

### 3. *Cáncer de cérvix para matronas*

#### CERVICAL CANCER FOR MIDWIVES

**Alba María Albuérne Canal**

Enfermera Especialista en Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matrona) por la Unidad docente de Matronas del País Vasco.

#### RESUMEN

El cáncer de cérvix y la infección por el virus del papiloma humano representan un importante problema de salud pública. La matrona es el profesional de referencia para abordar estos problemas mediante estrategias de prevención primaria y colaborando en la prevención secundaria. En esta obra se abordan las principales novedades en estos aspectos orientados a la práctica profesional de la matrona.

**Palabras clave:** Cáncer, cérvix, virus papiloma humano, epidemiología, anatomía, histología, prevención, tratamiento.

#### ABSTRACT

*Cervix cancer and human papillomavirus infection represent a major public health problem. The midwife is the professional reference to address these problems through primary prevention strategies and collaborating in secondary prevention. This book addresses the main developments in these aspects oriented to the professional practice of midwives.*

**Keywords:** Cancer, cervix, human papillomavirus, epidemiology, anatomy, histology, prevention, treatment.

#### INTRODUCCIÓN

La matrona es el profesional de referencia de la mujer a lo largo de toda su vida sexual y reproductiva. Entre las competencias de la matrona (reconocidas en España a través de la Orden SAS71349/2009, en la que se aprueba y publica el programa de formación en Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matrona)), se encuentra el desarrollar aquellas actividades que sean necesarias para la detección precoz de cáncer de cuello de útero, además de brindar educación sanitaria en este sentido. Por tanto, son competencias propias de la matrona la captación precoz y aplicación de las pruebas necesarias para el cribado, así como la educación en todos aquellos aspectos relacionados con la enfermedad: Vacunación, uso del preservativo, participación en el cribado...

El cribado de cáncer de cérvix se encuentra en constante evolución fruto del avance del conocimiento científico en torno al agente causal principal (el virus del papiloma humano, VPH) y al desarrollo de nuevos métodos de detección del mismo. Además, fruto del conocimiento de la historia natural del virus, se han podido desarrollar vacunas específicas frente al virus que se han mostrado altamente beneficiosas para las mujeres, causando pocos efectos secundarios. Sin embargo, aún existe población reticente a la administración de la vacuna a sus hijos. Por otro lado, dada la reciente incorporación de la vacunación sistemática, se ha procedido a desarrollar protocolos específicos de vacunación para ciertas poblaciones vulnerables, que también se encuentran en constante cambio y, muchas veces, son desconocidos por las matronas.

Por otra parte, los programas de cribado de cáncer de cérvix también han experimentado cambios progresivos importantes en poco tiempo, pasándose de citologías convencionales cada 3 años, a estudios citológicos en medio líquido con co-test cada 5 años, hasta la estrategia actual, empleando citología para un grupo de población y cribado con prueba de VPH para otro grupo de población. Además de los cambios producidos en la estrategia de cribado, también se han producido cambios en la forma de abordar las lesiones precursoras del cáncer de cérvix, lo que muchas veces induce a confusión y a error a los profesionales, con la consecuente repercusión que esto tiene sobre las pacientes.

Dados los constantes cambios que se producen en torno a las estrategias de vacunación, cribado y tratamiento de las lesiones precancerosas, parece oportuno realizar una revisión bibliográfica acerca del cáncer de cérvix en la que se expongan, de forma específica para las matronas, todos los cambios que se han producido en torno al cribado, así como la que se encuentran actualmente las estrategias de prevención primaria y secundaria del cáncer de cérvix, así como el abordaje del mismo tras el diagnóstico.

#### OBJETIVO

##### *Objetivo principal*

Describir, en base a la bibliografía, la situación actual del cáncer de cérvix, ahondando en las estrategias de prevención primaria y secundaria y el tratamiento tanto de las lesiones precursoras como del cáncer de cérvix en sus diferentes estadios.

#### MATERIAL Y MÉTODO

##### *Tipo de estudio*

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, en el que se ha realizado una revisión narrativa de la literatura científica disponible más relevante acerca del cáncer de cérvix.

## Bases de datos, fuentes documentales y estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la presente revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales Sociedades Científicas que trabajan con el cáncer de cérvix: La *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* y la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*. También se ha recogido información de la *Asociación Española de Pediatría*, de la página HPV World y de la OMS. También se ha extraído información del principal libro de Colposcopia disponible, así como de un libro de Ginecología y un libro de Oncología Ginecológica, gracias a los cuales se han podido incluir aspectos teóricos no contenidos en los trabajos anteriores. Posteriormente, para completar la información relativa a la epidemiología, la recogida de muestras, calendarios vacunales, pautas de vacunación, tipos de vacunas... se realizó una búsqueda dirigida a dichos contenidos, obteniendo la información de fuentes como la Agencia Europea del Medicamento, del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, de la base de datos de Cáncer de la OMS, entre otros. También se seleccionaron algunos artículos interesantes referenciados en las fuentes anteriores y se ha procedido a incluir su contenido.

### Extracción y análisis de los datos

Para la lectura sistemática y extracción de la información más relevante de los documentos seleccionados, se diseñó una tabla (tabla 1) de recogida de información en la que se incluyeron aspectos relacionados con la fuente de la información y con el contenido de dicha fuente.

**Tabla 1.** Tabla de recogida de la información. Fuente: Elaboración propia.

Fuente de información	Contenido
Libro	HPV
Página en Internet	Vacunación
Artículo de revista	Prevención secundaria
Documento en Internet	Diagnóstico y tratamiento del cáncer

## RESULTADOS

### Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cérvix

El primero en identificar la relación entre el cáncer de cérvix y la infección por VPH fue el profesor Harald zur Hausen, quien, entre 1983 y 1984 identificó ADN de los VPH 16 y 18 en biopsias de cáncer cervical<sup>(1)</sup>. Esta demostración se realizó inicialmente in vitro, quedando patente que la expresión de oncogenes de origen viral era un factor necesario para el desarrollo de una lesión maligna en las células cervicales. Esta relación necesaria (infección por VPH para el desarrollo de cáncer de cérvix) quedó demostrada por varios estudios epidemiológicos de casos y controles<sup>(2)</sup>.

En la actualidad el cáncer de cérvix representa el mejor prototipo de un cáncer producido por una infección viral<sup>(2)</sup>, aceptándose de forma incontrovertible que el cáncer de cérvix es consecuencia de la infección por VPH y que la práctica totalidad de los cánceres de cérvix se deben a la infección

persistente por VPH<sup>(3)</sup>. Solo un pequeño porcentaje de cánceres de cérvix no se relacionan con el VPH, cánceres que pueden ser adenocarcinomas o carcinomas escamosos<sup>(4)</sup>.

Los VPH son un conjunto de virus epiteliotropos que actúan infectando las células basales del epitelio. Una vez se produce la infección de dichas células, utilizan la capacidad de multiplicación de estas para replicarse<sup>(5)</sup>.

Estos virus pertenecen a la familia de los *Papillomaviridae*<sup>(5-7)</sup>, presentando como material genético ADN de doble cadena y circular, sin envoltura, presentando una cápside cuya diferente dotación antigénica condiciona la existencia de distintas familias<sup>(5,6)</sup>. Aunque ya se han secuenciado más de 200 tipos diferentes de VPH, todos ellos han sido agrupados en 5 géneros diferentes: Alfa, beta, gamma, nupa y mupapapilomavirus<sup>(5-7)</sup>. El cualquier caso, los diferentes subtipos de VPH demuestran predilección por un lugar anatómico, produciendo manifestaciones clínicas que pueden variar entre unos y otros. Clínicamente, la infección se puede clasificar en infección cutánea (no genital), infección de la mucosa (o ano genital) y epidermodisplasia verruciforme<sup>(6)</sup>. La inmensa mayoría de las infecciones por VPH son latentes y, de las lesiones clínicas que produce el VPH, la mayoría se presentan como verrugas<sup>(6)</sup>.

De los más de 200 tipos de VPH secuenciados, son unos 40 tipos los que afectan la mucosa del tracto ano genital<sup>(3,7)</sup>. La mayoría de estos virus pertenecen a las familias de los alfa y beta papilomavirus y, según la capacidad que estos virus tienen para desarrollar lesiones y cáncer, se agrupan como VPH de bajo riesgo oncogénico o VPH de alto riesgo oncogénico<sup>(3,5)</sup>. Los VPH de bajo riesgo (VPH-BR), de los que los más representativos son el VPH 6 y 11, producen lesiones benignas conocidas como condilomas acuminados o verrugas genitales y, aunque también tienen capacidad de producir lesiones a nivel del epitelio cervical, éstas son lesiones de bajo riesgo de progresión a cáncer<sup>(3)</sup>. Se acepta que el 90% de las verrugas genitales están producidas por los VPH 6 y 11. En lo que respecta a los VPH de alto riesgo (VPH-AR), se asocian a lesiones de alto grado de progresión a cáncer y carcinomas cervicales. Dentro de este grupo de virus, los VPH 16 y 18 son los más representativos, estimándose que son responsables de hasta el 70% de los casos de cáncer de cérvix a nivel mundial. Otros VPH que han sido clasificados como VPH-AR son: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82<sup>(5)</sup>.

El VPH se transmite a través del contacto sexual y también por contacto piel con piel. Representa una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial<sup>(7,8)</sup>, sin embargo no todas las mujeres infectadas con VPH desarrollan un cáncer de cérvix, lo que se explica mediante el conocimiento de la historia natural de la infección.

La infección tiene lugar por la llegada del VPH a la capa basal del epitelio del cuello uterino<sup>(7)</sup>. Se cree que el VPH se transmite por contacto con los queratinocitos descamados de un individuo infectado, de forma que las partículas virales que contienen estas células salen e infectan al nuevo huésped<sup>(3)</sup>. A nivel cervical, el VPH infecta el epitelio

escamoso a través de micro traumas producidos sobre este, comprometiendo así la barrera epitelial<sup>(3)</sup>. El VPH, penetra así en las células basales del epitelio cervical, haciéndolo habitualmente en la unión escamocilíndrica, que es el área más susceptible de lesión<sup>(5)</sup>, donde la replicación y diferenciación constantes del epitelio son características que promueven la adquisición y desarrollo de las infecciones del VPH<sup>(3)</sup>. El genoma del VPH sufre pocas replications tras la infección de las células del huésped. Una vez estas células comienzan el proceso de diferenciación, el virus comienza a replicarse, produciendo un elevado número de copias y produciendo nuevos viriones, que se liberan desde la superficie del epitelio<sup>(7)</sup>. La mayoría de las infecciones tienen un carácter transitorio, eliminándose en el plazo de, en torno, a unos 8 meses. Sin embargo, en ocasiones la infección persiste (es decir, la infección se prolonga durante más de 2 años), para lo que es necesario que las células infectadas sean las de la capa basal, puesto que son estas las que presentan características similares a las células madre con capacidad efectiva de proliferar<sup>(7)</sup>. Lo más habitual es que, tras la infección, estas células basales inhiban la expresión del genoma viral promoviendo su diferenciación a células epiteliales maduras, perdiendo así su capacidad de división<sup>(3)</sup>. Este tipo de infección se manifiesta produciendo lesiones epiteliales de bajo grado que regresan o se mantienen en el tiempo, siendo característico que el genoma del VPH es episomal (se mantiene de forma independiente al genoma de la célula huésped)<sup>(3)</sup>. En lo que se refiere al genoma de los VPH, todos ellos tienen una organización genómica muy parecida, que consta de una región genética precoz o temprana (E, que codifica los genes necesarios para el ciclo viral y que tienen un papel fundamental en la transformación celular), una región genética tardía (L, que codifica las proteínas de la cápside) y una región reguladora (LTR, región no codificante)<sup>(7)</sup>. La región genética precoz codifica cinco proteínas precoces (E1, E2, E5, E6, y E7), de las que E6 y E7 son las principales oncoproteínas del VPH y son las únicas dos proteínas del VPH cuya expresión se mantiene constantemente en los carcinomas cervicales. Respecto al papel que juegan de forma concreta estas dos proteínas, se sabe que la proteína E6 es la responsable de que las células infectadas pierdan la capacidad de responder a las señales que promueven el fin del crecimiento celular, permitiendo, además, que la célula evite el proceso de apoptosis. La expresión de la proteína E7 del VPH permite que las células escapen a las señales que frenan el proceso de crecimiento celular, conduciendo, además una supervivencia indefinida de los queratinocitos<sup>(3)</sup>. Estos genes se expresan con mayor frecuencia en los VPH-AR (16 y 18) y no se expresan en los VPH-BR (6 y 11)<sup>(3)</sup>. Además, la expresión de estas proteínas (E6 y E7) es diferente en los VPH-AR y los VPH-BR, de forma que en los VPH-BR, la expresión de la proteína E6 es a corto plazo mientras que en los VPH-AR es a largo plazo. Además, la capacidad de producir inestabilidad genómica también es diferente, de forma que en los VPH-BR no tienen capacidad de producirla, lo contrario de lo que sucede con los VPH-AR<sup>(3)</sup>. Por otra parte, la expresión de las proteínas E6 y E7 es mayor en los VPH-AR, lo que puede ser consecuencia de la pérdida de la proteína E2<sup>(3,7)</sup>. Esta proteína es la encargada de inhibir la transcripción de las proteínas E6/E7, de forma que, en más del 90% de los cánceres de cérvix las regiones E2/E1 están rotas, conservándose intactas las regiones E6/E7, promoviendo así la sobreexpresión de estos. Esta ruptura promueve la

integración del ADN viral al ADN de la célula huésped, induciendo entonces una proliferación celular descontrolada que da lugar a una lesión epitelial de alto grado<sup>(3)</sup>.

La respuesta inmune es fundamental en el desarrollo de la enfermedad. La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa, seguida por la inmunidad adquirida. El VPH regula a la baja estos dos mecanismos, mediante inhibición de los productos que activan el gen del interferón  $\beta$  y también disminuyendo la capacidad de presentación de epítomos del VPH en la superficie de células infectadas<sup>(7)</sup>.

En la historia natural del virus, también hemos de destacar que el comportamiento del virus es diferente entre las adolescentes y las mujeres adultas<sup>(3)</sup>:

- VPH predomina en mujeres jóvenes: 6-8 veces más en adolescentes que en adultas.
- Se cree que la disminución de la prevalencia después de los 25 años se debe a una eliminación espontánea del virus. No se debe a los cambios que se producen en el comportamiento sexual de las adolescentes (disminución del número de parejas sexuales), sino que parece que podría relacionarse con la situación inmunológica del compañero sexual masculino, que habiendo estado expuesto ya al VPH con anterioridad, ha desarrollado inmunidad y el riesgo de que se exponga a un nuevo tipo al que no es inmune disminuye con cada exposición.
- El factor de riesgo más significativo para contraer la infección en la adolescencia es el número de parejas sexuales. El riesgo se incrementa con cada nueva pareja sexual. Los datos de los estudios revelan el incremento, pero la cuantía de este varía entre unos y otros, habiéndose comunicado un aumento del riesgo de entre 2 y 10 veces más.
- Parece haber un mayor riesgo de padecer cáncer invasivo de cuello de útero (3-4 veces más) entre las mujeres que inician las relaciones sexuales antes de los 18 años en comparación con las que lo hacen > 20 años. Esto puede explicarse por las diferencias biológicas del cérvix entre las mujeres adultas y las adolescentes. En la adolescencia, el inicio de la secreción de estrógenos conlleva un aumento de la concentración de glucógeno en las células del epitelio vaginal. Esto conlleva un aumento de la flora vaginal (lactobacilos) que acidifican el medio, induciendo a las células del epitelio cilíndrico al proceso de metaplasia escamosa. Uno de los hechos que puede hacer a las adolescentes más sensibles al cáncer invasivo es la delgadez del epitelio cilíndrico (monocapa), en comparación con el mayor espesor del escamoso (60 a 80 capas). Aunque en realidad, en la adolescente, es más importante el proceso de metaplasia escamosa. No solo el cambio hormonal de la adolescencia lo desencadena, la actividad sexual también puede desencadenar el desarrollo de metaplasia escamosa (probablemente por mayor número de infecciones por chlamydia o por exposición al semen). El fácil acceso al epitelio basal es importante para el establecimiento de la infección por VPH.
- La incidencia de VPH disminuye con la edad, lo que puede explicarse por la adquisición de algún tipo de

protección después de eliminar las primeras infecciones. Además, la barrera protectora que forma el epitelio escamoso maduro puede ser un factor importante por el que las mujeres adultas tienen menores tasas de infección. Las altas tasas de metaplasia se asocian no solo al desarrollo de lesiones epiteliales de bajo grado sino que también se relacionan con la persistencia de la infección por VPH.

- Paralelamente a la infección por VPH, las tasas de lesión intraepitelial epidermoide de bajo grado (L-SIL) son mayores entre las mujeres más jóvenes.

### Cofactores de riesgo no virales

Aunque sabemos que el VPH es un factor necesario para el desarrollo de un cáncer de cérvix, la mayoría de las mujeres infectadas con un VPH-AR nunca desarrollarán complicaciones graves<sup>(3)</sup>. Existen diversos factores de riesgo que modulan el riesgo de desarrollar lesiones premalignas y cáncer de cérvix, promoviendo la persistencia de la infección por el VPH<sup>(5)</sup>:

- **Tabaco:** El hábito tabáquico contribuye a incrementar de forma significativa el riesgo de padecer una lesión premaligna y un cáncer cervical invasor respecto a las no fumadoras<sup>(3,5)</sup>. El tabaco promueve el desarrollo del cáncer de cérvix al disminuir el número de las células de Langerhans o presentadoras de antígenos, lo que promueve la persistencia del virus al disminuir la capacidad del sistema inmune de responder de manera efectiva frente a la infección<sup>(5)</sup>. Además, también se han detectado numerosas sustancias que contiene el tabaco (nicotina, hidrocarburos) en las secreciones cervicales por liberación desde el torrente sanguíneo, sumando al VPH la acción mutagénica propia de estas sustancias<sup>(3,5)</sup>.
- **Contraceptivos hormonales orales:** La toma durante un periodo superior a 5 años incrementa moderadamente (entre 2 y 3 veces) el riesgo de presentar lesiones premalignas y cáncer cervical<sup>(3,5)</sup>. Cuanto mayor ha sido el consumo de estos fármacos mayor es el riesgo de desarrollar estas lesiones, aunque, una vez suspendidos, el riesgo disminuye de forma paulatina<sup>(5)</sup>. El papel que estos preparados tienen para promover el desarrollo de estas lesiones aún sigue sin comprenderse bien, aunque parece que el contenido hormonal de estos potencia la expresión de genes concretos del VPH<sup>(5)</sup>.
- **Infecciones del cuello uterino:** Es especialmente relevante la infección cervical la producida por *Chlamydia trachomatis*, que promueve la persistencia del VPH en las células cervicales<sup>(3)</sup>. Otros agentes que se han relacionado son el gonococo, la infección por tricomonas<sup>(5)</sup> y la *Gardnerella*<sup>(9)</sup> pueden aumentar también el riesgo de infección por VPH.
- **Configuración genética y estado inmune del huésped:** Tanto el tratamiento farmacológico con inmunosupresores como padecer infección VIH incrementan el riesgo de padecer un carcinoma cervical<sup>(3,5)</sup>. Estos individuos también tienen un mayor riesgo de presentar cáncer anal, verrugas genitales y carcinomas epidermoides en la cara relacionados con el VPH<sup>(3)</sup>. Los estados de inmunosupresión representan una situación de susceptibilidad a la infección por VPH, con el consiguiente incremento de riesgo de per-

sistencia de la infección, lesiones premalignas y cáncer<sup>(5)</sup>. Por otra parte, en personas sanas y no inmunodeprimidas, diferencias en los haplotipos del HLA II parecen modular el riesgo de desarrollo de un cáncer cervical<sup>(3)</sup>.

- **Paridad:** Un mayor número de embarazos y partos favorece el mantenimiento de la zona de transformación durante periodos de tiempo prolongados en el ectocérvix, lo que facilita la exposición a VPH. Otros factores ligados a la elevada paridad que también pueden contribuir al desarrollo de las lesiones premalignas y el cáncer son los cambios hormonales propios del periodo de gestación, así como la exposición del cérvix a un mayor número de traumatismos<sup>(3,5)</sup>.
- **Edad de inicio de las relaciones sexuales:** La edad temprana de inicio de las relaciones sexuales se relaciona con el cáncer ya que durante la adolescencia la metaplasia cervical fisiológica que se produce incrementa el riesgo de infección por VPH. Además, se ha señalado que la existencia de parejas sexuales múltiples y mantener relaciones sexuales frecuentes se asocian a mayor riesgo. Recordemos que por la disposición de la zona de transformación en la adolescencia es más fácil que el VPH acceda al epitelio basal.

### Factores de protección

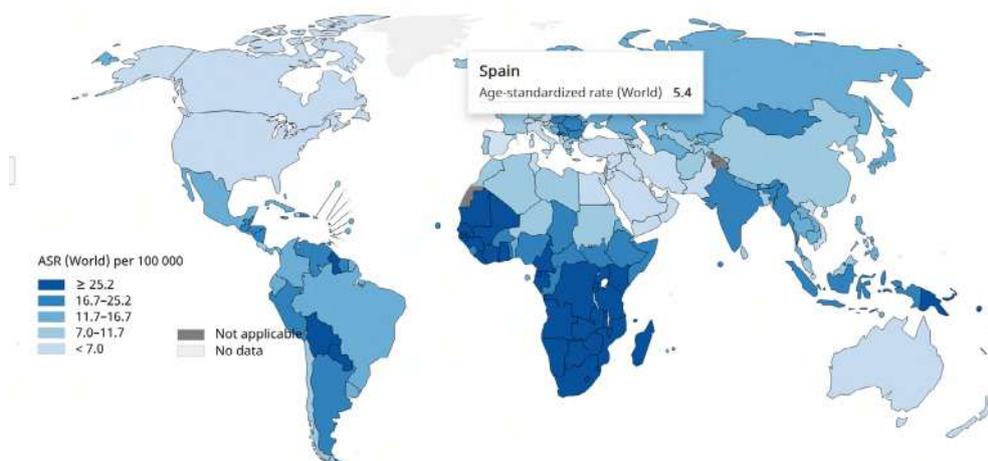
- **Contactos sexuales con varones circuncidados:** Se ha observado que en aquellas poblaciones en las que la circuncisión es generalizada la protección de los varones frente a la transmisión del VPH es efectiva, extendiéndose este factor protector al cáncer cervical<sup>(10)</sup>.
- **Dispositivo intrauterino (DIU) como método anticonceptivo:** Se ha observado una reducción de un 50% del riesgo de padecer un cáncer invasor de cérvix, aunque no protege frente a la infección por VPH. Parece que la inflamación local inducida por los hilos de DIU estimula la respuesta inmune local, promoviendo la resolución de las infecciones por VPH<sup>(10)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Epidemiología del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix representa un problema de salud pública a nivel mundial, siendo el cuarto tipo de cáncer más frecuente de todos los tipos de cáncer a nivel mundial y el segundo cáncer ginecológico más frecuente en mujeres entre los 15 y los 44 años a nivel mundial, inmediatamente después del cáncer de mama. A nivel Europeo, el cáncer de cérvix es el tercer cáncer ginecológico en mujeres entre los 15 y los 44 años de edad y el noveno cáncer en frecuencia en las mujeres<sup>(11)</sup>. En el caso de España, el cáncer de cérvix es el cuarto cáncer ginecológico en frecuencia en mujeres entre los 15 y los 44 años de edad<sup>(12)</sup>. Por tanto, la incidencia se distribuye de forma desigual a nivel mundial. Según datos de la base de datos GLOBOCAN (OMS) del año 2020<sup>(13)</sup> del total de cánceres de cérvix a nivel mundial (más de 600.000), más de la mitad de los casos se localizan en Asia (55%) seguido por África, América Latina y el Caribe y Europa, en la que solo se produjeron un 10,7% de

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, cervix uteri, females, all ages



**Ilustración 1.** Incidencia estandarizada por edad del cáncer de cérvix a nivel mundial (España 5,4). Fuente: Cancer today [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>

los casos. Dentro de Europa, la mayoría de ellos (el 58,8%) se produjeron en Europa Central y del Este. A nivel de la Europa del Sur (que representa un 15% de los casos europeos), Italia y España son los países con mayor porcentaje de casos (33,9% y 21% respectivamente).

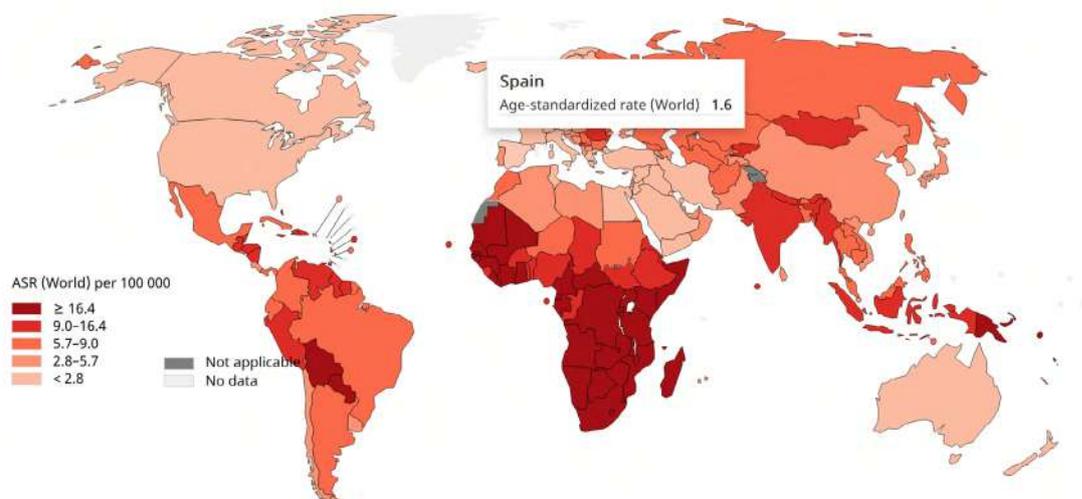
Respecto a la mortalidad, las tasas son sustancialmente inferiores respecto a la incidencia, estableciéndose en 2020 una ratio mortalidad/incidencia del 57%<sup>(14)</sup>. La distribución también es desigual según los datos arrojados por GLOBOCAN<sup>(15)</sup>, estimándose que la región con mayor porcentaje de muertes en el año 2020 fue Asia (54,1%), seguida de África (26,2%), América latina y el Caribe (9,1%) y Europa (8,3%). En Europa, se estima que la mayoría de las muertes (62%) tuvieron lugar en Europa Central y del Este, seguida por Europa Occidental (16%), Europa del Sur (13,6%) y Europa del Norte (8%). Respecto a Europa del Sur, Italia y España son los países con mayor mortalidad (28,8% y 23,2% respectivamente)<sup>(15)</sup>.

Respecto a la mortalidad general por cáncer, el cáncer de cérvix se encuentra en la décima posición como causa de muerte por cáncer en las mujeres Europeas<sup>(16)</sup> y, en el caso de España, en la quinceava posición como causa de muerte por cáncer en las mujeres<sup>(12)</sup>.

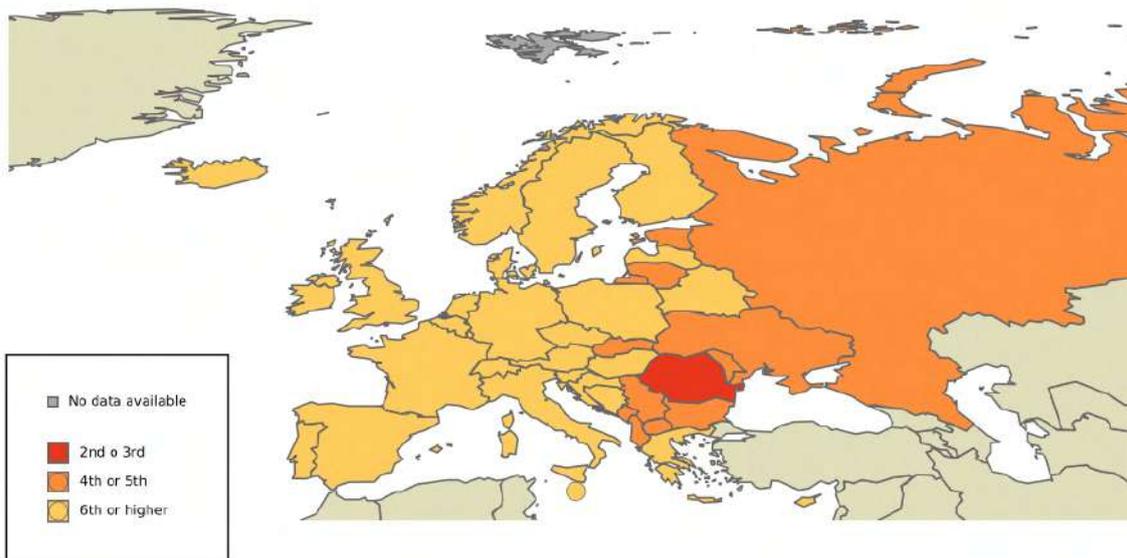
A pesar de que estos datos respecto a España puedan resultar alarmistas, como puede observarse en los siguientes gráficos extraídos también de GLOBOCAN<sup>(15)</sup>, la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero es de las más bajas del mundo (con una incidencia estandarizada de 5,4 casos por 100.000 mujeres y una tasa estandarizada de mortalidad de 1,6 por 100.000 en 2020).

