados de los test utilizados. El proceso de selección y priorización de las preguntas se detalla en el anexo IV.

1. ¿En qué rangos etarios se recomienda la vacunación anti VPH de rutina?
2. ¿Qué estrategia de vacunación se recomienda para las mujeres con VIH o mujeres con inmunosupresión por otras razones?
3. ¿Cuál es el plan de dosis recomendado para niños, adolescentes y personas adultas de la población de riesgo promedio?
4. De interrumpirse la serie de vacunación, ¿se recomienda iniciar nuevamente el ciclo o reanudar el ya iniciado?
5. ¿Para qué cohorte de varones se aconseja la vacunación?
6. ¿Cuáles son los métodos de tamizaje más efectivos para la prevención de CCU en las mujeres de la población de riesgo promedio?
7. ¿Cuáles son las técnicas más efectivas para la realización de la citología y el test de VPH como test de tamizaje?
8. ¿Cuál es la estrategia óptima de tamizaje o seguimiento de las mujeres con VIH?

9. ¿Cuál es la mejor estrategia de prevención secundaria de CCU en mujeres de la población de riesgo promedio tamizar y tratar o tamizar, triage y tratar?
10. ¿Cuáles son las edades óptimas para empezar y terminar el tamizaje para la prevención de CCU en mujeres de la población de riesgo promedio?
11. ¿Cuál sería la edad de tamizaje en las mujeres con VIH?
12. ¿Cuál es la frecuencia de tamizaje en las mujeres de la población de riesgo promedio luego de resultados de citología negativos y/o test de VPH negativos, según la edad?
13. ¿Cuál sería la periodicidad del tamizaje en las mujeres con VIH?
14. La autotoma como método de tamizaje ¿aumenta la cobertura?
15. ¿Cuál es la mejor estrategia de triage para mujeres con resultados positivos en el test de tamizaje de acuerdo al test?
16. ¿Debería seguirse una estrategia de triage diferente de acuerdo al resultado del test de tamizaje utilizado?
17. ¿Cuál es la conducta de seguimiento de las mujeres con test de tamizaje positivo y triage negativo?
18. Si se repite el test de VPH como triage, ¿es necesaria la genotipificación o es suficiente que sea positivo para alto riesgo? ¿En qué lapso debe repetirse? ¿En tres, seis, 12 o 24 meses?

Resultados considerados

Los resultados finales en la mayoría de los estudios revisados en las guías adaptadas fueron:

- Cáncer de cuello de útero
- Mortalidad
- Lesiones de alto grado (CIN 2/3)
- Infección por VPH
- Complicaciones de los estudios
- Tratamientos innecesarios y sus consecuencias en el embarazo
- Aceptabilidad de las mujeres
- Dolor, incomodidad en el procedimiento
- Costos
- Factibilidad

Búsqueda y evaluación de las GPC

Se realizó una búsqueda amplia en bases de datos generales y en sitios de elaboración y recopilación de GPC. En el anexo V se presentan los detalles de los sitios y documentos identificados.

Los criterios de búsqueda:

- Período de búsqueda 2018- 2022
- Idioma: español e inglés
- Guías basadas en evidencia evaluada con el sistema GRADE

Criterios de inclusión para el primer tamizaje de los documentos encontrados en la búsqueda:

- Describir metodología utilizada para la elaboración
- Haber realizado una búsqueda sistemática amplia de la evidencia
- Basar las recomendaciones en la evidencia encontrada
- Cumplir el período de tiempo establecido
- Estar destinadas a similar población objetivo
- Responder las preguntas de interés para esta guía

Se identificaron 11 guías, de las cuales se incluyeron seis para la evaluación con el instrumento AGREEII.

Las guías con mayor puntaje global fueron las que se utilizaron para la elaboración de las recomendaciones, además de otras referencias aportadas por los expertos.

En orden decreciente las guías con mayor puntaje fueron:

1. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition 2021. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
2. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628>
3. Cervical cancer screening, Cancer Council Australia 2022. Disponible en: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-tamizaje>

Los resultados de la evaluación se detallan en el anexo VI.

Calidad de la evidencia GRADE

Niveles de Evidencia GRADE

GRADE define la calidad de la evidencia como el grado de confianza que tenemos en que la estimación de un efecto sea la adecuada para efectuar una recomendación. En la clasificación del nivel de calidad de la evidencia, el sistema GRADE establece 4 categorías: alta, moderada, baja y muy baja. En una primera etapa el sistema GRADE considera de calidad alta los estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorizados) y de calidad baja los estudios observacionales (casos y controles, cohortes) y luego se consideran otros ítems que pueden modificar la evaluación inicial. La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como son el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales, y el consumo de recursos o costes.

Nivel de calidad	Definición
Alta	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado.
Moderada	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado.
Baja	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado.
Muy baja	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado.

<https://www.gradeworkinggroup.org/>

Proceso de definición de las recomendaciones

Las reuniones del GEG para la adopción o adaptación de las recomendaciones se llevaron a cabo de manera presencial, con algunos participantes en forma virtual.

Para facilitar la toma de decisiones de cada recomendación se presentó la síntesis de la evidencia descrita en la guía de referencia y se consideraron datos nacionales para contextualizar las recomendaciones.

En las reuniones se discutió la calidad de la evidencia, los costos y la factibilidad de implementar la recomendación en el país.

Luego de las reuniones fueron distribuidas a todo el GEG las minutas con los consensos alcanzados, con la posibilidad de que cada participante realizara preguntas, manifestara desacuerdos o agregara aportes.

El acuerdo sobre las recomendaciones se alcanzó por consenso durante las reuniones y en los puntos en los que hubo desacuerdos, se definió la recomendación por votación de mayoría.

Recomendaciones

Preguntas PICO 1 a 5:

.....
estrategias de vacunación contra VPH y grupos etarios en mujeres y varones de la población general y con inmunosupresión.

