



Resolución Ministerial

Lima, 29 de DICIEMBRE del 2016

Visto el Expediente N° 16-118689-001, que contiene el Nota Informativa N° 990-2016-DGIESP/MINSA, de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública y el Memorándum N° 632-2016-DVMSP/MINSA, del Despacho Viceministerial de Salud Pública;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo; por lo que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, el numeral 1) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud ha previsto que el Ministerio de Salud es competente en Salud de las Personas;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161 disponen como funciones rectoras del Ministerio de Salud, el formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno, así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales;

Que, el artículo 71 del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 007-2016-SA, señala que la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública es el órgano de línea del Ministerio de Salud, dependiente del Viceministerio de Salud Pública, responsable de dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas en Salud Pública en materia de Prevención de Enfermedades No



J. MORALES C.



R. VILLARÁN C.



M. C. Calle D.



S. PEGZAH

Transmisibles y Oncológicas; Salud Mental; Prevención y Control de la Discapacidad; Salud de los Pueblos Indígenas; Salud Sexual y Reproductiva, así como las correspondientes por Etapas de Vida;

Que, en ese sentido, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública ha elaborado la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello Uterino", con el objetivo de establecer pautas para la prevención, detección temprana y manejo adecuado en casos de cáncer de cuello uterino, y con ello reducir la morbilidad, mortalidad y discapacidad por dicho cáncer;

Estando a lo propuesto por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública;

Que, mediante Informe N° 1190-2016-OGAJ/MINSA, la Oficina General de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud ha emitido la opinión legal correspondiente;

Con el visado de la Directora General de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, del Director General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, de la Viceministra de Salud Pública y del Viceministro de Prestaciones y Aseguramiento en Salud (e); y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y en el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 007-2016-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Aprobar la Guía Técnica: "Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Cáncer de Cuello Uterino", que forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2.- Encargar a la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud, la difusión y evaluación de lo dispuesto en la citada Guía Técnica.

Artículo 3.- El Instituto de Gestión de Servicios de Salud o el que haga sus veces, las Direcciones Regionales de Salud, Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces en el ámbito regional, son responsables de la difusión, implementación, monitoreo y supervisión de lo establecido en la referida Guía Técnica, dentro del ámbito de sus respectivas jurisdicciones.

Artículo 4.- Disponer que la Oficina General de Comunicaciones publique la presente Resolución Ministerial en el Portal Institucional del Ministerio de Salud, en la dirección electrónica: <http://www.minsa.gob.pe/transparencia/index.asp?op=115>.

Regístrese, comuníquese y publíquese.

PATRICIA J. GARCÍA FUNEGRÁ
Ministra de Salud



J. MORALES C.



R. VILLARÁN C.



M. C. Calle D



S. PESSANI

GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN Y MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INDICE

I. FINALIDAD	2
II. OBJETIVOS	2
III. AMBITO DE APLICACIÓN	2
IV. PROCESO A ESTANDARIZAR	2
4.1 NOMBRE Y CÓDIGO	2
V. CONSIDERACIONES GENERALES	2
5.1 DEFINICIÓN	2
5.2 ETIOLOGÍA	2
5.3 FISIOPATOLOGÍA	3
5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	3
VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS	5
6.1 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO	5
6.1.1 Signos y síntomas	6
6.2 DIAGNOSTICO DE LESIONES PRE MALIGNAS Y CANCER DE CUELLO UTERINO	7
6.2.1 Criterios de diagnóstico	7
6.2.2 Otros criterios diagnósticos	7
6.2.3 Diagnóstico diferencial	7
6.3 EXÁMENES AUXILIARES	7
6.4 PREVENCIÓN Y MANEJO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO	9
Prevención Primaria	9
A) Vacuna contra el virus del Papiloma humano	9
B) Tamizaje en población general	9
B1. Recomendaciones sobre tamizaje	10
B2. Manejo de lesiones pre malignas encontradas en el tamizaje.	11
6.5 Referencias:	12
6.6 FLUXOGRAMAS	13
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	16



GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN y MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

I. FINALIDAD

Contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas mediante la prevención y el manejo adecuado del cáncer de cuello uterino (CCU).

II. OBJETIVOS

Establecer pautas para la prevención, detección temprana y manejo adecuado en casos de cáncer de cuello uterino a fin de reducir la morbilidad, mortalidad y discapacidad por este cáncer.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía de Práctica Clínica está dirigida al personal de la salud que interviene en la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, en todos los establecimientos de salud a nivel nacional.

IV. PROCESO A ESTANDARIZAR

PREVENCIÓN Y MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO

NEOPLASIAS INTRAEPITELIAL DE CUELLO UTERINO N87.9 (CIE-10)

- glandular D06.9
- grado I N87.0
- grado II N87.1
- grado III (displasia grave) D06.9.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

El cáncer del cuello uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cérvix que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales progresan a cáncer in situ (confinado a la superficie epitelial) o un cáncer invasor en donde las células con transformación maligna traspasan la membrana basal.^{1, 2}

5.2 ETIOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH) es una causa necesaria, pero no suficiente, para desarrollar cáncer de cuello uterino.^{3, 4} Muchas mujeres se infectan con el VPH alguna vez en su vida, usualmente al inicio de la actividad sexual. La mayoría de infecciones se resolverán espontáneamente a los 6 y hasta los 24 meses.^{5, 6}



5.3 FISIOPATOLOGÍA

El primer paso para el desarrollo del CCU es la infección del cuello uterino por un VPH de tipo oncogénico. La mayoría de infecciones se resuelven espontáneamente, sin embargo algunas pocas persistirán. Con la infección persistente, las células epiteliales podrán progresar a células pre malignas y luego a carcinoma e invasión de la membrana basal.

Algunos tipos de VPH de alto riesgo tienen más riesgo de persistir. Los tipos de VPH 16 y 18 son responsables del 70% de cánceres cervicales.⁷ Los siguientes tipos más comunes son 31, 33, 35, 45, 52 y 58 y causan el 20%.⁸ Las infecciones cervicales con VPH de alto riesgo tienen menos probabilidad de resolverse espontáneamente e incrementan el riesgo de progresar a una lesión intraepitelial.⁷

Debido a que sólo una pequeña proporción de las infecciones de VPH progresan a cáncer, otros cofactores, externos y propios del huésped, deben estar involucrados en el proceso de carcinogénesis.

