



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Análisis inicial de eficiencia en la aplicación clínica de las nuevas recomendaciones para la prevención secundaria del cáncer de cuello de útero

Alicia Sáez ^{a,*}, Isabel Gallego ^b, Carmen García-Andrade ^b, Rosa Carrizo ^c, Isabel Romero ^c, Javier Cortés ^d, Carlos Lozano ^a, Javier Vargas ^b y José Bajo ^c

^a Servicio de Laboratorio Central, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España

^d Ginecología Oncológica, Palma de Mallorca, España

Recibido el 1 de abril de 2011; aceptado el 19 de junio de 2012

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Cribado;
Cáncer de cuello
de útero;
Eficiencia

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficiencia de la aplicación de las nuevas recomendaciones de cribado del cáncer de cuello de útero auspiciadas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Material y métodos: Seiscientas treintaiuna mujeres de 30 años o más que consultaron para prevención del cáncer de cuello del útero en una consulta de ginecología del Hospital de Santa Cristina de Madrid recibieron, como estrategia preventiva, una citología y una prueba de VPH (captura híbrida 2).

Resultados: Aplicados los costes asistenciales propios del hospital, la nueva estrategia preventiva genera un ahorro estimado de 198,47 € por mujer sometida a prevención secundaria del cáncer de cuello de útero.

Conclusiones: Las nuevas recomendaciones de cribado del cáncer de cuello de útero, auspiciadas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, son altamente eficientes.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Screening;
Cervical cancer;
Efficiency

Initial evaluation of the efficiency of the clinical application of the new cervical cancer screening recommendations

Abstract

Aim: To evaluate the efficiency of the application of the new cervical cancer screening recommendations sponsored by the Spanish Society of Obstetrics and Gynecology.

Material and methods: A total of 631 women, aged 30 years or older, who attended the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.saezsaenz@salud.madrid.org (A. Sáez).

Gynecology Unit of the Santa Cristina Hospital, Madrid, for cervical cancer screening underwent cervical cytology and DNA/human papilloma virus determination (Hybrid Capture 2). **Results:** Analysis of the hospital's costs showed that the new prevention strategy generated an estimated saving of 198.47 € per woman undergoing cervical cancer screening. **Conclusions:** The new cervical cancer screening recommendations sponsored by the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics are highly efficient. © 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cribado de cáncer de cuello de útero (CCU), cuando se ha practicado con base poblacional, ha demostrado una alta eficacia en la reducción de la incidencia y mortalidad por CCU. Las últimas informaciones del excelente programa australiano, que ha alcanzado coberturas cercanas al 90%, así lo confirman: la incidencia y la mortalidad de 1991, año de inicio del programa, $13,2 \times 100.000$ y $4,0 \times 100.000$, respectivamente, han descendido a 6,9 en incidencia y 1,9 en mortalidad¹. En España, la aplicación mayoritaria de políticas oportunistas ha provocado un nulo impacto sobre las cifras del CCU, incluso con un ligero incremento detectado en las mujeres menores de 45 años². Por ello, hay consenso en reclamar políticas poblacionales, descartando, por ineficaces, las políticas oportunistas³.

Otra cuestión es la eficiencia del cribado, su coste/beneficio, que no ha sido explorado en profundidad, aunque la estimación generalizada es que ha sido pobre en términos generales, especialmente, sin duda, el oportunitista, que claramente sobrecontrola a un grupo de población y deja al margen a otro, en el que justamente se concentra el mayor riesgo de presentar CCU⁴. El uso clásico de la citología como técnica inicial de cribado ha obligado a que los intervalos de control fueran cortos (citología anual) para intentar corregir su relativamente baja sensibilidad para la neoplasia intraepitelial de cérvix avanzada (CIN 2+), bien documentada⁵, lo que ha penalizado seriamente los costes.

Es en este escenario donde se están proponiendo nuevas estrategias de cribado, reclamando la base poblacional y usando nuevas tecnologías, fundamentalmente relacionadas con el papel oncogénico necesario del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo del CCU. El Grupo Español ha publicado las suyas⁶, auspiciadas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), en las que es relevante la recomendación de usar conjuntamente la citología y la determinación del ADN del VPH como técnicas asociadas iniciales de cribado en mujeres a partir de los 30 años de edad.

Este modelo español ha sido aplicado en el Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid. Se presenta aquí un análisis de los primeros resultados obtenidos.