Estas recomendaciones fueron analizadas en el marco de la Comisión Nacional Asesora de Vacunas (CNAV) del MSP. Para su definición se tuvo en cuenta los antecedentes de vacunación en el país, la evidencia disponible y la factibilidad de aplicación.^{51,52}

Pautas de vacunación para la vacuna frente al VPH con el siguiente esquema:

Immunocompetentes entre 11 y 26 años:

- Se recomienda un esquema de 2 dosis administradas con un intervalo de 6 meses entre cada una.
- En personas que hayan recibido la primera dosis y hayan transcurrido más de 6 meses de la última, se recomienda recibir la dosis complementaria sin reinicio de esquema.

Immunocomprometidos a partir de los 9 hasta los 26 años:

- Se recomienda la administración de esquema de 3 dosis, a los 0, 2 y 6 meses respectivamente.
- En aquellos que hayan recibido la primera dosis y hayan transcurrido más de 6 meses de la última dosis recibida, se recomienda recibir las dosis complementarias sin requerir reinicio de esquema.

El grupo de inmunocomprometidos incluye: a) personas con VIH independientemente del valor de CD4+, b) personas receptoras de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o trasplante de órgano sólido (TOS) (en esquema de 3 dosis previamente mencionado al año del trasplante) c) pacientes bajo medicamentos biológicos o inmunosupresores (la lista completa se encuentra en el anexo I).

En casos de víctimas de abuso/violencia sexual puede aplicarse la vacuna desde los 9 años.

Esquemas monodosis

Resultados de ensayos clínicos aleatorizados recientes, sugieren que una sola dosis de las vacunas disponibles brindarían protección similar a la de los regímenes multidosas contra la primoinfección y la infección persistente en mujeres entre 9 y 20 años.^{53,54} Si bien estos datos serían extrapolables a la población masculina, la evidencia que apoya esta hipótesis es limitada.⁵⁵ Asimismo, los títulos de anticuerpos alcanzados en esquemas monodosis han mostrado ser estadísticamente inferiores a aquellos alcanzados con

esquema multidosis.

La OMS recomienda un esquema inicial de dos dosis a raíz de la evidencia disponible a la fecha. Sin embargo, plantea la posibilidad de un esquema monodosis, sobre todo en aquellos países y regiones con limitaciones en el acceso a la vacuna.⁵⁶ Desde una perspectiva de salud pública, el esquema monodosis podría ofrecer beneficios que superarían los riesgos y lograría mayores coberturas en la población.^{29,57-60}

Estas recomendaciones son válidas al momento de la publicación de la guía y podrán modificarse con la aparición de nueva evidencia.

Pregunta PICO 6-8:

.....
métodos y técnicas más efectivas para
el tamizaje primario de CCU

Se adopta la recomendación de la guía de la OMS, y se considera también el estado vacunal de la paciente. De acuerdo a la evidencia disponible, para la prevención del CCU existe recomendación fuerte para el uso del test de VPH (detección de ácidos nucleicos virales) como test de tamizaje primario tanto para las mujeres de la población general, como para las mujeres con VIH.^{39,61-}

⁶³ Los test de VPH se consideran actualmente la estrategia más costo efectiva, que brinda una mayor protección frente al CCU dado que presentan mayor sensibilidad que la citología para detectar lesiones escamosas precursoras del CCU, (CIN 2+) así como lesiones glandulares. Es una técnica reproducible

con alto valor predictivo negativo, asociándose a una mayor reducción en la incidencia y mortalidad por CCU. Estos test son ampliamente aceptados por las mujeres ya que permiten en aquellas con resultados negativos, realizar controles más espaciados.^{39,64,65} Los test a utilizar deben estar aprobados como test de tamizaje primario.

La introducción de la vacunación contra el VPH en Uruguay ha sido lenta y progresiva, pero al considerar que se inició en el año 2013 de forma gratuita, se deduce que hoy muchas pacientes vacunadas están llegando a la edad de inicio de tamizaje. La evidencia muestra que el tamizaje con citología en la población vacunada es menos eficaz (muestra menor sensibilidad que en la población no vacunada), a la vez que también puede identificar pacientes con lesiones de alto grado no causadas por VPH oncogénicos. Por tanto, continuar con el tamizaje en esta población con citología, genera un aumento de resultados positivos en lesiones sin riesgo de evolucionar a cáncer, lo que requiere más estudios de seguimiento y en muchas ocasiones tratamientos innecesarios.⁶⁶⁻⁶⁸

Pregunta PICO 9:

.....
estrategia de prevención secundaria de CCU
en mujeres de la población general.

Recomendación adoptada de la guía de la OMS. La OMS realiza una recomendación condicional para el uso del test de VPH seguida tanto de

tratamiento, como de *triage*. Si bien el balance de beneficios y daños puede ser similar para ambos enfoques, la estrategia con *triage* genera un número ligeramente inferior de tratamientos innecesarios y partos prematuros.⁴

El grupo de expertos consideró por unanimidad que la estrategia de tamizar seguida de *triage* y finalmente tratar a las pacientes en las que se confirma una lesión premaligna (CIN 2+) es la más adecuada para nuestro país, dado que Uruguay cuenta con infraestructura instalada en todo el territorio nacional, y así se evita incurrir en posibles daños y/o tratamientos innecesarios. Asimismo, el grupo acordó no considerar la inspección visual con ácido acético (IVAA) como test de tamizaje ni de *triage* debido a las debilidades de la técnica y la disponibilidad de otros métodos de testeo más efectivos en el país.