Éstos son algunos de los cofactores que se han postulado en el desarrollo de displasias de alto grado:

- El tipo de VPH de alto riesgo y la infección viral persistente predicen un mayor riesgo de progresión.
- Susceptibilidad genética: La susceptibilidad a cáncer cervical causado por la infección a VPH ha sido identificada mediante estudios en gemelos y en familiares en primer grado, así como también estudios de asociación genómica. Mujeres que tengan un familiar en primer grado afectado tienen el doble de riesgo de desarrollar un tumor cervical comparado con mujeres que no tienen ningún familiar en primer grado con alguna tumoración cervical. La susceptibilidad genética sin embargo aporta menos del 1% de los cánceres cervicales.
- Condiciones del huésped que comprometan la inmunidad (por ejemplo, mal estado nutricional, y la infección por VIH que se asocia con un aumento de 5 veces en el riesgo de cáncer de cuello uterino).
- Factores ambientales (por ejemplo, exposición al humo del tabaco y deficiencias vitamínicas).
- Otros factores aumentan significativamente el riesgo de infección con el VPH. Éstos incluyen el inicio temprano de la actividad sexual, tener múltiples parejas sexuales o ser pareja de alguien con múltiples parejas sexuales, historia de enfermedades de transmisión sexual, entre otros.



5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el Perú, cada 5 horas muere una mujer por cáncer cervical.

El cáncer de cuello uterino es el cáncer más notificado en las mujeres (24.1% de los cánceres en las mujeres) y en la población general (14.9% de todos los cánceres); y, es la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres.⁸

El Centro de Información de VPH y Cáncer del Institut Català d'Oncologia⁹, que recopiló datos epidemiológicos sobre VPH y cáncer en el 2016, realizó un reporte sobre el cáncer de cuello uterino en el Perú en base a la información disponible en Globocan.^{10, 11} Se estima que en el 2012 hubo 4636 casos y 1715 muertes por cáncer de cuello uterino. En el 2012, la incidencia cruda anual por 100,000 habitantes fue de 31.3. Esto se compara con la de Sudamérica que es 22.2 y la mundial que es 15.1. La incidencia estandarizada por edad es de 32.7 para Perú, 20.3 para Sudamérica y 14.0 para el mundo. El riesgo acumulado de cáncer de cuello uterino a los 75 años es 3.4% en Perú, 2.0% en Sudamérica y 1.4% en el mundo.^{12, 12} También para el 2012, la tasa cruda de mortalidad estimada fue de 11.6 y la tasa de mortalidad estandarizada por año fue de

12.0, mientras que en Sudamérica fue de 8.6.¹⁴ La tasa ajustada de mortalidad por cáncer de cuello uterino varió de 7.9 muertes por 100,000 habitantes en el 2001 a 5.7 en el 2011.⁹

Por lo expuesto, el cáncer de cuello uterino es una amenaza para la salud de las mujeres peruanas y sus familias; y, por tanto un problema de salud pública.

El cáncer de cuello uterino afecta desproporcionadamente a mujeres en países en desarrollo con sistemas de tamizaje más débiles. La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios avanzados.¹³

El riesgo de morir por cáncer de cuello uterino antes de los 75 años, es tres veces más alto en mujeres que viven en países en desarrollo que en mujeres que viven en países desarrollados.¹²

En el Perú, el cáncer de cuello uterino es el cáncer más frecuente en Loreto (29.4% de todos los cánceres en esa región), Ucayali (28.6%), Madre de Dios (28.5%) y Moquegua (28.4%). Las regiones con tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de cuello uterino por 100,000 habitantes más altas son Loreto (18.0), Huánuco (12.8), Ucayali (10.3), con valores que duplican y hasta cuadruplican el de Lima (4.2).¹⁰

Epidemiología de la infección por VPH

Se estima que la prevalencia de infección por VPH es de 10.4%, de las cuales se estima que el 32% están infectadas por el tipo 16, 18 o por ambos. Globalmente, la infección por VPH es más frecuente en mujeres menores de 35 años, con un segundo pico después de los 45 años sólo en Europa, América y África.¹⁴

Un metanálisis estimó que la infección por VPH 16 ó 18 en el Perú está presente en el 6.6% de mujeres con citología normal, en el 27.3% de mujeres con lesiones cervicales de bajo grado, en el 53.1% de lesiones de alto grado y en el 65.9% de cáncer de cuello uterino. En pacientes referidas al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN entre el 2012-2014, los genotipos más frecuentes fueron 16 (23.8%) y 6 (11.9%).¹⁵ Un estudio de casos y controles en 198 mujeres con cáncer de cuello uterino en dos hospitales de Lima, encontró que los tipos más comunes de VPH fueron 16, 18, 31, 52, y 35.¹⁶



En un estudio sobre tamizaje en 5435 mujeres de la Amazonía peruana, la prevalencia de VPH fue 12.6% y el tipo más frecuente de VPH fue el 16.¹⁷ En un estudio en población urbana en Iquitos se encontró una prevalencia de VPH de 43.9% y de 35.4% en población nativa de la etnia amazónica Bora, obteniéndose una frecuencia de VPH de alto riesgo de 71.9% en Iquitos y 56.3% en la etnia Bora.¹⁸

En un estudio en 754 mujeres en zonas rurales, el 77% reportó síntomas de infecciones del tracto reproductivo; y, 70% tuvo evidencia objetiva de una o más de estas infecciones, encontrándose infección cervical por VPH en 4.9%. De los 715 Papanicolaou considerados adecuados en el estudio, 7 fueron cáncer de cuello uterino, 4 lesiones intraepiteliales de alto grado y 15 de bajo grado.¹⁹

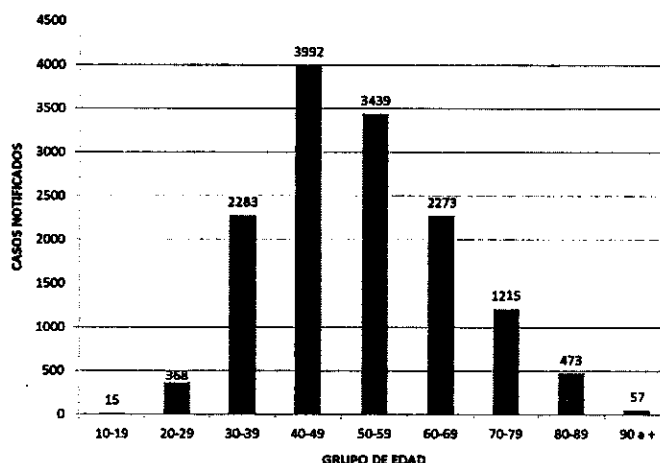
Finalmente, en 2247 muestras de mujeres urbanas de 17 - 79 años, el 34.5% fue positivo al VPH, el 82.7% por un solo tipo de virus y el 17.3 % por más de un tipo. Los tipos más comunes fueron el VPH 16 (10.8%) y el 18 (2%).²⁰

Un estudio en 200 trabajadoras sexuales en Lima encontró una prevalencia de VPH de 66.8%. Los tipos 16 y 18 fueron los más frecuentes.²¹ En un estudio reciente en Ventanilla (García 2016), se tamizaron 2200 mujeres encontrándose una prevalencia de VPH de 12.5% (CareHPV).