De hecho, tal y como puede observarse del mapa situado a continuación (ilustración 3), el cáncer de cérvix es la 6ª o superior causa de cáncer entre las mujeres en los países del norte, centro y sur de Europa.

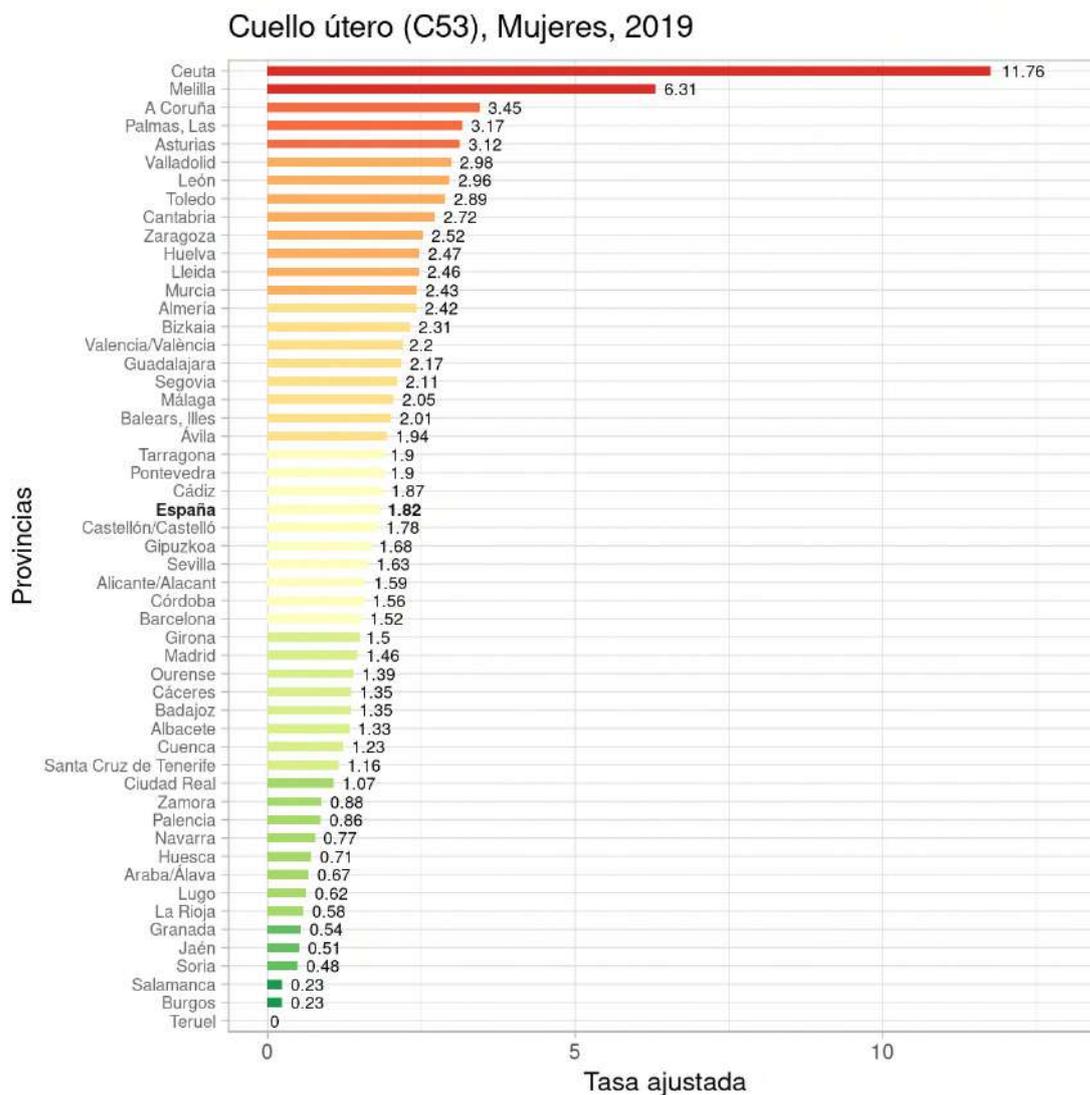
Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, cervix uteri, females, all ages



**Ilustración 2.** Tasas de mortalidad por cáncer de cérvix estandarizadas por edad (España 1,6 por 100.000). Fuente: Cancer today [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>

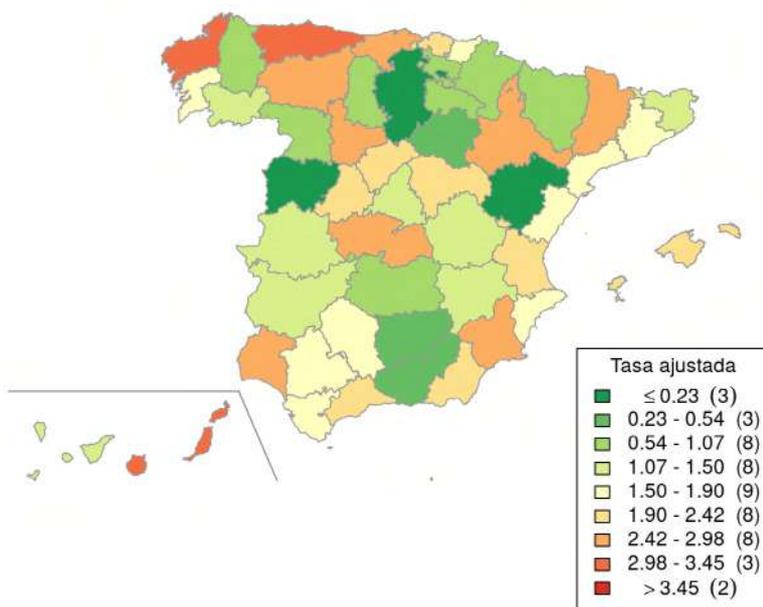


**Ilustración 3.** Rankin del cáncer cervical en contraposición a otros cánceres en las mujeres, conforme a las tasas de incidencia Europeas. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 4.** Tasa de mortalidad por cáncer de cérvix ajustada a población europea por Provincias. Tomado de: Mortalidad Provincial [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>

### Cuello útero (C53), Mujeres, 2019

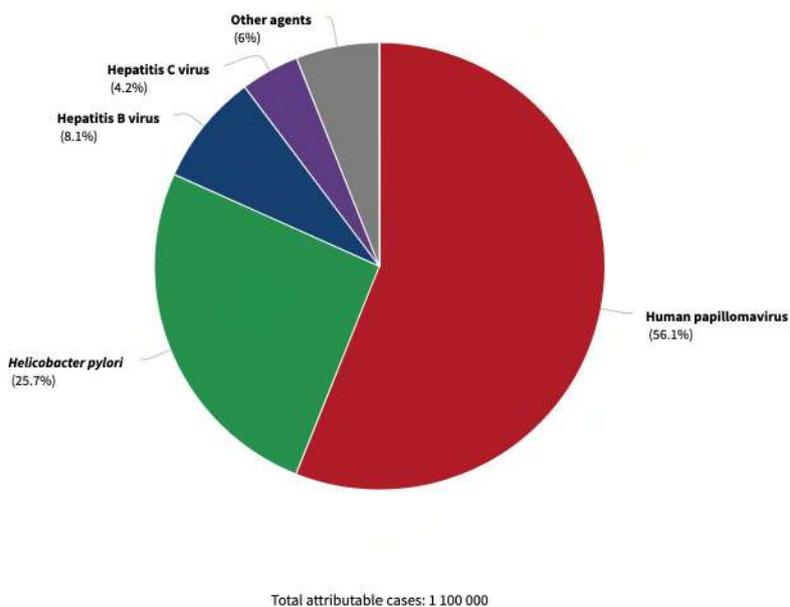


**Ilustración 5.** Tasa de mortalidad por cáncer de cérvix ajustada a población europea por Provincias. Tomado de: Mortalidad Provincial [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>

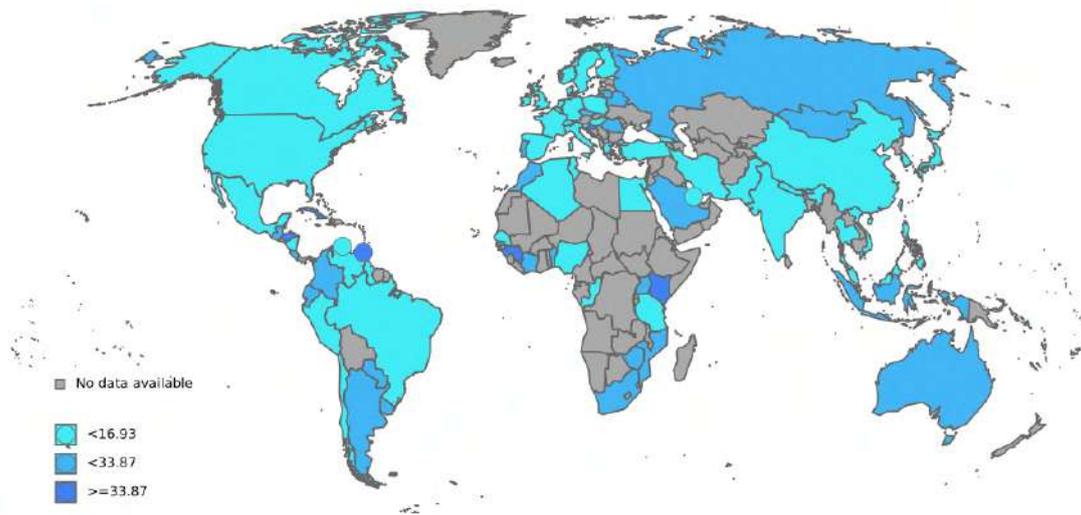
Respecto al caso concreto de España, el informe “Estimaciones de la incidencia del Cáncer en España, 2021” elaborado por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)<sup>(17)</sup>, la proyección del número de casos de cáncer de cérvix inci-

dentes en España para 2021 se estimó en 1.942 casos, lo que supone una tasa bruta del 8 casos por 100.000 habitantes/año, de 5,1 casos por 100.000 habitantes/año si se ajusta a la población estándar mundial y del 6,5 casos por

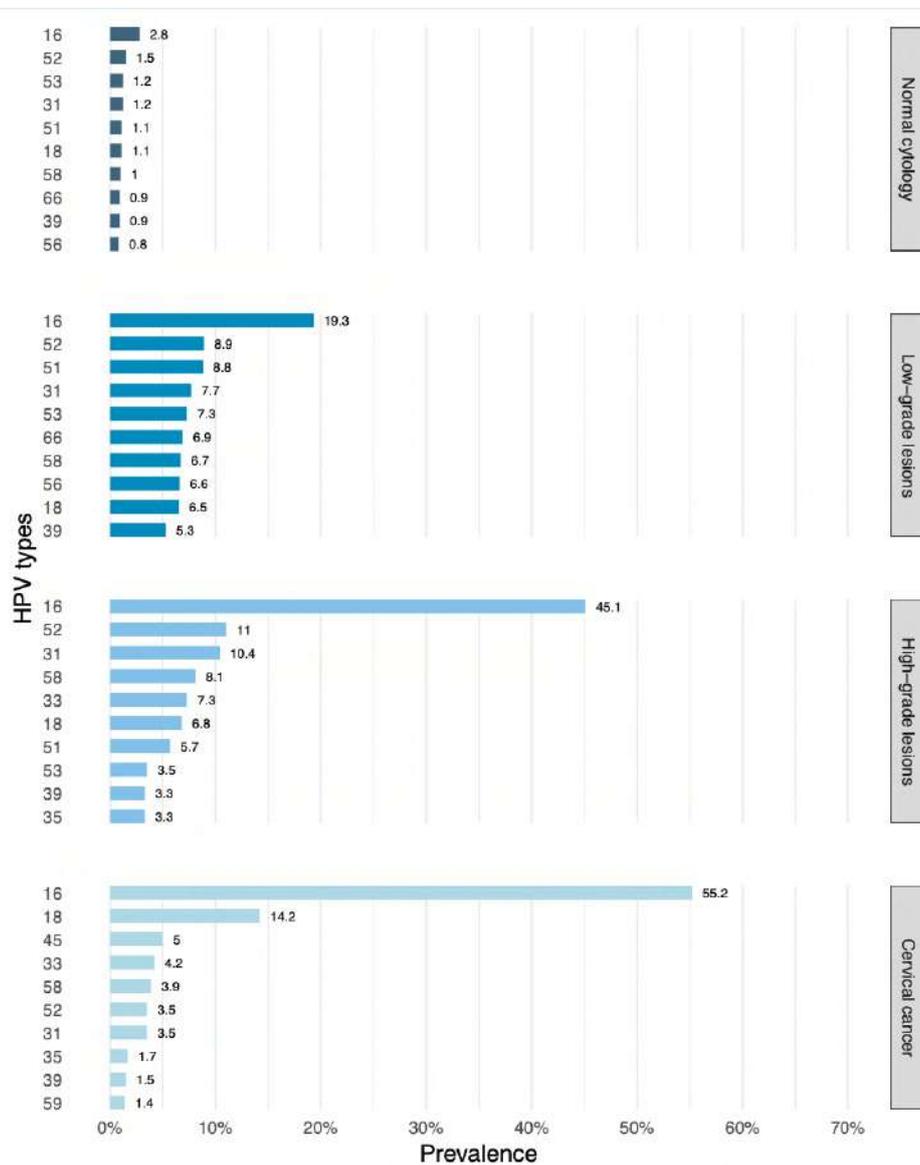
Cancer cases (all infectious agents) among females in 2018 attributable to infections, in the world, shown by infectious agents



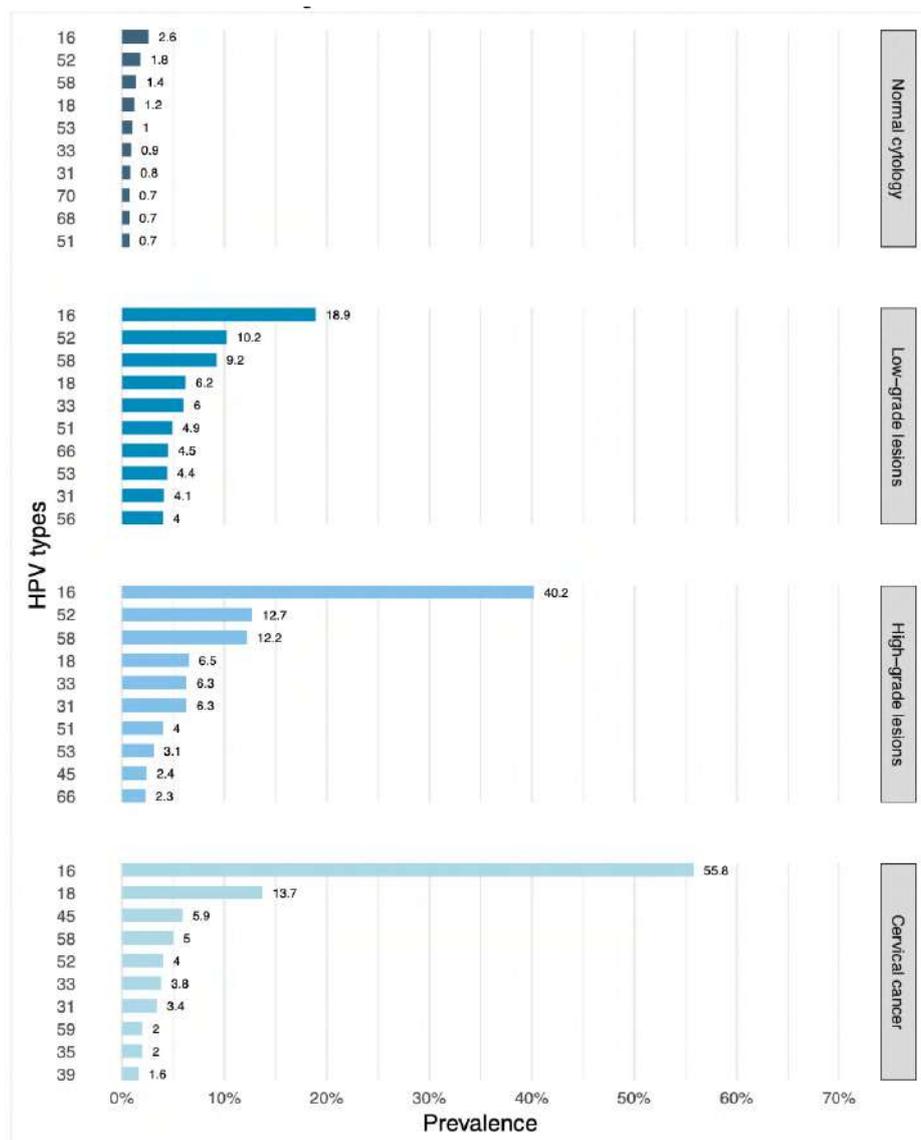
**Ilustración 6.** Casos de cáncer entre mujeres atribuibles a infecciones en 2018, a nivel mundial, por agente infeccioso. Tomado de: Cancers Attributable to Infections [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)



**Ilustración 7.** Prevalencia de la infección por VPH en mujeres con citología normal. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/LARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 8.** Comparación de los 10 tipos de VPH oncogénicos más frecuentes a nivel mundial entre las mujeres con y sin lesiones cervicales. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/LARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 9.** Comparación de los 10 tipos oncogénicos más frecuentes en los países con bajos recursos en mujeres con y sin lesiones cervicales. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).*

100.000 habitantes/año si se ajusta a la población estándar europea.

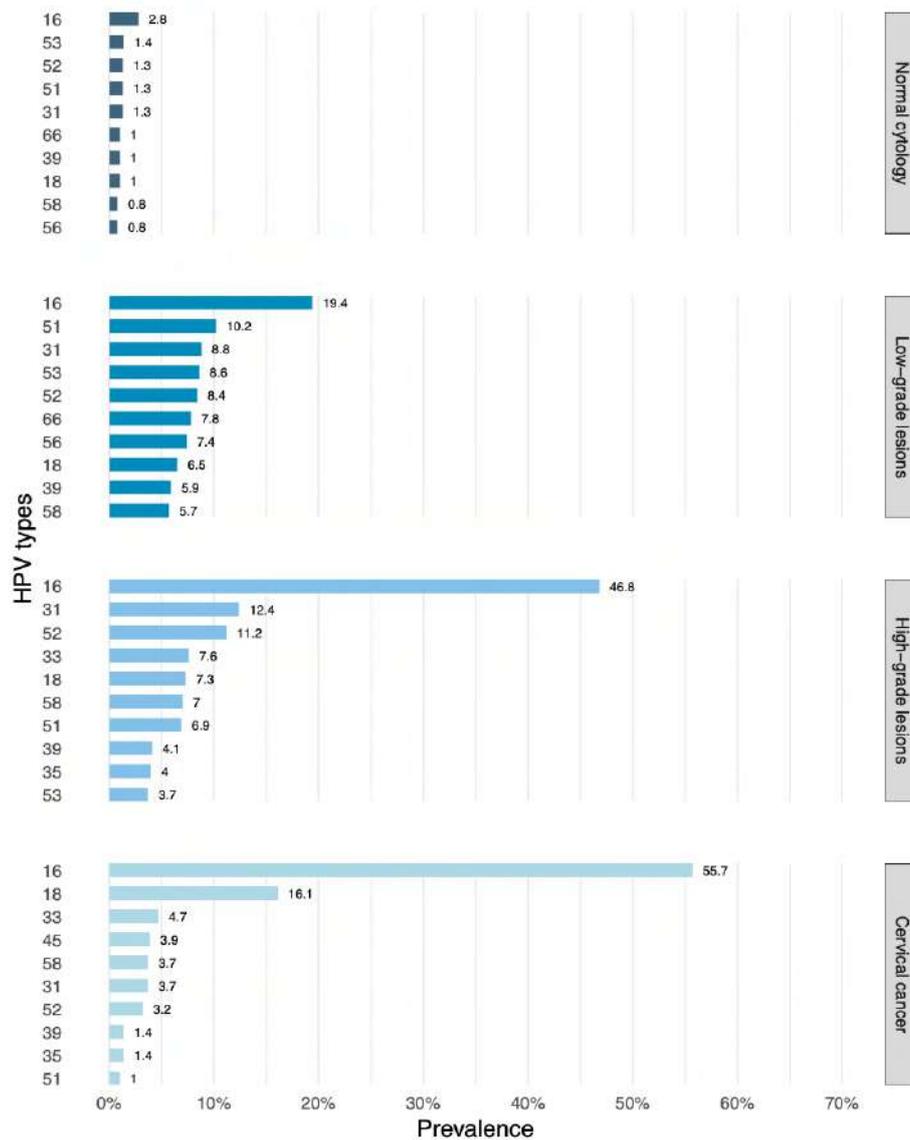
Respecto a la mortalidad por cáncer de cérvix, el informe "Mortalidad por cáncer en España 2020" del Instituto de Salud Carlos III<sup>(18)</sup>, se produjeron 671 defunciones por cáncer de cérvix, lo que supone una tasa bruta de 2,78 casos por 100.000 habitantes/año, una tasa ajustada a población estándar europea de 1,88 casos por 100.000 habitantes/año y una tasa ajustada a población mundial de 1,36 casos por 100.000 habitantes/año.

Respecto a la mortalidad por Comunidades Autónomas y Provincias, los últimos datos disponibles son del año 2019, y se obtienen de la base de datos *Ariadna*, herramienta promovida por el Instituto de Salud Carlos III<sup>(19)</sup>. Como puede observarse de las figuras extraídas de la citada base de datos (ilustraciones 3 y 4), Ceuta y Melilla son las que presentan tasas ajustadas a población europea de mortalidad más elevadas (11,76 y 6,31 respectivamente) seguidas por A Coruña, Las Palmas y Asturias (3,45, 3,17 y 3,12 respectivamente).

### Epidemiología del VPH

Según los últimos datos disponibles de la base de datos *GLOBOCAN* (2018)<sup>(20)</sup>, de los 2,2 millones de casos de cáncer atribuibles a agentes infecciosos en ambos sexos, el virus del papiloma humano fue responsable del 31,1% de los casos de cáncer (690.000 casos), siendo la segunda causa de cáncer de origen infeccioso, solo por detrás del *Helicobacter Pylori* (responsable del 36,3% de los casos de cáncer de origen infeccioso). Sin embargo, si nos limitamos a los datos referidos el sexo femenino, de 1,1 millones de casos atribuibles a agentes infecciosos, el principal agente infeccioso responsable del cáncer es el VPH, siendo responsable del 56,1% de los cánceres de origen infeccioso en mujeres a nivel mundial.

En lo que se refiere a la prevalencia de la infección por VPH a nivel mundial, el informe elaborado por *ICO/IARC HPV Information Centre*, señalan que dadas las limitaciones que existen actualmente a nivel mundial para detectar mediante ADN el VPH, se han empleado métodos estadísti-



**Ilustración 10.** Comparación de los 10 tipos más frecuentes de VPH oncogénicos en los países de ingresos elevados en mujeres con y sin lesiones cervicales. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/LARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).*

cos, extrayendo los datos desde revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas, por lo que estos deben interpretarse con cautela. El mapa elaborado con estos datos (ilustración 5) muestra como no ha sido posible obtener datos de África y numerosos países de Asia.

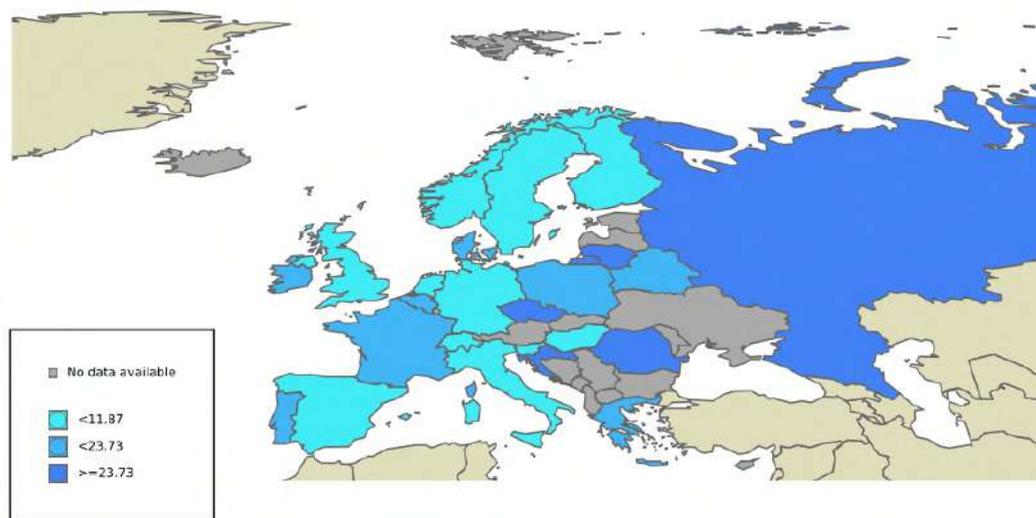
Respecto a los tipos de VPH oncogénicos más prevalentes a nivel mundial, encontramos que el VPH 16 es el que más frecuentemente se encuentra tanto en citologías normales, como en lesiones de bajo grado, alto grado y cáncer cervical. El VPH 52 es el segundo en frecuencia tanto para citología normal, como para lesiones de bajo grado y alto grado, no siendo así para el cáncer cervical, donde el VPH 18 es el segundo tipo de VPH en frecuencia tras el VPH 16<sup>(14)</sup> (ilustración 6).

Cuando los datos anteriores se desagregan por países de bajos recursos y países con altos recursos, se sigue observando que el VPH 16 es el tipo más frecuente tanto en citologías normales, lesiones de bajo y alto grado y cáncer cervical. Sin embargo, si se observa el segundo tipo en frecuencia, en

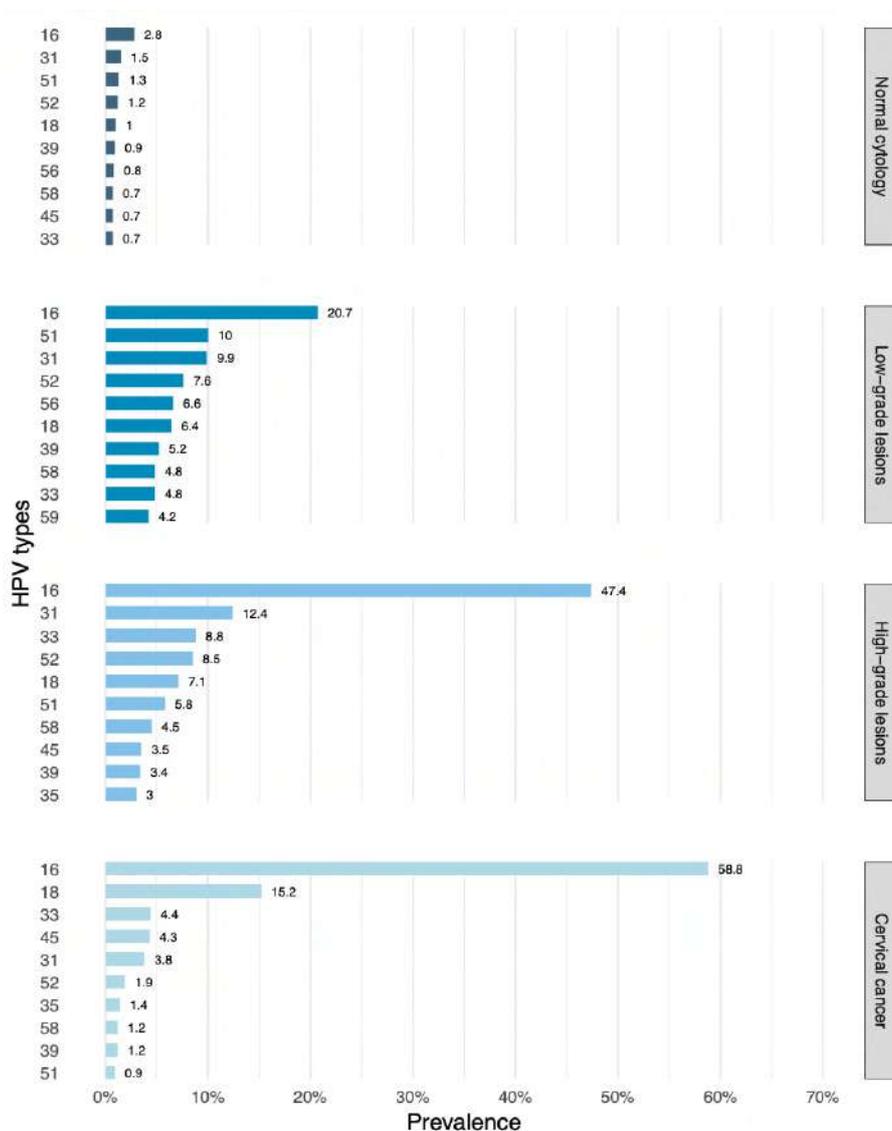
los países de bajos recursos el VPH 52 es el más frecuente en citologías normales, lesiones de bajo y alto grado, pasando a ser el VPH 18 el segundo en frecuencia en el caso del cáncer cervical. Sin embargo, en los países de ingresos altos, el segundo en frecuencia en citologías normales es el VPH 53, el VPH 51 es el segundo en frecuencia en las lesiones de bajo grado, el VPH 31 en las lesiones de alto grado y el VPH 18 lo es en los casos de cáncer cervical (ilustraciones 7 y 8).