Pregunta PICO 10 y 11:

edad de inicio y finalización del tamizaje primario en mujeres de la población general y mujeres con VIH

Se adoptan las recomendaciones de la guía de la *American Cancer Society*. No se recomienda realizar tamizaje primario en las mujeres de 21 a 24 años. Esta recomendación se basa en la historia natural del cáncer cervicouterino, la baja incidencia de la enfermedad y la mortalidad asociada en nuestro país y la elevada incidencia de infecciones transitorias y de lesiones autolimitadas en este grupo de edad.⁶⁹⁻⁷². Además, los beneficios del tamizaje deben sopesarse con sus posibles perjuicios como las pruebas de seguimiento

adicionales para resultados anormales y el tratamiento innecesario. El inicio del tamizaje por debajo de los 25 años presenta un beneficio mínimo y un daño potencial por el tratamiento.⁷³⁻⁷⁶ Por este motivo el grupo de expertos recomienda iniciar el tamizaje a la edad de 25 años tanto para las mujeres de la población general como para las mujeres con VIH. No obstante, se quiere hacer énfasis en la conducta recomendada a las mujeres de 21 a 24 años. Para este grupo de mujeres se recomienda:

- Control ginecológico anual con examen clínico y evaluación de factores de riesgo.
- Promover la vacunación contra el VPH en las mujeres que aún no la han recibido, recordando que pueden hacerlo hasta los 26 años de forma gratuita y sin indicación médica.
- Educación sobre planificación familiar y prevención de infecciones de transmisión sexual.

Estas recomendaciones son aplicables al esquema vacunal vigente al momento de la publicación de esta guía y sus actualizaciones posteriores por parte del MSP.

Con respecto al test para iniciar tamizaje, difiere por lo mencionado previamente en la población vacunada de la que no lo está. En las vacunadas completamente antes de los 15 años o con al menos una dosis recibida previo a los 15 años de edad; se recomienda iniciar el tamizaje a los 25 años con test de VPH hasta los 69 años. En las mujeres no vacunadas, completamente o incompletamente vacunadas con 1^{era} dosis a partir de los 15 años de edad se recomienda iniciar tamizaje con citología de los 25 a los 29 años dada la alta incidencia de infección transitoria por VPH a esta edad. Independientemente del estado vacunal se recomienda tamizaje con test de VPH en las mujeres de los 30 a los 69 años. Estas recomendaciones son aplicables al esquema vacunal vigente al momento de la publicación de esta

guía y sus actualizaciones posteriores por parte del MSP.

Con respecto a la edad de finalización del tamizaje, no existe un claro consenso en las guías revisadas. El grupo de expertos nacionales consensuó mantener la finalización a los 69 años siempre que se cuente con tamizaje adecuado y negativo en los últimos 10 años, es decir, que se cuente con dos test de VPH negativos o tres citologías negativas en los últimos 10 años (individualizar esta recomendación de acuerdo a los antecedentes de patología cervical previa).

Se recomienda también finalizar el tamizaje en mujeres:

- con antecedente de histerectomía total por patología benigna, sin antecedente de CIN 2+ previa, independientemente de la edad y de la existencia tamizaje previo adecuado.
- Con histerectomía por causa maligna no vinculada al VPH (ej. cáncer de ovario, endometrio, etc.)

Preguntas PICO 12 y 13:

frecuencia del tamizaje primario

Recomendación adoptada de la Guía de WHO. Un intervalo de tamizaje de 5 años en las mujeres de riesgo promedio y cada 3 años en las mujeres con VIH cuando se utiliza test de VPH aprobado para el tamizaje primario. Si se utiliza la citología, esta debe realizarse cada tres años si son negativas.

Pregunta PICO 14:

utilización de la autotoma para el test de VPH

La autotoma tiene como beneficio mejorar la accesibilidad y la cobertura del tamizaje. Si bien actualmente ambas situaciones son aceptables, se considera apropiado durante el período de transición la toma por personal de salud hasta tanto exista difusión y capacitación a las mujeres para realizarse autotoma.

Preguntas PICO 15 a 19:

algoritmos de actuación ante test de tamizaje positivos

Recomendaciones adaptadas de la guía de WHO

- Las mujeres que han dado positivo a genotipos de alto riesgo 16 y 18 en un test de VPH deben derivarse a colposcopia (algoritmo 2 y 3)
- Las mujeres que han dado positivo a un test de VPH genérico o positivos a otros genotipos de VPH de alto riesgo no 16 ni 18, deben

realizarse *triage* con citología.

- Las mujeres VPH positivas diferente a 16 o 18 con resultado citológico igual o mayor a ASC-US se deriven a colposcopia (algoritmo 4).
- Las mujeres que han dado positivo a un test de VPH no 16 ni 18 con citología negativa, se retamien con test de VPH en 1 año y si resulta negativo, vuelve a intervalo regular de tamizaje (algoritmo 1 y 2).
- Las mujeres con citología positiva y resultados normales en la colposcopia e histología, se retamien con test de VPH a los 12 meses y si resulta negativo, volver a intervalo regular de tamizaje

Las recomendaciones de actuación ante resultados positivos en la citología se adaptan de la Guía de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Prevención secundaria del CCU. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado, 2022.⁶⁸

Se sugiere que:

- Ante citología insatisfactoria (cualquier edad): repetir citología en 2-4 meses (previo tratamiento de eventual atrofia, proceso inflamatorio, etc.), de ser negativa vuelva a tamizaje de rutina, de ser nuevamente insatisfactoria se deriva a colposcopia, si es patológica se remite según resultado (algoritmo 4).
- Las mujeres tamizadas con citología ASC-US se prefiere derivar a *triage* con test de VPH, de no contar con el mismo, repetir citología a los 6-12 meses previo tratamiento de eventual atrofia, proceso inflamatorio, etc. (algoritmo 3).
- Las mujeres que han dado resultado ASC-US en la citología y negativo al test de VPH se recomienda retamizar en 3 años con test de VPH (algoritmo 3).
- Las mujeres que han dado resultado mayor que ASC-US en la citología se deriven a colposcopia (algoritmo 3)

- Las mujeres con citología ASC-US / L-SIL y resultados normales en la colposcopia e histología se retamien con test de VPH a los 12 meses y si resulta negativo, vuelve a intervalo regular de tamizaje.
- Ante citología ASC H / H-SIL y resultados normales en la colposcopia e histología se retamien con test de VPH a los 12 meses y 24 meses, de resultar negativos, volver a intervalo regular de tamizaje.
- Ante citología ACG sin lesión histológica exo ni endocervical: >35 años o <35 años con Factor de Riesgo de neoplasia endometrial de debe complementar con estudio y muestra endometrial.
- Ante citología ACG que favorece neoplasia o AIS sin lesión histológica, se recomienda escisión diagnóstica.