Para el período 2006-2011, en el Perú la vigilancia epidemiológica de cáncer notificó un total de 14115 casos de cáncer de cérvix a nivel nacional lo que representó el 14.6% de los cánceres

notificados. El cáncer de cérvix fue el más frecuente de los cánceres notificados, presentándose con mayor frecuencia en mujeres entre los 40 y 59 años de edad (52.6%).²²

FIGURA 2: Casos notificados de cáncer de cuello uterino. Perú 2006-2011



Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Incluye datos del INEN 2006-2010

Según la incidencia y mortalidad 2010-2012 del Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del INEN, el cáncer de cuello uterino fue el segundo más frecuente, se registraron 3163 casos nuevos y una tasa de incidencia estandarizada de 21,1 casos por 100 000 mujeres, asimismo el cáncer de cuello uterino representó el 9,6% de las neoplasias malignas en mujeres.²³

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Una clara comprensión de la historia natural del cáncer de cuello uterino es la clave para la planificación y la implementación de un programa racional de prevención de cáncer cervical costo efectivo. Los modelos aceptados de la historia natural del cáncer de cuello de útero han cambiado en los últimos años.²⁴

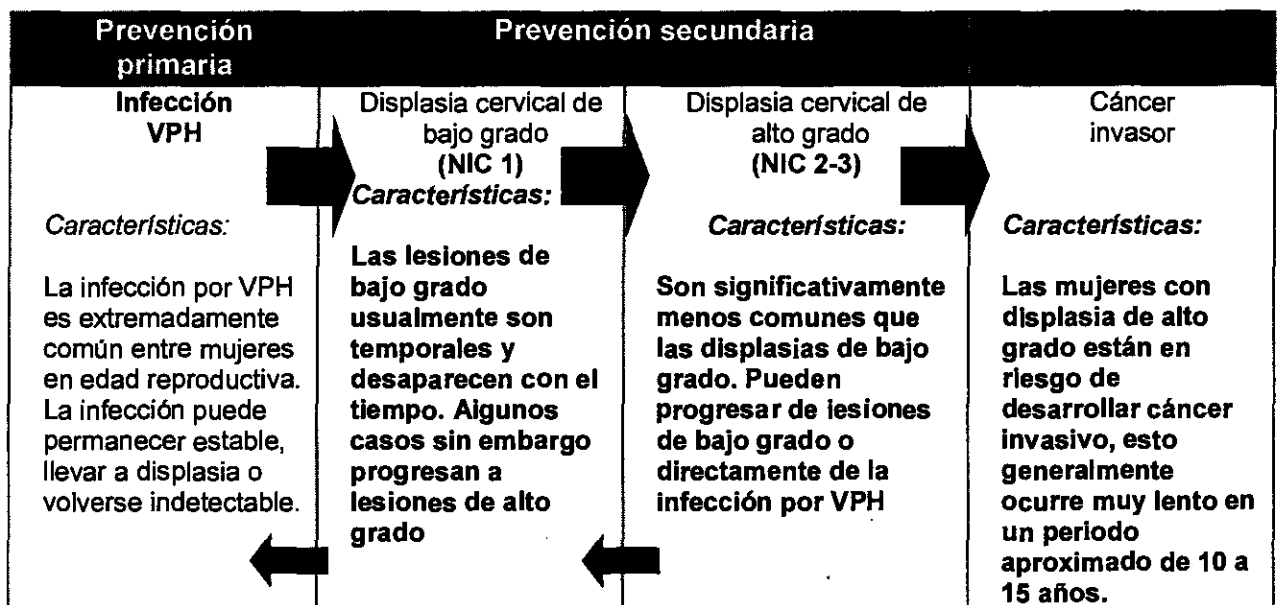
Los primeros programas de prevención de cáncer de cuello uterino se basaron en la premisa que la enfermedad se desarrollaba a partir de lesiones precursoras (ampliamente conocido como displasias), progresando de manera constante de leve a moderada y severa, a carcinoma in situ (CIS) y, a continuación, cáncer. De hecho, ahora parece que el precursor directo de cáncer de cuello uterino es la displasia de alto grado, que puede progresar a cáncer de cuello uterino durante un período de hasta 10 años.^{25, 26}

La mayoría de displasias de bajo grado retroceden o no progresan, particularmente los casos de menor grado se dan en las mujeres más jóvenes (34 años o menos). Los casos prevalentes son menos propensos a la regresión.²⁷ Las mujeres con infección de VPH persistente, es decir con presencia del virus detectable tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer.

El cáncer cervical se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres después de los 40 años, con picos en torno a los 50 años. La displasia severa generalmente es detectable hasta 10 años antes que se desarrolle el cáncer, con una tasa pico de displasia a los 35 años.



Figura 1: Historia natural del cáncer cervical



Adaptado de Herdman C, Sherris J. Planning appropriate cervical cancer control programs, Seattle (WA): PATH; 2000

6.1.1 Signos y síntomas

a. Infección por el VPH

Esta es totalmente asintomática, pero puede producir lesiones de bajo grado, que luego la mayoría regresan.

b. Lesiones premalignas y cáncer en estadio temprano

Las lesiones premalignas no producen sintomatología, incluso el cáncer invasor en estadio temprano presenta escasa sintomatología.

c. Cáncer de cuello uterino en estadio avanzado

Los síntomas del cáncer de cuello uterino avanzado incluyen:²⁸

- Sangrado anormal por la vagina o cambios en el ciclo menstrual que no son explicables.
- Sangrado cuando existe contacto con el cérvix, por ejemplo durante el coito o el uso de diafragma.
- Dolor durante el coito.

Con el crecimiento lateral de los parametrios, los uréteres pueden obstruirse y si ambos uréteres son obstruidos puede presentarse anuria y uremia. El compromiso de la pared pélvica puede causar dolor ciático y, menos común, linfedema de miembros inferiores. El crecimiento anterior del tumor en estadios avanzados de la enfermedad puede ocasionar dolor vesical y hematuria.

Por extensión directa a la vejiga puede ser causa de retención urinaria y eventualmente llegar a una fistula vesico-urinaria. La extensión posterior puede ocasionar dolor lumbar, tenesmo y la formación de fistulas recto vaginales.

Al examinar el cérvix se puede apreciar rojo, friable, exofítico o una lesión ulcerada. En la palpación recto vaginal en lesiones avanzadas, puede detectarse induraciones o nódulos en los parametrios.



