



HECHOS & ACCIONES

ISSN: 2011-883X



República de Colombia
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
Empresa Social del Estado

**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia
Por el control del cáncer

Volumen 4 - Número 1 - Enero de 2012

Bogotá D.C.

Hechos y Acciones es un boletín cuyo objetivo es resaltar aspectos importantes en relación con el control del cáncer en el país. Cada número estará enfocado en un tema específico que se difundirá con énfasis en tomadores de decisiones y planificadores de actividades a quienes una experiencia positiva pueda orientar a replicarla en su área o población objeto.

Contenido	Pág
Los nuevos retos en la tamización para cáncer de cuello uterino	1
Programas de tamización basados en citología	2
Las pruebas moleculares de VPH	2
Estudio piloto de VPH en Colombia	5
Un vacío actual en el conocimiento: La clasificación de las mujeres con pruebas VPH positivas	6

Comité Editorial

Carolina Wiesner Ceballos
Jesús Cotes Millán
Devi Puerto

Coordinación editorial

Carolina Wiesner Ceballos
Subdirectora General de Investigaciones,
Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención

Diagramación e Impresión:

Espacio Gráfico Comunicaciones S.A.

Corrección de estilo:

Espacio Gráfico Comunicaciones S.A.

Periodicidad: 2 números anuales.

Los lectores pueden reproducir los contenidos del Boletín Hechos y Acciones siempre y cuando respeten los derechos de autor e indiquen las referencias de acuerdo con los estándares establecidos.

Las pruebas de ADN para el Virus Papiloma Humano - VPH-

Los nuevos retos en la tamización para cáncer de cuello uterino

Lina María Rincón Martínez *
Diana Marcela García Peralta **

En el año 2011, mediante el acuerdo 029, la Comisión de Regulación en Salud CRES, presentó al país, la actualización del Plan Obligatorio de Salud que empezaría a regir desde el 1° de enero de 2012. En esta actualización fueron incluidas en los planes de beneficios en salud del país, las pruebas de detección de VPH a partir de ADN para la tamización de cáncer de cuello uterino en mujeres entre 30 a 65 años de edad. Esta actualización tiene un gran impacto en Salud Pública y sus disposiciones son de interés social puesto que son de cumplimiento en todo el territorio nacional. Los estudios de costo-efectividad en Colombia apoyan la inclusión de las pruebas de detección de VPH en el POS (1,2).

Por otra parte en el Plan Decenal para el Control del Cáncer 2012-2021, el cual tiene como soporte la Resolución 1383 de 2013, se define como meta el inicio de la tamización con pruebas de ADN-VPH. La inclusión de una técnica alternativa a la citología genera la necesidad de definir lineamientos que orienten tanto a las aseguradoras y los prestadores, como a la población médica y científica, en cuanto a la implementación de esta nueva tecnología. Los lineamientos operativos serán lanzados próximamente por el Ministerio de Salud y Protección Social. Este boletín, Hechos y Acciones, tiene como objetivo presentar a los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS- información relacionada con las diferentes pruebas moleculares en tamización para cáncer de cuello uterino.

* Profesional especializado, Subdirección de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención. Instituto Nacional de Cancerología. Colombia. Irincon@cancer.gov.co

** Profesional en Enfermería en Servicio Social Obligatorio. Subdirección de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención. Instituto Nacional de Cancerología. Colombia. dmgarcia@cancer.gov.co

Programas de tamización basados en citología

La tamización del cáncer de cuello uterino se ha basado en la citología cervical a intervalos regulares (3); las mujeres deben realizarse la citología anual por dos años y si éstas presentan un reporte negativo el intervalo puede ampliarse a cada tres años (esquema 1-1-3). Sin embargo, la tamización con citología, solo ha logrado una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de cuello uterino en países desarrollados (4,5). En países de medianos y bajos ingresos, la tamización basada en la citología no ha logrado los resultados esperados, y las tasas de mortalidad continúan en ascenso en la mayoría de estos escenarios (6,7).

Los programas basados en la citología como prueba primaria de tamización, han tenido éxito solo en algunos países de la región, como Chile, México y Costa Rica, países en los que se han establecido políticas claras para la organización de programas con cumplimiento de indicadores como cobertura y seguimiento, principalmente (8). Sin embargo, estos logros parecen también guardar estrecha relación con el desarrollo económico, siendo México y Chile los países que ostentan el mayor ingreso per cápita en la región y el mejor rendimiento de los indicadores económicos en general (9).

