

CAFÉ DE REDACCIÓN EN EL COLEGIO DE MÉDICOS DE SEVILLA

Las nuevas técnicas de detección del VPH reorientarán los programas de cribado

- Los test diagnósticos permiten reducir la mortalidad por cáncer de cérvix comparada con el sistema tradicional de seguimiento por citología
- La incorporación de tecnologías dependerá del diseño de los programas de prevención y de la adaptación a las estructuras profesionales

RAMIRO NAVARRO
Sevilla

La llegada de las nuevas técnicas de biología molecular ha abierto un campo de posibilidades para el rediseño de las estrategias de prevención y los programas de cribado oportunista. Los sistemas sanitarios, sus planes de prevención y, especialmente sus planes estratégicos de Oncología de cada comunidad autónoma, comienzan a analizar las variables de coste beneficio de la incorporación de estos sistemas. Gestores, preventivistas, patólogos y virólogos serán piezas claves en el futuro cercano de la prevención del cáncer de cuello de útero. Ése es, al menos, el paisaje descrito en el último café de redacción, organizado por Fundamed, celebrado la semana pasada en el Colegio de Médicos de Sevilla.

La reorganización de ese escenario es un debate aún incipiente. De entrada, el cáncer de cuello de útero tiene una incidencia baja.

El cribado oportunista andaluz supone casi medio millón de citologías al año

La prevalencia del VPH se mantiene en mujeres mayores pero sube hasta un 20% en jóvenes

Según los datos ofrecidos por Enrique Alonso, director del Plan Integral de Oncología de Andalucía, el cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo y el tercero en cuanto a mortalidad. España, dentro de la Unión Europea, tiene una baja incidencia, el 21º de la lista de los 27. Pero esos indicadores variarán. Según explica Silvia Sanjosé, investigadora del Instituto Catalán de Oncología, "en el año 2000 vimos que había una prevalencia de un 3 por ciento en general. Hoy los estudios que estamos repitiendo nos dicen que la población de más de 40 años tiene un 6 por ciento, pero lo alarmante es en la gente joven".

Sanjosé adelantó detalles de un estudio que verá la luz en poco tiempo y que identifica prevalencias de hasta un 20 por ciento en jóvenes adultas. "Si se confirma que esto es fruto de los cambios en la conducta sexual, seguramente haya un incremento de la patología", matiza. Sanjosé explica que el primer estudio realizado desde el Instituto Catalán de Oncología sobre comportamiento sexual y cáncer de cuello uterino reflejaba que el 90 por ciento de las mujeres españolas eran monógamas. "Ahora vas a preguntar a jóvenes y tienen muchos compañeros sexuales. No hemos sido capaces de determinar hasta donde va a llegar eso", indica. También los datos recientes recabados en Andalucía muestran esa tendencia. Si bien en el conjunto se establece en un 6 por ciento, los casos de cáncer disminuyen en mujeres mayores y crecen entre mujeres jóvenes.



De izquierda a derecha, Silvia Sanjosé, investigadora del Instituto Catalán de Oncología; Manuel Rodríguez, microbiólogo del Hospitalo Puerta del Mar de Cádiz; Enrique Alonso, director del Plan Integral de Oncología de Andalucía; y Jesús Díaz, de Fundamed, durante el café de redacción organizado en el Colegio de Médicos de Sevilla.

El cáncer de útero tiene dos grandes localizaciones, cérvix y endometrio, y su etiología e incidencia depende de su localización. El de cérvix, que presenta mayor mortalidad, se suele dar en países en vías de desarrollo y el de endometrio en países desarrollados. Como su origen es vírico, tienen un gran papel los planes estratégicos de prevención. En nuestro medio, los programas de cribado son oportunistas y presentan pocas diferencias entre comunidades autónomas. Según explica Alonso, "en Andalucía se establece el cribado mediante la citología convencional en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 65 años. Inicialmente se realizan una citología anual y, sin son negativas, cada tres o cinco años". Además, existe "una cobertura de un 70 por ciento en el rango de edad comprendido entre 40 y 60 años, y luego hacen un

cribado más estricto en mujeres de alto riesgo, procedentes de países de alta prevalencia o con factores predisponente como enfermedades de transmisión sexual". Esta cobertura poblacional supone casi medio millón de citologías al año.