El cáncer de cuello de útero avanza silente, sin síntomas. Para cuando hay síntomas la enfermedad esta usualmente muy avanzada. Por ello, es que es necesario hacer el tamizaje o despistaje para encontrar la infección o las lesiones tempranas y ofrecer alternativas de tratamiento.

6.2 DIAGNÓSTICO DE LESIONES PRE MALIGNAS Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

6.2.1 Criterios de diagnóstico

Biopsia

El diagnóstico definitivo de lesiones pre malignas o cáncer se hace con biopsia, aunque no se requiere biopsias para tratar lesiones cervicales diagnosticadas por Inspección Visual por Ácido Cítrico (IVAA) o colposcopia. La estrategia "tamizar o ver y tratar" recomienda tratar con crioterapia sin considerar la confirmación diagnóstica.

6.2.2 Otros criterios diagnósticos

Examen físico

Debe realizarse un examen pélvico en toda mujer con síntomas sugestivos de cáncer de cuello uterino. La visualización del cuello del útero después de un examen con espéculo puede revelar una apariencia normal o una lesión cervical visible, los tumores grandes pueden reemplazar por completo el cuello del útero. Cualquier lesión elevada, friable, o que tenga la apariencia de condiloma debe ser biopsiada, independientemente de los resultados benignos anteriores de citología cervical.²⁹ Las únicas lesiones visibles que no requieren biopsia son los quistes de Naboth, y sólo cuando este diagnóstico se confirma por un examinador experimentado.

El cáncer usualmente se origina en la zona de transformación (la unión del epitelio escamoso del ectocérvis y el epitelio glandular del canal endocervical). La lesión puede manifestarse como una ulceración superficial, un tumor exofítico en la exocérvis o una infiltración en la endocérvis.



6.2.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de cáncer cervical incluye otras condiciones que dan lugar a sangrado vaginal irregular o fuerte, flujo vaginal, o una lesión cervical visible.

El sangrado del tracto genital y flujo vaginal pueden ser causados por una variedad de condiciones. El sangrado post-coital, que es la presentación más específica de cáncer de cuello uterino, también puede resultar de cervicitis.

Las lesiones de tipo tumoral benignos que pueden confundirse con el cáncer de cuello uterino incluyen pólipos, quistes de Naboth, quistes mesonéfricos, ectropión cervical, úlceras asociadas a infecciones de transmisión sexual, los cambios glandulares reactivos de la inflamación y la endometriosis.

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

- **Citología cervical o Papanicolaou (PAP)**

Es un examen para detectar cáncer de cuello uterino, en el que se "raspan" con un cepillo o espátula la zona de transformación (abertura del cuello uterino), que puede ser realizado por médico o personal de la salud entrenado. La muestra se coloca en una lámina y luego de fijarla

se realiza una coloración especial para examinar las células bajo un microscopio. Es importante explicar a la paciente que dentro de las 24 horas anteriores al examen no tenga duchas vaginales (en general no se recomiendan en ningún caso), no use cremas vaginales y no tenga relaciones sexuales. Evitar programar la citología durante la menstruación.

Siendo una prueba relativamente sencilla, son muchos los pasos que pueden fallar: la toma de la muestra, la coloración y la lectura. La sensibilidad del PAP se estima en alrededor del 50%. Además el otro grave problema en nuestro medio es que la lectura de las muestras requiere personal muy entrenado, toma tiempo, las pacientes frecuentemente no reciben su resultado y se pierden oportunidades valiosas de tratar tempranamente.

- **Inspección visual con Ácido Acético (IVAA)**

Es un examen visual realizado con espéculo, en el que se usa ácido acético al 5% aplicado en el cérvix. Con este procedimiento el epitelio anormal (displásico) se torna blanco y puede ser detectado fácilmente. La sensibilidad del IVAA varía de acuerdo al entrenamiento y práctica y se ha encontrado entre el 70% al 80% para detectar NIC 2 y lesiones más severas.^{30, 31}

Las ventajas del IVAA son las siguientes: su sencillez, se puede enseñar a obstetras, enfermeras, y otros trabajadores de la salud; menor costo que otros enfoques en el uso rutinario, permite acción inmediata evitando así la necesidad de una visita de retorno para recoger los resultados o recibir tratamiento con crioterapia.

Existen estudios en el Perú sobre el potencial beneficio del IVAA, especialmente cuando se usa la estrategia "VER Y TRATAR", usando crioterapia. La inspección visual debe ser realizada por personal de la salud entrenado.

- **Pruebas moleculares para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH)**

Otra alternativa para el despistaje es la detección del ADN de VPH de alto riesgo.³² Estudios han mostrado que las pruebas de VPH moleculares son más efectivas que el IVAA y el PAP.^{33, 34}

Sin embargo, el costo de las pruebas moleculares para el diagnóstico de VPH y su complejidad puede significar una limitación. Las ventajas de las pruebas moleculares VPH en los países desarrollados incluyen una buena correlación inter e intraobservador; se puede realizar controles de calidad, y tienen muy alta sensibilidad.

Existen también hoy pruebas moleculares del VPH que son menos costosas, requieren menos equipo y podrían ser manejadas por personal con un entrenamiento mínimo. Además, el uso de muestras autocolectadas (autotoma por la misma paciente) para la prueba del VPH podría mejorar significativamente la cobertura y ha demostrado ser muy bien aceptada por las mujeres.

Un aspecto importante es que estas pruebas se recomiendan hacer a partir de los 30 años. Lo que buscan es detectar infecciones por VPH persistentes que son las que se asocian con cáncer cervical. También se ha estudiado su uso como parte de la estrategia "TAMIZAR y TRATAR" con excelentes resultados.³⁵

- **Colposcopia**

Procedimiento de diagnóstico en el que un colposcopio (instrumento que emite un haz de luz con varias lentes de aumento) se utiliza para proporcionar una vista ampliada e iluminada del cuello uterino, vagina y vulva.

La evaluación colposcópica del cuello uterino y la vagina se basa en el que las lesiones del epitelio malignas y premalignas tienen características macroscópicas específicas relacionadas con contorno, color y patrón vascular, reconocibles por colposcopia.

La visualización mejorada de las superficies epiteliales aumenta la capacidad del colposcopista para distinguir lo normal de áreas anormales y obtener biopsias dirigidas de tejido sospechoso.



La sensibilidad de la colposcopia tampoco es óptima ya que el diagnóstico colposcópico detecta 70-80% de las lesiones de alto grado. El objetivo principal de la colposcopia es identificar lesiones precancerosas y cancerosas de modo que puedan ser tratadas temprano.³⁶

La colposcopia puede ser realizada por personal de la salud entrenado para ello. También se recomienda la estrategia de "VER Y TRATAR", usando crioterapia siempre que sea posible.