La magnitud del cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es a nivel mundial el segundo cáncer más frecuente entre mujeres, con una tasa de incidencia ajustada por edad (TIAE) de 15,2 por 100.000 (13). Alrededor de medio millón de casos nuevos se encuentran cada año y un poco más de la mitad conllevan a la muerte, siendo la tercera causa de muerte por cáncer entre mujeres, con una tasa de mortalidad ajustada por edad (TMAE) de 7,8 por 100.000 (13).

En Colombia este cáncer es también el segundo en incidencia (TIAE de 28,2 x 100.000) (14), y aunque se ha encontrado un descenso en la mortalidad con una TMAE de 7,0 x 100.000 (análisis recientes realizados en el grupo de vigilancia epidemiológica del INC, sin publicar) sigue siendo un importante problema de salud pública.

La detección de lesiones precursoras para cáncer de cuello uterino mediante la citología, ha sido muy exitosa en los países donde la mayoría de la población femenina tiene acceso a la educación, acceso al desarrollo tecnológico, en donde no se registran grandes inequidades en el desarrollo económico y social y en donde existen los recursos adecuados para garantizar la calidad, la cobertura y el seguimiento de la población en riesgo.

La baja sensibilidad que tiene la citología y el hecho de ser operador dependiente hace que su efectividad sea limitada en muchas partes del mundo en donde la infraestructura adecuada para implementarla al interior de un programa organizado no es posible y las condiciones sociales relacionadas con los indicadores del mismo resultan seriamente afectadas (9).

Múltiples problemas relacionados con la citología convencional han sido ampliamente descritos (10,12):

1. Los resultados dependen de la calidad de la toma de la muestra; en este sentido son frecuentes dos problemas: la dificultad en el reconocimiento de la zona de transformación del cuello uterino por parte del tomador, así como la adecuada fijación del material recogido sobre la lámina para su posterior lectura.
2. La lectura de la lámina es subjetiva y es difícil mantener su calidad por ser un procedimiento de naturaleza mecánica y repetitiva que conduce a fatiga laboral y a errores de interpretación.
3. Las anomalías citológicas se clasifican en múltiples categorías de acuerdo con las características de la transformación de las diferentes células que componen el epitelio cervical. Esta clasificación se ha ido actualizando de acuerdo con la comprensión de la historia natural del VPH, lo cual ha hecho difícil la estandarización en lectura de citología.
4. La sensibilidad de la citología es baja o moderada. Es decir, que la capacidad que tiene la citología para identificar lesiones de alto grado varía entre 30% a 87% (9). Esto quiere decir que de cada 10 mujeres que tienen esta lesión celular la citología solo identifica entre tres a ocho mujeres.
5. Dada la baja sensibilidad de la citología, las mujeres deben repetirse frecuentemente la prueba para garantizar la efectividad de la misma. Esto incrementa el uso de los servicios por parte de las mujeres lo que afecta el seguimiento de las mujeres positivas; además implica mayores inversiones en términos de dinero.

Una característica importante que tiene la citología es su alta especificidad. Esto quiere decir que de cada 100 mujeres sin lesión anatómica la citología reporta como negativas a 98. En otras palabras si una citología sale anormal la posibilidad que sea un falso positivo es muy baja. Por otra parte, el valor predictivo positivo (VPP) de la citología fue el mejor entre las pruebas evaluadas (99.4%) (1,15,16).

Los problemas relacionados con las características intrínsecas de la prueba convencionalmente empleada en la tamización ha hecho necesaria la consideración de alternativas diferentes a la citología.

Es importante reconocer que, independientemente de las tecnologías utilizadas, la tamización sólo tiene sentido si se realiza en el contexto de programas organizados con búsqueda y seguimiento activo de todas las mujeres pertenecientes a la población objeto. Un programa debe garantizar la cobertura, la calidad y el seguimiento de las mujeres positivas. Estos elementos son siempre determinantes para la detección temprana de esta enfermedad así como la reducción de la mortalidad por esta causa (9,17).

Las pruebas moleculares de VPH

Las pruebas moleculares potencialmente útiles en la tamización de cáncer de cuello uterino, han sido desarrolladas gracias a los estudios

realizados por el científico Harald Zur Hausen hace aproximadamente cuatro décadas cuando se identificó el virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer de cuello uterino. La colombiana Nubia Muñoz, demostró que este virus es una causa necesaria para el desarrollo de esta enfermedad (18), y por ello las pruebas de biología molecular han tomado un lugar importante dentro de la prevención del cáncer de cuello uterino.