A nivel Europeo, la prevalencia de VPH en mujeres con citología normal varía mucho entre los diferentes países, como puede observarse en la ilustración 10, aunque la prevalencia es mayor en los países del este de Europa y Rusia.

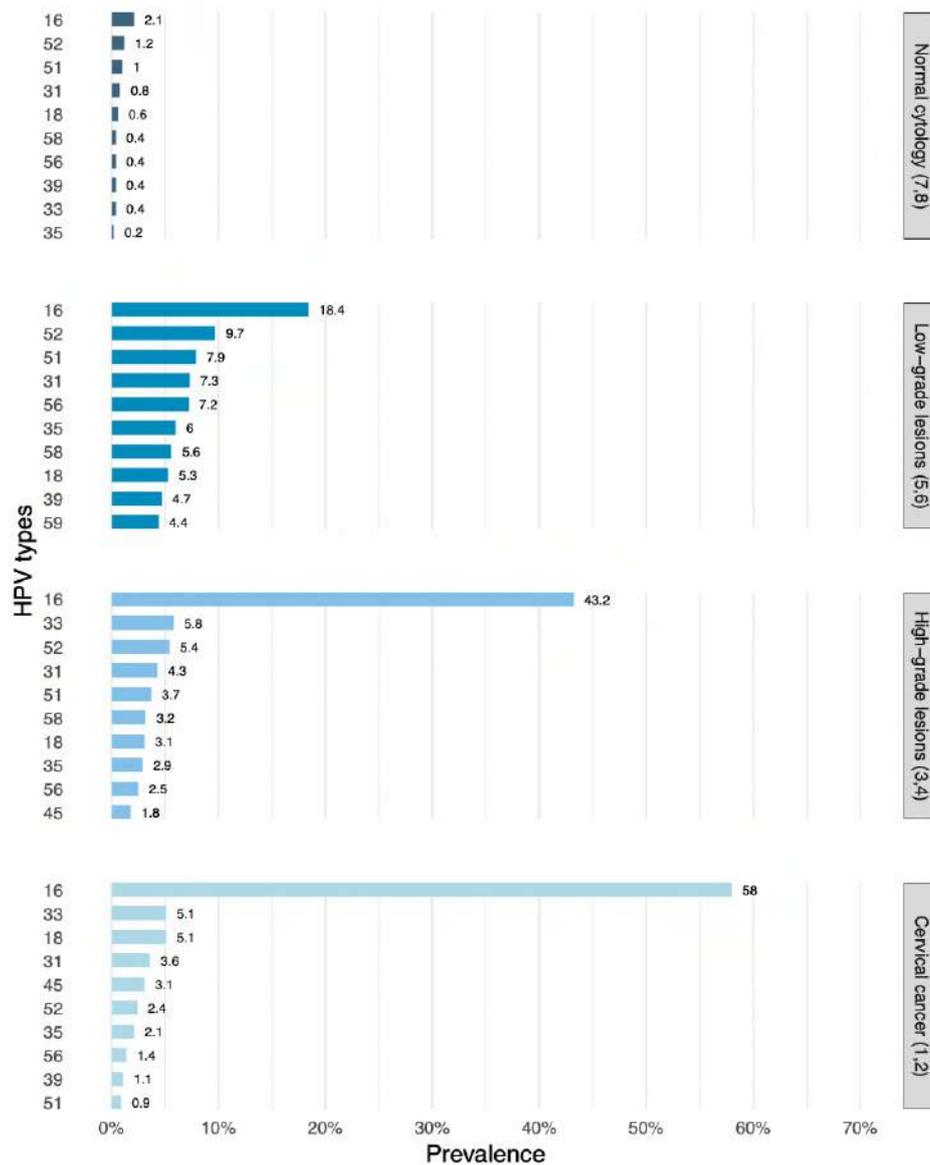
En lo que se refiere a los tipos de VPH más frecuentes, el VPH 16 es el tipo más frecuente tanto en citologías normales, como en citologías que muestran lesiones de alto y bajo grado como en los cánceres cervicales. Respecto al segundo tipo en frecuencia tras el 16, encontramos que el



**Ilustración 11.** Prevalencia del VPH en mujeres con citología normal en Europa. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/LARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 12.** Ilustración 12: Comparación de los 10 oncotipos de VPH más frecuentes en Europa entre mujeres con y sin lesiones cervicales. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/LARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 13.** Comparación de los 10 oncotipos de VPH más frecuentes en España entre la mujeres con y sin lesiones cervicales. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 22 October 2021. ICO/LARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).

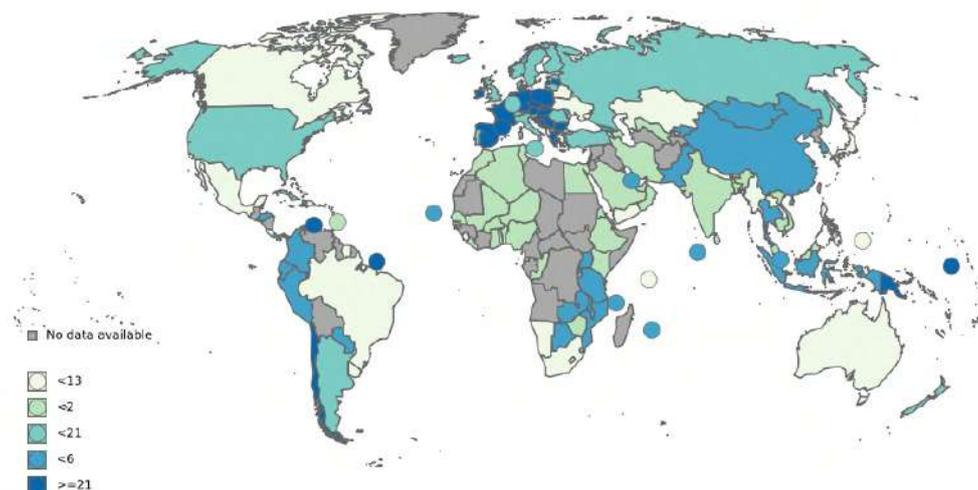
VPH 31 es el segundo en frecuencia en citologías normales, los VPH 51 en citologías con lesiones de bajo grado, el VPH 31 en citologías con lesiones de alto grado y el VPH 18 en el cáncer cervical (Ilustración 11). En cualquier caso, los tipos VPH 16 y VPH 18 son los que se presentan con más frecuencia en todos los tipos de cáncer de cérvix<sup>(16)</sup>.

En el caso concreto de nuestro país, el oncotipo más frecuente tanto en citologías normales como en citologías con lesiones de bajo y alto grado y cáncer cervical es el VPH 16. Respecto al segundo oncotipo en frecuencia, el VPH 52 es el más frecuente en las citologías normales y de bajo grado, el VPH 33 es el segundo en frecuencia en las lesiones de alto grado y los VPH 33 y 18 en los cánceres de cérvix<sup>(12)</sup> (ilustración 12).

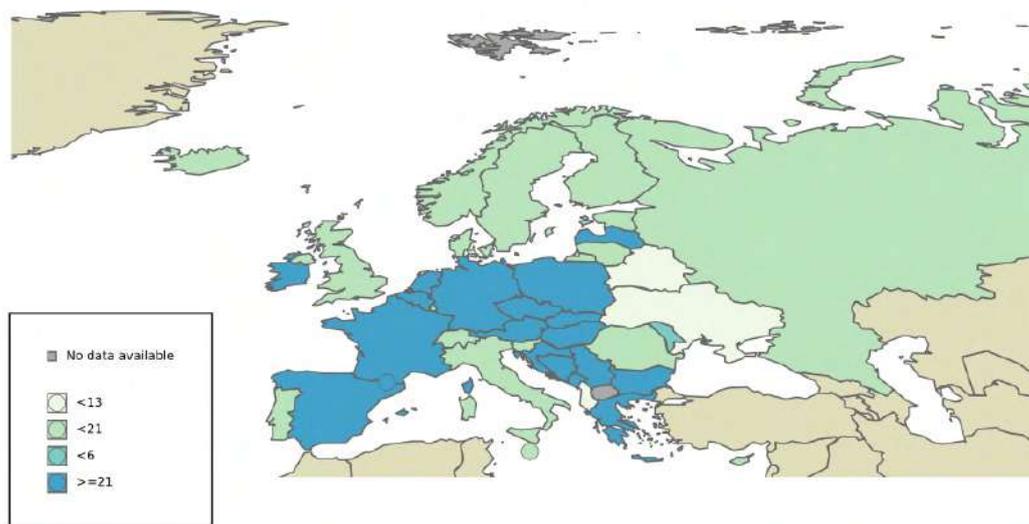
Como ya se ha visto previamente, aunque el VPH es causa necesaria para el desarrollo de un cáncer de cérvix, no es una causa suficiente y existen otros factores de riesgo que promueven el paso de infección a cáncer. La distribución

de estos factores de riesgo es desigual a nivel mundial. La prevalencia de estos factores de riesgo es la siguiente:

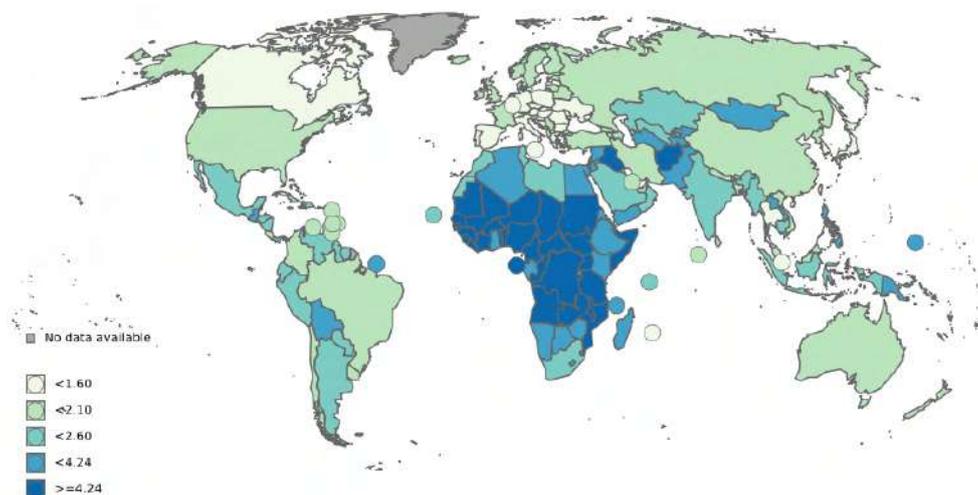
- **Prevalencia del consumo de tabaco:** Se observa un mayor consumo de tabaco en países desarrollados y en vías de desarrollo, especialmente en Europa. En España, la prevalencia de consumo de tabaco entre las mujeres es de un 18,6% en las consumidoras diarias y un 22,3% de consumidoras ocasionales<sup>(11,12,14)</sup>.
- **Paridad:** La tendencia es desigual a nivel mundial, observándose una tasa de fertilidad mayor en países menos desarrollados, especialmente en África. En el caso de España, la tasa de fertilidad por mujer es de 1,4<sup>(11,12,14)</sup>.
- **Uso de contracepción hormonal:** Su uso también es desigual a nivel mundial. La tasa de uso de anticoncepción hormonal oral entre mujeres casadas o en pareja es del 21,9%, siendo del 0,2% el uso de anticoncepción hormonal inyectable y del 0,8% el uso del implante anticonceptivo<sup>(11,12,14)</sup>.



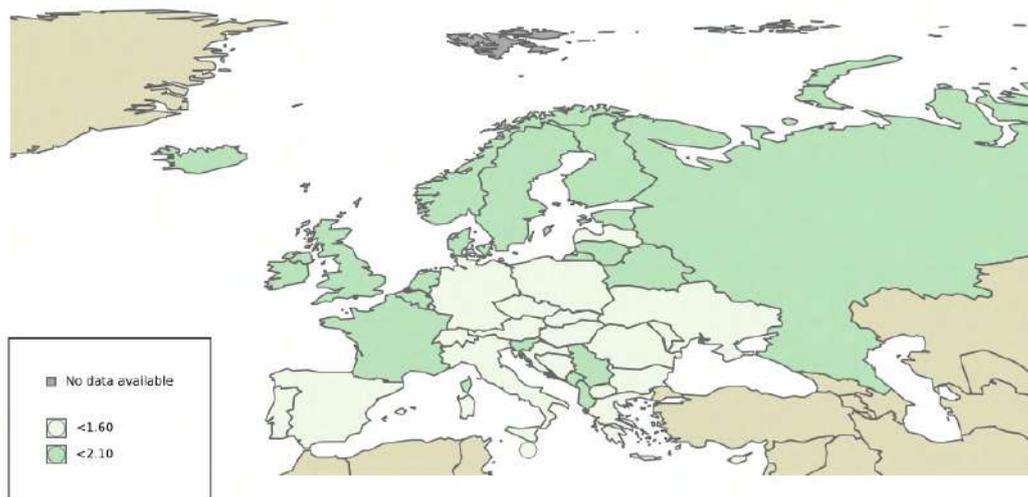
**Ilustración 14.** Prevalencia de consumo de tabaco en mujeres a nivel mundial. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).*



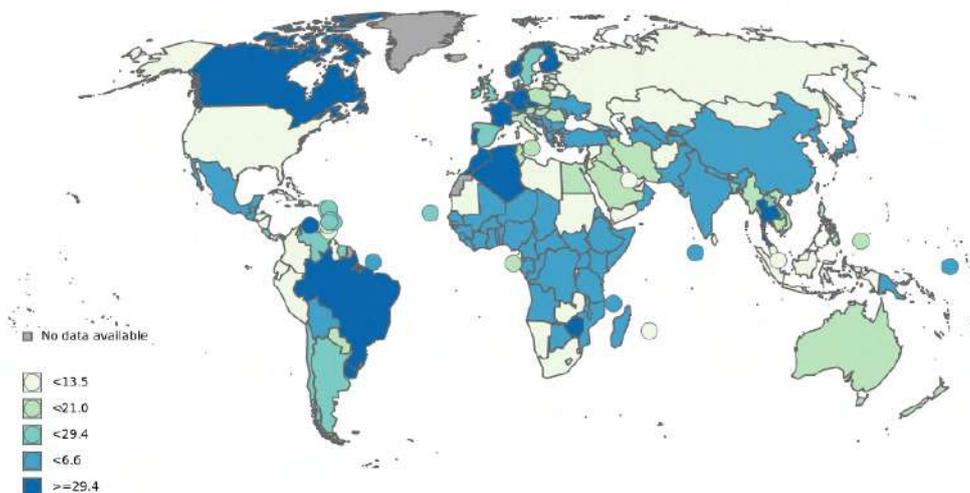
**Ilustración 15.** Prevalencia de consumo de tabaco en mujeres en Europa. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).*



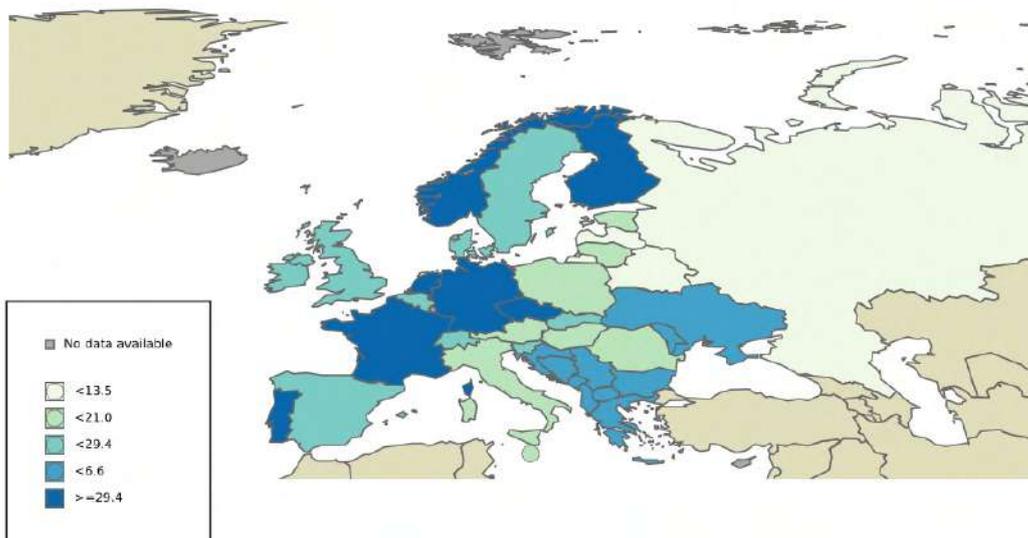
**Ilustración 16.** Tasa de fertilidad a nivel mundial. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).*



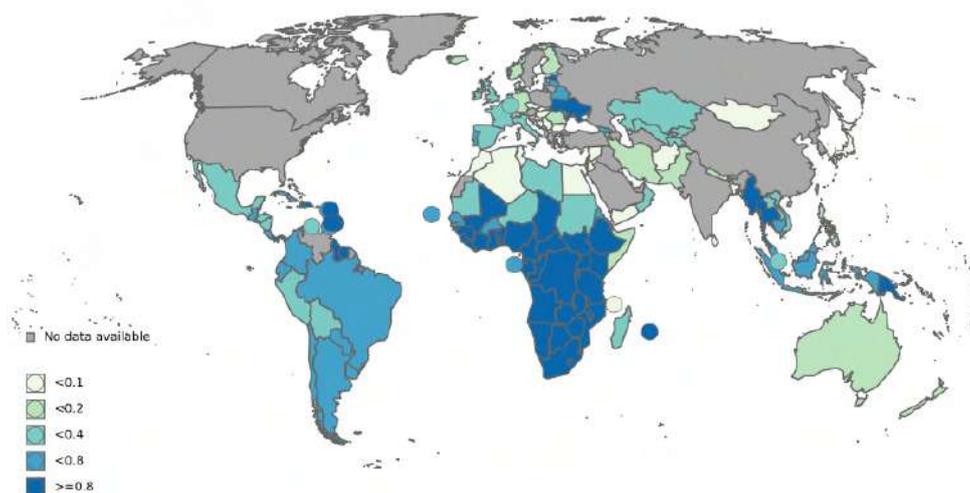
**Ilustración 17.** Tasa de fertilidad en Europa. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



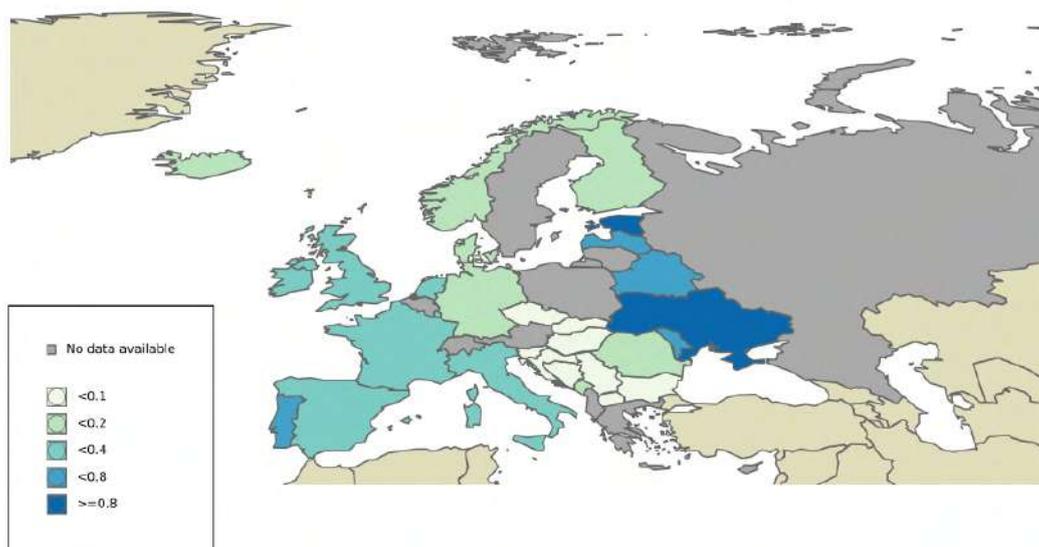
**Ilustración 18.** Uso de anticoncepción hormonal oral (%) entre mujeres casadas o emparejadas a nivel mundial. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



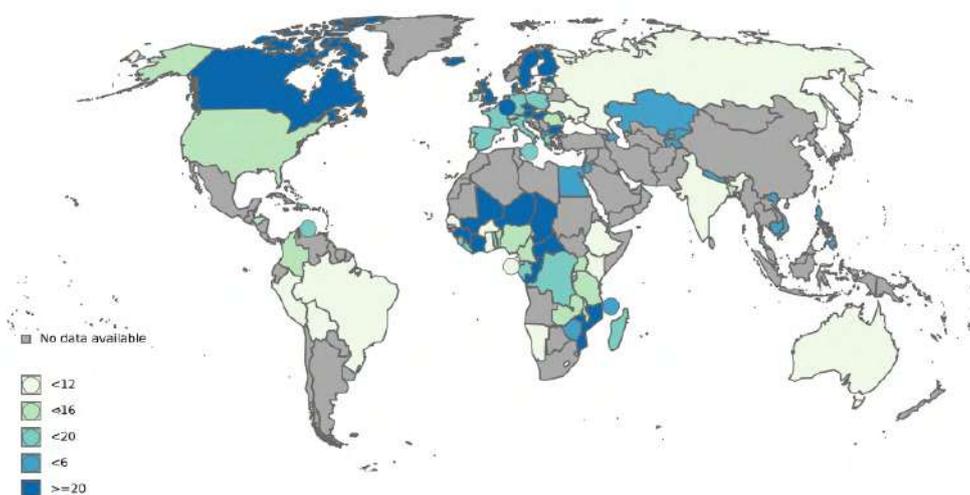
**Ilustración 19.** Uso de contraceptivos (%) entre mujeres casadas o emparejadas en Europa. Tomado de Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



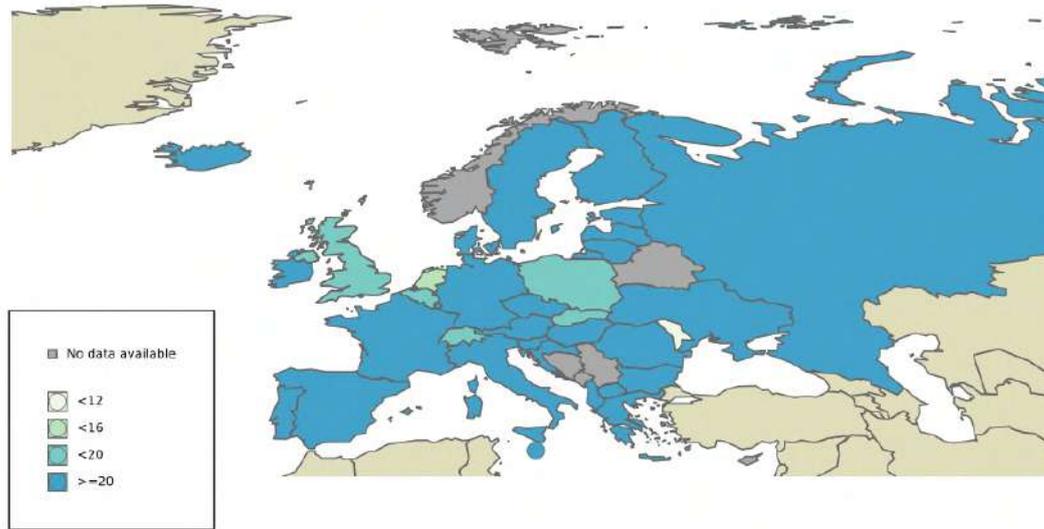
**Ilustración 20.** Prevalencia del VIH a nivel mundial. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 21.** Prevalencia del VIH en Europa. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 22.** Porcentaje de mujeres de 15 años que refieren relaciones sexuales. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).



**Ilustración 23.** Porcentaje de mujeres de 15 años que refieren relaciones sexuales en Europa. Tomado de: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).*

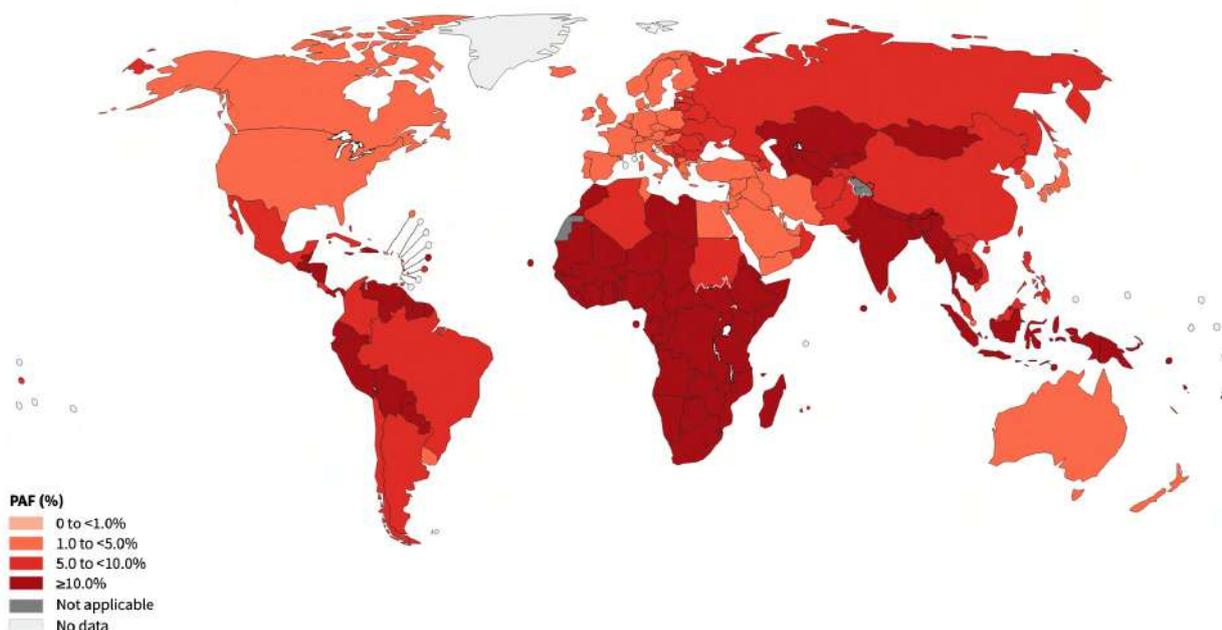
- **Infección VIH:** La distribución a nivel mundial también es desigual, existiendo una mayor prevalencia en África y el sudeste Asiático. En Europa la prevalencia es, en general, baja. En el caso concreto de España, la tasa estimada de mujeres infectadas entre los 15 y los 49 años es del 0,1%<sup>(11,12,14)</sup>.
- **Inicio de las relaciones sexuales:** El porcentaje de mujeres de 15 años que refieren haber mantenido relaciones sexuales a nivel mundial varía mucho entre países, observándose un porcentaje  $\geq 20\%$  en algunos países de África,

Canadá, Inglaterra, Suecia y Finlandia. En el caso de España, el porcentaje de mujeres de 15 años que han mantenido relaciones sexuales es del 19%<sup>(11,12,14)</sup>.