Diagnóstico

El doctor Manuel Rodríguez Iglesias, jefe de Sección de Microbiología del Hospital Puerta del Mar de Cádiz, aportó algunas claves sobre el cometido en prevención de la detección del virus de las personas infectadas y cómo esa detección puede influir en la prevención de la población y en el pronóstico de las personas infectadas. Para Rodríguez, "la llegada de las técnicas moleculares ha abierto un campo y ha supuesto un cambio clave en los sistemas de cribado. Hay situaciones en las que el cribado de la detección del virus es fundamental. Pero el papel de detección del virus en el cribado primario es aún discutible, y es donde todavía existen posturas encontradas". Desde su punto de vista, teniendo en cuenta el concepto de sensibilidad y especificidad, "parece razonable utilizar una técnica con sensibilidad máxima, como pueden ser las técnicas moleculares en primera instancia, y en segundo lugar, facilitar que aquellos positivos sean confirmados con una técnica más específica". En definitiva, "tenemos técnicas que nos dan una especificidad analítica y otras que ofrecen una especificidad clínica". La cuestión es cómo utilizarlas.

Para el microbiólogo, en un sentido simplista, lo ideal sería actuar con una técnica lo más sensible posible, y posteriormente a los positivos aplicarles una técnica lo más específica posible, que sería la valoración coste-beneficio (por debajo de 30 años es difícil); y el genotipo del virus que estamos detectando, pues según el tipo varía la oncogeneidad. "Tenemos una técnica muy potente que se puede utilizar en personas por encima de 30 ó 35 años. La sensibilidad para la detección es muy superior a la citología, pero por otro lado tenemos que valorar que quizá estemos detectando demasiados casos positivos que posteriormente incrementarán un coste de manera innecesaria. Eso también ayudará a identificar cuáles pueden evolucionar rápido y exigir un seguimiento estrecho", indica. Para Rodríguez, ese puede ser el tema más conflictivo: establecer sistemas de prevención basados en citología y después detección de VPH; o primero detección de VPH y después citología como técnica confirmatoria teniendo en cuenta edad y genotipo. Respecto al impacto de la vacuna en el aborda-

je del carcinoma, cree que "está claro que será importante pero que no podremos verlo hasta dentro de muchos años".

Para Silvia Sanjosé, investigadora del Instituto Catalán de Oncología, hasta ahora la carga de la enfermedad no ha sido una carga central en la oncología, pero representa un esfuerzo económico importante para su prevención. Según sus datos, se calcula que una mujer debe ir 14 veces en su vida al ginecólogo para poder prevenir la enfermedad, siempre que no haya lesiones asociadas. Ese coste se puede modular en función del diseño del cribado. Para Sanjosé, "en los últimos años, en los que ha ido incorporando las nuevas tecnologías moleculares, hemos conocido mejor la acción del virus, y qué genotipos, especialmente 16 y 18, tiene una actitud más agresiva". A pesar del ello, "aún hoy por hoy no sabemos quién tendrá una infección crónica y quién tiene una probabilidad más alta según el virus. Tenemos que seguir a una mujer, y utilizamos de nuevo la citología para ver si aquella infección está causando un daño celular visible que pueda llegar a ser irreversible". Según la investigadora catalana, hay varios estudios randomizados que han podido constatar que la detección virológica mejora la identificación de los casos. "Hay un estudio en el que observamos que la introducción de este test diagnóstico nos permite reducir la mortalidad por esta causa comparada con el sistema tradicional de



Enrique Alonso, Silvia Sanjosé, Manuel Rodríguez y Jesús Díaz, flanqueados por el presidente del Colegio de Médicos de Sevilla, Carlos González-Villardell, en el centro de la imagen.