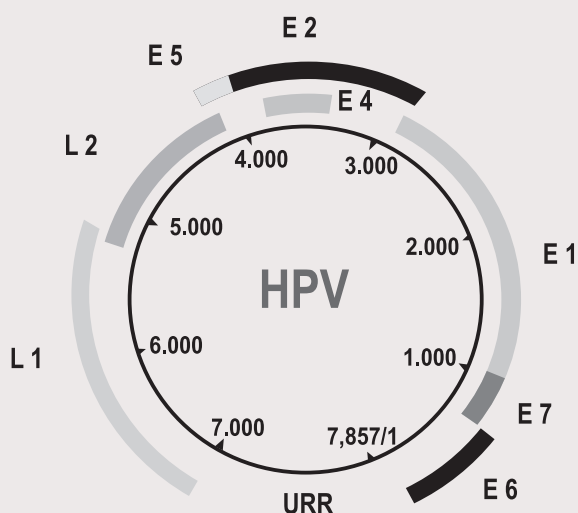
El conocimiento del VPH cambió por completo la mirada clínica y de la salud pública respecto a la prevención del cáncer de cuello uterino. Las pruebas que permiten su identificación han sido evaluadas como estrategias de tamización lo que ha evidenciado importantes diferencias en cuanto al rendimiento para la detección de lesiones preneoplásicas.

Las pruebas que permiten identificar la infección en ADN por VPH, para alguno de los 13 tipos virales de 15 considerados hasta ahora de alto riesgo, se realizan mediante ensayos de PCR (Polymerase Chain Reaction) y prueba de captura de híbridos (Hybrid Capture, HC). Se ha considerado importante tipificar las infecciones en los genotipos virales, especialmente 16 y 18, responsables de casi el 70% de los cánceres de cuello uterino (19).

En la actualidad, solo las pruebas de Captura de Híbridos II (HC2) de Qiagen® y la prueba Cobas 4800 de Roche® han sido aprobadas para uso rutinario dentro de las actividades de detección temprana, y cuentan con la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) (16).

El rendimiento de las pruebas de VPH han recopilado información determinante en tres escenarios diferentes: 1. como prueba de triage para citologías anormales, 2. como prueba para el seguimiento de lesiones tratadas de cuello uterino, y 3. como prueba de tamización primaria, en comparación con la citología (10,16,20,21).

El virus de Papiloma Humano (18)



El VPH es un virus ADN de transmisión sexual común, con más de 100 genotipos. La infección por VPH es muy frecuente en hombres y mujeres al iniciar su vida sexual, siendo una infección en general transitoria.

El 85 por ciento de las mujeres eliminan la infección en un corto período de tiempo (en un período que oscila entre 12 y 24 meses). Sin embargo, algunas veces la infección no se elimina y puede volverse persistente (algunos estudios de seguimiento han mostrado tiempos de persistencia entre 1-10 años).

La persistencia de los virus de alto riesgo es una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, por este motivo las pruebas moleculares son consideradas una estrategia óptima para evaluar de manera objetiva la persistencia de la infección por este virus, pues permite identificar el riesgo de cáncer antes que se presente una lesión celular.

Las ventajas que ofrece el uso de las pruebas moleculares de VPH para tamización son las siguientes:

1. La toma de la muestra es más sencilla dado que el VPH se encuentra no solo en el cuello uterino sino en la vagina y no necesita ser fijado. La toma se hace en los servicios de salud. Pero se espera que en el futuro sean las mismas mujeres las que realicen la auto-toma. Es decir, puedan introducir el cepillo en su vagina, colocarlo en el tubo con el medio que preserva el ADN y entregarlo en el laboratorio.
2. El análisis de las muestras de cuello uterino se realiza de manera semiautomática o automática mediante el uso de un robot de biología molecular de manera absolutamente estandarizada (5).
3. El resultado positivo no se diferencia en múltiples categorías lo cual hace más fácil su interpretación y la definición de conductas.
4. La sensibilidad de las pruebas es más alta que la de la citología (Ver Tabla 1).

Los análisis de estas pruebas fueron realizados de manera independiente, o conjuntamente, lo que evidencia una alta concordancia en los resultados de estas pruebas, por lo que no se hace necesario analizarlas independientemente.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de la citología y las pruebas de VPH

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Citología	30-87%	98,6%
Pruebas VPH	87-98%	86-95%