#### **Epidemiología del cáncer asociado al virus del papiloma humano (VPH) excluido el carcinoma de cérvix**

En cuanto a la proporción de cánceres atribuibles a este agente infeccioso a nivel mundial<sup>(21)</sup>, la figura 16 ilustra cómo la proporción atribuible del VPH al cáncer en las mujeres en el año 2018 se distribuye de forma desigual en el

Proportion (%) (worldwide) of all cancer cases among females in 2018 attributable to infections (Human papillomavirus), by country



**Ilustración 24.** Proporción atribuible de casos de cáncer al VPH en las mujeres en el año 2018. Tomado de: *Cancers Attributable to Infections [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)*

Proportion (%) (in Europe) of all cancer cases among females in 2018 attributable to infections (Human papillomavirus), by country



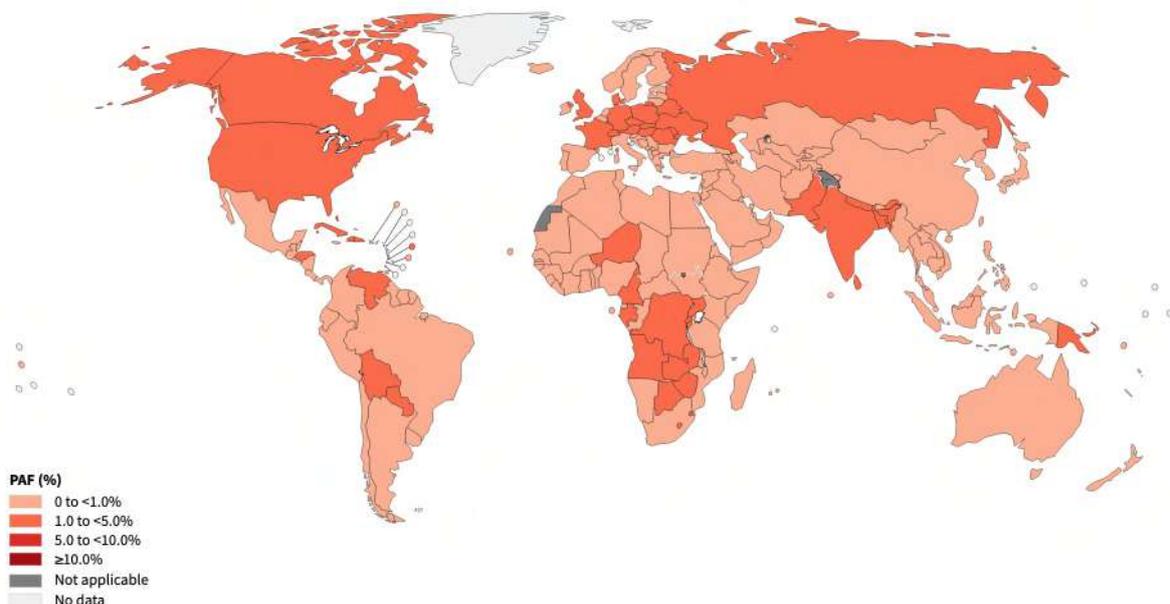
**Ilustración 25.** Proporción atribuible de casos de cáncer al VPH a nivel Europeo en 2018. Tomado de: *Cancers Attributable to Infections* [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)

mundo, concentrándose la mayor proporción en países de África, Asia y América del Sur. En lo que respecta a Europa, la mayoría tienen proporciones atribuibles inferiores al 3,4%, excepto los países de Europa del Este, la Federación Rusa, Portugal e Irlanda, donde es superior y variable entre ellos.

Aunque el cáncer de cérvix representa en torno al 80% de los casos de cáncer atribuibles al VPH y que la mayoría de

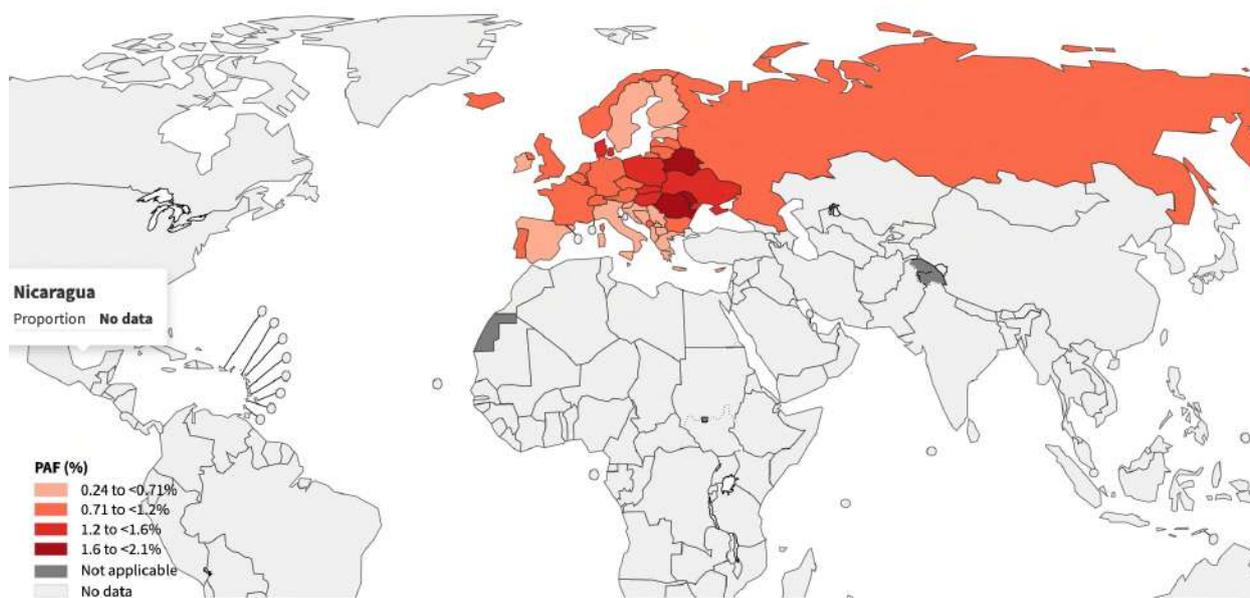
los casos se presentan en países menos desarrollados, todo lo contrario sucede con los cánceres producidos por el VPH en otras localizaciones del cuerpo humano. Así, otros tipos de cánceres ano genitales y de cabeza y cuello, también atribuibles a la infección por el VPH, se producen con más frecuencia en países desarrollados y afectan con más frecuencia al sexo masculino<sup>(22)</sup>. Esta tendencia puede observarse en la ilustración 8. De nuevo, a nivel Europeo,

Proportion (%) (worldwide) of all cancer cases among males in 2018 attributable to infections (Human papillomavirus), by country



**Ilustración 26.** Proporción de cáncer atribuible al VPH en el sexo masculino en 2018. Tomado de: *Cancers Attributable to Infections* [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)

Proportion (%) (in Europe) of all cancer cases among males in 2018 attributable to infections (Human papillomavirus), by country



**Ilustración 27.** Proporción atribuible de cáncer debido al VPH en el sexo masculino. Tomado de: *Cancers Attributable to Infections* [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)

Europa del Este es la región Europea con mayor proporción atribuible de cáncer producido por el VPH, tal y como puede observarse en la ilustración 9.

Por localizaciones anatómicas, según el trabajo de Martel y colaboradores<sup>(22)</sup>, el porcentaje de cánceres atribuibles al VPH en el año 2018 sería la siguiente (tabla 2):

**Tabla 2.** Proporción de cánceres relacionados con el VPH en 2018, excluido el cáncer de cérvix. Tomado, con modificaciones de: Martel C de, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. *Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health.* 1 de febrero de 2020;8(2):e180-90.

	HOMBRES			MUJERES		
	Nuevos casos	Nuevos casos atribuibles al VPH	Proporción	Nuevos casos	Nuevos casos atribuibles al VPH	Proporción
Carcinoma orofaríngeo	110.000	34.000	30,9%	26.000	8.100	31,1%
Carcinoma de la cavidad oral	190.000	3.900	2,05%	91.000	2.000	2,19%
Cáncer de laringe	150.000	3.600	2,4%	22.000	≤ 1.000	4,5%
Carcinoma anal de células escamosas	9.900	9.900	100%	19.000	19.000	100%
Carcinoma de pene	34.000	18.000	52,9%			
Carcinoma vaginal				18.000	14.000	77,7%
Carcinoma vulvar				44.000	11.000	25%

Según los datos del informe elaborado por la *ICO/IARC HPV Information Centre* <sup>(12,14,15)</sup>, la incidencia de cáncer en otras localizaciones no cervicales fue (estimada para 2020):

### Cáncer anal

**Tabla 3.** Incidencia y mortalidad por cáncer anal a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES
<b>MUNDO</b>	0,58 casos por 100.000 mujeres/año	0,49 casos por 100.000 hombres/año	0,19 muertes por 100.000 mujeres/año	0,21 muertes por 100.000 hombres/año
<b>EUROPA</b>	1,05 casos por 100.000 mujeres/año	0,66 casos por 100.000 hombres/año	0,24 muertes por 100.000 mujeres/año	0,22 muertes por 100.000 hombres/año
<b>ESPAÑA</b>	0,40 casos por 100.000 mujeres/año	0,71 casos por 100.000 hombres/año	0,09 muertes por 100.000 mujeres/año	0,16 muertes por 100.000 hombres/año

### Cáncer de vulva

**Tabla 4.** Incidencia y mortalidad por cáncer de vulva a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA	MORTALIDAD
<b>MUNDO</b>	0,85 casos por 100.000 mujeres/año	0,3 muertes por 100.000 mujeres/año
<b>EUROPA</b>	1,68 casos por 100.000 mujeres/año	0,51 muertes por 100.000 mujeres/año
<b>ESPAÑA</b>	1,66 casos por 100.000 mujeres/año	0,38 muertes por 100.000 mujeres/año

### Cáncer de vagina

**Tabla 5.** Incidencia y mortalidad por cáncer de vagina a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA	MORTALIDAD
<b>MUNDO</b>	0,36 casos por 100.000 mujeres/año	0,16 muertes por 100.000 mujeres/año
<b>EUROPA</b>	0,33 casos por 100.000 mujeres/año	0,11 muertes por 100.000 mujeres/año
<b>ESPAÑA</b>	0,25 casos por 100.000 mujeres/año	0,08 muertes por 100.000 mujeres/año

### Cáncer de pene

**Tabla 6.** Incidencia y mortalidad por cáncer de pene a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA	MORTALIDAD
<b>MUNDO</b>	0,8 casos por 100.000 hombres/año	0,29 muertes por 100.000 hombres/año
<b>EUROPA</b>	0,94 casos por 100.000 hombres/año	0,25 muertes por 100.000 hombres/año
<b>ESPAÑA</b>	0,95 casos por 100.000 hombres/año	0,21 muertes por 100.000 hombres/año

## Cáncer de oro faringe

Tabla 7. Incidencia y mortalidad por cáncer oro faríngeo a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES
MUNDO	0,40 casos por 100.000 mujeres/año	1,79 casos por 100.000 hombres/año	0,17 muertes por 100.000 mujeres/año	0,89 muertes por 100.000 hombres/año
EUROPA	0,92 casos por 100.000 mujeres/año	3,74 casos por 100.000 hombres/año	0,28 muertes por 100.000 mujeres/año	1,70 muertes por 100.000 hombres/año
ESPAÑA	0,43 casos por 100.000 mujeres/año	2,31 casos por 100.000 hombres/año	0,18 muertes por 100.000 mujeres/año	1,13 muertes por 100.000 hombres/año

## Cáncer de la cavidad oral

Tabla 8. Incidencia y mortalidad por cáncer de cavidad oral a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES
MUNDO	2,28 casos por 100.000 mujeres/año	5,96 casos por 100.000 hombres/año	1,04 muertes por 100.000 mujeres/año	2,82 muertes por 100.000 hombres/año
EUROPA	2,38 casos por 100.000 mujeres/año	7,03 casos por 100.000 hombres/año	0,7 muertes por 100.000 mujeres/año	2,73 muertes por 100.000 hombres/año
ESPAÑA	2,65 casos por 100.000 mujeres/año	6,55 casos por 100.000 hombres/año	0,64 muertes por 100.000 mujeres/año	1,59 muertes por 100.000 hombres/año

## Cáncer de laringe

Tabla 9. Incidencia y mortalidad por cáncer laríngeo a nivel mundial, europeo y español. Fuente: Elaboración propia.

	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES
MUNDO	0,49 casos por 100.000 mujeres/año	3,59 casos por 100.000 hombres/año	0,28 muertes por 100.000 mujeres/año	1,89 muertes por 100.000 hombres/año
EUROPA	0,64 casos por 100.000 mujeres/año	5,36 casos por 100.000 hombres/año	0,22 muertes por 100.000 mujeres/año	2,54 muertes por 100.000 hombres/año
ESPAÑA	0,68 casos por 100.000 mujeres/año	5,59 casos por 100.000 hombres/año	0,21 muertes por 100.000 mujeres/año	2,21 muertes por 100.000 hombres/año

## ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CÉRVIX

### Anatomía

El útero es un órgano hueco único que se compone de dos porciones funcional y anatómicamente diferentes: El cuerpo y el cuello, separadas por el istmo.

El cuello tiene forma cilíndrica y tiene una longitud que oscila entre 2,5 y 3 cm. En su porción superior se continúa con el istmo (aunque esta transición no es visible fuera del embarazo). La extremidad inferior, que tiene forma cónica, protruye en la porción superior de la vagina (portio u hocico de tenca). Esto hace que la vagina se inserte a 2-3 cm del orificio cervical externo, quedando el cuello dividido en dos

porciones: El segmento supra vaginal (de unos 2 cm) y el segmento intravaginal (de unos 1,5 cm de longitud).

El cuello posee una cavidad (cavidad cervical o canal cervical) que comunica el cuerpo con la vagina. La extremidad superior del orificio (zona de unión con el istmo) es el orificio cervical interno. La extremidad inferior es el orificio cervical externo. La morfología de este orificio varía en función de la paridad: En las nulíparas es puntiforme, mientras que en las múltiparas tiene forma de hendidura transversal<sup>(23)</sup>.

### Histología

La composición fundamental del cuello del útero es tejido conjuntivo de tipo fibroso, presentando también fibras

musculares lisas, aunque en un número inferior a la cantidad que presenta el cuerpo uterino. El cuello uterino se encuentra recubierto por dos tipos de epitelio diferentes: Epitelio escamoso estratificado (que reviste el ectocérvix) y epitelio cilíndrico glandular (que reviste el endocérvix)<sup>(23)</sup>.

- **Ectocérvix:** La mayor parte de la portio (o porción vaginal del cuello uterino) se encuentra recubierta por epitelio escamoso estratificado<sup>(3)</sup>. Este epitelio es semejante al epitelio de la vagina y tiene dos funciones fundamentales que son la producción de glucógeno y la protección del cuello del útero<sup>(23)</sup>. Estas células se dividen de forma arbitraria en diferentes estratos, que en función del autor se pueden diferenciar entre 3 y 5<sup>(23)</sup>, aunque aquí emplearemos una clasificación en 4 estratos diferentes<sup>(3)</sup>:

- Estrato basal o germinal: Mono capa de células cúbicas pequeñas.
- Estrato para basal o espinoso: Células poliédricas irregulares.
- Estrato intermedio o navicular: Células aplanadas con citoplasma claro y núcleos pequeños, oscuros y redondeados.
- Estrato superficial o córneo: Células aplanadas y alargadas con núcleos picnóticos.
- Por debajo del estrato basal se encontraría la membrana basal, visible con microscopio electrónico.

- **Endocérvix:** La superficie que abarca desde el orificio cervical interno al margen escamoso está revestida por una única capa de células cilíndricas altas<sup>(3,23)</sup>. La mayoría de estas células son secretoras, aunque otras son células ciliadas cuya misión es el transporte<sup>(3,23)</sup>. Las células del endocérvix se invaginan y dan lugar a la formación de criptas (no glándulas), pasando a denominarse entonces glándulas endocervicales por la forma redondeada que adoptan en un corte transversal<sup>(3)</sup>.

- **Unión escamocilíndrica:** La zona en la que se produce la unión de los dos tipos de epitelio que componen el cuello uterino (estratificado y cilíndrico) se denomina unión escamocilíndrica<sup>(3)</sup>. Esta unión puede ser brusca, es decir, el epitelio plano estratificado normal puede terminar abruptamente y, a continuación, iniciarse el epitelio cilíndrico, constituido por una sola hilera de células<sup>(23)</sup>. Esta forma de unión de ambos tipos de epitelio solo es posible observarla en un tercio de los casos<sup>(23)</sup>. En los dos tercios restantes de los casos existen evidencias de transformación gradual de un tipo de célula a otro (es decir, de una mono capa de epitelio cilíndrico a epitelio estratificado)<sup>(3)</sup>. Este proceso de transformación de un tipo celular maduro (célula glandular) a otro tipo celular maduro (célula escamosa estratificada) es lo que se conoce como metaplasia escamosa<sup>(3)</sup>. Por el momento no se conocen de forma adecuada las causas del desarrollo de la metaplasia escamosa a nivel del cérvix, aunque se han descrito algunos factores como la irritación mecánica, las condiciones ambientales, la inflamación crónica, cambios en el equilibrio de las hormonas sexuales esteroideas o los cambios de pH<sup>(3)</sup>. La metaplasia comienza con el movimiento de la unión escamocilíndrica original. Este movimiento se origina por la proliferación

de las células de reserva, células que surgen por desdiferenciación de las células cilíndricas superiores. Los procesos que desencadenan esta proliferación celular y el movimiento de la unión escamocilíndrica son la producción de estrógenos y los partos vaginales<sup>(3)</sup>. Durante la infancia y la menopausia, la unión escamocilíndrica se encuentra dentro del canal endocervical, mientras que durante la edad reproductiva (como consecuencia de la producción de estrógenos) y durante el embarazo, se encuentra en el ectocérvix<sup>(23)</sup>. La exposición de las células cilíndricas a un ambiente vaginal ácido inicia el proceso inflamatorio y de sustitución de las células glandulares por células estratificadas<sup>(3)</sup>. Esta zona de metaplasia escamosa es la que se conoce histopatológicamente como zona de transformación. Colposcópicamente, la zona de transformación se define como el área limitada lateralmente por la unión escamocilíndrica original y a nivel medio por la unión escamocilíndrica nueva.

### **Zona de transformación anómala**

Ante la presencia del VPH y de los cofactores oncogénicos, las células epiteliales de la zona de metaplasia escamosa normal se transforman en células metaplásicas atípicas. El proceso se inicia con la transformación de la zona de transformación normal en una zona de transformación anómala, pasando las células normales de la zona de transformación a un estado celular desdiferenciado (denominadas también células basaloides). Estas células atípicas se caracterizan por presentar atipia nuclear junto con un alargamiento y reducción del citoplasma (es decir, aumento de la relación núcleo:citoplasma). De esta, cuando estas células basaloides proliferan, se desarrollan áreas de epitelio que presentan pleomorfismo (variaciones de tamaño, forma y tinción de las células), núcleos atípicos y pérdida de la estratificación normal del epitelio. Además, estas células anómalas afectan a las células que componen los capilares adyacentes, induciendo alteraciones en la red vascular (los vasos sanguíneos se comprimen y se vuelven tortuosos). Además, estas células anómalas tienen una menor cantidad de glucógeno y menor cantidad de desmosomas (puentes celulares)<sup>(3)</sup>. Conocer estas características será fundamental en la evaluación colposcópica.

### **Relevancia del conocimiento del agente causal**

Conocer que es el VPH el agente causal de la enfermedad es un aspecto clave. No existe ningún otro tumor maligno del ser humano respecto al que se haya podido identificar el agente causal y se hayan podido implementar programas de cribado con buenos resultados y se haya podido desarrollar una vacuna profiláctica eficaz y tolerable<sup>(1)</sup>. Por tanto, el cáncer de cérvix es una enfermedad prevenible mediante la implementación de la vacunación y programas de cribado, siendo, además, un cáncer que se puede curar si se detecta de forma precoz y se trata de forma adecuada<sup>(24)</sup>.

Además, el VPH también es el agente causal necesario para el desarrollo de otros tipos de cáncer, entre ellos el cáncer anal, que, aunque es un cáncer raro, su incidencia está aumentando tanto en hombres como en mujeres. En el caso

de las mujeres, hay investigaciones que han demostrado la relación entre el cáncer cervical y anal. Además, el VPH de alto riesgo se asocia también al desarrollo de neoplasias intraepiteliales y cánceres vaginales y de vulva, así como tumores oro faríngeos y cáncer de pene<sup>(22)</sup>. Por tanto, frenar la transmisión del VPH podría ayudar indirectamente a controlar estos otros tumores. Por otra parte, el VPH también es responsable de patologías relacionadas con anomalías congénitas de la inmunidad y con infecciones perinatales como la papilomatosis respiratoria recurrente. Un trabajo de enero de 2021 publicado en la revista *New England Journal of Medicine*<sup>(25)</sup> ha vinculado dos casos de cáncer pulmonar en edad pediátrica (un niño de 23 meses y un niño de 6 años) a la presencia de lesiones cervicales (las secuencias del genoma de las muestras del tumor pulmonar y de las lesiones cervicales de las madres eran coincidentes). Los tumores de estos niños se localizaban únicamente en el pulmón, lo que descarta la transmisión vertical por vía hematógena (si fuese así se habrían encontrado diseminados por todo el cuerpo).

## ESTRATEGIA MUNDIAL PARA LA ELIMINACIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

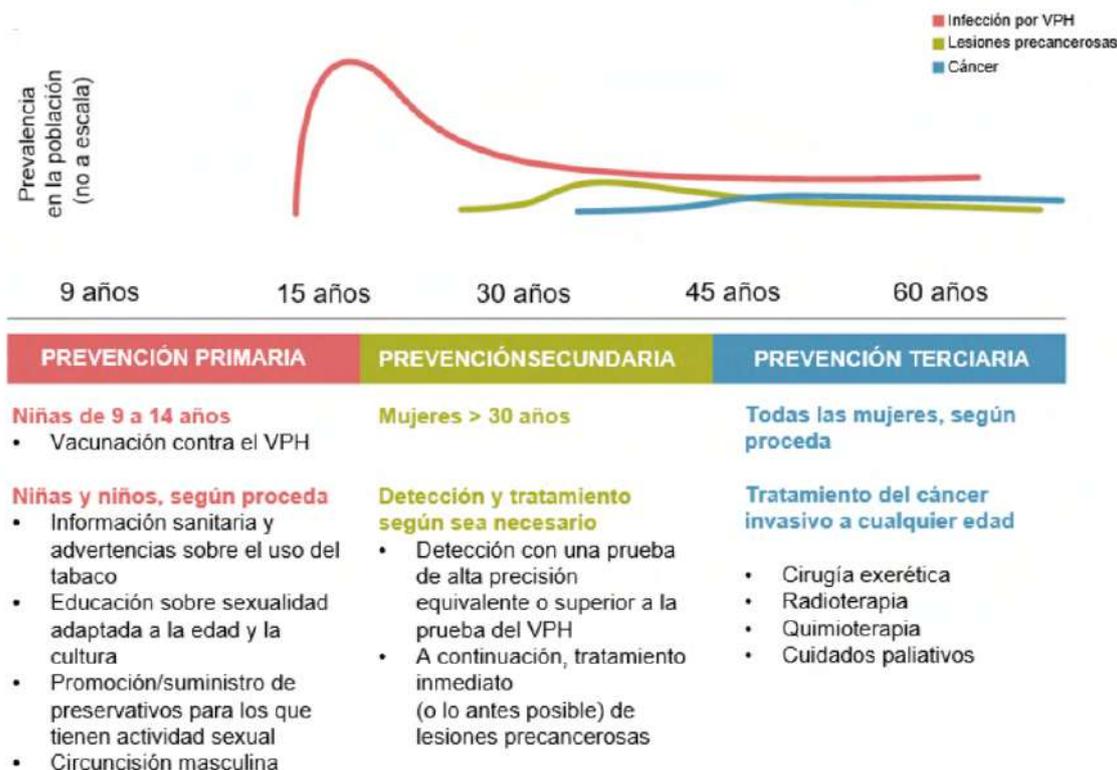
*“Gracias a una serie de intervenciones coste-efectivas y basadas en evidencia, lo que incluye la vacunación frente al VPH en niñas, el screening y tratamiento de las lesiones precancerosas y la mejora en el acceso al diagnóstico y tratamiento de los cánceres invasivos, se puede eliminar el cáncer de cérvix como problema de salud pública y convertirlo en una enfermedad*

*del pasado”* Dr. Tedros, Director General de la *Organización Mundial de la Salud*<sup>(24)</sup>. A raíz de este llamamiento, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Estrategia para la eliminación del cáncer cervicouterino como problema de salud pública<sup>(26)</sup>. Esto sucederá cuando la tasa de incidencia sea inferior a 4 casos por 100.000 mujeres<sup>(24)</sup>. La estrategia a nivel global se basa en 3 pilares principales:

- **Prevención:** El 90% de las niñas totalmente vacunadas con la vacuna contra el VPH antes de cumplir los 15 años.
- **Detección:** El 70% de las mujeres examinadas mediante prueba de alta precisión antes de los 35 años y una vez más antes de los 45 años.
- **Tratamiento:** El 90% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino reciben tratamiento (90% de las mujeres con lesiones precancerosas tratadas y 90% de las mujeres con cánceres invasivos tratadas).

El enfoque de la estrategia se basa en los siguientes puntos, que se basan en el ciclo de desarrollo del virus y en las intervenciones que se pueden realizar contra el cáncer de cérvix.

Sin embargo, cabe recordar en este punto que tanto la vacunación como el cribado, aunque conseguirán reducir de forma drástica la incidencia de cáncer de cuello de útero, probablemente no se consiga erradicar el cáncer de cérvix, puesto que se ha demostrado que, aunque pequeño, existe un porcentaje de casos de cáncer de cérvix no producidos por la infección por VPH<sup>(4)</sup>.



**Ilustración 28.** Enfoque de la estrategia de eliminación del cáncer de cérvix basada en el ciclo de vida del VPH. Tomado de: Lanzamiento de la Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>

## PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

### Vacunación

El objetivo de la vacunación profiláctica es generar la producción de anticuerpos neutralizadores frente a las proteínas de la cápside vírica que bloqueen al virus antes de que pueda entrar a la célula. Las vacunas de VPH emplean partículas similares al virus (VLP, virus like particles) en las que se genera respuesta inmune frente a la proteína de la cápside L1 de cada tipo de VPH de forma específica<sup>(3,5,27)</sup>. Todas las vacunas disponibles se han creado mediante procesos de ingeniería genética y carecen de capacidad infecciosa ya que no contienen ADN viral<sup>(27)</sup>. Estas vacunas están aprobadas para la prevención del cáncer de cérvix, vulvar, vaginal, anal, oro faríngeo y otros tumores de la cabeza y el cuello, lesiones displásicas y precancerosas ano genitales y verrugas genitales en mujeres. En los hombres están aprobadas para la prevención de los cánceres anal, oro faríngeo y otros tumores de la cabeza y cuello, para las lesiones displásicas y precancerosas anales y para las verrugas genitales<sup>(28)</sup>. A pesar de que inicialmente se creía que la inmunidad humoral que generan estas vacunas podría no ser suficiente para prevenir la infección, parece que la eficacia es cercana al 100%. Las VPL que contienen las vacunas generan niveles de anticuerpos muy altos, aunque el mecanismo exacto por el cual estas vacunas previenen la infección por el VPH se desconoce. Se desconoce también cuál es el título de anticuerpos necesario para proteger frente al VPH<sup>(27)</sup>.

Por otro lado, todos los países que han introducido programas de vacunación nacional frente al VPH lo han hecho para las niñas y solo algunos la han introducido también para los hombres. Aunque la vacunación de las niñas induce una protección indirecta en los niños y niñas no vacunados por efecto rebaño. Sin embargo, se ha observado que la vacunación exclusiva de las niñas, incluso si la cobertura de esta población es alta, no tiene capacidad para prevenir todos los cánceres ligados al VPH de los varones heterosexuales y tampoco protegería a los hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Este último colectivo presenta elevadas tasas de cáncer de ano y verrugas genitales<sup>(27)</sup>.