seguimiento por citología. Esto nos cambia las estrategias de diagnóstico y las fuerzas laborales", argumenta. En su opinión, "si tienes una red de citotecnos y patólogos empleados para el diagnóstico citológico y de repente les propones una técnica que hace el trabajo de 10 personas en una semana, estamos replanteando todo el sis-

El proceso exigirá establecer centros de referencia y reorganizar profesionales

tema. La ciencia está diciendo que la citología ha sido buena pero hay otros elementos de diagnóstico predictivo que pueden mejorar la prevención". Aún así, no descarta en absoluto que se sigan utilizando citologías. Sanjosé, desde el Instituto Catalán de Oncología, está estudiando estos parámetros y sus variables para formular las aproximaciones más útiles sobre el cribado, atendiendo al coste de la determinación, al coste según genotipos y cientos de parámetros más. Por ello cree que, para las mujeres no vacunadas, lo mejor es una combinación de citología con determinación de virus de papiloma en una frecuencia más espaciada. Esta combinación podría reducir el seguimiento a una vez cada cinco años. "Esto es un marco teórico, pero podemos valorar bien la

introducción de nuevas tecnologías según coste y utilidad. Se puede hacer una detección de virus y, según resultado, practicar una citología o, como hacemos ahora en Cataluña, hacer a la vez las dos pruebas combinadas y luego decidir si se debe repetir a los cinco años. El valor predictivo es altísimo". Según puntualiza, esto permite identificar más casos entre aquellas mujeres que son malas usuarias o que tienen dificultades para realizar seguimientos y, por tanto, quedan fuera del cribado oportunista. "También es cierto que tenemos cierta proporción de casos de ginecólogos a los que cuesta entender que no es necesario realizar una determinación de virus a chicas de 20 ó 25 años. Hemos puesto el límite a los 40 para asegurar un uso más eficiente de la tecnología. Llevamos tres años con este programa y en unos años nos gustaría poder hacer una reevaluación del cribado".

En ese sentido, para Enrique Alonso, "hay cierta dificultad para que estas técnicas se asuman desde el principio salvo que haya dinámicas mantenidas en el seguimiento de estudios. Ahora mismo en Andalucía en el manejo dentro de los procesos asistenciales integrados se está reevaluando". Asimismo, adelanta que dentro del Plan Integral se está diseñando un subproceso sobre el cribado de cáncer de cérvix. "Desde el plan se habló

de centralizar estas técnicas. Establecer tres centros en Andalucía que sirvieran a toda la comunidad", anuncia. Para Silvia Sanjosé, "la dificultad es mandar las muestras más que en el análisis. Una sola máquina podría hacer las analíticas de toda Andalucía".

Profesionales

Uno de los elementos centrales de esa transición que incorpore la detección de virus a los programas de cribado alude a la estructura de profesionales vinculados a las citologías. La cuestión de quién debe hacer qué. Los hospitales españoles cuentan con laboratorios de Anatomía Patológica con gran experiencia en citologías y que conocen la importancia de estas técnicas. Para Manuel Rodríguez, "los laboratorios que tengan experiencia la pueden hacer. No se trata de pelearnos. Es una técnica de virología, no de anatomía patológica". Pero hay zonas, en las que está organizado en función de los laboratorios de Anatomía Patológica. Para nosotros es una determinación vírica". Los participantes del debate coinciden al afirmar que centralizar es absolutamente lógico, un aspecto importante a tener cuenta especialmente en el cribado masivo.

Para los asistentes al debate, la cuestión sin resolver es quién lidera la transición de la citología a la biología molecular. La investigadora augura que "se va a resolver

poco a poco y a partir de la evidencia. En la medida en que dejemos de formar a gente como citotecnólogos, habrá una evolución global. Es una cuestión de tiempo, que las cosas caigan por su propio peso".

Para Silvia Sanjosé, otra cuestión importante es encontrar el factor o marcador pronóstico. "Es muy importante que pudiéramos conocer en las personas positivas un marcador pronóstico que nos ayude. Tener un marcador pronóstico nos permite saber que el virus no está de paso, si no que se está replicando. Por eso las determinaciones son esenciales para saber que esa mujer a la que se le detectó el virus hace solo dos años está o no reproduciendo el virus, por ejemplo VPH 16, en gran cantidad. A esas mujeres no podemos dejarlas de lado". La investigadora cree que eso se puede hacer en un contexto citológico o no.