Material y métodos

Seiscientas treintaiuna mujeres, atendidas en las consultas de Ginecología del Área 2 de Madrid, dependientes del Hospital Universitario Santa Cristina, fueron cribadas para cáncer de cuello de útero desde enero hasta septiembre del 2010.

Estas mujeres no presentaban afección relevante asociada. Acudieron a la consulta solicitando revisión ginecológica. La distribución por grupos de edad puede consultarse en la **tabla 1**.

Siguiendo las recomendaciones publicadas y auspiciadas por la SEGO⁶, a cada mujer se le practicó una citología y una determinación del ADN del VPH como técnicas iniciales de cribado.

La citología se practicó con doble toma exo y endocervical, se procesó según la técnica de Papanicolaou convencional y se informó según la terminología del sistema Bethesda⁷.

La determinación del ADN del VPH se realizó usando la técnica de captura híbrida 2 (HC2), utilizando la sonda de alto riesgo que detecta la presencia de 13 tipos diferentes de VPH de alto riesgo oncogénico: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 (Digene HC2 High-Risk HPV DNA Test[®]).

La HC2 es una técnica basada en la amplificación de la señal del híbrido ARN-ADN. Las muestras que contienen el ADN diana hibridan con un ARN específico de algunos tipos de VPH de alto riesgo incluidos en la sonda. Los híbridos resultantes ADN-ARN son capturados en la superficie de una microplaca, con un anticuerpo específico antihíbrido ADN-ARN. Los híbridos inmovilizados reaccionan entonces con un anticuerpo específico conjugado con fosfatasa alcalina y son detectados con un sustrato quimioluminiscente. Múltiples anticuerpos conjugados se unen a cada híbrido capturado, resultando una amplificación significativa de la señal. La intensidad de la luz emitida detecta la presencia o ausencia del ADN diana en la muestra. Se ha utilizado una ratio de 1 unidad relativa de luz como límite para positividad, un *cut-off* recomendado para la práctica clínica por su buen balance sensibilidad/especificidad⁸.

Para tipificar las muestras positivas se utilizó el Linear Array HPV Genotyping (Roche CE-IVD Test Kit for HPV Genotyping[®]), una prueba cualitativa que detecta 37 genotipos de VPH, tanto de bajo como de alto riesgo oncogénico: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 y CP6108. Utiliza la amplificación del ADN diana mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación posterior del ácido

Tabla 1 Distribución por grupos etarios de las mujeres incluidas en el estudio

Edad (años)	N	%
30-39	196	31,06
40-49	268	42,47
50-59	135	21,39
60 +	32	5,07

nucleico obtenido, con sondas específicas fijadas sobre una tira de nitrocelulosa que tiene una lectura colorimétrica. Utiliza un pool de *primers consensus* para la amplificación y un control de β -globina como control del ADN celular.

El límite de detección de la técnica es muy amplio y se mueve en rangos de 120 copias/ml para el tipo 16 y de 300.000 copias/ml para el tipo 64. Para la mayoría de los genotipos, está en torno a las 900 copias/ml. Es, además, una técnica capaz de detectar coinfecciones.

Para realizar el estudio económico se han aplicado, facilitados por la Unidad de Gestión del hospital, los siguientes costes:

- Consulta ginecológica sucesiva: 92,53 €.
- Citología: 40,00 €.
- HC2: 18,25 €.
- Genotipificación virus: 54,70 €.

Resultados

La HC2 fue positiva en 48 casos, un 7,6% del total. La edad media de estas mujeres fue de 44,2 años, con un rango entre 30 y 77.

Los genotipos encontrados en las mujeres VPH + se detallan en la tabla 2. El tipo 16 (31,2%) fue el más frecuente, seguido por los tipos 31, 39 y 56. El tipo 18 se detectó en el 10,4% de las pacientes positivas.

De las pacientes positivas, 25 (52,0%) tenían infecciones múltiples. En 17 casos por 2 tipos, en 7 casos por 3 tipos y en un caso por 8. Los tipos involucrados más frecuentemente fueron el 16 (6 casos), el 18 (4 casos), el 31 (3 casos) y con 2 casos los tipos 39, 52, 53, 56 y 62.