Estas vacunas son profilácticas y, por tanto, deben aplicarse antes de la exposición frente al VPH, es decir, antes del inicio de la actividad sexual<sup>(27,28)</sup>. Sin embargo, el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*<sup>(29)</sup> recomienda la vacunación rutinaria entre los 11 y los 12 años, aunque apunta que podría iniciarse a los 9 años. También recomienda la vacunación a toda la población de 26 años o menos que no ha sido correctamente vacunada previamente, variando el número de dosis necesarias en función de la edad a la que se ponga la primera dosis. Por encima de los 26 años no se recomienda de forma sistemática, de forma que entre los 27 y los 45 años se recomienda vacunar en base a la recomendación realizada por un médico, ya que en estos grupos de edad la vacuna tiene un beneficio menor (debido a la exposición previa al VPH). En este grupo de edad es muy poco probable que la mujer se encuentre infectada por todos los tipos de VPH que contiene la vacuna (según estudios menos de un 0,1%). Para aquellas mujeres que se encuentren infectadas con algún tipo de los de la vacuna, esta proporcionaría protección frente a la enfermedad causada por los otros tipos de VPH de la vacuna<sup>(3)</sup>. La *ACIP* apunta, además, que la va-

cuna previene nuevas infecciones por VPH pero no tiene capacidad para tratar las infecciones o lesiones activas en el momento de la vacunación<sup>(29)</sup>.

Respecto a las dosis necesarias de vacuna para conseguir un título adecuado de anticuerpos, se sabe que la(s) primera(s) dosis generan memoria en el sistema inmune gracias a los linfocitos B producidos en la médula ósea. La segunda dosis incrementa el nivel de anticuerpos producidos por encima de los niveles inducidos por la primera dosis e incrementa la afinidad de los anticuerpos por el antígeno (maduración por afinidad). Como consecuencia de este proceso de maduración, las células B que presentan este elevado nivel de afinidad se diferencian en la médula ósea en linfocitos B de memoria, que generan un gran número de anticuerpos si se produce la exposición al VPH. Una tercera dosis de vacuna potenciaría el efecto de las dos primeras dosis, garantizando así una protección eficaz y duradera<sup>(27)</sup>. Sin embargo, entre los preadolescentes y los adolescentes, parece que no se requieren tres dosis, siendo suficientes pautas de dos dosis o incluso una para inducir la maduración por afinidad de los linfocitos B, e incluso parece que estas vacunas son capaces de estimular la producción de células plasmáticas que producen de forma continua anticuerpos específicos durante largos periodos de tiempo, lo que resulta en una respuesta inmune duradera<sup>(27)</sup>.

### Tipos de vacunas

Las primeras vacunas se comercializaron en 2006<sup>(5)</sup>. Actualmente existen 3 vacunas aprobadas que se denominan por el número de genotipos de VPH que contienen: La vacuna bivalente (Cervarix®), la vacuna tetravalente (Gardasil®) y la vacuna nonavalente (Gardasil 9®)<sup>(27)</sup>. La edad objetivo de vacunación de las 3 corresponde a los 11 o 12 años, pero en todas se podría iniciar la vacunación a los 9 años de edad en aquellos grupos de población en los que el inicio de las relaciones sexuales es más precoz<sup>(28)</sup>. En todas ellas se recomiendan 3 dosis a administrar a lo largo de 6 meses, aunque, como ya se ha comentado previamente, hay estudios que sugieren que podrían ser suficientes dos inyecciones o incluso solo una, al menos en los adolescentes. De hecho, una revisión sistemática y meta-análisis de 2019<sup>(27)</sup> concluye que la administración de una pauta de dos dosis es más sencilla de administrar y que logra unos niveles de inmunogenicidad similares con una pauta de tres dosis para cualquiera de los tres tipos de vacunas que existen actualmente en el mercado, siempre que la primera dosis se administre por debajo de los 15 años de edad. En todas ellas la administración se realiza por vía intramuscular<sup>(27)</sup>.

- Vacuna bivalente (Cervarix®): Protege frente al VPH-16 y el VPH-18<sup>(27,28,30)</sup> causantes del 70% de los cánceres cervicales<sup>(28)</sup>, la práctica totalidad de los cánceres anales y una proporción importante de cánceres oro faríngeos, vulvares, vaginales y de pene<sup>(28)</sup>. Parece poseer una antigenicidad mayor que las otras y ofrece una cierta protección cruzada frente a los tipos del VPH relacionados con el VPH-16 y VPH-18<sup>(10)</sup>, concretamente, según la European Medicines Agency (EMA)<sup>(30)</sup>, frente al VPH 31, 33 y 45, aunque solo para el VPH-31 se demostró protección eficaz para el desarrollo de lesiones CIN3. Teniendo en

cuenta estos datos, se estima que la protección total ejercida por esta vacuna frente al cáncer de cérvix se situaría en torno al 80%<sup>(10)</sup>. Esta vacuna se puede administrar con una vacuna combinada de recuerdo de la triple vírica (Tdpa), de la antihepatitis A y de la antihepatitis B o con una vacuna del meningococo, siempre que la inyección tenga lugar en un sitio diferente<sup>(30)</sup>.

#### *Pauta de vacunación<sup>(30)</sup>:*

- 9-14 años: Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera.
- > 15 años: Tres dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se administrará un mes después de la primera y la tercera dosis a los 6 meses tras la administración de la primera.
- Vacuna tetravalente (Gardasil®): Protege frente al VPH-16, el VPH-18, el VPH-6 y el VPH-11 (estos dos últimos los que con mayor frecuencia producen verrugas genitales)<sup>(27,28,31)</sup>. Además de la protección anterior, protege en el 90% de los casos de verrugas genitales. En cuanto a la protección cruzada, esta solo es significativa para el VPH 31<sup>(31)</sup>. En las mujeres, los estudios han demostrado su eficacia entre los 9 y los 45 años de edad. Esta también se puede administrar de forma simultánea con la triple vírica o con la vacuna de la hepatitis B, en distinto lugar de inyección<sup>(31)</sup>. La administración se realizará en el deltoides de forma preferente, aunque también puede emplearse la porción superior y antero lateral del muslo<sup>(31)</sup>.

#### *Pauta de vacunación<sup>(31)</sup>:*

- 9 a 13 años: Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis se administrará 6 meses después de la primera. Si se administra antes de los 6 meses, será necesario administrar una tercera dosis. Alternativamente se pueden emplear 3 dosis: La segunda como mínimo un mes después de la primera y la tercera dosis como mínimo 3 meses después de la segunda. Las tres dosis deben administrarse en un periodo de 1 año.
- > 14 años: 3 dosis. La segunda inyección 2 meses después de la primera (al menos 1 mes después) y la tercera 6 meses después de la primera (al menos 3 meses después). Las tres dosis deben administrarse en un periodo de 1 año.
- Vacuna nonavalente (Gardasil 9): Protege frente a los tipos VPH-6 y VPH-11, VPH-16 y VPH-18. Además, amplía la cobertura a los VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58<sup>(27,28,32)</sup>, lo que podría prevenir hasta el 90% de los cánceres cervicales. Se ha probado con mujeres entre los 9 y los 45 años de edad, aunque la duración de la protección de esta vacuna aún se desconoce. Al igual que en las vacunas anteriores, se puede administrar con una vacuna triple vírica y/o de poliomielititis, en distinto lugar de inyección<sup>(32)</sup>.

#### *Pauta de vacunación:*

- Entre los 9 y los 14 años de edad: Dos dosis. La segunda entre 5 y 13 meses después de la primera. Si se inyecta antes de los 5 meses se debe administrar una tercera

dosis. También se puede administrar en una pauta de 3 dosis. La segunda dosis se administrará al menos un mes después de la primera y la tercera dosis se administrará al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse en un periodo de 1 año<sup>(32)</sup>.

- > 15 años: Se administrará una pauta de 3 dosis. La segunda dosis se administraría a los 2 meses de la primera (no antes de un mes) y la tercera a los 6 meses de la primera (no antes de 3 meses). Las 3 dosis se deben administrar en un periodo de 1 año<sup>(32)</sup>.

Según una revisión bibliográfica y meta-análisis realizado por Cochrane en 2019<sup>(27)</sup>, la respuesta de anticuerpos en calendarios de dos y tres dosis de vacuna frente al VPH en mujeres de 9 a 15 años fueron similares después de 5 años de seguimiento. En cuanto al intervalo entre dosis de la vacuna entre los 9 y los 14 años de edad, las respuestas de los anticuerpos fueron más significativas con intervalos de tiempo más largos (6 o 12 meses) entre las dos primeras dosis de vacuna contra el VPH que con un intervalo más corto (2 a 6 meses).

#### **Efectividad de las vacunas**

- Cervarix®: Según el documento realizado por la EMA (actualizado en 2021)<sup>(30)</sup>, esta vacuna tiene una eficacia de protección del 92,9% frente al CIN 2+ y del 80% frente al CIN 3+ asociados al VPH 16/18. La vacuna demostró una eficacia frente al CIN2+ asociado al VPH-16 y VPH-18 estadísticamente significativa de forma individual para los dos genotipos.
- Gardasil/Silgard®: Según el documento realizado y actualizado en 2021 por la EMA<sup>(31)</sup> esta vacuna tiene una eficacia del 95,9% frente a las lesiones CIN 1 producidas por VPH 6, 11, 16 o 18, del 96% frente a las lesiones CIN 1, 2 y 3 y el adenocarcinoma in situ, del 100% frente a las VIN 2/3 y del 100% frente a las VaIN 2/3. La eficacia frente a las verrugas genitales fue del 99%. La limitación de esta vacuna es que la duración exacta de la protección no ha sido determinada aún, aunque se sabe que el efecto protector es significativo durante los siguientes 6 años tras la vacunación y que los niveles de respuesta inmune se mantienen durante al menos 8 años.
- Gardasil 9®: Según el documento realizado por la EMA y actualizado en 2021<sup>(32)</sup>, esta vacuna ha demostrado una inmunogenicidad no inferior a la proporcionada por la vacuna tetravalente respecto a los VPH 6,11,16 y 18. En los estudios clínicos, entre el 98,2% y el 100% de los vacunados fueron seropositivos para los 9 tipos de VPH de la vacuna tras el séptimo mes. Además, los estudios de la vacuna han demostrado que es eficaz para prevenir las infecciones persistentes y la enfermedad (CIN 2+) causada por los serotipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58, habiéndose observado una disminución de las citologías alteradas causadas por estos agentes, así como una reducción de la necesidad de realizar biopsias en genitales externos o a nivel cervical y también una reducción de la necesidad de tratamientos terapéuticos definitivos a nivel cervical.

Según el documento *“Revisión del programa de vacunación frente al virus del papiloma humano en España”*<sup>(33)</sup> elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en 2013, se ha demostrado que tanto la vacuna bivalente (Cervarix) como la tetravalente (Gardasil) tienen una eficacia protectora cruzada, confiriendo una protección adicional frente a las lesiones precursoras del cáncer de cérvix causadas por tipos de virus sobre los que la vacuna no actúa directamente. Por tanto, la vacunación ejercida por estos dos tipos de vacunas confiere una protección total que se situaría en torno al 80% de los VPH (el en torno al 70% de los debidos a los tipos 16 y 18 y el resto debido a la protección cruzada).

- Eficacia protectora cruzada de Gardasil (tetravalente): Demostró protección significativa frente a la infección persistente producidas por el genotipo 31 y 45 y frente a CIN 1-3 y la neoplasia in situ del 40,3%<sup>(10)</sup>. Para el genotipo 31 la protección alcanzó el 46,2% y del 70% para infecciones persistentes y para el CIN2. Además, redujo las CIN 1-3 en un 40,3% y los adenocarcinomas in situ en un 40,3%. La eficacia frente a las lesiones CIN 2-3/adenocarcinoma in situ frente a 10 tipos no vacunales (31,33,35,39,45,51,52,56,58 y 59) fue del 32,5%. La vacuna tetravalente redujo la incidencia de CIN2 o carcinoma in situ por cualquier oncotipo en un 42,7%. Según los datos de la EMA<sup>(31)</sup>, esta vacuna tiene eficacia estadísticamente significativa frente a la enfermedad producida por los genotipos de VPH que se encuentran relacionados filogenéticamente con el VPH 16, fundamentalmente el VPH 31. Este efecto no se observó en los genotipos relacionados con el VPH 18, fundamentalmente el 45.
- Eficacia protectora cruzada de Cervarix (bivalente): Ha demostrado una eficacia del 100% frente a las lesiones CIN 2+ producidas por los genotipos 31 y 45, del 68% para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 y del 66,1% para los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Frente a infecciones persistentes la eficacia frente al tipo 31 llegó al 77,1%, al 43,1% para el tipo 33 y al 79% para el 45. En cuanto a los tipos 31 y 33, para las lesiones CIN 2+ se obtuvo protección significativa.

Además, tras 44 meses de seguimiento tras la recepción de la primera dosis, la vacuna bivalente tuvo una eficacia frente al CIN 2 causada por cualquier tipo de VPH del 64,9% y CIN 3 causada por cualquier tipo de VPH del 93,2%<sup>(10)</sup>. Según la EMA<sup>(30)</sup>, los estudios han demostrada protección cruzada frente al VPH-31, 33 y 45, demostrando de forma consistente protección frente a la infección persistente a los 6 meses y frente al CIN 2+. Solo para el VPH 31 se demostró eficacia frente al CIN 3.

### Elección de la vacuna

Según la revisión Up To Date<sup>(28)</sup>, si no existen problemas de disponibilidad y tampoco de coste, se recomienda emplear la vacuna nonavalente tanto para mujeres como para hombres dada la mayor cobertura de genotipos. En el caso de los hombres, aunque no está claro que el uso de la vacuna nonavalente mejore las tasas de prevención de cáncer en comparación con la vacuna tetravalente en este grupo, la vacunación con esta vacuna puede reducir el riesgo de cáncer de cérvix de forma indirecta por medio de la inmunidad de rebaño.

### Duración de la inmunidad

Según el documento *“Revisión del programa de vacunación frente al virus del papiloma humano en España”*<sup>(33)</sup> elaborado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en 2013, la importancia de la duración de la inmunidad reside en la necesidad de protección de por vida de las niñas, ya que estarán expuestas al VPH durante toda la vida sexual activa. Aunque se desconoce exactamente cuánto dura la inmunidad, pero sí se ha comprobado que protege durante al menos 6 años (no se ha observado una caída en la protección que confieren), lo que permite asegurar la protección durante los años en los que con mayor frecuencia se produce la infección por VPH. Sin embargo, se ha comprobado una duración de la efectividad de hasta 9,4 años sin una disminución de la misma durante todo el periodo de seguimiento. La revisión realizada por UpToDate<sup>(28)</sup>, señala que las vacunas han demostrado una protección eficaz frente a las lesiones de alto grado a nivel cervical, vaginal y vulvar, habiéndose demostrado también la presencia de elevados niveles de anticuerpos frente al VPH 10 años después de la vacunación entre las niñas que participaron en los ensayos de la vacuna. Por otro lado, el documento *“Revisión del programa de vacunación frente al virus del papiloma humano en España”*<sup>(33)</sup> elaborado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en 2013 señala que existen modelos matemáticos que prevén una protección eficaz durante no menos de 20 años y que probablemente tenga un carácter permanente. Además, señalan que tampoco se ha demostrado un descenso en la protección cruzada, aun cuando los títulos medidos de anticuerpos a los que se atribuye esta protección cruzada son muy inferiores (1%) a los que produce la vacuna frente a los serotipos incluidos en la misma. La revisión UpToDate<sup>(28)</sup> matiza que no se ha podido precisar cuál es el nivel de anticuerpos necesarios para proteger frente a la infección, aunque se debe tener en cuenta que el objetivo de estudio en los ensayos clínicos no son los títulos de anticuerpos sino el desarrollo o no de lesiones precancerosas y la persistencia de la infección. Por ello, aunque la respuesta inmune y la duración de la misma puedan servir como indicador de la duración de la protección, la única prueba real de persistencia y duración son los estudios de seguimiento de eficacia-efectividad de la vacuna a largo plazo<sup>(10)</sup>.

### Seguridad de las vacunas y efectos adversos

Todas las vacunas frente al VPH han demostrado ser seguras tanto en los ensayos clínicos como en la población general una vez aprobadas<sup>(28)</sup>. Todas las vacunas aprobadas frente al VPH utilizan VLP, que imitan a la cápside viral, carecen de material genético y se producen en sistemas biológicos, por lo que su seguridad está bien establecida<sup>(28)</sup>.

Según los informes realizados por la EMA para cada una de las vacunas<sup>(30-32)</sup>, los efectos adversos observados incluyen los siguientes:

- Muy frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en más de 1 por cada 10 dosis de vacuna):
  - Gardasil 9®: Cefalea, dolor, hinchazón o eritema en el lugar de punción.

- Gardasil®: Cefalea, en el lugar de inyección eritema, dolor o hinchazón.
- Cervarix®: Cefalea, mialgia, reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación), cansancio.
- Frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 10 pero en más de 1 por cada 100 dosis de vacuna):
  - Gardasil 9®: Mareo, náuseas, pirexia, fatiga, en el lugar de inyección prurito o hematoma.
  - Gardasil®: Náuseas, dolor en la extremidad, pirexia, en el lugar de inyección prurito o hematoma.
  - Cervarix®: Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal), picor/prurito, erupción, urticaria, artralgia, fiebre.
- Poco frecuentes (efectos adversos que tienen lugar en menos de 1 por cada 100 pero más de 1 por cada 1.000 dosis de vacuna):
  - Gardasil 9®: Linfadenopatía, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos, vómitos, urticaria, artralgia, mialgia, astenia, escalofríos, malestar.
  - Cervarix®: Infección del tracto respiratorio superior, mareos, en el lugar de inyección induración o parestesia local.
- Raros (menos de 1 de cada 1000 pacientes):
  - Gardasil 9®: Hipersensibilidad.
- Muy raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes): Ninguna de las vacunas los refiere.
- Frecuencia no conocida:

Gardasil 9®: Reacciones anafilácticas.

- Gardasil 4®: Celulitis en el lugar de inyección, púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía, reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, encefalomiелitis aguda diseminada, mareo, síndrome de Guillain-Barré, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos, vómitos, artralgia, mialgia, astenia, escalofríos, fatiga, malestar.
- Cervarix®: Linfadenopatía, reacciones alérgicas (incluye reacciones anafilácticas y anafilactoides y el angioedema), síncope o respuestas vasovagales a la inyección, a veces acompañadas por movimientos tónico clónicos.

El Informe de evaluación realizado por la EMA en noviembre de 2015<sup>(34)</sup> (documento más actualizado sobre seguridad de la vacuna del VPH hasta la fecha), señala que, desde la comercialización de estas vacunas en la Unión Europea desde 2006, se ha relacionado el uso de estas vacunas con dos síndromes en particular:

- Síndrome de dolor regional complejo (CRPS por sus siglas en inglés o SDRC por sus siglas en castellano): Se trata de una situación que cursa con dolor y debilidad en una extre-

midad, asociada a cambios sensitivos, motores, vasomotores y distróficos tras una lesión de la extremidad. Aunque normalmente se desencadena como consecuencia de un traumatismo, la inyección local también lo puede desencadenar, no existiendo relación entre la intensidad del traumatismo que lo origina y los síntomas. Este informe señala que, dada la complejidad que entraña el síndrome y a las diferencias que existen tanto en el diagnóstico y tratamiento entre países y centros, la incidencia puede diferir entre países. Además, el SAG (Scientific Advisory Group on Vaccines) señala que la mayoría de los casos de CRPS asociados a la vacunación no reúnen todos los criterios diagnósticos del síndrome. Además, los datos disponibles no sustentan que exista una relación causal entre la vacunación del VPH y este síndrome.

- Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS por sus siglas en inglés): Se caracteriza por un incremento de la frecuencia cardíaca cuando se produce un cambio postural desde la posición de decúbito a una posición sentada o de bipedestación sin que se produzca una hipotensión ortostática. Cursa, además con síntomas de intolerancia ortostática como el mareo, el desvanecimiento, las palpitaciones, la visualización de luces, debilidad, confusión mental, decoloración violácea de la piel y visión borrosa. Este documento también concluye que no existen datos que sustenten la existencia de una relación causal entre las vacunas del VPH y el síndrome.

El informe<sup>(34)</sup> señala que tanto los síntomas de CPRS y POTS se pueden superponer a otras patologías (concretamente con el síndrome de fatiga crónica), dificultando así el diagnóstico tanto en la población general como en la población vacunada. En cualquier caso, apuntan que los datos sugieren que, en la población general, en torno a 150 niñas y mujeres jóvenes por millón desarrollarán CPRS y otras tantas POTS cada año. Además, no se han encontrado evidencias que demuestren diferencias entre los grupos de niñas y mujeres jóvenes vacunadas en comparación con mujeres jóvenes y niñas no vacunadas en la aparición de estos síndromes.

### Efectividad, protección comunitaria y reemplazo de genotipos

Según el documento *“Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España”*<sup>(33)</sup>, los estudios han demostrado que las vacunas VPH son efectivas frente a las infecciones genitales tanto a las producidas por los genotipos de VPH incluidos en la vacuna como para genotipos de VPH que no se encuentran en ella. Las vacunas también han demostrado ser eficaces frente a las lesiones preneoplásicas. Además, se ha observado una cierta protección comunitaria en aquellas poblaciones en las que se incluye la vacuna en sus calendarios sistemáticos y que alcanzan altas coberturas de vacunación. De hecho, una revisión sistemática y meta-análisis de 2019<sup>(35)</sup>, en el que se incluyeron datos de 14 países desarrollados. Según este meta-análisis, se evidencia que 9 años después de la introducción de la vacunación frente al VPH, el número de infecciones por los genotipos 16 y 18, el número de verrugas genitales diagnosticadas y el número de lesiones CIN2+ disminuyó de forma significativa entre las ni-

ñas y las mujeres. También han evidenciado una protección cruzada frente a genotipos no vacunales (VPH 31, 33 y 45), en los que la prevalencia de infección disminuyó de forma significativa en mujeres menores de 20 años. Por otro lado, también observaron efecto de rebaño en los países en los que se introdujo la vacunación sistemática solo en niñas, observándose una disminución significativa de verrugas ano genitales entre los niños y los hombres.

Otro aspecto que preocupaba respecto a las vacunas frente al VPH era el reemplazo de genotipos. Esto hace referencia a la situación en la que, tras la vacunación sistemática frente a los tipos incluidos en la vacuna, aumentase la prevalencia de infección y lesiones como consecuencia bien de la mutación de estos virus o bien por un aumento de infecciones producidas por oncotipos no vacunales. Aunque teóricamente este fenómeno podría producirse, aún no se ha demostrado<sup>(33)</sup>. En cualquier caso, el documento elaborado por el Ministerio<sup>(33)</sup> también señala que sería poco probable el reemplazo dado que la capacidad de mutación del virus VPH de forma rápida es poca o nula, por lo que es muy probable que la vacunación frente a los genotipos vacunales no provoque ni un reemplazo ni una modulación del potencial carcinogénico de los tipos incluidos en la vacuna. Sin embargo, un trabajo reciente<sup>(36)</sup> señala que aunque se ha descartado la probabilidad de reemplazo de genotipos en base a la falta de incrementos sistemáticos de la prevalencia de infecciones de VPH por genotipos no vacunales en la primera década tras la vacunación sistemática y dada la existencia de protección cruzada frente a genotipos no vacunales, aún es pronto para descartar que se produzca el fenómeno de reemplazo de genotipos. Señalan que para evitar esta situación se debe incrementar la cobertura vacunal y la efectividad de la vacuna frente a otros genotipos, con programas de vacunación sistemática independientes del sexo.

### Comparación de vacunas

Una revisión bibliográfica y meta-análisis realizado por la Cochrane en el año 2019<sup>(27)</sup> comparó las vacunas tetravalente y nonavalente respecto a su capacidad para proteger frente a las lesiones pre malignas y el cáncer de cérvix. Entre los hallazgos de este meta-análisis encontramos los siguientes para mujeres sanas entren entre 9 y 26 años:

- Un programa de vacunación consistente en una pauta de 2 dosis de vacuna ha demostrado tener una capacidad inmunogénica no inferior a la pauta con 3 dosis para las tres vacunas comercializadas, siempre que la primera dosis se administre por debajo de los 15 años.
- Se observó una diferencia muy pequeña o inexistente en la incidencia de lesiones de alto grado, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical, o lesiones epiteliales vulvares o vaginales producidas por los VPH 16/18 a los 4,5 años de seguimiento entre las que recibieron la vacunación tetravalente y la nonavalente.
- En cuanto a las lesiones de alto grado producidas por los tipos 31, 33, 45, 52 o 58, el efecto fue favorable para la vacuna nonavalente.
- La vacuna nonavalente indujo un ligero aumento de las reacciones a nivel local en comparación con la tetravalente,

aunque no se observaron diferencias respecto a los síntomas sistémicos o generales a los 15 días.

- En cuanto a la infección persistente, la vacuna nonavalente desciende las tasas de infección persistente producidas por los genotipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58 a los 6 y 12 meses en comparación con la tetravalente.
- No se observaron diferencias entre ambas vacunas respecto a la inmunogenicidad para el VPH 6, 11, 16 y 18.
- La vacuna nonavalente se tradujo en una inmunidad superior para los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 respecto a la tetravalente.

### Vacunación sistemática

A nivel nacional, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en enero de 2021 el nuevo calendario común de vacunación a lo largo de la vida<sup>(37)</sup>. En este calendario vacunal se incluye la vacunación del VPH a los 12 años de edad. La vacunación se realizará exclusivamente entre las niñas y se administrarán dos dosis, sin especificar el tipo de vacuna a usar. También incluye la vacunación con posterioridad a los 12 años para aquellas niñas/mujeres no vacunadas o vacunadas parcialmente con anterioridad. Matizan que, si la primera dosis de vacuna se pone a partir de los 15 años de edad, las dosis a administrar serán 3, sin especificar la vacuna a emplear.

Dado que las Comunidades Autónomas tienen competencias para regular los calendarios de vacunación, todas las Comunidades Autónomas disponen de sus propios calendarios de vacunación. Según el documento "*Calendarios españoles de vacunaciones infantiles 2021*" de la *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria*<sup>(38)</sup>, todas las Comunidades Autónomas vacunan frente al VPH a los 12 años de edad, salvo el Principado de Asturias que lo hace a los 10 años. Conforme a las recomendaciones del Consejo Interterritorial, en todas las Comunidades Autónomas la vacunación frente al VPH se administra solo a las niñas con dos dosis de vacuna. La razón por la que el Principado de Asturias adelantó la vacunación frente al VPH a los 10 años en el año 2019 fue porque una proporción pequeña pero significativa de niñas ya habían iniciado las relaciones sexuales a los 13 años, lo que reducía la capacidad preventiva de la vacunación, por lo que adelantar la vacunación mejora el potencial preventivo<sup>(39)</sup>.

### Recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría

Según el documento "*Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2021*"<sup>(40)</sup> se recomienda la vacunación universal y sistemática frente al VPH, independientemente del género, preferentemente a los 12 años de edad. La vacuna que recomiendan es la de 9 genotipos, ya que amplía la cobertura para ambos sexos.