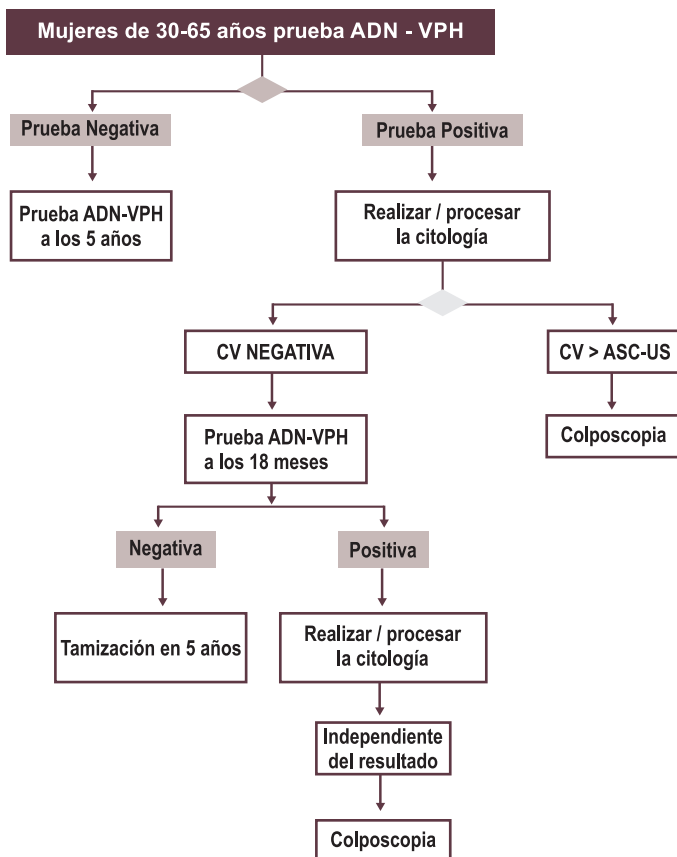
Fuente: referencias bibliográficas 9,10,15,16,20-22

Sensibilidad: Capacidad de una prueba para identificar a los verdaderamente enfermos
Especificidad: Capacidad de una prueba para identificar a los verdaderamente sanos.

Dado que las pruebas de VPH tienen una menor especificidad que la citología, se corre el riesgo de incurrir en mayores tasas de remisión a colposcopia y sobre-tratamientos de lesiones que pueden regresar espontáneamente. Es por este motivo que en la actualidad es importante establecer algoritmos de tamización, que incluyan la mejor opción de triage o clasificación diagnóstica

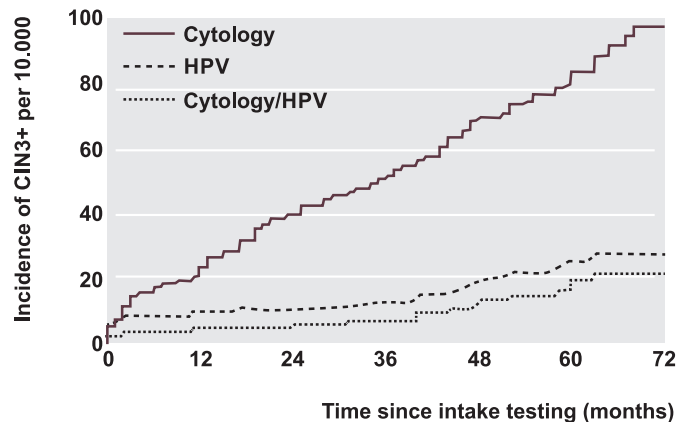
de las mujeres que resulten positivas a las pruebas, protocolos de confirmación diagnóstica y manejo de las lesiones. Para el caso de Colombia se ha propuesto que la clasificación de las mujeres con prueba positiva se realice mediante citología (Ver algoritmo para Colombia). Sin embargo, esta opción está en proceso de evaluación mediante la comparación con otras pruebas moleculares.

Con el objetivo de lograr mejor adherencia de la población a los programas de tamización que incluyan la prueba VPH como prueba primaria, y evitar eventos adversos relacionados con las condiciones socio-emocionales de las mujeres, es importante involucrar a la población, en especial la población sujeto de tamización, mediante la comunicación educativa, brindando información acerca del riesgo de infección por VPH, el significado e implicación de resultados positivos, los posibles desenlaces y las mejores opciones de seguimiento y manejo.



Un estudio realizado en Europa (23) analizó durante seis años las diferencias en el riesgo de desarrollar lesiones preneoplásicas con diferentes estrategias de tamización: solo citología; solo pruebas de VPH, y citología en combinación con pruebas de VPH. En la ilustración 1 se muestran los resultados. Se observó que cerca de 100 mujeres por 10.000, con resultados negativos de citología inicialmente, presentaron NIC3+ a los 72 meses. Esta incidencia fue significativamente menor en las mujeres con prueba negativa inicial de VPH, y un poco más pequeña aun cuando se combinan las dos estrategias. Esta es la razón por la cual las mujeres que presentan una prueba VPH negativa pueden realizarse la prueba cada cinco años, dado que el valor predictivo negativo de esta prueba es de 98%.