6.4 PREVENCIÓN Y MANEJO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Prevención Primaria

A) Vacuna contra el virus del Papiloma humano

Existen tres tipos de vacunas contra el virus papiloma humano (VPH): La tetravalente y la bivalente que son altamente efectivas para prevenir infecciones por los tipos de VPH16, VPH18, que causan la mayoría de los cánceres cervicales. La vacuna tetravalente también protege contra VPH6, VPH11 que se asocian a verrugas genitales. La tercera vacuna es la nonavalente que incluye protección contra VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58, pero aún no se encuentra disponible en el mercado.

La evidencia de los ensayos clínicos, los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food Drugs Administration (FDA) y los reportes post-licencia han demostrado que estas vacunas tienen un buen perfil de seguridad, no se han registrado efectos secundarios graves causados por las vacunas. Los efectos secundarios presentados son leves, principalmente locales y autolimitados.^{37, 38}

La NTS N° 080-MINSA/DGIESP-V.04: "Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación" vigente o la que haga sus veces, establece las indicaciones para la vacunación contra el VPH y dispone que para las niñas que inician el esquema de vacunación con 2 dosis de 0.5 cc por vía intramuscular, el intervalo sea 6 meses entre dosis. Las niñas que ya han iniciado vacunación con el esquema anterior (3 dosis) continuarán y completarán el esquema.



Prevención secundaria

B) Tamizaje en población general

De acuerdo a las Guías Prácticas Esenciales de Control Integral del Cáncer Cervical, elaboradas por la OPS-OMS, deben tomarse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El cáncer cervical suele ser de evolución lenta: Las lesiones premalignas tempranas tardan de 10 a 20 años en convertirse en un cáncer invasor, de manera que esta enfermedad es rara antes de los 30 años de edad. El tamizaje de mujeres más jóvenes detectará muchas lesiones que nunca se convertirán en cáncer y dará lugar a tratamientos innecesarios, por lo que no es eficaz en función de los costos.
- La detección precoz, mediante el tamizaje de todas las mujeres del grupo etario previsto, seguida del tratamiento de las lesiones pre malignas detectadas, permiten prevenir la mayoría de los cánceres de cuello uterino.
- Las pruebas moleculares del VPH, los PAP y la IVAA pueden ser usados como métodos de tamizaje.
- En el enfoque de "TAMIZAJE y TRATAMIENTO" o "VER Y TRATAR", la decisión sobre el tratamiento se basa en una prueba de tamizaje, y el tratamiento se dispensa con prontitud o, idealmente, de inmediato tras una prueba de tamizaje positiva.
- Este enfoque reduce la pérdida de pacientes para el seguimiento y puede reducir el retraso de inicio del tratamiento de las mujeres.

- En las mujeres con resultados negativos en la prueba de IVAA o en el PAP, el nuevo tamizaje deberá realizarse en tres años.
- En las mujeres con resultados negativos en la prueba de tamizaje de VPH, se debe proceder a un nuevo tamizaje tras un intervalo mínimo de cinco años.

B1. Recomendaciones sobre tamizaje

El tamizaje para cáncer de cuello uterino se recomienda a partir de los 30 años. La implementación de las recomendaciones planteadas será progresiva de acuerdo a la capacidad resolutive de los establecimientos de salud.

I. En el tamizaje en mujeres de **30 a 49 años**, se recomienda de acuerdo a la capacidad resolutive del establecimiento de salud:

1. Tamizaje de cáncer cervical con prueba molecular de detección del VPH (recomendable autotoma)

- En caso el resultado sea negativo se realizará el seguimiento con una nueva prueba molecular cada 5 años.
- En mujeres, VPH positivas con colposcopia negativa, se realizará un control al año con una nueva prueba molecular para VPH acompañada de una nueva IVAA.
- Las mujeres VPH positivas con IVAA negativa o positiva o colposcopia positiva, deberán ser tratadas con terapia ablativa (crioterapia, termo-coagulación, entre otras), siempre y cuando cumplan los siguientes criterios:
 - Lesión y unión escamo columnar visible.
 - La lesión no cubre más de las tres cuartas partes del exocervix.

-Si la lesión se extiende más allá del alcance de la criosonda, o dentro del conducto endocervical o si existe la sospecha de cáncer invasor, la paciente no satisface las condiciones para la crioterapia y deberá ser referida a un establecimiento con mayor capacidad resolutive para su tratamiento (LEEP u otro). Es responsabilidad del personal de salud asegurarse de la referencia y manejo de la paciente.

-El control postterapia, se realizará con IVAA y/o PAP, al año de haber sido realizado el procedimiento.

-Si en el control anual (IVAA y/o PAP) se obtiene al menos una prueba positiva (**falla de tratamiento**) se referirá a la paciente para colposcopia y nuevo tratamiento.

-Si los resultados son negativos, se recomienda realizar prueba molecular VPH en 3 años y manejo según resultado.

VER FLUXOGRAMA 1

2. Tamizaje de cáncer de cuello uterino con IVAA en mujeres de 30 a 49 años, cuando no hay disponibilidad de prueba molecular de VPH.
 - En caso el IVAA sea negativo se realizará el tamizaje en 3 años.
 - En caso de IVAA positivo se realizará tratamiento con terapia ablativa si tiene los criterios y sino referirla para LEEP u otro.



- El control postterapia se realizará con IVAA y/o PAP al año de haber sido realizado el procedimiento.
- Si en el control anual (IVAA y/o PAP) se obtiene al menos una prueba positiva (**falla de tratamiento**) se referirá a la paciente para colposcopia y nuevo tratamiento (ablativo, LEEP).
- Si los resultados son negativos, se recomienda controles cada 3 años con IVAA y manejo según resultados.

VER FLUXOGRAMA 2

II. El tamizaje en mujeres de 50 a 64 años se recomienda:

- Hacer PAP (citología cervical) cada 3 años.
 - Es importante en esta edad asegurar la toma de muestras endocervicales.
 - En caso se encuentren lesiones pre malignas de bajo grado o mayores (LIEBG+), se realizará una colposcopia. De encontrarse lesiones visibles se tomarán biopsias, de lo contrario se realizará curetaje endocervical (CEC) a cargo del médico entrenado.
 - Si se obtienen dos PAP negativos consecutivos ya no se recomienda seguir haciendo tamizaje.

VER FLUXOGRAMA 3

- Si hay disponibilidad de prueba molecular VPH se recomienda realizarla cada 5 años.
 - Si hay un resultado de VPH positivo realizar colposcopia con biopsias y/o CEC. Si no se cuenta con colposcopia, realizar PAP tomando muestras exo y endocervicales. Si el PAP es negativo controlar al año con PM VPH, de salir positivo hacer la referencia para colposcopia y manejo según resultados.
 - Si el resultado es negativo, no se requiere más seguimiento.