### Vacunación en grupos de riesgo

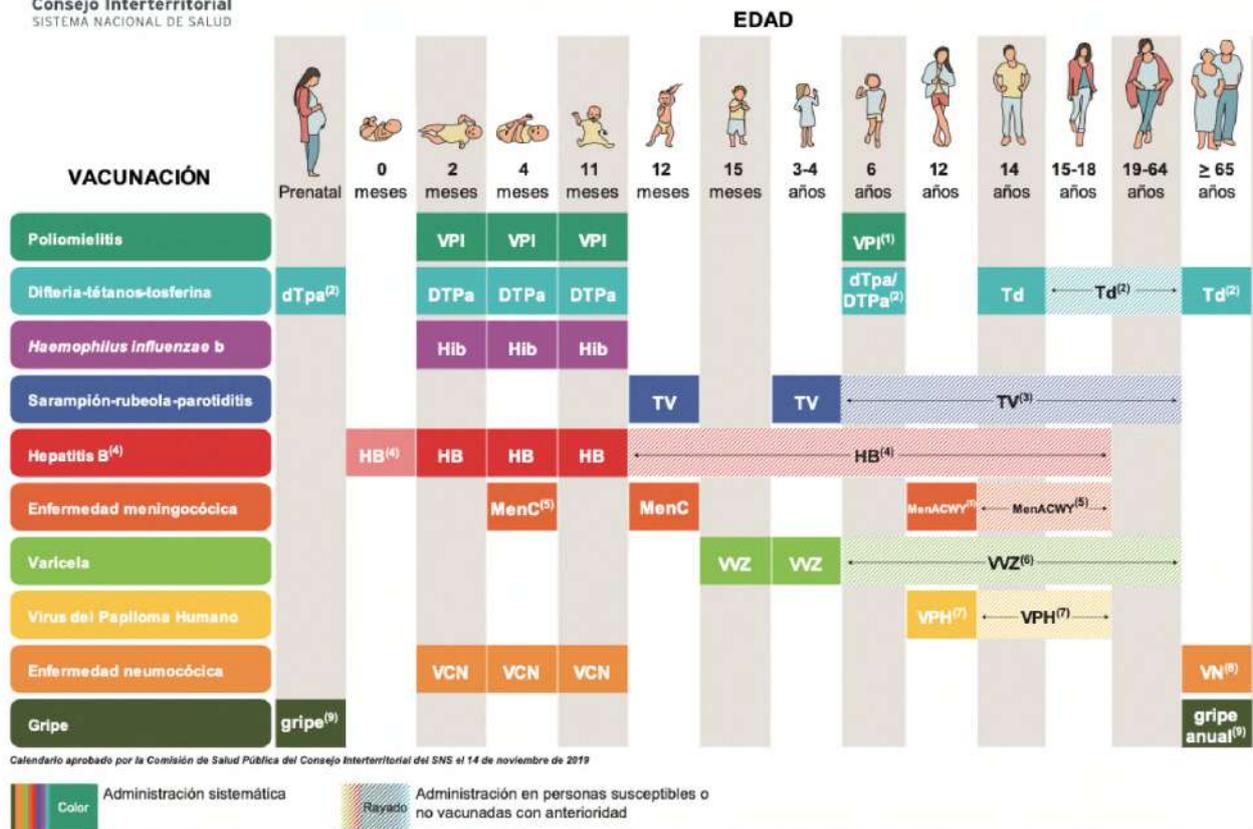
Dado que en la actualidad hay grupos de población que no se encuentran vacunados frente al VPH debido a la re-



Consejo Interterritorial  
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

## CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA

Calendario recomendado año 2021



Consejo Interterritorial  
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

## CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA

Calendario recomendado año 2021

### 6 Varicela (VVZ)

#### Vacunación en la adolescencia:

En adolescentes que no refieran antecedentes de haber pasado la enfermedad y no se hayan vacunado, se administrarán 2 dosis de VVZ separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis (preferiblemente 8 semanas) o se completará la pauta si se ha recibido una sola dosis con anterioridad.

#### Vacunación en personas adultas:

En personas sin evidencia de inmunidad a la varicela en la población adulta\* se realizará determinación serológica (IgG). En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna frente a varicela separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas (preferiblemente 8 semanas). La recepción previa de 2 dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad.

\* criterios de evidencia de inmunidad a la varicela en la población adulta: documentación de vacunación con dos dosis, antecedentes de varicela, historia de herpes zóster o confirmación serológica (IgG positiva) (más información en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf))

Está **contraindicada** la vacunación en embarazadas y personas inmunodeprimidas.

### 7 Virus del Papiloma Humano (VPH)

#### Vacunación a los 12 años:

Solo a las niñas. Se administrarán 2 dosis con una separación de al menos 5-6 meses (según vacuna utilizada).

#### Vacunación después de los 12 y hasta los 18 años:

Vacunar solo a las mujeres no vacunadas, o vacunadas parcialmente, con anterioridad. Si se inicia la vacunación a partir de los 15 años se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1-2, 6 meses (según vacuna utilizada). Se completará la pauta en función de la edad de la primera dosis.

### 8 Enfermedad neumocócica

#### Vacunación en mayores (VN):

Se recomienda la vacunación frente a neumococo a partir de los 65 años de edad (más información en: [http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)).

### 9 Gripe

#### Prenatal:

En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación (más información en: [http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgoIdoca/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgoIdoca/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)).

#### Vacunación en mayores:

Se recomienda la vacunación con una dosis durante la campaña anual a las personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años de edad. Más información en:

- [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)
- <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/home.htm>

#### Más información sobre vacunación infantil en:

<http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/documentos-tecnicos.htm>

#### Más información sobre vacunación en población adulta en:

[http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion\\_poblacion\\_adulta.pdf](http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf)

**Ilustración 29.** Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida para el año 2021. Tomado de: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2021 [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>

lativa reciente incorporación al calendario de vacunación sistemática, se han definido una serie de grupos de riesgo susceptibles de ser vacunados. Según el documento elaborado en 2018 por el Ministerio de Sanidad que tiene por título "Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones"<sup>(41)</sup> se recomienda la vacunación del VPH en las siguientes circunstancias:

- Síndrome de WHIM (inmunodeficiencia primaria): En este caso se administrarán 3 dosis tanto a hombres como mujeres, debiendo emplear una vacuna que cubra los tipos 6 y 11.
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años.
- Infección por el VIH:
  - Población infantil: Vacunación de niños y niñas con pauta de 3 dosis.
  - Población adulta: Vacunación de hombres y mujeres hasta los 26 años con pauta de 3 dosis.
- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) hasta los 26 años con pauta de 3 dosis. Se debe a que la incidencia de cáncer anal es superior en este grupo de hombres y a que la inmunidad comunitaria que se establece cuando se alcanzan altas coberturas en la vacunación sistemática de las mujeres adolescentes es menos probable que beneficie a este colectivo, mientras que la recomendación de

vacunación en este grupo de población podría ayudar a proteger a los HSH que no se vacunen. En este caso se recomienda valorar el uso de una vacuna que proteja frente a las verrugas genitales.

- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años con pauta de 3 dosis.
- Mujeres con tratamiento escisiones de cérvix: Aunque no se ha demostrado un beneficio terapéutico de la vacunación frente al VPH, los distintos estudios han probado la eficacia de la vacuna para prevenir la reactivación o reinfección por los tipos vacunales. Se recomienda emplear cualquiera de las vacunas disponibles, debiéndose administrar de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes de la conización. Cuando la vacunación se realiza tras la conización, aunque no existe evidencia del plazo de tiempo para proteger frente a la reinfección o reactivación de la lesión pre neoplásica, se recomienda administrar la vacuna VPH hasta 12 meses tras la conización. No será necesario realizar un cribado de VPH previamente a la administración de la vacuna, ya que la vacunación se recomienda en todos los casos de lesiones preneoplásicas con tratamiento escisional independientemente del genotipo causal. La pauta a administrar será en 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) y no hay un tope de edad para administrar la vacuna.

Por otra parte, el documento "Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones"<sup>(41)</sup>

Tipo de IDP	DTPa	VPI	Hib	HB	VPH	Gripe*	Neumococo**	Meningococo	TV/Varicela
Humorales graves (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común, sd hiper-IgM)	SÍ <sup>1</sup>	NO							
Humorales parciales (deficiencia selectiva de IgA, deficiencia subclases IgG, deficiencias de anticuerpos específicos)	SÍ								
Inmunodeficiencia combinada grave	NO <sup>2</sup>	NO <sup>2</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO <sup>2</sup>	NO <sup>2</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	NO
Otras inmunodeficiencias combinadas	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ	SÍ <sup>3</sup>	SÍ <sup>3</sup>	SÍ	SÍ	SÍ	NO <sup>4</sup>
Defectos congénitos de los fagocitos (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria)	SÍ	SÍ <sup>5</sup>							
Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	SÍ <sup>3</sup>	NO							
Enfermedad de la candidiasis mucocutánea crónica	SÍ <sup>3</sup>	NO							
Deficiencias de los receptores "Toll-like"	SÍ <sup>3</sup>	NO							
Deficiencias de la vía de la IL12/INF-gamma	SÍ <sup>3</sup>	NO							
<b>Síndromes de IDP</b>									
Síndrome Di George completo	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Síndrome Di George parcial	SÍ	SÍ <sup>6</sup>							
Ataxia telangiectasia	SÍ	NO							
Síndrome de Wiscott-Aldrich	SÍ	NO							

<sup>1</sup> Se pueden administrar si está indicado: el sistema inmune puede estar alterado y puede haber una respuesta dudosa si depende únicamente de la respuesta humoral.

<sup>2</sup> No recomendada: estas vacunas son seguras pero probablemente poco efectivas.

<sup>3</sup> Se pueden administrar, aunque la respuesta a esta vacuna podría ser escasa.

<sup>4</sup> Generalmente contraindicadas. Puede considerarse su administración según el grado de funcionamiento del sistema inmune.

<sup>5</sup> No recomendado en deficiencia de adhesión leucocitaria y síndrome de Chediak-Higashi.

<sup>6</sup> Se puede administrar si CD4≥500 céls/microlitro, CD8≥200 céls/microlitro y la respuesta normal de mitógenos de linfocitos T.

\*Vacunas frente a gripe: inactivadas.

\*\*Vacunas frente a neumococo: 1 dosis de VNC13 seguida de 1 dosis de VNP23 con intervalo recomendado de 12 meses (mínimo 8 semanas) después de VNC13 y una dosis de refuerzo 5 años después.

Fuente: adaptado de Martire et al 2018<sup>5</sup>

**Ilustración 30.** Resumen de vacunas indicadas en inmunodeficiencias primarias (excepto déficit del sistema complemento). Tomado de: Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR). Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

DEFICIENCIA INMUNE PREDOMINANTE	TIPO ESPECÍFICO DE IDP	VACUNAS		COMENTARIOS
		CONTRAINDICADAS	ESPECÍFICAS INDICADAS	
HUMORAL LINFOCITOS B	DEFICIENCIA GRAVE DE ANTICUERPOS <ul style="list-style-type: none"> <li>Agammaglobulinemia ligada al cr.X y AR</li> <li>IDVC</li> <li>Síndrome hiper-IgM</li> </ul>	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> </ul>	Beneficio improbable de las vacunas inactivadas debido a uso de TIG
	DEFICIENCIA PARCIAL DE ANTICUERPOS <ul style="list-style-type: none"> <li>DEA; HTI, def. de subclases IgG; def. selectivo IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre Amarilla</li> <li>Tifoidea oral</li> <li>Gripe atenuada</li> <li>BCG</li> <li>Ninguna en HTI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> <li>Hib (entre 12 y 59 meses de edad)</li> </ul>	Todas las vacunas son probablemente efectivas. La respuesta inmune puede estar atenuada. TV y varicela pueden utilizarse
CELULAS Y COMBINADAS	DEFICIENCIA GRAVE IDCG, DiGeorge completo	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> <li>Hib (entre 12 y 59 meses de edad)</li> </ul>	Efectividad escasa o nula de las vacunas inactivadas
	DEFICIENCIA PARCIAL DiGeorge parcial; Ataxia-Telangiect; SWA; Hiper-IgM (déf. CD40)	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS (excepto en DiGeorge parcial, que pueden recibir vacunas víricas atenuadas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> <li>Meningococo</li> <li>Hib (entre 12 y 59 meses de edad)</li> </ul>	Todas las vacunas inactivadas pueden emplearse y ser beneficiosas
INMUNIDAD INNATA	FUNCIÓN FAGOCÍTICA <ul style="list-style-type: none"> <li>EGC</li> <li>Defectos de adhesión leucocitaria</li> <li>Deficiencia de mieloperoxidasa</li> </ul>	BACTERIANAS VIVAS en EGC  TODAS LAS VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS en el resto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> </ul>	Las vacunas inactivadas son seguras y probablemente efectivas en la EGC  Las vacunas víricas vivas son probablemente seguras y efectivas
	SÍNDROME WHIM	BACTERIANAS VIVAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> <li>VPH que cubra tipos 6 y 11*</li> </ul>	Eficacia limitada de la vacunación. Pueden usarse las vacunas inactivadas, TV y varicela
	FACTORES COMPLEMENTO	NINGUNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gripe inactivada</li> <li>Neumococo secuencial</li> <li>Meningococo</li> <li>Hib</li> </ul>	Todas las vacunas son probablemente efectivas

\*presentan elevada susceptibilidad a verrugas genitales y cáncer por VPH<sup>122,123</sup>.

DEA: deficiencia específica de anticuerpos; IDVC: inmunodeficiencia variable común; IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; SWA: Síndrome de Wiscott-Aldrich; EGC: enfermedad granulomatosa crónica. HTI: hipogammaglobulinemia transitoria infantil. Neumococo secuencial: vacunación con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23). Ver pauta en texto.

Fuente: adaptada de recomendaciones ACIP<sup>3,37</sup>

**Ilustración 31.** Vacunación en inmunodeficiencias primarias/congénitas. Tomado de: Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR). Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

señala que la vacuna del VPH se encuentra desaconsejada durante el embarazo, aunque existe información disponible sobre la seguridad de la misma durante este periodo.

La revisión UpToDate<sup>(28)</sup> también señala como grupo de riesgo al personal de la salud que trabaja con mujeres infectadas con VPH. Señalan que existe evidencia de transmisión por vía respiratoria y digestiva alta del VPH a través de los aerosoles generados durante el proceso de escisión quirúrgica o ablación de lesiones relacionadas con el VPH, aunque la magnitud de esta transmisión se desconoce. La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical recomienda la vacunación de los profesionales del quirófano y el personal de las áreas de ginecología, dermatología y atención primaria.

## Revacunación

La revisión bibliográfica UpToDate<sup>(28)</sup> señala que las personas vacunadas con las vacunas bivalente o tetravalente, la revacunación con la vacuna nonavalente puede tener un beneficio individual marginal y no la sugieren. Sin embargo, la Asociación Española de Pediatría, en su documento "Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2021"<sup>(40)</sup>, señala que, en aquellas personas vacunadas previamente con VPH-2 o VPH-4 se puede plantear la revacunación con la vacuna nonavalente, aunque esta recomendación la hacen en base a recomendaciones de expertos. Respecto al número de dosis necesarias para proceder a la revacunación, según un trabajo de 2017 es de 3 dosis<sup>(42)</sup>, comenzan-

## ANEXO 3.1. CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN MENORES Y ADOLESCENTES (<18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO

**CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**  
**VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN MENORES Y ADOLESCENTES (<18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO**  
 Calendario recomendado año 2018

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO								
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática crónica	Fístula de LCR. Implante coclear
			<15% o n° CD4 <200/μl	≥15% o n° CD4 ≥200/μl					
Difteria, tétanos, tosferina	dTpa <sup>(a)</sup>	DTPa, dTpa o Td si susceptible o vacunación incompleta <sup>(b)</sup>							
<i>Haemophilus influenzae b</i>			Hib	Hib					
Sarampión, rubeola, parotiditis	Contraindicada		TV si susceptible <sup>(c)</sup>						
Hepatitis B			HB <sup>(d)</sup>			HB <sup>(e)</sup>		HB	
Hepatitis A			HA					HA	
Enfermedad meningocócica			MenACWY		MenACWY, MenB				
Varicela	Contraindicada		VVZ si susceptible <sup>(f)</sup>						
Virus del Papiloma Humano			VPH <sup>(g)</sup>						
Enfermedad neumocócica		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23 <sup>(h)</sup>	VNC13+VNP23	
Gripe	gripe anual								

<sup>(a)</sup> Se administrará la vacuna dTpa en cada embarazo, entre las semanas 27-36.  
<sup>(b)</sup> Vacunar si susceptible o vacunación incompleta.  
<sup>(c)</sup> Personas que no se hayan vacunado con anterioridad. Pauta con 2 dosis.  
<sup>(d)</sup> En caso de no responder a primera pauta de vacunación, se administrará vacuna tipo adulto (pauta 0, 1, 6 meses).  
<sup>(e)</sup> Se utilizará vacuna de alta carga antigénica (20μg/0,5 ml) o específica para diálisis y prediálisis (si ≥15 años) en personas no vacunadas con anterioridad. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.  
<sup>(f)</sup> Vacunar si no antecedentes de infección ni vacunación previa.  
<sup>(g)</sup> Tanto hombres como mujeres (3 dosis).  
<sup>(h)</sup> VNC13+VNP23 si cirrosis hepática.

Recomendación específica por patología o condición
  Contraindicada

Recomendación general
  No recomendada

**Ilustración 32.** Calendario de vacunación en menores y adolescentes (< 18 años) con condiciones de riesgo. Tomado de: Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR). Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

do la primera dosis de la vacuna nonavalente como mínimo un año después de haber administrado la última dosis de la vacuna previa<sup>(43)</sup>. Esta pauta se muestra segura y con buen perfil de tolerabilidad (el estudio se realizó con mujeres entre 12 y 26 años), con buena tolerancia y un perfil de seguridad adecuado<sup>(42)</sup>. Otro trabajo de 2016<sup>(43)</sup> plantea diversos escenarios para la revacunación con la vacuna nonavalente (aunque siempre basada en la opinión de expertos, no en base a ningún estudio):

- Niña que ha recibido 2 dosis de la vacuna bivalente o tetravalente: Ya se encuentra correctamente vacunada frente a los VPH 16 y 18 (también 6 y 11 si se trata de la tetravalente). Se administrarán 2 dosis de la vacuna nonavalente si tiene entre 9 y 14 años o 3 dosis de la vacuna nonavalente si tiene entre 16 y 26 años<sup>(43)</sup>.
- Mujer que ha recibido solo 2 de las 3 dosis de vacuna bivalente o tetravalente: En este caso puede no estar completamente cubierta frente a los tipos vacunales incluidos

en las vacunas bivalente o tetravalente. Para completar la dosis se pueden administrar la tercera dosis con la vacuna nonavalente cuando correspondiese administrar la tercera dosis de la vacuna inicial y, para conseguir la protección completa frente a los 5/7 genotipos incluidos en la vacuna nonavalente (en función de si se vacunó previamente con la bivalente o la tetravalente), debería administrarse, al menos, una segunda dosis de la vacuna nonavalente entre 6 y 12 meses después de la primera dosis de la vacuna nonavalente<sup>(43)</sup>.

- Niña que ha recibido una única dosis de la vacuna bivalente o tetravalente: Para completar la pauta se podría administrar una segunda dosis de vacuna nonavalente entre 6 y 12 meses después de la primera, garantizando así protección frente a los genotipos de VPH contenidos en la vacuna inicial. Para lograr la protección completa frente a los 5/7 genotipos incluidos en la vacuna nonavalente (en función de si se vacunó previamente con la bivalente o la tetravalente) se debería administrar una

segunda dosis de la vacuna nonavalente entre 6 y 12 meses después de la primera<sup>(43)</sup>.

- Mujer que ha recibido 3 dosis de la vacuna bivalente o tetravalente: En este caso sería necesario administrar al menos dos dosis de vacuna nonavalente separadas entre 6 y 12 meses si tiene una edad menor de 15 años. Si es mayor de 15 años, se deberían administrar 3 dosis (la inicial, una segunda a los 2 meses y una tercera a los 6 meses)<sup>(43)</sup>.

### Otras cuestiones en relación a la vacunación

- Evaluación previa a la vacunación: Se puede administrar la vacuna sin tener que realizar ninguna evaluación específica previa (ni es necesario realizar una serología previa y tampoco es necesario realizar un test de embarazo)<sup>(28)</sup>.
- Evaluación tras la vacunación: No hay evidencia de que sea necesario realizar una valoración de niveles de anticuerpos y tampoco hay evidencia de la utilidad de este parámetro para valorar la eficacia de la vacuna<sup>(28)</sup>.
- Evaluación tras la citología: Si la citología está alterada se recomienda realizar la vacunación sin necesidad de estudiar previamente cuál es el tipo de VPH que ha producido la lesión. Aunque la vacuna no va a tener un efecto terapéutico sobre las lesiones activas ni sobre la infección, dado que es posible que se pueda producir una nueva infección con otro tipo de VPH y que la posibilidad de que se encuentre infectada con todos los tipos de VPH que contiene la vacuna es baja, se recomienda la vacunación<sup>(3)</sup>.
- Vacunación de una mujer portadora de verrugas genitales: La vacunación se recomienda independientemente de que la mujer tenga verrugas o las haya tenido. La vacuna no tendrá un efecto terapéutico sobre estas o sobre la infección por VPH preexistente, pero protegerá frente a otros tipos de VPH que aún no se hayan adquirido<sup>(3)</sup>.
- Vacunación de una mujer en periodo de lactancia: En el periodo de lactancia se puede vacunar<sup>(3)</sup>.

### Uso del preservativo

El uso del preservativo no es un elemento de protección completa frente a la infección por el VPH ya que deja sin cubrir amplias áreas de la zona genital<sup>(7)</sup>, aunque sí parece acelerar la eliminación de las infecciones por el VPH. Hay estudios que apuntan que, aunque la protección no es completa, las mujeres con parejas masculinas usuarias de condón presentaban un 70% menos de frecuencia de adquisición de nuevas infecciones por VPH. También se ha visto que el uso del preservativo se asocia a mayores tasas de regresión de las neoplasias cervicales intraepiteliales en las mujeres y las lesiones de pene en los hombres<sup>(44)</sup>. Además, las parejas mutuamente monógamas no necesitarían un uso continuado del preservativo para prevenir la infección por VPH.

### Circuncisión

La circuncisión masculina parece reducir la prevalencia de infección por VPH entre los hombres, lo que en sí se traduce en una reducción del riesgo de transmisión a la mujer (se estima que un 25% inferior) y en un tiempo de aclaramiento

del virus inferior<sup>(7,44)</sup>. Esto se debe a que las infecciones víricas afectan sobre todo al prepucio, porción en la que las células dendríticas son fundamentales para la infección<sup>(44)</sup>.

### Control de otros factores de riesgo

- Dar información relativa a los beneficios del abandono del consumo de tabaco.
- Evitar las relaciones sexuales con personas que tengan verrugas genitales.
- Instruir sobre el uso de preservativos y otros elementos de protección como cremas y geles espermicidas que puedan prevenir de otras enfermedades de transmisión sexual que puedan promover el desarrollo de una infección por VPH.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA

Su objetivo principal es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino mediante el cribado de mujeres sin síntomas de cáncer y la evaluación de aquellas mujeres que presenten resultados anómalos. La conducta clínica posterior al cribado es muy importante, puesto que es de esta de la que depende la posibilidad de prevenir el riesgo de cáncer de cuello de útero<sup>(4)</sup>. Los métodos de los que se dispone en prevención secundaria son la citología cervical, la colposcopia y la prueba de detección del VPH.

### Nomenclatura de los hallazgos citológicos

La descripción más precoz de las lesiones precancerosas intraepiteliales la realizó Sir John Williams en 1888<sup>(45)</sup>. Se acuñaron posteriormente diferentes términos para estas lesiones, como "carcinoma superficial", "carcinoma intraepitelial" o "carcinoma in situ (CIS)"<sup>(45)</sup>. La clasificación de las mujeres en función de si presentaban o no CIS, hizo que aquellas que presentaban CIS fuesen sometidas a una histerectomía, mientras que aquellas que no lo presentaban, no recibían ningún tratamiento. Sin embargo, a principios de los años 50, cada vez existía más evidencia de que las lesiones superficiales del cérvix con características histológicas anómalas que no reunían completamente los criterios de CIS tenían menor riesgo de progresión a cáncer que las lesiones CIS con criterios completos. En 1952, Reagan y Hicks acuñaron el término "hiperplasia atípica" para aquellas lesiones que presentaban mayor diferenciación que el CIS y menor riesgo de progresión a cáncer. En 1953 sustituyen el término "hiperplasia" por "displasia", clasificando la displasia en 3 grados: Leve, moderada y grave. En aquel momento, las mujeres con una lesión CIS eran tratadas mediante histerectomía y las mujeres con displasia severa se trataban con conización con bisturí<sup>(45)</sup>. No es hasta 1961, cuando se celebra el I Congreso Internacional de Citología, cuando se propone denominar a estas lesiones pre malignas con el término displasia, acuñado por Reagan en 1953. La displasia se entendía como una serie de alteraciones que se producían en la superficie del epitelio escamoso o en las glándulas pero que no presentaban el mismo grado de alteración que un carcinoma in situ. Se introdujo también el término "carcinoma in situ" para hacer referencia a los epitelios escamosos que habían perdido

los signos de diferenciación celular pero que no presentaban signos de invasión y que tenían capacidad de extensión a las glándulas subyacentes<sup>(5)</sup>.

El cambio más importante en la terminología de la citología cervical se produjo en 1969, cuando Richart postuló que la neoplasia cervical era una enfermedad progresiva que iba desde la displasia leve hasta el cáncer cervical. Por ello, acuñó el término neoplasia cervical intraepitelial (CIN), enfatizando así la asociación de las lesiones precursoras con el cáncer. A partir de aquel momento, la displasia leve se renombró como CIN 1, la displasia moderada como CIN 2 y la displasia severa como CIN 3. Como consecuencia de la identificación de las lesiones CIN como lesiones progresivas, a partir de entonces se procedió a tratar todas las lesiones CIN, teniendo en cuenta el tamaño y la localización de las mismas. Esto supuso el tratamiento de todas las lesiones, con la consecuente sobrecarga de tratamiento quirúrgico en los hospitales. Debido a esto, se desarrollaron métodos de tratamiento ablativo (crioterapia y láser de CO<sub>2</sub>). Sin embargo, el desconocimiento y la tradición de tratar las lesiones mediante histerectomía hizo que se siguiese utilizando esta técnica quirúrgica como tratamiento primario<sup>(45)</sup>.

A finales de los años 80, dada la creciente evidencia de que el VPH era el responsable de la oncogénesis a nivel cervical y habiendo quedado patente la evidente subjetividad que existía para diferenciar las lesiones CIN 2 de las lesiones CIN 3, se optó por desarrollar un sistema de clasificación de las lesiones en 2 categorías: Lesiones de alto y bajo grado. Se postulaba que era más relevante desde el punto biológico y más reproducible histológicamente. Sin embargo, esta clasificación en 2 categorías no se vio respaldada oficialmente por ninguna organización profesional y no se generalizó<sup>(45)</sup>.

En los años 90 se produjeron dos cambios importantes en el manejo de las lesiones intraepiteliales: El manejo expectante de las lesiones CIN 1 y el tratamiento escisión ambulatoria de las lesiones de alto grado de progresión (CIN 2 y CIN 3) usando la escisión electro quirúrgica. Estos cambios fueron impulsados no por los cambios en la terminología, sino por una mejor comprensión de la transitoriedad de las lesiones CIN 1 y por la existencia de una tecnología escisional que podía tratar lesiones de forma segura en el ámbito ambulatorio<sup>(45)</sup>.

En el año 2001, se ha adoptado una terminología basada en 2 categorías (alto y bajo grado):

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): Incluye aquellas lesiones epiteliales en las que las alteraciones observadas son análogas a la displasia leve y a la CIN 1. En estos casos, lo más probable es la que las lesiones se deban a infecciones transitorias por VPH, por lo que el aclaramiento del virus se acompañará de la regresión de la lesión epitelial<sup>(5)</sup>.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): Incluye aquellas lesiones epiteliales en las que las alteraciones observadas son análogas a la displasia moderada o grave y a las lesiones CIN 2 o 3. En estos casos, lo más probable es que las lesiones se deban a infecciones persistentes por VPH, por lo que es poco probable que el virus se aclare,

existiendo un mayor riesgo de progresión de la lesión epitelial<sup>(5)</sup>.

Además de estas dos categorías, la clasificación Bethesda del año 2001<sup>(46)</sup>, incluye tres categorías adicionales para describir las alteraciones epiteliales atípicas no clasificables en los dos grupos anteriores:

- ASC-US: Atipias en células escamosas de significado incierto.
- ASC-H: Atipias en células escamosas que no permiten excluir una lesión de alto grado.
- ACG: Atipias en células glandulares de significado incierto.