La citología fue negativa para lesión intraepitelial o malignidad en 611 casos. Se informaron 14 atipias indeterminadas (2,21% del total), 10 escamosas (ASC-US) y 4 glandulares (AGC), y 3 lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL).

Los resultados de correlación prueba de VPH/citología pueden ser consultados en la tabla 3; 568 mujeres resultaron VPH-/citología-; 43 fueron VPH+/citología- y 5 VPH+/citología+ (los 3 casos de LSIL y 2 de atipia indeterminada). En 10 casos (atipias indeterminadas) se dio la combinación citología+/VPH-.

En la realización del estudio económico se ha tenido en cuenta que de las 631 mujeres estudiadas, solo necesitarían

Tabla 2 Distribución de genotipos de VPH detectados en la fracción de mujeres VPH positivas

Tipo	%
16	31,25
31	16,66
39	16,66
56	12,50
18	10,41
51	10,41
52	10,41
59	8,33
62	8,33
70	8,33

Tabla 3 Correlación entre los resultados citológicos y los de la prueba de VPH

Citológia	HC2 (riesgo alto)		Total
	Negativo	Positivo	
No datos	3	0	3
Negativa	568	43	611
ASC-US	8	2	10
AGC	4	0	4
LSIL	0	3	3
	583	48	631

seguimiento 48. Las restantes 583 no emplearían nuevos recursos para prevenir el CCU hasta dentro de 5 años.

Frente al protocolo de control trienal, en estas 583 mujeres se evitaría un control de consulta con citología (132,53 €) en el tercer año en el primer ciclo, más dos tercios de esta cantidad (88,35 €) en el siguiente control (años cuarto y quinto), teniendo en cuenta que en el protocolo trienal la siguiente consulta y citología se realizaría en el año sexto, lo que, según los costes antes detallados, suma la cantidad ahorrada de 220,88 €.

Por otro lado, el coste de cada grupo de mujeres, separadas según el resultado de la HC2, ha resultado ser el siguiente:

- 583 negativas (18,25 € cada una): 10.639,75 €.
- 48 casos positivos: coste de la HC2 (18,25 € cada una) y de la genotipificación (54,70 € cada uno), que suman 72,95 € por paciente, con un total resultante de 3.501,60 €.

En consecuencia, el coste total encontrado es de 10.639,75 €, más 3.501,60 €, 14.141,35 €. Al dividir por el total de mujeres (631), resulta un coste por mujer de 22,41 €.

Este coste debe sustraerse de la cantidad ahorrada antes detallada por mujer, 220,88 €, con lo que la cifra real final ahorrada por mujer se sitúa en 198,47 €.

Discusión

Un 7,6% de las mujeres controladas, que estaban todas por encima de los 30 años, eran ADN/VPH positivas. La distribución de tipos de VPH encontrada y el porcentaje de mujeres positivas se ajustan a lo esperado según los últimos datos comunicados, pendientes de publicación, del Estudio CLEOPATRE⁹, una investigación epidemiológica con diseño de calidad que ha explorado, como variable final principal de análisis, la prevalencia del VPH en la población española femenina de mujeres entre 18 y 65 años que acuden a su ginecólogo para prevención del CCU. El 7,6% hallado representa un buen control de calidad de nuestro estudio y establece qué fracción de mujeres de las que acuden a nuestro hospital deben ser consideradas de riesgo potencial alto de desarrollar CCU y, en consecuencia, deben ser controladas de forma más rigurosa.

El porcentaje de infecciones múltiples es más alto del esperado. La cuestión de la detección de múltiples tipos de VPH en una toma para determinación y tipificación del VPH, y

su implicación real en la infección y el posterior posible desarrollo de una lesión precancerosa, es un tema de discusión muy actual. Los datos orientan a que determinadas técnicas de detección y tipificación pueden presentar una sensibilidad muy alta en detrimento de su especificidad, detectando presencias de ADN viral sin potencial oncológico. Además, se está consolidando la idea de que una lesión está etiológicamente vinculada únicamente a un tipo de VPH, que lidera el proceso: el principio «un tipo, una lesión» es conceptualmente muy aceptable y está sustentado por últimas investigaciones muy precisas y novedosas¹⁰.