Ilustración 1. Incidencia acumulada de NIC3+ después de 6 años de seguimiento. Estudios Europeos.



Fuente: Dillner, J. et al. BMJ 2008;337:a1754 (23).

En Colombia se inició la vacunación contra infecciones por VPH a las niñas escolarizadas desde cuarto año elemental hasta los 17 años. Esta estrategia de prevención primaria debe articularse con las nuevas perspectivas en tamización. En este sentido, ya se ha discutido que la vacuna contra el VPH disminuye la prevalencia de lesiones cervicales lo cual hará que la capacidad de la citología para identificar a las mujeres en riesgo sea menor. Esta situación ha exigido tener una mirada diferente dentro de los programas de tamización vigentes para hacer un giro hacia tamización con pruebas moleculares (24).

La prueba de VPH puede realizarse cada cinco años.

La tamización probablemente sigue siendo la única opción razonable para las mujeres adultas con pocas posibilidades de recibir vacunas profilácticas a tiempo. Las generaciones futuras podrían vivir un escenario totalmente diferente donde la vacunación de adolescentes sería común y el cáncer cervical mucho menos frecuente. Por ahora, es necesario continuar mejorando los programas de tamización a través de la investigación en pruebas de alta calidad (11).

Recomendaciones del Instituto Nacional de Cancerología para tamización con VPH (1)

En relación con la tamización del cáncer de cuello uterino con pruebas de ADN-VPH el INC plantea y recomienda para Colombia:

- Existe evidencia acerca de la capacidad de las pruebas de detección de VPH para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
- Las pruebas de detección de VPH muestran una mayor sensibilidad que la citología y especificidad un poco menor.

- **Las pruebas de detección de VPH requieren, igual que la citología, la implementación de un programa organizado donde son factores críticos la necesidad de coberturas altas y la necesidad de seguimiento para confirmación diagnóstica y tratamiento.**
- **Con el uso de las pruebas de detección de VPH se necesita a su vez la incorporación de la citología en los algoritmos de manejo.**
- **La edad de inicio para la tamización con esta tecnología debe ser los 30 años, y la edad de finalización, los 65 años de edad. El intervalo de tiempo para su aplicación debe ser de cinco años dado su mayor costo-efectividad.**

Estudio piloto de VPH en Colombia

Basados en la evidencia sobre el rendimiento de las pruebas de VPH en el mundo, se dio inicio en Colombia, en el año 2009, a la implementación de estas pruebas en un escenario demostrativo, liderado por el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y aprobado por el entonces Ministerio de la Protección Social, en el que se pretende evaluar, en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud del país, el desempeño de un programa de tamización organizado basado en pruebas de ADN-VPH en comparación con la citología.

Este escenario se planteó en el marco de un proyecto de investigación como producto de las recomendaciones para la tamización de neoplasias de cuello uterino en Colombia, emitidas en el año 2007 por el Ministerio de la Protección Social, en las que se presenta la evidencia de las diferentes tecnologías disponibles para la tamización de esta patología, y se orienta la implementación de cada una.

Fue así como dos departamentos del país, Boyacá y Cundinamarca, fueron seleccionados para emprender esta iniciativa, y plantear directrices para la tamización de cáncer de cuello uterino en Colombia ubicadas en la realidad de nuestro sistema de salud y sus particularidades.

En estos escenarios, adicional a la utilización de las dos pruebas de tamización en comparación, citología y pruebas de detección de VPH, se ha consolidado la organización de un programa de tamización poblacional basado en sus componentes esenciales, como lo son (18):

- La conformación de un equipo responsable de la implementación del programa.
- La identificación y la red de proveedores.
- Una estructura que garantice la calidad de las pruebas aplicadas.
- El registro para la identificación de los casos incidentes de cáncer.
- La asignación de recursos para realizar las pruebas y para

completar las evaluaciones diagnósticas en las mujeres que tienen resultados positivos.

- La garantía del tratamiento adecuado de los casos positivos.

A la fecha se han incluido cerca de 28.000 mujeres, 14.000 con cada estrategia. Alrededor del 10% de la población tamizada con pruebas de VPH ha tenido resultados positivos, en contraste con el 5% en el grupo tamizado con citología. Con cada mujer positiva se realiza un proceso de acompañamiento, desde el aspecto psicosocial, hasta el manejo clínico. Este proceso de seguimiento incluye las pruebas de control, la definición diagnóstica con colposcopia y biopsia, y el tratamiento de las lesiones pre-neoplásicas o cáncer, cuando amerite.

Adicionalmente se han actualizado, capacitado y certificado cerca de 250 profesionales de la salud en los municipios seleccionados, en temas referentes a toma de citología y pruebas de VPH, estandarización de colposcopia-biopsia, lectura de citología y algoritmos de manejo.