Respecto a las técnicas pronósticas, explica que "hay muchas empresas y grupos que están introduciendo marcadores diciendo que son excelentes marcadores pronósticos aunque detrás hay poca evidencia sobre su utilidad en población general. Primero hay que ver proyectos y pasar la evaluación. Es necesario que los médicos palpén la utilidad de las cosas".

Desde una perspectiva internacional no parece existir un consenso científico a la hora de modificar programas de cribado por la intro-

ducción de tecnologías. Según Silvia Sanjosé, "hay países que sólo se mueven a partir de modelos de coste-beneficio. La introducción de la vacuna es lo que más se ha cuestionado, porque esto también condicionará en un futuro la cuestión del cribado. En Finlandia han decidido que no van a introducir vacunas hasta que sus estudios randomizados de población en los que están administrando las vacunas les den resultados. Ellos mantienen su cribado citológico rutinario, tienen una rama de determinación del VPH y tienen población vacunada o sin vacuna. En siete años tendrán sus resultados". Además, cita también el ejemplo de Reino Unido, donde sometió a una evaluación de coste-beneficio a la vacuna y ahora evaluarán qué cribado incluir en ese tipo de población.

Sanjosé aboga por un axioma sencillo: haz lo que sepas hacer mejor. "Si tienes una red de citopatología excelente y tienes una cobertura que funciona, continúa con ella. Si tienes que entrar a introducir un sistema de cribado nuevo, si tienes que empezar de cero, busca lo que represente una mejor relación entre coste y beneficio".

Sanjosé cree que el cribado

Existe un debate abierto sobre el papel de detección del virus en el cribado primario

oportunista supone un gasto innecesario y da una falta de seguridad en la población. Aún siendo una enfermedad sin una prevalencia de mortalidad alta, es de 100 muertes al año. "Si comparamos con otros cánceres, es menor. Pero si ponemos todo lo que gastamos los cánceres que no llegan a morir, seguramente el gasto es el doble de lo que deberíamos hacer para tener un mejor control. En Cataluña creo que hacemos el doble de las citologías necesarias para cubrir al 90 por ciento de la población. Estamos cubriendo al 70 por ciento con el doble de gasto".

Los expertos coinciden en que la Estrategia Nacional contra el Cáncer debería unificar unos parámetros mínimos y estándares de calidad para todas las comunidades autónomas.

Enrique Alonso

Director del Plan Integral de Oncología de Andalucía



"En Andalucía se establece el cribado mediante la citología convencional en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 65 años; inicialmente se realiza una citología anual y, sin son negativas, cada tres o cinco años. Además, existe una cobertura de un 70 por ciento en el rango de edad comprendido entre 40 y 60 años, y luego se realiza un cribado más estricto en mujeres de alto riesgo, procedentes de países de alta prevalencia o con enfermedades de transmisión sexual".

Silvia Sanjosé

Investigadora del Instituto Catalán de Oncología



"En los últimos años, en los que se han ido incorporando las nuevas tecnologías moleculares, hemos conocido mejor la acción del virus y qué genotipos tiene una actitud más agresiva. Pero aún hoy no sabemos quién tendrá una infección crónica y quién tiene una probabilidad más alta según el virus. Tenemos que seguir a una mujer, y utilizamos de nuevo la citología para ver si aquella infección está causando un daño celular visible que pueda llegar a ser irreversible".

Manuel Rodríguez

Microbiólogo del Hospital Puerta del Mar de Cádiz



"Parece razonable utilizar una técnica con sensibilidad máxima, como pueden ser las técnicas moleculares en primera instancia, y en segundo lugar facilitar que aquellos positivos sean confirmados con una técnica más específica. En definitiva, tenemos técnicas que nos dan una especificidad analítica y otras que ofrecen una especificidad clínica".