En 43 casos se dio la combinación VPH+/citología-. Este es un apartado de máximo interés. Representa un 6,8% del total de mujeres controladas, no lejos del 5% informado en el ensayo de Wolfsburg¹¹, que utilizó de forma pionera la determinación del VPH y la citología en la prevención del CCU. Esta fracción de mujeres pueden concentrar los falsos negativos de la citología, una dificultad aceptada del rastreo citológico⁵, históricamente compensada por la repetición frecuente de las tomas. Es justamente en este grupo de mujeres donde el modelo español propone la genotipificación del VPH para derivar a colposcopia los casos detectados de los tipos 16 y 18⁶, dado su sustancial incremento de riesgo de desarrollar CIN 2+, y donde se están abriendo puertas decisivas a la incorporación inmediata de los nuevos marcadores de progresión¹¹⁻¹³.

Todos los casos citología +/VPH - (10) se informaron como atípicas indeterminadas. Todos ellos fueron revisados de forma ciega e independiente en el servicio de Anatomía Patológica del hospital y fueron, en su totalidad, recalificados como negativos.

Pero es en la valoración del impacto económico que la aplicación de las nuevas recomendaciones preventivas del CCU puede tener en nuestro hospital donde encontramos el resultado, a nuestro juicio, de más valor de este trabajo. Entendiendo como una valoración piloto de una nueva estrategia, parece evidente que un ahorro importante de costes, sin penalización alguna de la eficacia, puede ser deducido. Ahorrar, en números redondos, 200 € por mujer revisada en un hospital que revisa a más de 1.000 mujeres/año representa ahorrar al año más de 200.000 €, una cantidad creemos en absoluto despreciable, que puede, en el contexto hospitalario, destinarse a cubrir otras necesidades.

Estos datos documentan por vez primera que la aplicación de las recomendaciones preventivas para el CCU formuladas por el Grupo Español, en línea con las formuladas en el contexto europeo¹⁴, genera un coste/beneficio muy positivo y define que el procedimiento goza, en el espacio asistencial analizado, de una alta eficiencia.

Conclusiones

Un modelo de prevención secundaria que usa la determinación del VPH en conjunción con la citología en mujeres de 30 años o más demuestra, en una primera aproximación a su análisis de resultados, que es altamente eficiente,

provocando, en nuestro hospital, un ahorro de 198,47 € por mujer revisada.

Conflictos de intereses

Alicia Sáez ha recibido becas de viaje de Qiagen y Roche. Javier Cortés ha recibido becas para viaje y honorarios por consultorías de Qiagen.

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. AIHW (Australian Institute of Health and Welfare) & AACR (Australian Association of Cancer Registries) 2008. Cancer in Australia: an overview, 2008. Cancer series no. 46. Cat. N.º CAN 42. Canberra: AIHW. Presentado por S. Garland en el III Foro Español de VPH. Valencia, 2010.
2. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galcerán J, Marcos-Goagera R, et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? Ann Oncol. 2010;21:61-8.
3. Arbyn M. Summary screening in EU. En: Ponencia MA-02-007 a 5th European Congress of the EFC; 2010.
4. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. Gynecol Oncol. 2010;120:68-72.
5. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007;357:1579-88.
6. Cortés J, Martín-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. Prog Obstet Ginecol. 2010;53:1-19.
7. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114-9.
8. Rijkaart DC, Coupe VM, van Kemenade FJ, Heideman DA, Hasselink AT, Verweij W, et al. Comparison of hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. Br J Cancer. 2010;103:939-46.
9. Castellsagué X. HPV prevalence and type distribution in Spain: the CLEOPATRE Study. En: Comunicación P-30.14 a la 25 IPV Conference; 2009.
10. Quint W. En: One HPV virus, one lesion as determined by LCM/PCR technology Comunicación 417 a la 26 IPV Conference; 2010.
11. Petry KU. Triage of Pap negative HPV positive screening test results using p16/Ki-67 dual-stained cytology. En: Comunicación 232 a la 26 IPV Conference; 2010.
12. Burger EA, Kornør H, Klemp M, Lauvral V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review. Gynecol Oncol. 2011;120:430-8.
13. Tsoumpou I, Valasoulis G, Founta C, Kyrgiou M, Nasioutzki M, Daponte A, et al. High-risk human papillomavirus DNA test and p16 (INK4a) in the triage of LSIL: A prospective diagnostic study. Gynecol Oncol. 2011;121:49-53.
14. Cuzick J. Screening of cervical cancer. En: Ponencia a la Lancet Conference on HPV Cancer; 2010.