Dirigido a la comunidad, se ha implementado una estrategia de comunicación educativa, que ha incluido la difusión de cuñas radiales, talleres de gestores de salud comunitarios y entrega de material educativo como fotonovelas y rotafolios.

Como una herramienta para direccionar los lineamientos de tamización basada en pruebas de detección de VPH, y producto de este proyecto de implementación, fue emitido el Manual para la Prevención y Tamización de Cáncer de Cuello Uterino (18), en el año 2011, documento en el que se describen los roles de cada involucrado, y se proponen algoritmos de manejo basados en los resultados de la prueba de VPH.

Pruebas VPH: Captura de Híbridos²

1



**Liberación
de ácidos
nucleicos**

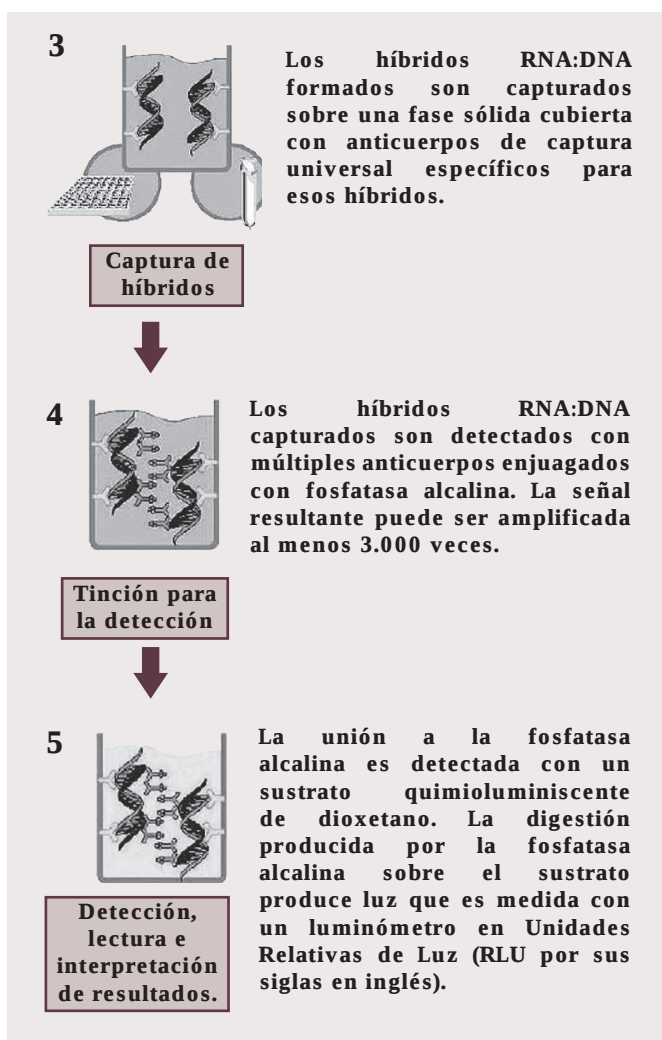
Los especímenes de las muestras se combinan con una solución básica que fragmenta el virus y libera el DNA blanco. No requiere preparación especial del espécimen.

2



**Hibridación de la
sonda de RNA con
el DNA blanco.**

El DNA blanco se combina con sondas de RNA específicas, creando los híbridos de RNA:DNA.



Toda esta experiencia ha permitido finalmente, determinar los lineamientos para la tamización de cáncer de cuello uterino en el país, y permitir la actualización de la normatividad, de cara al advenimiento de nuevas tecnologías. Estos lineamientos serán emitidos por el Ministerio de Salud el año siguiente, y servirán de sustento para que aseguradoras y prestadoras de servicios de salud logren la adecuada implementación de las pruebas de VPH en sus programas de tamización.

Un vacío actual en el conocimiento: La clasificación de las mujeres con pruebas VPH positivas

El conocimiento de la historia natural de la infección ha mostrado que esta infección en general es transitoria y el 85% de las mujeres eliminan la infección en diferentes periodos de tiempo (el 90% de las infecciones desaparecen sin tratamiento en un periodo de 18 meses). Sin embargo, algunas veces la infección no se elimina y puede volverse persistente (algunos estudios de seguimiento han mostrado tiempos de persistencia entre 1-10 años). Es así como muchas mujeres con infección no necesariamente desarrollan lesión.