La clasificación más reciente y más ampliamente utilizada a nivel mundial de los hallazgos citológicos es la clasificación de Bethesda de 2014<sup>(47)</sup>:

- Células escamosas atípicas:
  - ASC-US: Atipia de células escamosas de significado incierto.
  - ASC-H: Atipia de células escamosas que no permite excluir H-SIL.
- LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
- HSIL: Lesión escamosa de alto grado
- Carcinoma de células escamosas
- ACG: Atipia de células glandulares:
  - De células endocervicales (No especificado (NOS) o especificado en comentario).
  - De células endometriales (No especificado (NOS) o especificado en comentario).
  - De células glandulares (No especificado (NOS) o especificado en comentario).
- Células glandulares con atipias a favor de neoplasia:
  - Células endocervicales.
  - Células glandulares.
- Adenocarcinoma in situ (AIS).
- Adenocarcinoma:
  - Endocervical
  - Endometrial
  - Extrauterino
  - No especificado (NOS)

### **Historia natural de las lesiones pre malignas**

La historia natural de las lesiones pre malignas del cérvix está estrechamente relacionada con la historia natural del VPH. Se estima que la mitad de las infecciones se aclaran dentro de los 6 meses y, en torno al 90% de las lesiones se aclaran a los pocos años de su adquisición. La condición

necesaria para la lesión pre maligna progrese es que la infección por VPH sea persistente, lo que viene determinado fundamentalmente por el tipo de VPH que genera la infección<sup>(5)</sup>. Sin embargo, hoy en día existe controversia acerca de cuál es la duración necesaria de dicha persistencia para el desarrollo de las lesiones<sup>(3)</sup>. El tipo viral es uno de los principales factores predictores de progresión a CIN 3. Por eso, la mayoría de las alteraciones citológicas menores (LSIL o ASCUS) tienden a regresar o desaparecer en los próximos meses o años. La lesión que mejor predice el desarrollo de cáncer cervical es el HSIL/CIN 3. Aunque las lesiones HSIL/CIN 2 se consideran de alto grado y son tratadas la mayoría de las veces, engloban tanto lesiones producidas por VPH de bajo riesgo, con lo que probablemente regresarán, como por lesiones producidas por VPH de alto riesgo, que probablemente progresarán<sup>(5)</sup>.

Respecto al tiempo que transcurre entre el momento en el que se produce la infección por VPH oncogénicos y el momento en el que se desarrolla el CIN 3 se estima que este es comparativamente más corto que el tiempo que transcurre entre la aparición del CIN 3 y el desarrollo del cáncer invasor. Sin embargo, debe tenerse en cuenta hay una gran variabilidad entre las mujeres, lo que explicaría la aparición de lesiones invasivas precoces. En las mujeres con citología negativa, el riesgo de desarrollar un CIN 3 a los 10 años es de un 17,2% para el VPH 16 y del 13,6% para el VPH 18. Si la infección la produce cualquier otro tipo de VPH oncogénico, el riesgo de desarrollar un CIN 3 a los 10 años es del 3%. Por otro lado, cabe destacar que el riesgo de persistencia del VPH y progresión lesional aumenta al aumentar la edad<sup>(5)</sup>.

En resumen, la cronología de eventos que suceden hasta que tiene lugar el desarrollo del cáncer de cérvix es la siguiente:

- Inicio de las relaciones sexuales, alcanzándose la máxima prevalencia de la infección por VPH en los primeros 5 años<sup>(5)</sup>.
- En los 10-15 años posteriores al inicio de las relaciones sexuales, máxima incidencia de lesiones pre malignas<sup>(5)</sup>.
- En los 25-30 años posteriores al inicio de las relaciones sexuales, máxima incidencia de cáncer de cérvix invasor<sup>(5)</sup>.

### **Diagnóstico de las lesiones pre malignas. Cribado del cáncer de cérvix**

Las lesiones pre malignas del cérvix son asintomáticas, por lo que para poder identificar a las mujeres que las padecen se debe cribar a mujeres sanas y reevaluar a las que presentan alguna anomalía<sup>(5)</sup>. El cribado se define como la acción de buscar de forma activa una enfermedad en una población asintomática<sup>(3)</sup>. Para que una enfermedad pueda ser sometida a cribado, debe reunir una serie de características:

- Debe comprenderse la historia natural y progresión de la enfermedad<sup>(3)</sup>.
- La prueba que se emplee en el cribado debe ser fiable y reproducible<sup>(3)</sup>.
- Debe existir una etapa detectable pre invasiva o invasiva precoz<sup>(3,4)</sup>.

- Una vez se detecta la enfermedad, debe haber un tratamiento efectivo disponible<sup>(3,4)</sup>.
- La enfermedad debe ser relevante en la comunidad a cribar<sup>(3)</sup>.

Por otro lado, los requisitos para que el cribado de cáncer tenga los beneficios poblacionales que de ellos se espera son los siguientes:

- Que en la historia natural del cáncer a cribar exista una lesión precancerosa que se pueda identificar precozmente o antes de que se produzca la diseminación. En el caso del cáncer de cérvix, sería la detección de lesiones HSIL/CIN 3<sup>(4)</sup>.
- Que las pruebas de cribado identifiquen las lesiones precursoras de cáncer o el cáncer con fiabilidad<sup>(4)</sup>.
- Que tras el cribado se pueda confirmar el diagnóstico y realizar un tratamiento efectivo de la lesión precursora o la neoplasia<sup>(4)</sup>.
- Que el cribado y el seguimiento alcancen altas coberturas entre la población de riesgo<sup>(4)</sup>.

Estos programas de cribado consideran tres niveles estratégicos de prevención secundaria:

- Diagnóstico de las lesiones precozmente en la población general.
- Confirmación y vigilancia de los casos dudosos y LSIL procedentes del cribado.
- Confirmación y tratamiento de los casos diagnosticados de HSIL y cáncer in situ.

Por tanto, el objetivo último del cribado poblacional consiste en reducir la mortalidad por cáncer de cérvix y, para ello, el cribado debe identificar a dos grupos fundamentales de mujeres<sup>(4)</sup>:

- Aquellas que, estando asintomáticas, presenten lesiones precursoras con riesgo de transformación a cáncer de cérvix y cuyo tratamiento evitaría la progresión<sup>(4)</sup>.
- Aquellas que, presentando un cáncer en estadio inicial, pueden ser tratadas con menor radicalidad y mayor efectividad<sup>(4)</sup>.

Dado que estos programas de cribado se realizan en mujeres asintomáticas y presuntamente sanas, estos deben presentar más beneficios que perjuicios para la población.

- Beneficios del cribado de cáncer de cérvix: Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup> los beneficios del cribado son:
  - Reducir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad, además de poder curar mujeres que sin el cribado habrían desarrollado y/o muerto por este cáncer.
  - Mejorar la calidad de vida al poder emplear tratamientos menos agresivos en caso de lesiones pre malignas o cáncer en estadio inicial.

- Beneficiar psicológicamente a las mujeres con un resultado negativo, garantizando un intervalo de seguridad libre de enfermedad.
- Daños potenciales del cribado: Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup> los daños potenciales del cribado son:
  - Molestias físicas secundarias a la exploración, sangrado o complicaciones secundarias del tratamiento de las lesiones.
  - Efectos obstétricos resultado de los tratamientos escisionales o destructivos de las lesiones precancerosas.
  - Ansiedad por recibir noticias de un resultado anómalo.
  - Preocupación acerca de la recogida de la muestra (si ha sido recogida correctamente o no).
  - Retraso en el diagnóstico y tratamiento de una lesión debido a la obtención de resultados falsamente negativos.
  - Sobre tratamiento debido a resultados falsamente positivos, con las consecuencias anteriormente descritas.

### Población diana del cribado

Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup>, la mayoría de programas comienzan a los 25 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales, estado vacunal u otros factores de riesgo. El motivo por el cual se inicia el cribado a los 25 años y no antes es porque el riesgo de desarrollar un cáncer por debajo de esta edad es extremadamente bajo, habiéndose demostrado, además que el cribado no aporta ningún beneficio en términos de reducción de la incidencia del cáncer, aunque sí comporta mayores tasas de sobre diagnóstico, sobre tratamiento y coste económico. Por tanto, por debajo de los 25 años se promoverán todas las medidas de prevención primaria descritas previamente.

Por otro lado, respecto a la edad de inicio del cribado, dadas las elevadas tasas de vacunación del país, con el consecuente impacto que tiene en la prevalencia de la enfermedad y el riesgo de lesiones cervicales, probablemente se procederá a retrasar el inicio del cribado<sup>(4)</sup>.

En lo que se refiere a la edad de finalización del cribado, suele realizarse a los 65-70 años, siempre teniendo en cuenta los antecedentes previos de cribado (que haya sido negativo en los últimos 10 años y que haya sido adecuado). Si la mujer no ha tenido un cribado adecuado en los últimos 10 años y tampoco ha padecido patología cervical alguna, será necesario realizar una prueba VPH y un co-test a los 5 años antes de dar por finalizado definitivamente el cribado. En caso de que la mujer tenga antecedentes de patología cervical, la finalización del cribado tendrá lugar 20 años después de la resolución de la patología y con pruebas de cribado negativo. Aquellas que hayan recibido tratamiento por una lesión pre neoplásica deben continuar participando en los cribados un mínimo de 20-25 años (puesto que el riesgo de estas mujeres de desarrollar un cáncer de cuello de útero es entre 5 y 10 veces mayor que el de la población general)<sup>(4)</sup>.

### • Cribado entre los 25 y los 29 años:

- **Mujeres no vacunadas:** Citología cada 3 años. La prueba de VPH en este intervalo de edad conlleva sobre diagnóstico de infecciones (1/3 de las mujeres de esta edad están infectadas, siendo el 90% de estas infecciones transitorias) y de lesiones que no tienen capacidad de progresión. Dado que la citología tiene una sensibilidad variable y no óptima, requiere repetir la prueba a intervalos regulares. Diferentes estudios han demostrado que la mejor estrategia es cada 3 años. El número de carcinomas esperado con un cribado mediante citología anual es de 3, con un cribado cada 2 años es de entre 4 y 6 casos y cada 3 años de entre 5 y 8 casos, con tasas de mortalidad de 0,03, 0,05 y 0,05 por cada 1000 mujeres respectivamente. El cribado con intervalos de 1-2 años incrementa los costes, el sobre diagnóstico y el sobre tratamiento. El cribado por encima de los 3 años incrementa considerablemente el riesgo de cáncer de cérvix, por lo que un intervalo de 3 años es el óptimo. Solo hay una salvedad para modificar este intervalo: En mujeres inmunodeprimidas<sup>(4)</sup>.
- **Mujeres vacunadas:** A medida que lleguen al cribado las mujeres vacunadas antes del inicio de las relaciones sexuales la probabilidad de que presenten lesiones precancerosas entre los 25 y 29 años será mínima, por lo que el cribado en estas mujeres probablemente se retrasará hasta los 30 años. Por el momento se siguen las mismas pautas que en mujeres no vacunadas<sup>(4)</sup>.

- **Cribado a partir de los 30 años:** La mejor opción es realizar un cribado poblacional con prueba de VPH, que si es negativa se repetirá a intervalos de 5 años. Idealmente la toma se realizará en medio líquido para poder realizar con posterioridad (si se precisa) una citología u otras pruebas moleculares. Se ha elegido la prueba VPH como prueba de cribado a partir de los 30 años ya que, como prueba primaria de cribado es más sensible (89,9% vs el 62,5% de la citología convencional y el 72,9% de la citología en medio líquido). Además, otro estudio demostró que la prueba VPH en este grupo de edad incrementaba la protección frente al cáncer de cérvix en un 60-70% en comparación con la citología, con menor número de cánceres registrados en comparación con la citología y con un intervalo de seguridad tras un resultado VPH negativo superior a los 5,5 años en comparación con los 3,5 años de la citología. Además, la prueba VPH incrementa la detección de adenocarcinomas cervicales y lesiones precancerosas en comparación con la citología. Por último, las pruebas VPH presentan un elevado valor predictivo negativo (cerca del 99%), lo que indica que el riesgo de tener una lesión HSIL/CIN2+ actual y desarrollarla en los próximos 5 años es muy baja. Si no se dispone de prueba de VPH se realizará cribado con citología<sup>(4)</sup>.

### • Cribado en situaciones especiales:

- **Antecedente de lesión HSIL/CIN2+:** Inicialmente se seguirán de forma específica y, si este es negativo, volverán al cribado rutinario, aunque se recomienda un periodo de cribado posterior a la lesión de entre 20 y 25 años independientemente de que ya haya alcanzado la edad de finalización del cribado<sup>(4)</sup>.

- **Mujeres inmunodeprimidas:** En este grupo de mujeres se recomienda iniciar el cribado a los 25 años con citología anual. Si la mujer padece VIH, el cribado se realizará en función del estado de inmunodepresión. A partir de los 30 años, se recomienda co-test cada 3 años si el recuento de linfocitos CD4 es mayor de 200 cl/μl o si recibe tratamiento antirretroviral. Si no recibe tratamiento antirretroviral o el recuento de linfocitos CD4 es menor de 200 cl/μl el co-test se realizará anualmente. Esta forma de cribado se debe a que estas mujeres tienen mayor riesgo de persistencia del VPH y, consecuentemente, de progresión de las lesiones y desarrollo de cáncer de cérvix<sup>(4)</sup>.
  - **Mujeres con síntomas clínicos:** Ante la presencia de síntomas sugestivos de cáncer de cérvix se derivará a la unidad de patología cervical<sup>(4)</sup>.
  - **Mujeres gestantes:** Se aplicarán los criterios generales del cribado. Si no ha realizado cribados regulares previos, se aconseja realizarlo en el embarazo durante el primer trimestre de gestación. La toma se realizará igual que en la población general, aunque la toma endocervical con escobillón se realizará suavemente y sin penetrar excesivamente en el canal endocervical<sup>(4)</sup>.
- » Debe haberse finalizado la menstruación.
  - » No se deben emplear en los 5 días previos tratamientos vaginales ni aplicar ninguna sustancia en la zona externa (pomadas, cremas...) en las 48 horas anteriores a la toma.
  - » No hacer lavados internos ni emplear desodorantes vaginales, realizar solo lavados externos con agua y jabón.
  - » No debe haber enfermedad inflamatoria o infección vaginal aguda. En caso de cervicitis o vaginitis intensas deberá tratarse previamente y diferir la toma.
  - » Deben haber transcurrido más de 4 semanas tras el parto.
- **Equipo y suministros:** Según la “Hoja práctica 5.6: Métodos de tamizaje citológico: Frotis de Papanicolaou y citología en base líquida (CBL)” elaborado por la OMS en 2015<sup>(48)</sup>, el equipo y suministros necesarios para realizar una toma citológica convencional son:
    - » Agua y jabón para lavar las manos (o solución hidroalcohólica).
    - » Buena fuente de luz para examinar el cérvix.
    - » Mesa de examen cubierta por papel o tela limpios.
    - » Espéculo altamente desinfectado (no necesariamente estéril).
    - » Guantes de exploración desechables o altamente desinfectados (no necesariamente estériles).
    - » Una espátula de madera o plástico de punta extendida (espátula de Ayre).
    - » Un cepillo endocervical
    - » Portaobjetos de vidrio con extremo esmerilado.
    - » Spray fijador o solución fijadora.
    - » Formulario de registro de datos y lápiz para rotulación del cristal.
    - » Recipiente pequeño para lubricar y precalentar el espéculo.

## Pruebas de cribado

### Citología cervical

Los primeros en introducir esta técnica fueron Papanicolaou y Traut en 1943<sup>(5)</sup>. En la actualidad continúa siendo el método de cribado más utilizado, empleándose la nomenclatura Bethesda de 2014 para describir los hallazgos citológicos<sup>(4)</sup>. Esta prueba de cribado ha contribuido a reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero desde su introducción a mediados del siglo XX<sup>(4)</sup>. Se trata de un método basado en el estudio morfológico de las células exfoliadas procedentes de la mucosa ecto y endocervical obtenidas por rascado o cepillado<sup>(4,5)</sup>. Las células del epitelio cervical que han sido infectadas por VPH o que presentan cambios pre neoplásicos sufren importantes alteraciones en el núcleo y citoplasma que modifican el aspecto microscópico normal de las células exfoliadas<sup>(5)</sup>. Por tanto, el diagnóstico realizado por los cito tecnólogos y cito patólogos se basa en diferenciar los cambios producidos por la infección por VPH de los cambios celulares inespecíficos, así como graduar el daño de las células, lo que informa del riesgo de lesión subyacente<sup>(4)</sup>. En la actualidad existen dos modalidades de citología:

- **Citología convencional:** Esta modalidad de citología consiste en transferir la muestra cervical a un portaobjetos donde se fija con pulverizador que contiene alcohol y posteriormente se tiñe y observa al microscopio<sup>(5)</sup>.

#### Recogida de la muestra:

- **Instrucciones a la paciente:** Según la “Norma Técnica para la recogida de muestras para citología cervical” elaborada por el Principado de Asturias<sup>(47)</sup> se debe informar a la mujer de las siguientes cuestiones:
  - » No se deben mantener relaciones sexuales al menos 48 horas antes de la toma.

- **Recogida de la muestra:** Según la “Hoja práctica 5.6: Métodos de tamizaje citológico: Frotis de Papanicolaou y citología en base líquida (CBL)” elaborado por la OMS en 2015<sup>(48)</sup>, la recogida de la muestra se realizará de la siguiente forma:
  - » Explicar el procedimiento, el significado de un resultado positivo o negativo y las razones por las que es importante acudir para recibir los resultados y actuar en consecuencia. La mujer debe haber entendido la información y prestar su consentimiento.
  - » Rotular el cristal esmerilado con los datos de la paciente (emplear un lápiz).
  - » Colocar el espéculo, visualizando el cuello del útero.

- » Insertar la espátula de Ayre, de forma que la punta larga quede apoyada sobre el orificio cervical externo. A continuación, rotar la espátula dando un giro de 360°.
  - » Insertar el cepillo endocervical a través del orificio cervical externo y rotar dando un giro de 360°.
  - » Transferir el material obtenido al portaobjetos mediante un par de pasadas delicadas.
  - » Fijar el material transferido mediante el fijador líquido pulverizable. Es importante que la pulverización se realice en ángulo recto y a una distancia mínima de 20 cm. También se puede emplear etanol al 95%, debiendo dejarse la muestra sumergida en este medio al menos 5 minutos.
  - » Cerrar y retirar el espéculo.
- **Calidad de la citología convencional como método de cribado:** Como ya se ha visto anteriormente, para que la interpretación de la muestra por el patólogo sea correcta es fundamental que la muestra sea adecuada, que se haya extendido sobre el portaobjetos de manera correcta y que se haya fijado de forma adecuada, permitiendo la preservación de la morfología de las células. La *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia* señala que la sensibilidad de esta técnica para detectar lesiones HSIL/CIN 2+ es de entorno al 50%, siendo de un 80% en las mejores condiciones de calidad. Esta baja sensibilidad se debe tanto a problemas de la muestra como a la capacidad de los patólogos para detectar e interpretar las muestras. Esta baja sensibilidad se ha tratado de compensar repitiendo la prueba. Sin embargo, la citología tiene una elevada especificidad, ya que mediante esta prueba se visualizan directamente las alteraciones relacionadas con la lesión<sup>(4)</sup>.
- **Citología en medio líquido:** En esta modalidad de citología la muestra cervical se introduce en un vial que contiene una solución de transporte que permite conservar el material obtenido. Además, este medio también permite realizar una preparación automatizada, de forma que el material, una vez en el laboratorio, se extiende en una mono capa previa dispersión y filtración de material contaminante (sangre y moco fundamentalmente).
- Recogida de la muestra:*
- **Equipo y suministros:** Según la “*Hoja práctica 5.6: Métodos de tamizaje citológico: Frotis de Papanicolaou y citología en base líquida (CBL)*” elaborado por la OMS en 2015<sup>(48)</sup>, el equipo y suministros necesarios para realizar una toma citológica en medio líquido son:
    - » Agua y jabón para lavar las manos (o solución hidroalcohólica).
    - » Buena fuente de luz para examinar el cérvix.
    - » Mesa de examen cubierta por papel o tela limpios.
    - » Espéculo altamente desinfectado (no necesariamente estéril).
    - » Guantes de exploración desechables o altamente desinfectados (no necesariamente estériles).
  - » Cepillo para toma de muestras.
  - » Tubo que contenga solución conservadora especial.
  - » Formulario de registro de datos.
  - » Recipiente pequeño para lubricar y precalentar el espéculo.
- **Recogida de la muestra:** Según la “*Hoja práctica 5.6: Métodos de tamizaje citológico: Frotis de Papanicolaou y citología en base líquida (CBL)*” elaborado por la OMS en 2015<sup>(48)</sup>, la recogida de la muestra se realizará de la siguiente forma:
- » Explicar el procedimiento, el significado de un resultado positivo o negativo y las razones por las que es importante acudir para recibir los resultados y actuar en consecuencia. La mujer debe haber entendido la información y prestar su consentimiento.
  - » Colocar el espéculo, visualizando el cuello del útero.
  - » Insertar la punta del cepillo en el orificio cervical externo. A continuación, rotarlo dando un giro de 360°.
  - » Transferir el material obtenido al líquido conservador.
  - » Cerrar y retirar el espéculo.
- **Calidad de la citología en medio líquido como método de cribado:** Esta técnica ha conseguido disminuir el número de muestras inadecuadas para valoración<sup>(5)</sup> ya que permite realizar la fijación de la muestra de forma inmediata, realizar una extensión celular en mono capa y disminuir el número de artefactos en la muestra<sup>(4)</sup>. Además, mediante esta modalidad de citología se pueden realizar estudios adicionales, como, por ejemplo, la prueba del VPH y otros biomarcadores<sup>(4,5)</sup>. También permite realizar la lectura de la citología de forma automatizada. Esta forma de realizar la citología cervical permite disminuir los casos inadecuados para diagnóstico, disminuye el tiempo de estudio y conlleva un discreto aumento de la sensibilidad (según los resultados de algunos laboratorios)<sup>(4)</sup>.
- **Lectura automatizada:** Los sistemas de lectura automatizada permiten realizar el análisis de muestras citológicas obtenidas en medio líquido, de forma que estos sistemas seleccionan las imágenes que requieren ser interpretadas por un citólogo experto. Esta forma de interpretación reduce el tiempo de lectura y es más eficiente. Sobre su capacidad para incrementar la sensibilidad de la citología, este es un tema controvertido y sobre el que no hay evidencia suficiente aún<sup>(4)</sup>.
- **Recomendaciones de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia 2022<sup>(4)</sup> en relación a la citología:**
- » Opción preferente: Toma y evaluación de la citología en medio líquido, debido a la posibilidad de realizar pruebas complementarias en la misma muestra, su capacidad para reducir muestras inadecuadas y disminuir el tiempo de estudio.

- » Opción aceptable: Toma y evaluación de la citología convencional.
  - » Opción aceptable: Los sistemas de lectura automatizada validados son adecuados.
  - » El cribado primario mediante citología es de elección para mujeres entre los 25 y los 30-35 años de edad, con una periodicidad de citologías cada 3 años.
  - » En mujeres mayores de 30-35 años, el cribado primario mediante citología cada 3 años es aceptable si la prueba de VPH no está disponible.
- **Prueba de VPH:** La demostración de que el cáncer de cérvix está causalmente relacionado con la infección por VPH ha permitido incorporar la detección viral en el cribado<sup>(5)</sup>. Esta prueba consiste en recoger secreciones del cérvix o vagina empleando un hisopo o cepillo pequeño que luego se introducen en un recipiente con líquido conservador<sup>(48)</sup>. Las principales aplicaciones clínicas son en el cribado primario del cáncer como prueba única o en combinación con la citología, selección de las citologías anormales con alteraciones menores con el objetivo de identificar el subgrupo que requiere reevaluación para diagnóstico y eventual tratamiento y seguimiento de las mujeres tratadas por lesiones intraepiteliales de alto grado como marcador de curación o posible recidiva<sup>(5)</sup>. En la actualidad hay múltiples técnicas de detección molecular del VPH basadas en la detección de ADN y ARN, aunque todas ellas difieren en su sensibilidad y especificidad. Para un cribado primario de cáncer de cérvix se busca que la prueba diagnóstica tenga la máxima capacidad para detectar lesiones de alto grado y carcinomas y, simultáneamente, poca detección de lesiones transitorias de bajo grado. La inmensa mayoría de las técnicas comercializadas están aprobadas para realizarse en una citología réflex, existiendo únicamente dos aprobadas para su uso en un cribado primario (Cobas<sup>®</sup> y Onclarity<sup>®</sup>).
    - **Métodos disponibles:** Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup> existen las siguientes técnicas para detectar el VPH:
    - **Detección de ADN o ARNm:** Algunas tecnologías detectan ADN y otras el ARNm de los genes de VPH de alto riesgo oncogénico.
    - **PCR:** Dentro de este tipo de técnica se distinguen dos opciones:
      - » PCR basadas en la amplificación de secuencias de ADN viral diana.
      - » PCR basadas en la amplificación total del ADN viral.
    - **VPH de alto riesgo y genotipación total o parcial:** Tras la detección del VPH, estas pruebas también permiten detectar los 14 genotipos de VPH-AR y, algunas de ellas, también permiten realizar un genotipado parcial del virus (lo que permite informar concretamente acerca del VPH-AR del que se trata). Esta información es valiosa ya que cada vez hay más evidencia del riesgo que supone padecer uno u otro genotipo de VPH, especialmente del 16 para la carcinogénesis.

Las técnicas basadas en la detección de ADN permiten detectar más casos positivos en comparación con las que emplean ARNm, aunque las técnicas de ARNm presentan mayor especificidad. Por otra parte, las pruebas de ADN pueden informar de infecciones con VPH no oncogénicos o con un potencial oncogénico limitado, contribuyendo así a la existencia de falsos positivos<sup>(4)</sup>.

Por otro lado, como consecuencia de la integración del genoma del VPH en el genoma celular, se produce delección de ciertas regiones de genoma que impiden ser detectadas mediante las pruebas anteriores, dando lugar a falsos negativos. Sin embargo, según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*, aquellas tecnologías basadas en la detección del ARNm de los genes E6 y E7 parecen presentar menor variabilidad en sus resultados durante todo el proceso de carcinogénesis que induce el virus<sup>(4)</sup>.

- **Recogida de la muestra:** Según la *“Hoja práctica 5.4: Métodos de tamizaje molecular, prueba de detección de ADN de VPH”* elaborado por la OMS en 2015<sup>(48)</sup>, la recogida de la muestra se realizará de la siguiente forma:
  - **Recogida por un profesional sanitario:** La muestra se obtiene por fricción cervical empleando para ello un cepillo que se deposita en un vial con medio de conservación líquido. Estos medios de conservación permiten, con posterioridad, realizar una lectura citológica<sup>(4,5)</sup>.
  - **Instrucciones a la paciente:** Es preferible no recoger la muestra si la mujer se encuentra menstruando activamente, aunque un sangrado leve es aceptable<sup>(48)</sup>.

*Equipo y suministros*<sup>(48)</sup>:

- » Agua y jabón para el lavado de manos (solución hidroalcohólica también es válido).
- » Fuente de iluminación para examinar el cuello uterino (si se coloca espéculo, que, según la OMS, en este caso no es imprescindible).
- » Un espéculo altamente desinfectado (no necesariamente estéril, según la OMS no es imprescindible).
- » Guantes de exploración desechables o altamente desinfectados.
- » Cepillo pequeño o hisopo blando.
- » Un recipiente con solución conservadora.
- » Formulario de registro.
- » Recipiente con agua tibia para lubricar y precalentar el espéculo (si se utiliza).

*Toma de la muestra*<sup>(4,48)</sup>:

- » Colocar el espéculo. Según la OMS este paso es opcional. La *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia* indica la necesidad de emplear un espéculo, evitando el uso de lubricantes y vaselinas que puedan contaminar la muestra. Si la introducción es molesta, se puede emplear suero o agua tibia.

- » Según la OMS se tomará la muestra de la parte superior de la vagina usando un cepillo o hisopo. Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia* se introducirá el cepillo en el orificio cervical y se girará 5 veces 360 grados, realizando una suave presión simultáneamente (aunque se realizará la toma teniendo en cuenta las indicaciones del fabricante). Se intentarán recoger células del endocérnix, del exocérnix y de la zona de transformación.
  - » Colocar el cepillo o hisopo en la solución conservadora. Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*, el protocolo para enjuagar el cepillo dentro del vial o desmontar el cabezal del dispositivo y colocarlo dentro del líquido dependerá del fabricante.
  - » Cerrar y retirar el espéculo (si se ha usado).
- **Autotoma (recogida por parte de la paciente):** Este método consiste en la recogida de la muestra por parte de la mujer mediante un cepillo que recoge secreciones del fondo vaginal y del cérvix. Este método de recogida tiene por objetivo incrementar la participación de las mujeres en el cribado<sup>(4,48)</sup>. Debe tenerse en cuenta que, en casos de autotoma, la muestra únicamente se procesará para la detección del VPH y no para citología, puesto que mediante esta forma de recogida no se puede garantizar la presencia de células de la zona de transformación necesarias para que la lectura citológica sea **óptima**<sup>(4)</sup>.
- **Instrucciones a la paciente:** Se debe indicar a la mujer que es preferible evitar tomar la muestra si está menstruando activamente<sup>(48)</sup>.