Los expertos acordaron por unanimidad que una de las principales acciones para la prevención del CCU es el tratamiento de todas las lesiones de alto riesgo.

Una vez tomada la decisión de tratar a una mujer, ya sea de la población general de mujeres o Mujeres portadoras de VIH, es una buena práctica tratarla lo antes posible para reducir el riesgo de pérdida de seguimiento.

Opciones de tratamiento:

- H-SIL - carcinoma in situ, CIN3, CIN2 p16 positivo: tratamiento escisional, conización LEEP o quirúrgica
- CIN2 p16 negativo se puede plantear control en 6 a 12 meses.

Sumario

Recomendaciones para la detección precoz del cáncer de cuello uterino (CCU).

Está dirigida a todas las mujeres asintomáticas comprendidas entre los 25 y 69 años (incluyendo mujeres inmunodeprimidas).

En la actualidad existen varias pruebas de laboratorio para la detección del Virus de Papiloma Humano (VPH), causa principal del CCU. Se considera como test de elección para el tamizaje el test de VPH validado.

Las recomendaciones se encuentran basadas en el esquema vacunal vigente frente al VPH. Este puede someterse a revisión en función de nueva evidencia disponible y las eventuales recomendaciones emitidas por la Comisión Nacional Asesora de Vacunas.

Situación del estado vacunal con la vacuna HPV

Tamizaje

Vacunación completa o incompleta, con primera dosis previo a los 15 años

Test de VPH cada 5 años desde los 25 años

Vacunación completa o incompleta, con primera dosis administrada a partir de los 15 años.

PAP cada 3 años entre los 25 a 29 años

Sin vacunación

PAP cada 3 años entre los 25 a 29 años

Independientemente del estado vacunal

Test de VPH cada 5 años a partir de los 30 años

Cumplidos los 30 años, la mujer que cuenta con Papanicolau vigente, una vez que este último pierda vigencia a los 3 años, pasará a tamizaje con prueba de VPH.

Ejemplos:

1. Una mujer que cuenta con Papanicolau negativo, realizado a los 28 años, pierde vigencia a los 31 años, recién en ese momento pasará a tamizaje con prueba de VPH, de mostrarse negativo se repetirá a intervalos de 5 años hasta los 69 años, inclusive.
2. Mujer de 55 años con Papanicolau negativo a los 54 años debe realizarse la prueba de VPH a los 57 años.

La periodicidad indicada para el tamizaje puede variar en caso de un resultado positivo.

EL TAMIZAJE FINALIZARÁ:

En todas las mujeres a los 69 años siempre que cuenten con tamizaje adecuado y negativo en los últimos 10 años y ausencia de antecedente de CIN 2+ (displasia de grado moderado) o cáncer de cuello uterino en los últimos 25 años.

En todas las mujeres histerectomizadas por causa no vinculada a VPH y sin antecedentes de CIN 2+ o cáncer de cuello uterino en los últimos 25 años.

.....

Bibliografía

1. WHO. Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública [Internet]. [cited 2022 Dec 19]. Available from: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240014107>
2. MSP. Guía de práctica clínica de tamizaje de cáncer de cuello de útero. 2014.
3. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jul 2];81:101–10. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435616304826/fulltext>
4. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Globocan. Cervix uteri. 2020 [cited 2023 Jul 2]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2022 Oct 31];149(4):778–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33588>
7. Formana D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related

- diseases. Vaccine [Internet]. 2012;30(SUPPL.5):F12–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>
8. Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P, et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. J Med Virol [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Oct 20];86(4):647–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.23870>
 9. Rodríguez DG, Fernández I, Barrios E, Sanguinetti C, Alonso R, Maedo N, et al. Papillomavirus Humano En Displasias Severas Y Carcinoma in Situ De Cuello Uterino. 2009;25:1–7.
 10. Correa RM, Baena A, Valls J, Colucci MC, Mendoza L, Rol M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. Vol. 17, PLoS ONE. 2022.
 11. Natalia Pérez Pérez, Sofía Tedesco, Fernando González, Juan M López Jordi, Grazzia Rey Vista de Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay. [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/453/444>
 12. How Many Cancers Are Linked with HPV Each Year? | CDC [Internet]. [cited 2022 Nov 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cases.htm>
 13. Ing Alonso Rafael Br De Mello O, Br Delgado S, Br Giagante F, Br Díaz D, Br da Rosa T. Cáncer de Cuello Uterino.
 14. Cervical Cancer Risk Factors | Risk Factors for Cervical Cancer [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
 15. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkkerk GJ, Magnée T, De Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 20];21(7):781–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663309/>
 16. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jan 25];33(5):342–54. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacuna-frente-al-virus-del-S0213005X15001408>
 17. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano DOCUMENTO DE CONSENSO 2011 de Sociedades Científicas Españolas AECP asociación española de coloproctología.
 18. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. Vaccine [Internet]. 2012 Nov 11 [cited 2023 Jan 25];30(0 5):F123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23146369/>
 19. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morbidity

and Mortality Weekly Report [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2023 Jan 25];68(32):698. Available from: /pmc/articles/PMC6818701/

20. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Sep 22;38(41):6402–9.
21. Study to Evaluate the Eacy of the Human Papillomavirus Vaccine in Healthy Adult Women of 26 Years of Age and Older RESULTS FIRST SUBMITTED THAT MET QC CRITERIA [Internet]. 2006. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/full-disclaimer>
22. Green J, Berrington De Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case–Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2003 Dec 12 [cited 2022 Oct 20];89(11):2078. Available from: /pmc/articles/PMC2376844/
23. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States - A 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2022 Oct 20];78(2):97–105. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825800958268/fulltext>
24. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Bly A, et al. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers: population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 23];11(12):e050669. Available

from: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/12/e050669>

25. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Mar 23];383(14):1340–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1917338>
26. AEPCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.
27. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Oct 20];15(5):565–80. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309914710734/fulltext>
28. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines* [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Oct 20];3(1):3. Available from: /pmc/articles/PMC4266686/
29. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: A repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Mar 23];14(10):958–66. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309914708412/fulltext>
30. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years

after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. [cited 2022 Oct 20]; Available from: <http://sti.bmj.com/>

31. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2013 Oct 9 [cited 2023 Jan 25];347(7930). Available from: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f5906>
32. Syncope After Vaccination --- United States, January 2005--July 2007 [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5717a2.htm>
33. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA* [Internet]. 2009 Aug 19 [cited 2023 Jan 25];302(7):750–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/184421>
34. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 May 9 [cited 2022 Oct 20];2018(5). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full>
35. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield) [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/news/item/16-04-2021->

[global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](#)

36. OPS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino Manual-VPH-gerentes-programs-salud-Espanol.
37. International Agency for Research on Cancer. Biological Agents Volumen 100B. 2012.
38. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories*. *Cytopathology* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2022 Oct 20];18(2):67–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2303.2007.00451.x>
39. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Nov 19];23(28):1. Available from: <https://pmc/articles/PMC6600121/>
40. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJF, Meijer CJLM. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *British Journal of Cancer* 2005 92:9 [Internet]. 2005 Apr 12 [cited 2022 Nov 19];92(9):1800–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/6602541>
41. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The

ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan 1;206(1):46.e1-46.e11.

42. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 19];24(1):1. Available from: /pmc/articles/PMC6924950/
43. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JMM, Massuger LFAG, Vedder JEM, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 19];302(16):1757–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861667/>
44. Hashmi AA, Naz S, Ahmed O, Yaqeen SR, Irfan M, Asif MG, et al. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus* [Internet]. 2020 Dec 26 [cited 2022 Nov 19];12(12):e12293. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33520497>
45. Curotto M, Barletta P, Paolino M, Arrossi S. La perspectiva de los agentes sanitarios sobre la incorporación programática de la autotoma del test de VPH Health agents' perspective on the incorporation of self-collected samples in HPV screening programs A perspectiva dos agentes sanitários sobre a incorporacão programada da autoadministração do teste de HPV.
46. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, et

al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Nov 20];15(2):172–83. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204513705709/fulltext>

47. Arrossi S, Paolino M, Thouyaret L, Laudi R, Campanera A. Evaluation of scaling-up of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening among socially vulnerable underscreened women in Jujuy Province, Argentina. *Implementation Science* [Internet]. 2017 Feb 13 [cited 2022 Nov 20];12(1):1–11. Available from: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13012-017-0548-1>
48. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): A population-based cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2015 Feb 1;3(2):e85–94.
49. Arrossi S, Paolino M, Orellana L, Thouyaret L, Kohler RE, Viswanath K. Mixed-methods approach to evaluate an mHealth intervention to increase adherence to *triage* of human papillomavirus-positive women who have performed self-collection (the ATICA study): Study protocol for a hybrid type i cluster randomized effectiveness-implementation trial. *Trials* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2023 Jul 3];20(1):1–12. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3229-3>
50. Antelo VS, Kohler RE, Curotto M, Viswanath KV, Paolino M, Arrossi S.

Developing SMS Content to Promote Papanicolaou Triage Among Women Who Performed HPV Self-collection Test: Qualitative Study. *JMIR Form Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 20];4(3). Available from: /pmc/articles/PMC7084289/

51. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations [Internet]. [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9724-261-276>
52. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 23];395:575. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
53. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, Pinto L, Mutani P, Indangasi J, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 10];10(10):e1473. Available from: /pmc/articles/PMC9638030/
54. Barnabas R V., Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *Nejm Evidence* [Internet]. 2022 Apr 26 [cited 2023 Jul 10];1(5). Available from: /pmc/articles/PMC9172784/
55. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwangi G, Kreimer AR, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human

papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020 Feb 5;38(6):1302-14.

56. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 [Internet]. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
57. Barnabas R V., Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 23];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579786/>
58. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Mar 23];22(11):1518-29. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204521004538/fulltext>
59. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, Khorolsuren T, Namjil N, Surenjav U, et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2023 Mar 23];38(27):4316-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387009/>
60. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and

dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Nov 22 [cited 2023 Mar 23];2019(11). Available from: [/pmc/articles/PMC6873216/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/)

61. Arbyn M, Walker A, Meijer CJLM. HPV-based cervical-cancer screening in China. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Oct 18];11(12):1112–3. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S147020451070262X/fulltext>
62. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Oct 18];11(3):249–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/>
63. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-Specific Evaluation of Primary Human Papillomavirus Screening vs Conventional Cytology in a Randomized Setting. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2009 Dec 2 [cited 2023 Oct 18];101(23):1612–23. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djp367>
64. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* [Internet]. 2008 Oct 13 [cited 2023 Oct 18];337. Available from: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a1754>
65. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubie H, Kitchener H, Luesley D, et al.

Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Apr 4 [cited 2023 Oct 18];102(9):1405. Available from: [/pmc/articles/PMC2865748/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/)

66. Teoh D, Nam G, Aase DA, Russell R, Melton GB, Kulasingam S, et al. Test Performance of Cervical Cytology Among Adults With vs Without Human Papillomavirus Vaccination. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 May 2 [cited 2023 Apr 16];5(5):e2214020–e2214020. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792673>
67. Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Apr 16];109(2). Available from: [/pmc/articles/PMC5068562/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/)
68. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *Journal of Clinical Virology*. 2016 Mar 1;76:S62–8.
69. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Oct 18];8(2):e191. Available from: [/pmc/articles/PMC7025157/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/)
70. Li K, Li Q, Song L, Wang D, Yin R. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China. *Cancer* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Oct 18];125(7):1030–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.32003>

71. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2023 Oct 18];360:499. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k499>
72. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: Results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
73. Makkonen P, Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Impact of organized and opportunistic Pap testing on the risk of cervical cancer in young women – A case-control study from Finland. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Oct 19];147(3):601–6. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825817313355/fulltext>
74. Tuncer A, Firtina Tuncer S. The effect Of Age On Cervical Cancer Screening in Women Aged 20-29. *Acta Clin Croat*. 2020;59(2):277.
75. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2008 Sep 18 [cited 2023 Oct 19];337(7673):798–803. Available from: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a1284>
76. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. [cited 2023 Oct 19]; Available from: <http://www.bmj.com/>

77. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Gimpelj Domjanič G, Xu L, Arbyn M. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Nov 19];26(9):1144–50. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X20301798/fulltext>
78. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Preface Public Comment. [cited 2022 Nov 19]; Available from: <http://www.regulations.gov>
79. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention , second edition : use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV).
80. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2022 Nov 20];124(3):516–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.24010>
81. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *Journal of Clinical Virology*. 2016 Mar 1;76:S14–21.
82. Eklund C, Mühr LSA, Lagheden C, Forslund O, Robertsson KD, Dillner J. The 2019 HPV Labnet international proficiency study: Need of global Human Papillomavirus Proficiency Testing. *Journal of Clinical Virology*. 2021 Aug 1;141:104902.

Anexos

Anexo I:

Listado de medicamentos biológicos e inmunosupresores:

- Biológicos: anticuerpos monoclonales como los anti-TNF, como infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab. En el caso de anti CD20 como Rituximab (hasta 6 meses luego del último tratamiento), eculizumab.
- Inhibidores de la quinasa Janus o inhibidores de quinasas (JAK) (Tofacitinib, Upadacitinib, ibrutinib, Imatinib, Dasatinib)
- Metotrexate
- Azatioprina
- 6-mercaptopurina
- Cicloserina
- Ciclofosfamida
- Leflunomida
- Interferones
- Prednisona a dosis altas (>2 mg/kg/día o >20 mg/día en >10 kg) por un plazo de al menos 2 semanas o dosis equivalentes de otros corticoides
- Micofenolato mofetilo
- Ciclosporina

Anexo II:

Características de los test de VPH

La selección de un test de diagnóstico in vitro (IVD) para VPH, apropiado para tamizaje primario, constituye un paso crucial.

En el caso de los test de ácidos nucleicos de VPH IVD que se utilizan como test de detección en un programa de prevención del CCU, la sensibilidad debe ser lo suficientemente alta como para identificar inicialmente a todas las mujeres que están en riesgo de tener o desarrollar lesiones precancerosas de alto grado (CIN 2+), pero no demasiado sensible desde el punto de vista analítico como para identificar infecciones que probablemente no progresarán a enfermedad.

Para optimizar la detección de la enfermedad frente a la detección transitoria del VPH, los ensayos clínicos generalmente seleccionarán un punto de corte para un resultado "positivo"/"negativo" basado en la detección de CIN 2+. Este corte puede no ser el mismo que el límite de detección analítico.

En tal sentido, para validar estos test y garantizar un desempeño clínico confiable, se han desarrollado criterios de desempeño. Los más ampliamente aceptados requieren una comparación favorable respecto al test de ácidos nucleicos para VPH IVD designado como de referencia internacional, el cual debe demostrar una sensibilidad superior a la citología para la detección de lesiones precancerosas y debe haber cumplido con los estrictos estándares regulatorios de múltiples agencias reguladoras así como la aprobación de al menos uno de los miembros fundadores de Foro Internacional de

Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF). ⁽²⁾

Los test de ácidos nucleicos de VPH que se consideren emplear en programas de detección de CCU, deben haber sido validados por estudios independientes utilizando los siguientes criterios de sensibilidad y especificidad clínica y de reproducibilidad intra e interlaboratorio, considerando la cohorte especificada para cada caso:

- para sensibilidad, el desempeño clínico se fijó en $\geq 90\%$ del test de referencia para detección de CIN2+, en mujeres ≥ 30 años (al menos 60 muestras procedentes de mujeres CIN2+ confirmadas histológicamente)
- para especificidad, el desempeño clínico se fijó $\geq 98\%$ del test de referencia para detección de CIN2+, en mujeres ≥ 30 años (al menos 100 muestras procedentes de mujeres no CIN2+ confirmadas histológicamente).

A diferencia de lo que ocurre con el desempeño clínico, no existen criterios aceptados para el desempeño analítico de los test de ácidos nucleicos de VPH para diagnóstico in vitro. Se puede considerar un rango de sensibilidad analítica ⁽³⁾ pero debe tenerse en cuenta que ésta dependerá del genotipo detectado, de las diversas tecnologías utilizadas y de las características específicas de los test para diagnóstico in vitro.

La sensibilidad analítica o límite de detección generalmente se expresa como copias virales por reacción (rango 24-7500) o por mililitro (rango 50-5000).

En lo que respecta a la especificidad analítica, se determina evaluando la reactividad cruzada con un panel de bacterias, hongos y virus, incluidos aquellos que se encuentran comúnmente en el tracto urogenital femenino. Los genotipos de VPH de bajo riesgo también se incluyen para garantizar que un resultado de VPH detectable no lleve a un control y/o tratamiento excesivo de mujeres que no tienen uno de los genotipos de alto riesgo. Además, también se evalúan los efectos de componentes endógenos (leucocitos, sangre total, moco cervical) y exógenos (anticonceptivos y de

higiene femenina) que se pueden encontrar en las muestras cervicales. Las instrucciones de uso del fabricante proporcionan información sobre los microorganismos y las sustancias interferentes que se han evaluado.

En cuanto a la reproducibilidad intra e interlaboratorio la concordancia debe ser no menor al 87 %. Se recomienda se evalúen por lo menos 500 muestras de las cuales al menos el 30 % dieron positivo en un laboratorio de referencia utilizando un ensayo clínicamente validado.