La incertidumbre sobre cuáles son las mujeres con infecciones que desarrollarán lesión, obliga a buscar la mejor estrategia para clasificar adecuadamente a las mujeres con resultados positivos de VPH y definir su remisión a diagnóstico colposcópico. En la actualidad el triage de estas mujeres se hace con citología. Sin embargo, este punto se constituye en un vacío en el conocimiento, y por ello se están evaluando otras alternativas diferentes a la citología. Frente a este vacío el Instituto Nacional de Cancerología está desarrollando un estudio anidado en el escenario piloto descrito anteriormente, en el que se permite la comparación de diferentes pruebas, incluyendo la citología convencional, las pruebas de biología molecular y las técnicas de inspección visual del cuello uterino. A continuación, de manera breve se describirán cada una de las tecnologías empleadas en este estudio que además de la citología están siendo analizadas en términos de su rendimiento:

1. Geno - tipificación

La genotipificación es el procedimiento que permite identificar alguno de los 14 genotipos que se consideran patógenos o de alto riesgo de producir enfermedad maligna del cuello uterino (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) (25).

Las pacientes con una infección persistente con uno de estos tipos tienen un mayor riesgo de desarrollar una displasia grave o un carcinoma de cuello uterino (26).

Aunque es posible tipificar todos los tipos virales, la mayoría de las pruebas que actualmente están en el mercado tipifican para los tipos virales 16 y 18, dado a que el 70% de los cánceres están asociados a éstos.

2. Prueba mRNA E6/E7

Las oncoproteínas E6/E7 tienen una importancia significativa, debido a que son cruciales para proveer las propiedades oncogénicas del virus pues se expresan durante su ciclo de vida contribuyendo a su replicación y persistencia (26).

La prueba mRNA E6/E7 permite identificar precisamente la sobreexpresión de las proteínas virales del VPH. E6 y E7 se expresan durante el ciclo de vida del virus y son necesarias para su replicación, por lo que supone un mayor riesgo de lesión preneoplásica.

3. Telomerasa

La telomerasa es la enzima responsable del mantenimiento de la longitud de los Telómeros (secuencias de ADN repetidas al final de los cromosomas) y su actividad se ha relacionado con los procesos de inmortalización celular, ya que sus niveles de acción son prácticamente indetectables en tejido sano, y elevados en muestras de cáncer.

Estudios en varios modelos de cáncer, incluyendo el de cuello uterino, han mostrado un aumento en los niveles de actividad de la telomerasa a medida que aumenta el grado de lesión.

La medición de la actividad de esta enzima podría ser utilizada como un marcador potencial de progresión tumoral y como una

herramienta viable de selección de pacientes que posiblemente van a tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer (27). De ahí la importancia de detectar su actividad mediante estudios moleculares en el laboratorio.

El ensayo de TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol), permite analizar la actividad de la telomerasa, enzima que ha sido asociada con procesos de inmortalización celular, y ha sido considerada un marcador de progresión tumoral (28-30).

4. P16

P16 es una proteína que desacelera el ciclo celular y cuya sobreexpresión está presente de forma exclusiva en las infecciones por virus del papiloma humano de alto riesgo, por lo que se relaciona con las lesiones preneoplásicas del cuello uterino y con los carcinomas, y cuya determinación informa de la interacción del VPH con las proteínas reguladoras del ciclo celular y constituye un buen candidato a marcador de proliferación neoplásica (31).