B2. Manejo de lesiones pre malignas encontradas en el tamizaje.

Existen 2 formas de manejo de lesiones premalignas, que a continuación se detallan, la terapia por ablación (crioterapia y termo coagulación) y la escisión electro quirúrgica con asa de la zona de transformación (LEEP).

• Ablación

De acuerdo a las Guías Prácticas Esenciales de Control Integral del Cáncer Cervical, elaboradas por la OPS-OMS, ⁴¹ la crioterapia elimina las áreas precancerosas del cuello uterino mediante congelación (un método ablativo). Consiste en aplicar un disco metálico extremadamente frío (criosonda) sobre el cuello uterino y congelar las áreas anormales (junto con áreas normales) cubiertas. Se realiza el superenfriamiento de la criosonda utilizando un tanque con dióxido de carbono (CO₂) comprimido o con óxido nitroso (N₂O) comprimido. Lleva cerca de 15 minutos, generalmente es bien tolerada y se asocia con un malestar leve solamente. Por consiguiente, se puede realizar sin anestesia. Después de la crioterapia, el área congelada se regenera como epitelio normal.

Las mujeres con resultado positivo en el tamizaje (por ejemplo mediante IVAA o con prueba molecular de VPH positivo) o aquellas a las que se ha confirmado histológicamente una NIC2+ reúnen los requisitos para la crioterapia si toda la lesión y la unión escamoso-cilíndrica son visibles y si la lesión no cubre más de las tres cuartas partes del exocervix.

Si la lesión se extiende más allá del alcance de la criosonda, o dentro del conducto endocervical, o si la lesión es sospechosa de cáncer invasor se considera que la crioterapia no es una buena alternativa y se recomienda otra forma de tratamiento, incluyendo la posibilidad de cono LEEP.

El tejido cervical tarda un mes en regenerarse y se recomienda seguimiento al mes. Se debe notificar a la paciente que durante ese tiempo puede tener una descarga acuosa profusa y debe evitar el coito hasta que hayan terminado todas las pérdidas o utilizar un condón.

La crioterapia debe ser realizada por personal de la salud entrenado en este procedimiento.

Existen además otras técnicas de ablación del tejido cervical como la termo coagulación, la cual utiliza electricidad generando temperaturas suficientes para la ablación de las lesiones cervicales.³⁸

- **Escisión electro quirúrgica con asa de la zona de transformación (LEEP)**

La escisión electro quirúrgica con asa es la remoción de las áreas anormales del cuello uterino utilizando un asa hecha de un alambre delgado accionado por una unidad electro quirúrgica. El asa corta y coagula al mismo tiempo, después de lo cual se utiliza un electrodo de bola para completar la coagulación.

Mediante la escisión electro quirúrgica con asa se procura extraer la lesión y toda la zona de transformación. El tejido extirpado puede enviarse al laboratorio de histopatología para su examen, lo que permite evaluar el grado de la lesión.

Por lo tanto, esta técnica tiene un doble fin: Extraer la lesión (es decir tratar la lesión precancerosa) y producir una muestra para su examen patológico. El procedimiento puede realizarse con anestesia local en forma ambulatoria y lleva generalmente menos de 30 minutos.

Sin embargo, después de la escisión electro quirúrgica con asa la paciente debe permanecer en el establecimiento de salud unas pocas horas para verificar que no haya hemorragia.³⁹

El LEEP debe ser realizada por médicos entrenados en este procedimiento.

En general:

La ablación o la escisión electro quirúrgica con asa (LEEP) pueden proporcionar un tratamiento eficaz y apropiado a la mayoría de las mujeres con resultado positivo en el tamizaje de cáncer de cuello uterino.



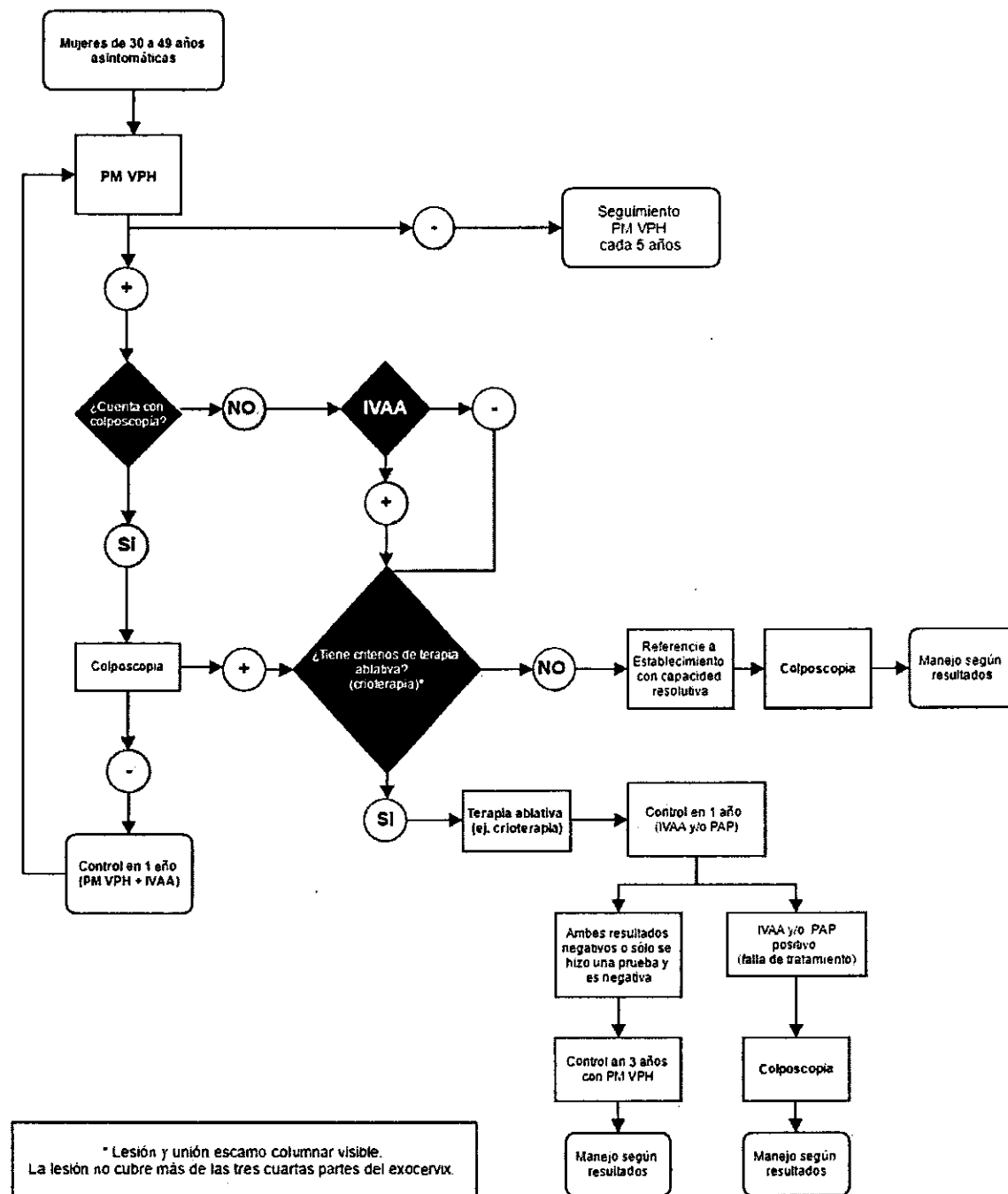
6.5 Referencias:

Se recomienda la referencia de las pacientes en los siguientes casos:

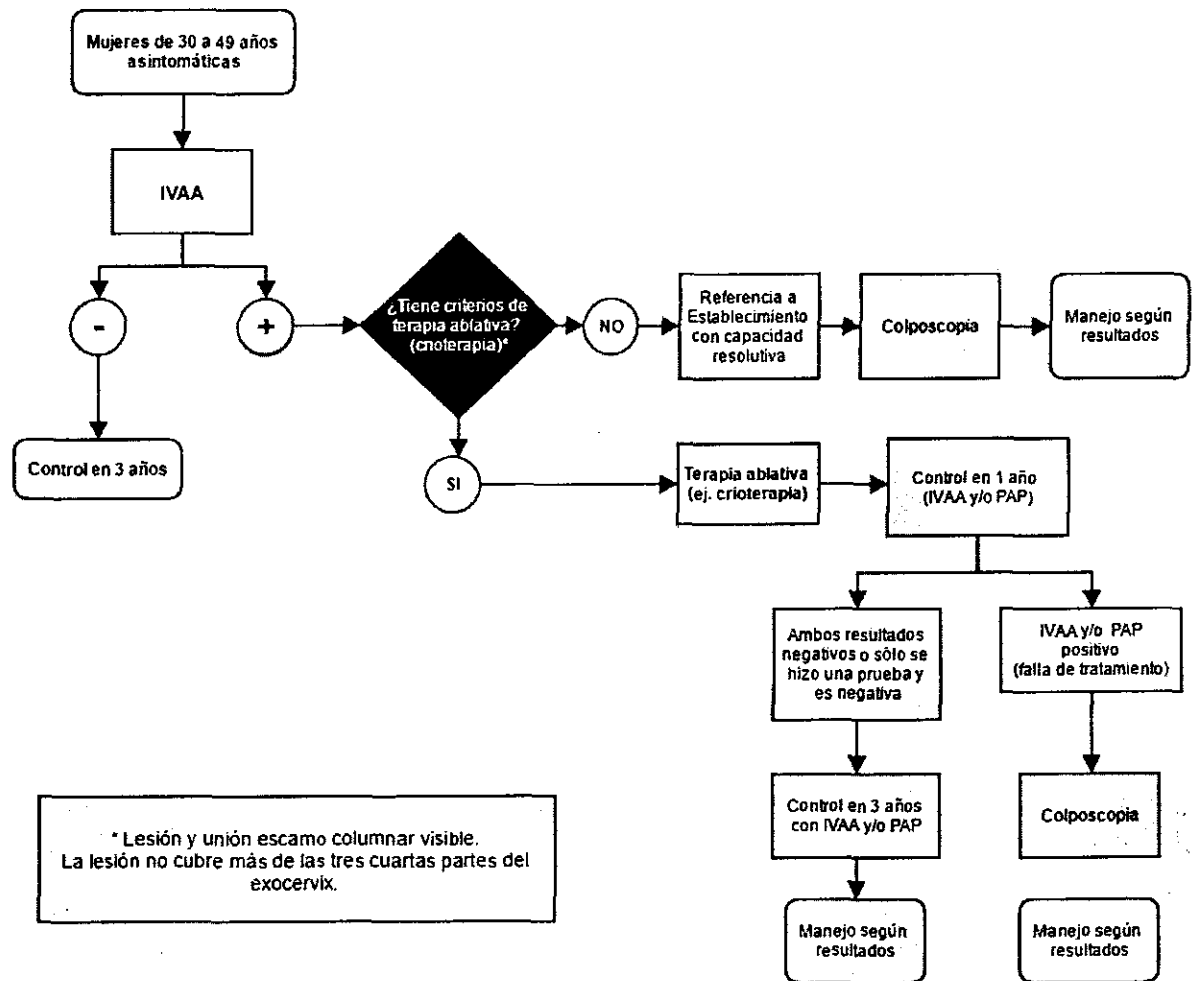
- Lesiones extensas, que se introducen al canal: referencia para cono frío o LEEP.
- Sospecha de cáncer invasor: referencia para colposcopia.
- Cáncer invasor evidente: referencia para tratamiento oncológico especializado.
- Cuando hay falla de tratamiento (ver I1 y I2).