En 2020 había en el mercado internacional 252 test de VPH comerciales ⁷⁷ para la detección de Alfa papilomavirus, pero no todos con la sensibilidad y especificidad clínica necesarias para la detección de CIN 2+. ⁷⁷ Los estudios que han hecho posible la sustitución del test de Papanicolaou por el test de VPH para mujeres mayores de 29 años, fueron realizados sobre reactivos específicos y no son extrapolables a otros test de VPH. De estos 252 test de VPH, más del 90 % no han sido evaluados de acuerdo a los requerimientos para su uso en la práctica clínica.

La falla en la detección y tipificación de los tipos de VPH, así como el error en la interpretación de los resultados de algunos test de VPH pueden llevar al manejo incorrecto de las pacientes y a tratamientos erróneos. Los resultados falsos negativos pueden llevar a demoras en el diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer cervical con potencial empeoramiento de la patología y aumento de la mortalidad y/o morbilidad. Los resultados falsos positivos pueden derivar en controles más frecuentes o procedimientos innecesarios potencialmente invasivos que pueden comprometer el futuro reproductivo de las pacientes. ⁷⁸

Entidades reguladoras como la OMS y la FDA han dispuesto mecanismos de control del desempeño de los test de VPH utilizados para tamizaje primario de CCU desde hace años. ⁷⁸

En el caso de la OMS, ha publicado manuales técnicos para la precalificación de reactivos que refieren a las muestras, su transporte y almacenamiento, reproducibilidad, desempeño con muestras clínicas con todos los genotipos, contaminación por arrastre, sensibilidad analítica, validación del punto de corte, efecto hook de altas concentraciones, sustancias interferentes exógenas y endógenas, reacción cruzada, trazabilidad de calibradores y controles, estabilidad de los reactivos, robustez del método, sensibilidad y especificidad diagnóstica, autotoma e interpretación de resultados. ⁷⁹

Por su parte la FDA obliga a los fabricantes a determinar el límite de detección, la precisión, la reproducibilidad, la reacción cruzada con otros microorganismos de la flora vaginal, la interferencia del ensayo, la contaminación arrastrada de los equipos automatizados, la conservación de la muestra y de los reactivos, la evaluación de la performance en un ensayo clínico, la performance de acuerdo a su uso intencional (para tamizaje, tipificación, co-test) lo cual brinda garantías para su utilización.

Es de señalar que la iniciativa de reconocimiento internacional publicada en el año 2009 respecto a las directivas para valorar el desempeño clínico de los test de VPH en el tamizaje de CCU o sus lesiones precursoras en mujeres mayores de 29 años detallada más arriba (sensibilidad y especificidad clínica y reproducibilidad intra e interlaboratorio), se mantiene vigente hasta el día hoy. ⁸⁰

Asimismo, otras propuestas internacionales como la Iniciativa VALGENT (*VALidation of VPH GENotyping test*) ⁸¹ han protocolizado la evaluación de los test de VPH para su desempeño clínico en cuanto a la tipificación del virus, dado que algunos genotipos tienen mayores probabilidades de llegar a cáncer y también tomando en cuenta los cambios que la vacunación pueda generar sobre los genotipos circulantes. ⁸¹

Además, hay que mencionar la creación por parte de la OMS en 2005, del *International VPH Laboratory Network (LabNet)* para asegurar la estandarización y aseguramiento de la calidad de los test de VPH y tipificación a nivel mundial y evaluación de vacunas para VPH. LabNet proporciona un panel de proficiencia formado por muestras con genotipos únicos o múltiples, ciegas, que son procesadas por los laboratorios participantes. Cada laboratorio participante recibe un resultado de su desempeño y el programa emite un reporte público con los resultados y el nivel de proficiencia expresado en porcentaje.⁸²

En lo que respecta a los laboratorios donde se realice el test de VPH, deben contar con infraestructura adecuada, personal capacitado, controles de calidad internos y externos que aseguren un buen desempeño. En el caso de los test de VPH por PCR, siempre y cuando no se trate de *point-of care*, deberán cumplir con la normativa de Laboratorios Clínicos (Decreto del Poder Ejecutivo N° 129/2005 y modificaciones)⁽⁴²⁾

Anexo III:

Conflicto de interés

Actualización de la guía de práctica clínica de prevención de cáncer de cuello de útero

Declaración de conflictos de interés

¿Posee Ud. ahora o en los dos últimos años algún interés económico personal o no personal (por ejemplo, de un servicio en el que Ud. trabaja) no económico o de otra índole en el tema a tratar, que pueda constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente?

Marque la opción que corresponda:

SI _____ NO _____

Si su respuesta fue SI, por favor complete la siguiente tabla.

Tipo de interés	Nombre de la entidad comercial	Describa la actividad	¿Interés actual? (o fecha de cese de interés?)
Recibí apoyo para asistir a reuniones, congresos u otras actividades educativas.			
Recibí honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria de la salud.			
Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria de la salud.			
Ha sido o estoy empleado como consultor en una empresa de la industria de la salud.			
Tengo o ha tenido intereses económicos en una compañía relacionada a la salud o tecnología sanitaria.			
Tengo responsabilidad directiva de un departamento u organización que recibe pago u otro beneficio de la industria de la salud que me favorece sin que yo la reciba personalmente.			
Otro (detalle)			

¿Existe alguna otra situación no mencionada anteriormente que pudiere afectar su objetividad e independencia en la tarea a desempeñar o que pudiera afectar la percepción que otros tienen de su objetividad e independencia?

Declaro que la información expuesta es correcta y que no estoy en conocimiento de ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o aparente. Me comprometo a informar cualquier cambio en estas circunstancias, incluyendo si el mismo se produjera durante las actividades del presente trabajo.

FIRMA_____

ACLARACIÓN_____

FECHA_____

El análisis de su declaración puede resultar en una limitación parcial o total en la participación del grupo.