Estas pruebas pretenden contribuir como marcadores biológicos mediante la identificación de cualquier cambio displásico o maligno inducido por VPH y permitir mejorar así la especificidad y la sensibilidad diagnóstica; sin embargo, en la actualidad el uso de estas pruebas solo se permite con fines de investigación, y no cuentan con validación clínica, por lo que los algoritmos para su uso, necesarios dentro de un programa de tamización, solo estarán disponibles a medida que exista más información.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. 2007.
2. Andrés-Gamboa O., Chicaíza L., García-Molina M., Díaz J., González M., Murillo R., et al. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Publica Mex.* [Internet]. [cited 2013 Nov 21];50(4):276–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670718>.
3. Kitchener HC, Gilham C., Sargent A., Bailey A., Albrow R., Roberts C., et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur. J. Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr [cited 2013 Nov 19];47(6):864–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334200>.
4. Quinn M., Babb P., Jones J., Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* [Internet]. 1999 Apr 3 [cited 2013 Nov 21];318(7188):904–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27810&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
5. Sankaranarayanan R., Nene BM., Shastri SS, Jayant K., Muwonge R., Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2013 Nov 17];360(14):1385–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339719>.
6. Kitchener HC., Almonte M., Gilham C., Dowie R., Stoykova B., Sargent A., et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol. Assess.* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Nov 21];13(51):1–150, iii–iv. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891902>.
7. Arrossi S., Sankaranarayanan R., Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex.* [Internet]. 2003 Jan [cited 2013 Nov 21];45 Suppl 3:S306–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746023>.
8. Murillo R. La prevención del cáncer más allá de las pruebas de tamizaje. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2003;(9):23–33.
9. Sankaranarayanan R., Budukh AM., Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull. World Health Organ.* [Internet]. 2001 Jan [cited 2013 Nov 21];79(10):954–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2566667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
10. Cuzick J., Arbyn M., Sankaranarayanan R., Tsu V., Ronco G., Mayrand M-H., et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* [Internet]. 2008 Aug 19 [cited 2013 Nov 21];26 Suppl 1:K29–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18847555>.
11. Bosch X. Cáncer cervical: avances en la prevención y conocimiento de su etiología. 3:299–300.
12. Cox T., Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. *Gynecol. Oncol.* [Internet]. 2006 Oct [cited 2013 Nov 18];103(1):8–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919716>.
13. Ferlay J., Shin HR., Bray F., Forman D. MC and PD. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, Fr. Int. Agency Res. Cancer. 2010. p. <http://globocan.iarc.fr>.
14. C. Pardo; R. Cendales. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002-2006. <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=758>. 2010.
15. Bulkman NWJ., Berkhof J., Rozendaal L., van Kemenade FJ., Boeke AJP., Bulk S., et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* [Internet]. 2007 Nov 24 [cited 2013

- Nov 21]; 370(9601):1764–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919718>.
16. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* [Internet]. 2003 Jan [cited 2013 Nov 21];(31):89–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807951>.
 17. Ronco G., Giorgi-Rossi P., Carozzi F., Dalla Palma P., Del Mistro A., De Marco L., et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2006 Jul [cited 2013 Nov 21];7(7):547–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814206>.
 18. Wiesner C., González M., Acosta J., Ortiz N., Rincón L., Espinosa C., et al. Manual para la prevención y tamización de cáncer de cuello uterino. 2011.
 19. Brown DR., Kjaer SK., Sigurdsson K., Iversen O-E., Hernandez-Avila M., Wheeler CM., et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J. Infect. Dis.* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2013 Nov 21];199(7):926–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236279>.
 20. Arbyn M., Sasieni P., Meijer CJLM., Clavel C., Koliopoulos G., Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* [Internet]. 2006 Aug 31 [cited 2013 Nov 13];24 Suppl 3:S3/78–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950021>.
 21. Cox JT., Castle PE., Behrens CM., Sharma A., Wright TC., Cuzick J. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Nov 15];208(3):184.e1–184.e11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174289>.
 22. Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud, (COLCIENCIAS). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2013.
 23. Dillner L., Pagliusi S., Bray F., Lorincz A., Kjaer SK., Anttila A., et al. Strengthening prevention programs to eliminate cervical cancer in the Nordic countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* [Internet]. 2008 Jan [cited 2013 Dec 20];87(5):489–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446530>.
 24. Anttila A., Hakama M., Kotaniemi-Talonen L., Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Nov 21];6:252. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1621071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 25. Monsonego J., Bosch FX., Coursaget P., Cox JT., Franco E., Frazer I., et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int. J. Cancer* [Internet]. 2004 Jan 20 [cited 2013 Nov 21];108(3):329–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648697>.
 26. Cuschieri K., Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Nov 21];17(10):2536–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2900792&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 27. Martín Gámez DC., Molano Luque M., Mercedes Bravo M. Actividad de la Telomerasa como biomarcador de progresión en lesiones cervicales. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2006;10:125.
 28. Ault KA., Allen HK., Phillips SL., Zimmerman MB., Klingelutz AJ. Telomerase activity as a potential diagnostic marker for triage of abnormal Pap smears. *J. Low. Genit. Tract Dis.* [Internet]. 2005 Apr [cited 2013 Nov 21];9(2):93–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2223068&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 29. Sharma A., Rajappa M., Saxena A., Sharma M. Telomerase activity as a tumor marker in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Mol. Diagn. Ther.* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Nov 21];11(3):193–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570741>.
 30. Skvortsov DA., Gasparian NM., Rubtsova MP., Zvereva ME., Fedorova MD., Pavlova LS, et al. Telomerase as a potential marker for early diagnosing cervical carcinoma. *Dokl. Biochem. Biophys.* [Internet]. [cited 2013 Nov 21];408:158–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16913419>.
 31. Mulvany NJ, Allen DG, Wilson SM. Diagnostic utility of p16INK4a: a reappraisal of its use in cervical biopsies. *Pathology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Jan 28];40(4):335–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446622>



**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia

Por el control del cáncer