6.6 FLUXOGRAMAS

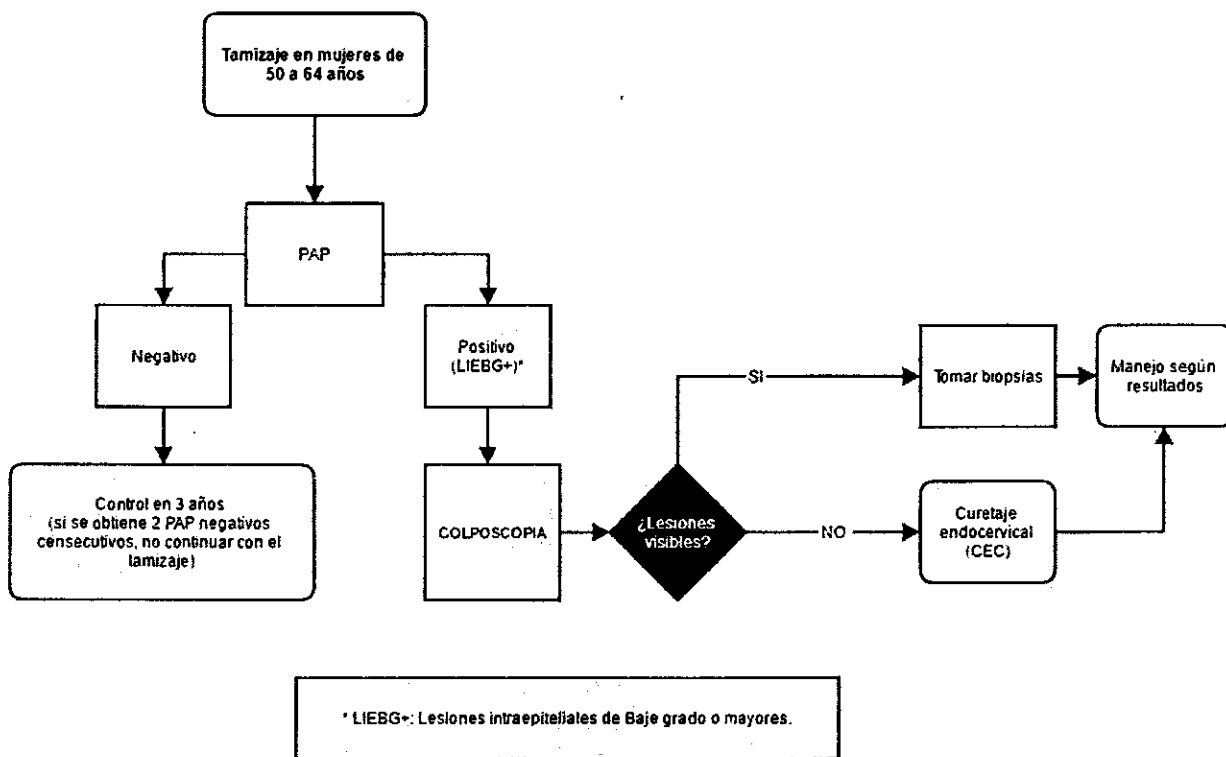
FLUXOGRAMA 1: Tamizaje de cáncer de cuello uterino en mujeres de 30 a 49 años con Prueba Molecular para VPH (PM VPH)



FLUXOGRAMA 2: Tamizaje de cáncer de cuello uterino con IVAA en mujeres de 30 a 49 años (sin disponibilidad de PM VPH)



FLUXOGRAMA 3: Tamizaje de cáncer de cuello uterino en mujeres de 50 a 64 años



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
- ² Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. Atlas of tumor pathology: Tumors of the cervix, vagina, and vulva, 3rd, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992.
- ³ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-9.
- ⁴ World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2 ed, World Health Organization 2014.
- ⁵ Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women- *N Engl J Med* 1998; 338:423
- ⁶ Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsagué X Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016; 138(10):2428-38.
- ⁷ Kahn JA- HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009; 361:271.
- ⁸ Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Tunsakul S, Meijer CJ, Franceschi S; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366(9490):991-8.
- ⁹ Jaisamram U, Castellsagué X, Garland SM, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One*. 2013 Nov 19; 8(11):e79260.
- ¹⁰ Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud, 2013.
- ¹¹ Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(7):e453-63.
- ¹² World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012 [Internet]. Washington DC: IARC; 2012
- ¹³ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5):E359-86.
- ¹⁴ Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Peru. Summary Report 2016-02- 26. Data Accessed September 2016
- ¹⁵ Solidoro A, Olivares L, Castellano C, Barriga O, Galdós R, Cáceres Graziani E. Cáncer de cuello uterino en el Perú: Impacto económico del cáncer invasor. *Diagnóstico*. 2004; 43(1): 29-33
- ¹⁶ De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(7):453-9. Review. PubMed PMID: 17597569.
- ¹⁷ Sulcahuaman Y, Castro M, Mejía R, Castañeda C. Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP. *Rev. Per. de Medicina Experimental y Salud Pública* 2015. Vol32.
- ¹⁸ Santos C, Muñoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, Velarde C, Galdos O, Castillo M, Walboomers J, Meijer C, Cáceres E. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer*. 2001; 85(7):966-71.
- ¹⁹ Almonte M, Ferreccio C, Gonzales M, Delgado JM, Buckley CH, Luciani S, Robles SC, Winkler JL, Tsu VD, Jeronimo J, Cuzick J, Sasieni P. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(9):1654-63.
- ²⁰ Martorell M, Garcia-Garcia JA, Gomez-Cabrero D, Del Aguila A. Comparison of the prevalence and distribution of human papillomavirus infection and cervical lesions between urban and native habitants of an Amazonian region of Peru. *Genet Mol Res*. 2012; 11(3):2099-106.



- ¹⁹ García PJ, Chavez S, Feringa B, Chiappe M, Li W, Jansen KU, Cárcamo C, Holmes KK. Reproductive tract infections in rural women from the highlands, jungle, and coastal regions of Peru. *Bull World Health Organ* 2004; 82(7):483-92.
- ²⁰ Iwasaki R, Galvez-Philpott F, Arias-Stella J Jr, Arias-Stella J. Prevalence of high-risk human papillomavirus by cobas 4800 HPV test in urban Peru. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18(5):469-72.
- ²¹ Brown B, Blas MM, Cabral A, Byraiah G, Guerra-Giraldez C, Sarabia-Vega V, et al. Human papillomavirus prevalence, cervical abnormalities and risk factors among female sex workers in Lima, Peru. *Int J STD AIDS*. 2012; 23(4):242-7.
- ²² Informe N°027-2013 de la Dirección General de Epidemiología del MINSA.
- ²³ Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016.
- ²⁴ Herdman C, Sherris J. Planning appropriate cervical cancer control programs, Seattle (WA): PATH; 2000.
- ²⁵ Koutsky L, Kiviat NB. Genital human papillomavirus. In *Sexually transmitted diseases*, eds Holmes KK et al. New York: McGraw Hill; 1999.
- ²⁶ Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al.: Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 91 (3): 252-8, 1999
- ²⁷ Baussano I, Ronco G, Segnan N, French K, Vineis P, Garnett GP. HPV16 infection and cervical cancer: modeling the influence of duration of infection and precancerous lesions. *Epidemics*. 2010 Mar; 2(1):21-8.0
- ²⁸ DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.55.
- ²⁹ Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1358.
- ³⁰ Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2012 Jul; 22(6):908-21.
- ³¹ Sritipsukho P, Thaweekul Y. Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2010 Dec; 93 Suppl 7:S254-61.
- ³² Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2; 103(5):368-83.
- ³³ Denny L, Kuhn L, Hu C-C, Tsai W-Y, Wright TC. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 20; 102(20):1557-67.
- ³⁴ 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*. 2009 Apr 2; 360(14):1385-94.
- ³⁵ Jeronimo J1, Holme F2, Slavkovsky R2, Camel C3. Implementation of HPV testing in Latin America. *J Clin Virol*. 2016 Mar; 76 Suppl 1:S69-73
- ³⁶ Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121:829.
- ³⁷ Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374(9686):301-14.
- ³⁸ Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1928-43.
- ³⁹ Control Integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2ed. Washington, DC: OPS, 2016.