Anexo IV:

Resumen de la búsqueda de guías de práctica clínica

Estrategias de búsqueda

La búsqueda de GPC se realizó en bases de datos generales y en sitios de elaboración y recopilación de GPC.

Los criterios de búsqueda:

- Período de búsqueda 2018-2022
- Idioma: español e inglés
- Guías basadas en evidencia evaluada con el sistema GRADE

En la siguiente tabla se presentan los sitios de búsqueda, los documentos identificados y los evaluados para la actualización de la presente guía.

Sitio	Términos de la búsqueda	N° de documentos encontrados	N° de documentos revisados
Pubmed	("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) AND "prevention and control" [Subheading]) AND ("Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type]) Filters: from 2017- 2022	11	1
Portal Regional de la BVS (OMS)	(mh:("Neoplasias del Cuello Uterino" AND mj:("Lesiones Precancerosas") AND type_of_study:("guideline") AND la:("es" OR "en")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022])	36	2
Ministerio de Salud de Chile	Cáncer cérvico uterino (2018-2022	1	0
Trip Data Base	Cervical uterine cancer prevention Cervical cancer screening (2018-2022)	10	3
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)	Cáncer cérvico uterino (2018-2022)	2	1
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Cervical uterine cáncer (2018-2022)	0	0
The New Zealand Guideline Group	Cervical uterine cáncer (2018-2022)	1	1
Cáncer Council Australia	Cervical uterine cáncer (2018-2022	1	1
IETSI	Cáncer cérvico uterino	1	0
GIN	Cervical uterine cáncer Published 2018 2020 2021 2022	3	2

Criterios de inclusión para el primer tamizaje de los documentos encontrados en la búsqueda:

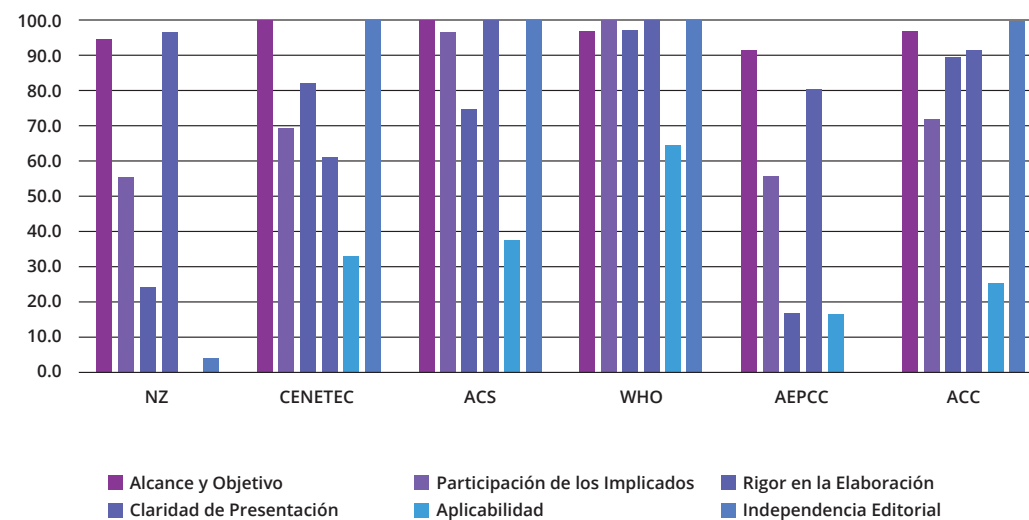
- Describir metodología utilizada para la elaboración
- Haber realizado una búsqueda sistemática amplia de la evidencia
- Las recomendaciones deben basarse en la evidencia encontrada
- Cumplan el período de tiempo establecido
- Destinadas a similar población objetivo
- Contesten las preguntas de interés para esta guía

Anexo V:

Evaluación del AGREE II

Luego del tamizaje primario se evaluaron con el instrumento AGREE II, seis guías. Los resultados se muestran en el siguiente gráfico:

Resultado de la evaluación AGREE II de las GPC



Las guías con mayor puntaje global serán utilizadas para la elaboración de las recomendaciones sin perjuicio de poder incluir otras referencias que los expertos consideren. En orden decreciente las guías con mayor puntaje fueron:

4. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition 2021. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
5. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628>
6. Cervical cancer screening, Cancer Council Australia 2022 Disponible en: <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-tamizaje>

Estudios utilizados para las recomendaciones asociadas a la vacunación anti VPH (Comisión Nacional Asesora en Vacunas)

1. Brisson M, et al. Impact of VPH vaccination and cervical screening on cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower – middle - income countries. The Lancet. 2020;395(10224):575-590. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930068-4>
2. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), April 2022: conclusions and recommendations. Weekly Epidemiological Record, 2021, vol. 96, 29. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9724-261-276>

3. Tabrizi S, Brotherton J, Kaldor J, Skinner S, Liu B, Bateson D et al. Assessment of herd immunity and cross protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(10):958-966 [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70841-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70841-2/fulltext)
4. Bergman H, Buckley B, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V et al. Comparison of different human papillomavirus (VPH) vaccine types and doses schedules for prevention of VPH-related disease in females and males (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873216/>
5. Batmunkh T, Dalmau M, Munkhsaikhan M, Khorolsuren T, Namjil N, Surenjav U et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (VPH) vaccine is immunogenic and reduces VPH detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. Vaccine. 2020;38(27):4316-4324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387009/>
6. Basu, P., Malvi, S., Joshi, S., Bhatla, N., Muwonge, et. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (VPH) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent VPH vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. The Lancet Oncology, 22(11), pp.1518-1529. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00453-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00453-8/fulltext)
7. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer et al. Single-dose VPH vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial, 2021 Sep 27;22(1):661. doi: 10.1186/s13063-021-05608-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579786/>



Dirección:

Avda. 18 de Julio 1892,
Montevideo, Uruguay.

Teléfono: 1934



msp.gub.uy