#### *Toma de la muestra:*

- » Explicar previamente a la paciente cómo tomar la muestra conforme a las instrucciones del fabricante.
  - » Proporcionar los hisopos y el medio de transporte con solución conservadora.
  - » La mujer puede recoger la muestra en el consultorio en un área privada o en su domicilio.
  - » En caso de que la muestra sea recogida en el domicilio, debe llevarla al centro de salud en el plazo especificado por el fabricante.
  - » Indicarle que debe introducir el cepillo/hisopo/torunda en el fondo de saco vaginal.
  - » Indicarle que debe girar el cepillo/hisopo/torunda lentamente durante 10-30 segundos (unas 5 vueltas).
  - » Debe retirar el cepillo/hisopo/torunda e introducirlo en el medio de conservación, habiendo cerrado bien el tubo.
  - » Etiquetar el tubo y/o sobre o contenedor.
- **Autotoma vs recogida por profesionales:** Según los estudios, la validez diagnóstica de la autotoma es similar a la realizada por los profesionales sanitarios si el test que se emplea es la PCR, pero menor si se emplean

métodos basados en la amplificación de la señal o en la detección de ARNm. Esta forma de recogida es más aceptable por las mujeres, habiéndose observado un incremento en la cobertura poblacional del cribado<sup>(4)</sup>.

- **Calidad de la prueba VPH como método de cribado:** Estas pruebas tienen una mayor sensibilidad para detectar lesiones escamosas pre malignas y lesiones glandulares, confiriendo una mayor protección frente al cáncer de cérvix que la citología<sup>(4)</sup>. Como ya se ha visto previamente, el uso de esta prueba como prueba primaria de cribado es más sensible (89,9% vs el 62,5% de la citología convencional y el 72,9% de la citología en medio líquido). Además, otro estudio demostró que la prueba VPH por encima de los 30-35 años de edad incrementaba la protección frente al cáncer de cérvix en un 60-70% en comparación con la citología, con menor número de cánceres registrados en comparación con la citología y con un intervalo de seguridad tras un resultado VPH negativo superior a los 5,5 años en comparación con los 3,5 años de la citología. Además, la prueba VPH incrementa la detección de adenocarcinomas cervicales y lesiones precancerosas en comparación con la citología. Por último, las pruebas VPH presentan un elevado valor predictivo negativo (cerca del 99%), lo que indica que el riesgo de tener una lesión HSIL/CIN2+ actual y desarrollarla en los próximos 5 años es muy baja.

- **Colposcopia:** Consiste en la exploración aumentada del cérvix, siendo especialmente relevante, la valoración de la zona de transformación<sup>(5)</sup>. Mediante esta exploración se pueden identificar las áreas epiteliales anormales, conociendo así su localización, extensión y características, lo que permite dirigir la biopsia a estas zonas, realizándose así la confirmación diagnóstica<sup>(4,5)</sup>. Su principal función es, por tanto, localizar las zonas de epitelio que presentan una apariencia anómala y dirigir las biopsias a aquellas zonas en las que se sospecha que la lesión pueda ser un CIN 2 o 3 o un cáncer invasivo<sup>(3)</sup>. Por este motivo, la colposcopia se emplea en aquellas pacientes que presentan resultados anormales en las pruebas de cribado<sup>(4)</sup> y, por tanto, es el segundo escalón en la prevención secundaria del cáncer de cérvix<sup>(5)</sup>.

Los principales objetivos de dicha exploración son identificar y confirmar la presencia de lesiones pre malignas, describir la localización, conocer la extensión, descartar la invasión y planificar el tratamiento de acuerdo con las características de la lesión<sup>(5)</sup>.

#### *Equipo general*<sup>(3)</sup>:

- » Sala de exploración específica.
- » Mesa de exploración.
- » Mesa quirúrgica para el material.
- » Guantes.
- » Espéculos.
- » Recipiente para el material quirúrgico sucio.

*Equipo de colposcopia<sup>(3)</sup>:*

- » Colposcopio con bombillas extra.
- » Accesorios del colposcopio (cámara, soporte de grabación, monitor...).
- » Sacabocados.
- » Legras endocervicales.
- » Espéculos endocervicales.
- » Gancho cervical.
- » Pinzas de anillas.
- » Porta-agujas de mango largo.
- » Tijeras quirúrgicas de mango largo.
- » Anoscopio de plástico transparente.

*Material para la exploración colposcópica<sup>(3)</sup>:*

- » Solución de Monsel.
- » Solución yodada de Lugol diluida.
- » Ácido acético al 3-5%
- » Varillas de nitrato de plata
- » Hisopos de algodón largos y aplicadores con puntas de algodón pequeños.
- » Gasas.
- » Portaobjetos (en caso de usar citología convencional).
- » Material de citología en medio líquido.
- » Material de sutura.
- » Anestésico local con y sin epinefrina.

*Secuencia de evaluación colposcópica<sup>(3)</sup>:*

- » En función de cuál sea la indicación de la colposcopia, se puede inspeccionar la vulva con el mismo colposcopio. Se puede usar el ácido acético al 3-5% para resaltar los hallazgos epiteliales. Si se observa un área anómala se puede realizar una biopsia.
- » Colocar el espéculo en vagina.
- » Visualizar de forma adecuada el cérvix y eliminar el moco si se precisa.
- » Si se precisa, realizar la recogida de muestra para citología.
- » Observar el cuello del útero con luz blanca. Se aplicará suero salino si está seco.
- » Se observará de nuevo el cuello del útero con filtro verde. El objetivo es visualizar el patrón que muestran los vasos sanguíneos.
- » Aplicar abundante cantidad de ácido acético al 3-5% sobre el cuello del útero con hisopos de algodón o

mediante un pulverizador. Deben realizarse dos aplicaciones de ácido acético para garantizar que se puede producir la reacción de acetoblanqueo apropiada (se explica más adelante).

- » Evaluar los hallazgos. La reacción acetoblanca se desvanecerá rápida o lentamente en función de la gravedad de la lesión.
- » Se puede realizar tinción con lugol (siempre y cuando la paciente no presente alergia al yodo). Mediante la tinción con yodo se evaluará el patrón que sigue el epitelio. No siempre se precisa esta tinción.
- » Si procede, se puede recoger una muestra endocervical con una legra o cepillo y enviarla a analizar depositándola en una solución de fijación.
- » Si procede, se realizarán biopsias dirigidas.
- » Para realizar la hemostasia de las zonas biopsiadas se puede emplear solución de Monsel o varillas de nitrato de plata.
- » Visualizar la vagina antes de retirar el espéculo en busca de lesiones.
- » Si se precisa, se puede realizar la biopsia de vulva en este momento.

– **Sistemas de evaluación colposcópica:** Dado el papel fundamental que juega esta técnica en la detección de las lesiones pre malignas, el procedimiento de evaluación debe estandarizarse<sup>(4)</sup>. El objetivo de los sistemas de evaluación colposcópica consiste en permitir al colposcopista a seleccionar aquellas lesiones que presentan un mayor número de anomalías para realizar sobre estas la biopsia y poder confirmar/descartar la presencia de cáncer<sup>(3)</sup>. Existen dos métodos para proceder a la evaluación colposcópica del cuello:

Evaluación colposcópica de Rubin y Barbo: Evalúa los siguientes aspectos de la zona de transformación: Color, vasos, bordes y superficie.

- » Color: El aspecto colposcópico depende de la absorción y reflexión de la luz blanca en el cuello uterino y, por ello, el epitelio y el estroma influyen en él<sup>(5)</sup>. El epitelio normal muestra un color que oscila entre un tono rosado, propio del epitelio escamoso maduro, a una apariencia translúcida en la metaplasia escamosa<sup>(3)</sup>. Sin embargo, tras la aplicación de ácido acético, aquellas zonas del cuello en las que el epitelio presenta una elevada densidad nuclear aparecen de color blanco<sup>(3,5)</sup>. Esto se debe a que, en función del tipo histológico, la superficie, el grosor, grado de maduración superficial y el grado de densidad nuclear el tejido permite pasar más o menos fácilmente la luz<sup>(5)</sup>. Por tanto, a medida que la relación núcleo:citoplasma de las células alteradas aumenta, lo hace también la intensidad acetoblanca<sup>(3)</sup>. El epitelio alterado inicialmente tiene características de epitelio acetoblanco (blanco brillante o blanco nieve), en la CIN-2, el color es más blanco o gris blanquecino y, finalmente, en el CIN 3, el tono es más blanco aún.

En la CIN 3 también es posible observar un color apagado, opaco o blanco perla. En caso de que se produzca micro invasión el color se vuelve amarillo apagado o rojo, consecuencia del incremento de la vascularización que se produce en la zona de lesión<sup>(3)</sup>.

- » Vasos: En un epitelio escamoso normal los vasos pueden adoptar distintas configuraciones, mostrándose con una disposición fina hasta una configuración más dilatada, aunque siempre presentan ramificaciones normales. A medida que la lesión progresa, los vasos adoptan una configuración en mosaico o punteado. Cuando la lesión es invasiva la red vascular se desorganiza, apareciendo cambios en la forma, tamaño, calibre y disposición de los vasos. En este momento los vasos se observan con diversas formas, similares a una coma, un sacacorchos o palo de hockey. Si el cáncer ha progresado, se ven acumulaciones de sangre<sup>(3)</sup>.
  - » Bordes: El epitelio maduro no presenta bordes bien definidos. A medida que las lesiones progresan, los bordes de la lesión se van demarcando y regularizando progresivamente, de forma que en las lesiones CIN 3 los bordes son lisos, rectos y perfectamente definidos<sup>(3)</sup>.
  - » Superficie: El epitelio normal es plano y, en caso de lesión de bajo grado, la lesión suele ser también relativamente plana. Sin embargo, a medida que las lesiones progresan se puede observar una superficie exofítica, de aspecto condilomatoso. Las lesiones CIN 2 son aun relativamente planas, mientras que las lesiones CIN 3 son elevada y, en caso de micro invasión o invasión clara, las lesiones pueden presentar un aspecto ulcerado<sup>(3)</sup>.
- Evaluación colposcópica de Reid: Evalúa 4 aspectos (reacción acetoblanca, color, márgenes de la lesión y vasos sanguíneos), a cada una de los cuales se les otorga una puntuación entre 0 y 2 puntos en función de las observaciones concretas que realiza el colposcopista en cada aspecto. Dentro de cada apartado describe cuáles son las lesiones sugestivas de recibir una puntuación concreta<sup>(3)</sup>. Por ser este un aspecto demasiado técnico, no se describirá concretamente cada uno de los apartados, pero sí que describiremos el test de Schiller (aplicación de solución de yodo-yodurada de lugol).
- » Test de Schiller: Este test se basa en la captación que realiza el epitelio escamoso de la tinción con yodo. Las células maduras, ricas en glucógeno, captan el yodo y adquieren un color marrón oscuro. Por tanto, una captación uniforme de yodo, en el que el cuello adquiere un color marrón oscuro (caoba) intenso, indica un epitelio bien diferenciado<sup>(3,5)</sup>. Sin embargo, aquellas áreas en las que las células no captan el yodo (lo que representa un resultado del test positivo) representa una metaplasia inmadura, una lesión CIN o una situación de bajo nivel estrogénico<sup>(5)</sup>. Si la zona yodo negativa se superpone a una zona que previamente se había mostrado intensamente acetoblanca, es altamente sugestivo de una lesión de alto grado<sup>(3,5)</sup>.

Aplicando el sistema de puntuación del índice colposcópico de Reid, aquellas lesiones que tengan una pun-

tuación de 2 o inferior probablemente mostrarán una histología de bajo grado. Si la puntuación es de 5 o superior, lo más probable es que el resultado de la histología revele una lesión de alto grado. Si la puntuación se encuentra entre 3 y 4, la histología puede revelar una lesión de grado bajo a moderado<sup>(3)</sup>.

De todos los cambios colposcópicos descritos, cabe decir que según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup>, son los cambios acetoblanco los que tienen el mayor grado de correlación con la presencia de lesiones histológicas y que, dicha correlación se incrementa junto con la valoración del patrón vascular y los bordes de la lesión. También señalan que se han ido introduciendo otros signos colposcópicos, como la valoración de la presencia de borde interno, el signo de la cresta o el rag sign, presentado todos ellos una elevada especificidad y valor predictivo positivo para las lesiones histológicas de alto grado.

- **Biopsia dirigida:** Esta técnica es el método que se emplea para obtener la confirmación diagnóstica del grado de lesión<sup>(3,4)</sup>. La muestra para la biopsia se puede obtener mediante un sacabocados o mediante escisión con el asa diatérmica, siempre que la lesión se localice en el ectocérvix. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que la recogida mediante sacabocados es la técnica "gold standar" y que, además, evita el sobre tratamiento que supone usar el asa diatérmica<sup>(5)</sup>. En aquellos casos en los que se requiera una muestra endocervical se recogerá empleando para ello una legra endocervical o un cepillado<sup>(4,5)</sup>. La muestra endocervical se recogerá cuando no sea visible toda la zona de transformación mediante colposcopia o cuando en el resultado de la citología se informe de una lesión glandular<sup>(5)</sup>. Respecto al número de biopsias a realizar, se seleccionarán las áreas que presenten mayor número de anomalías y se recogerán las biopsias en función de las características de la lesión y áreas con anomalías colposcópicas, pero también teniendo en cuenta las pruebas de cribado que hayan motivado la realización de esta técnica<sup>(4)</sup>.

#### • Estudio histológico:

- **Clasificación de los carcinomas de cérvix:** La OMS introduce en el año 2020 una nueva clasificación que los agrupa en función de su asociación o no con el VPH. Aunque la mayoría de los carcinomas de cuello uterino se deben a la infección por VPH, se ha demostrado que una minoría se debe a patología no relacionada con el virus. En el caso concreto de los adenocarcinomas, son negativos para VPH los de tipo gástrico, los de células claras y el mesonéfrico. El adenocarcinoma in situ, lesión precursora del adenocarcinoma, también se ha separado en VPH dependiente o independiente. En estos casos, los carcinomas dependientes del VPH se pueden distinguir de los no dependientes por la morfología celular<sup>(4)</sup>.

Respecto a los carcinomas escamosos, también se han separado los dependientes del VPH de los VPH independientes. Sin embargo, en este caso no se puede diferenciar aquellos producidos por el VPH de aque-

llos independientes por las características morfológicas celulares, por lo que para la clasificación es fundamental un diagnóstico molecular de VPH o la detección del marcador p.16<sup>(4)</sup>.

### Situación del cribado de cáncer de cérvix en España. Recomendaciones de las principales Sociedades Científicas

*Criterios para el cribado poblacional del cáncer de cérvix establecidos en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud desde abril de 2019 (Orden SCB/480/2019)<sup>(49)</sup>:*

- Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre los 25 y los 65 años de edad.
- Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
  - Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citologías cada 3 años.
  - Mujeres con edades comprendidas entre los 35 y los 65 años: Determinación del VPH de alto riesgo:
    - » Si VPH-AR negativo: Repetir prueba de VPH-AR a los cinco años.
    - » Si VPH-AR es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir el VPH-AR al año.

**Recomendaciones de la SEGO sobre el cribado poblacional de cáncer de cérvix:** Según la Oncoguía de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino 2014<sup>(50)</sup>, las recomendaciones que se establecen las siguientes:

### Recomendaciones de cribado de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia 2022<sup>(4)</sup>:

- Cribado con citología cervical:
  - » La toma y evaluación de la citología cervical debe realizarse en medio líquido (opción preferente).
  - » La toma y evaluación de la citología cervical convencional es adecuada (opción aceptable).
  - » Los sistemas de lectura automatizada validados para la prevención del cáncer son adecuados (opción aceptable).
  - » El cribado primario mediante citología cada 3 años es el método de elección en mujeres entre los 25 y los 30-35 años.
  - » El cribado primario mediante citología cada 3 años es un método aceptable en mujeres mayores de 30-35 años si no se dispone de prueba VPH.
  - » No se recomienda realizar o-test en el cribado primario de cáncer.
- Cribado con prueba de VPH:
  - » El cribado poblacional del cáncer en mujeres mayores de 30-35 años se debe realizar con prueba VPH (opción preferente).

### Conducta clínica basada en el riesgo ante resultados anormales de las pruebas de cribado.

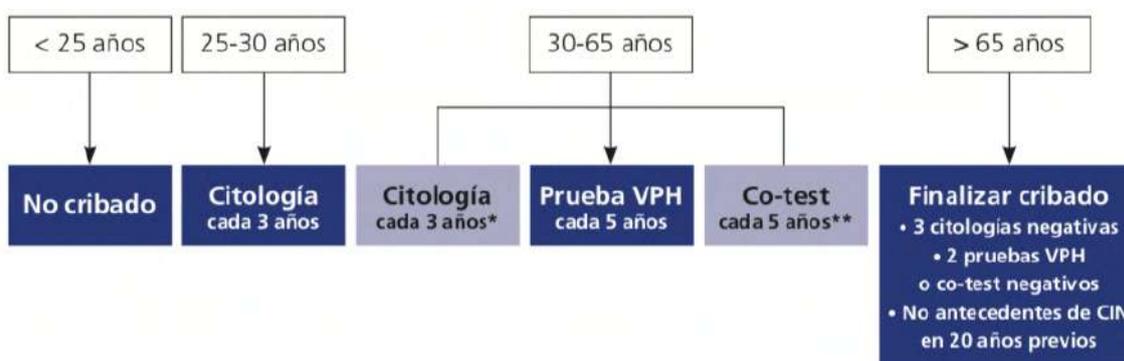
Tradicionalmente, la conducta clínica se ha basado en los resultados obtenidos en la citología. La Guía de la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia "Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022"*<sup>(4)</sup> introduce un cambio importante en la forma de manejar las lesiones, proponiendo una conducta clínica que se basa en el riesgo de desarrollo inmediato y a los 5 años de tener o desarrollar una lesión HSIL (CIN 3+). Este sistema está basado en el establecimiento de una serie de umbrales de riesgo basados en las estimaciones de la probabilidad de desarrollar un HSIL/CIN 3+ de forma inmediata, de forma que, a cada nivel de riesgo se le atribuye una conducta clínica. Las actuaciones clínicas derivadas de la estratificación del riesgo son, de forma resumida, el retorno de nuevo al cribado poblacional, seguimiento durante un periodo de tiempo variable mediante repetición de pruebas o derivación a colposcopia. El punto de corte en el que se decide derivar a la paciente a realizar una colposcopia será cuando el riesgo inmediato de que presente un CIN3+ sea mayor del 4%, aunque el punto de corte que emplea esta guía es un riesgo superior al 5%. El resumen de los niveles de riesgo y la actuación clínica se presentan en la siguiente tabla extraída de la Guía de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia<sup>(4)</sup>.

### Conducta ante resultados anormales de la prueba de VPH

La prueba de VPH tiene una sensibilidad muy elevada para el diagnóstico de lesiones HSIL/CIN2+. Sin embargo, su especificidad es menor, por lo que muchas mujeres con prueba de VPH (+) no presentarán lesiones. Por tanto, será preciso que, aquellas mujeres con un resultado positivo sean sometidas a una prueba secundaria de triaje que permita identificar a las mujeres con mayor riesgo de lesiones de alto grado y, posteriormente, remitirlas a colposcopia<sup>(4)</sup>. Las recomendaciones de la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup> ante un resultado positivo para la prueba primaria de cribado con VPH son:

- Prueba de VPH (+):
  - Citología negativa:
    - Si no se dispone de genotipado:*
      - » Cribado previo (realizado en los últimos 5 años) con prueba VPH positiva: Remitir a colposcopia.
      - » Cribado previo sin prueba de VPH o con prueba VPH negativa: Realizar prueba VPH en un año.
      - » VPH positivo no 16/18: Co-test en 1 año.
      - » VPH positivo 16/18: Remitir a colposcopia.
    - Citología ASC-US/LSIL:*
      - Si no se dispone de genotipado:*
        - » Cribado previo (realizado en los últimos 5 años) con prueba de VPH positiva o desconocida: Remitir a colposcopia.

Población diana y estrategia de cribado		Niveles de evidencia	Recomendación
Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad		Moderado	Fuerte a favor
El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura		Moderado	Fuerte a favor
Edad	Prueba de cribado		
Antes de los 25 años	Ninguna prueba de cribado	Moderado	Fuerte a favor
Entre 25 y 30 años	Citología cervical cada 3 años	Alto	Fuerte a favor
Entre 30 y 65 años	Prueba VPH cada 5 años. (opción preferente) Prueba VPH y citología (co-test) cada 5 años. (opción aceptable) Citología cada 3 años. (opción aceptable)	Alto Bajo Moderado	Fuerte a favor Débil a favor Débil a favor
A partir de los 65 años	Finalizar cribado Cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no CIN o CCU (20 años)	Moderado	Fuerte a favor
Histerectomía (No CIN ni CCU previos)	Ninguna prueba de cribado	Alto	Fuerte a favor
Antecedentes de lesión ≥ a HSIL/CIN2	Cribado al menos 20 años	Moderado	Fuerte a favor
Inmunodeprimidas	Citología a partir de los 21 años Co-test a partir de los 30 años	Bajo Bajo	Fuerte a favor Fuerte a favor
Obtención de muestras de cribado			
Citología en medio líquido			Preferente
Citología, extensión en portaobjetos			Aceptable
Pruebas moleculares, otros medios			Aceptable
Actuación ante una prueba de cribado anormal			
Prueba VPH	Citología "réflex" si medio líquido		Aceptable
Citología	Prueba VPH o Colposcopia (Protocolo específico)		Aceptable



\* Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

\*\* Globalmente, prueba de VPH y citología (co-test) no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH.  
CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

**Ilustración 33.** Recomendaciones SEGO para el cribado de cáncer de cérvix. Tomado de: Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2014.

Riesgo inmediato de HSIL/CIN3+	Resultados de pruebas de cribado	Actuación clínica según umbral de riesgo
≥ 25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citología HSIL o ASC-H, ACG, AIS o carcinoma (independientemente de resultado de la prueba VPH)</li> </ul>	Colposcopia
≥ 10 - 25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>VPH 16/18 y citología (<i>triage</i>) ASC-US o LSIL</li> </ul>	
≥ 5 - 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>VPH 16/18 y citología (<i>triage</i>) negativa</li> <li>VPH positivo (no genotipado) y citología (<i>triage</i>) ASC-US o LSIL</li> </ul>	
≥ 0,5 - 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>VPH positivo (no genotipado) y citología (<i>triage</i>) negativa</li> <li>VPH no 16/18 y citología (<i>triage</i>) negativa, ASC-US o LSIL</li> <li>Citología LSIL y VPH (<i>triage</i>) negativo</li> </ul>	Seguimiento con pruebas de cribado (en 1 año)
≥ 0,15 - 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citología (cribado) negativa</li> <li>Citología ASC-US y VPH (<i>triage</i>) negativo</li> </ul>	Seguimiento con pruebas de cribado (a los 3 años)
< 0,15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>VPH (cribado) negativo</li> </ul>	Cribado rutinario

**Ilustración 34.** Conducta clínica ligada al riesgo elaborada por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Extraído de: Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz-Quílez J, et al. AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante las pruebas de cribado. 2022.

- » Cribado previo con prueba VPH negativa: Realizar prueba VPH en 1 año.
  - VPH positivo no 16/18: Co-test en 1 año.
  - VPH positivo 16/18: Remitir a colposcopia.
  - Citología > LSIL: Colposcopia
  - **Prueba de VPH positiva de forma persistente** (dos determinaciones VPH positivas separadas por 1 año):
    - Realizar co-test anual.
    - Realizar colposcopia anual en mujeres VPH 16 o 18 persistente.
    - Realizar colposcopia cada 2 años en mujeres con VPH no 16 no 18 persistente.
- Conducta ante resultados anormales de la citología**
- Citología no satisfactoria:
    - Cribado con citología convencional:
      - » Repetir la citología en 2-4 meses. Si en el informe de la citología queda constancia de atrofia, inflamación o infección se debe realizar un tratamiento específico antes de repetir la toma de nuevo.
      - » Realizar una prueba de VPH *réflex* en la muestra de una citología no satisfactoria no es aceptable.
    - Cribado con prueba VPH:
      - » Prueba VPH positiva (no16/18), o genotipado no disponible: Repetir la citología en 2-4 meses o remitir a colposcopia.
      - » Prueba VPH positiva (16/18): Remitir a colposcopia.
  - Citología inflamatoria:
    - Si la citología es adecuada para valoración, no requiere repetir toma. Se tratarán solo las infecciones sintomáticas, específicas o las producidas por enfermedades de transmisión sexual.
    - Si la citología no es satisfactoria para valoración, actuar según lo descrito anteriormente.
  - Citología negativa con ausencia de células de la zona de transformación o endocervicales:
    - En mujeres < 30 años: Cribado rutinario. Es inaceptable realizar una prueba de VPH en mujeres menores de 30 años.
    - En mujeres ≥ 30 años: Realizar prueba de VPH.
  - Citología con resultados celulares anómalos: Las pautas de actuación en estos casos son responsabilidad de los médicos especialistas en ginecología. Por ello, se exponen someramente las recomendaciones de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia<sup>(4)</sup>.
    - Citología ASC-US:
 

*Como resultado de prueba de cribado primaria:*

      - » Preferentemente, prueba VPH.
      - » Citología anual durante 2 años (solo si no se dispone de prueba VPH).
      - » Remitir a colposcopia (solo si no se dispone de prueba VPH).

*Como prueba de cribado secundario tras una prueba VPH positivo:*

*Según el resultado del genotipado:*

- » Colposcopia si se trata de un VPH 16 o 18.
- » Co-test al año en caso de VPH NO 16 o 18.

*Si no se dispone de genotipado, considerar el resultado de la prueba de VPH en el cribado previo:*

- » Colposcopia si VPH previa positiva o desconocida.
- » Co-test al año si la prueba VPH previa fue negativa o se realizó un co-test con resultado negativo en los últimos 5 años.

*En situaciones especiales:*

- » *Mujeres < 25 años:*
  - \* Citología anual durante 2 años.
  - \* No se recomienda realizar prueba VPH.
- » *Mujeres gestantes:*
  - ASC-US resultado de prueba de cribado primaria:*
    - \* Prueba VPH (preferentemente)
    - \* Co-test a las 6 semanas postparto, colposcopia si el co-test es positivo.
  - ASC-US como cribado secundario tras prueba VPH positiva:*
    - \* Colposcopia inmediata o co-test a las 6 semanas postparto si VPH 16 o 18.
    - \* Co-test a las 6 semanas postparto si VPH NO 16 o 18.
  - ASC-US y síntomas de CCU:*
    - \* Remitir a colposcopia inmediatamente.
- » *Mujeres menopáusicas:*
  - \* Realizar prueba VPH.
- *Citología ASC-H:*
  - » Remitir a colposcopia.
  - » En mujeres menores de 25 años, gestantes o menopáusicas, remitir a colposcopia.
- *Citología L-SIL:*
  - » Como resultado de la prueba primaria de cribado:
    - \* Remitir a colposcopia.
    - \* No realizar prueba VPH.
  - » Como cribado secundario tras una prueba VPH positiva:
    - En caso de que se haya realizado un co-test:*
      - \* Si la prueba VPH es positiva remitir a colposcopia. Si la prueba VPH informa del genotipo, remitir a colposcopia solo si el VPH es 16 o 18.

- \* Si la prueba VPH es negativa o positiva para VPH NO 16 o 18, realizar un co-test al año.

*Si no se dispone de la información del genotipo, considerar el VPH en el cribado previo:*

- \* Colposcopia si VPH previa era positiva o desconocida.
- \* Co-test al año si VPH previa era negativa o se realizó un co-test en los últimos 5 años negativo.
- » En situaciones especiales:

*Menores de 25 años:*

- \* Citología anual durante 2 años.
- \* No se recomienda realizar prueba de VPH.

*Mujeres gestantes:*

*L-SIL en cribado primario:*

- \* Colposcopia (preferentemente)
- \* Co-test a las 6 semanas postparto y colposcopia en caso de co-test positivo.

*L-SIL tras VPH positivo:*

- \* Colposcopia inmediata si VPH 16 o 18 (preferentemente).
- \* Co-test a las 4 semanas postparto (aceptable).

*L-SIL y síntomas sospechosos de cáncer:*

- \* Remitir inmediatamente a colposcopia.

*Mujeres menopáusicas:*

- \* Realizar prueba VPH (preferentemente).
- \* Remitir a colposcopia inmediatamente (aceptable).
- \* Colposcopia si menopausia, cribado VPH positivo y citología réflex muestra LSIL.

*Mujeres inmunodeprimidas:*

- \* Colposcopia, independientemente de la edad.

#### • **H-SIL:**

- Remitir a colposcopia (preferentemente).
- Realizar terapia escisional directa tras colposcopia y sin biopsia excepcionalmente si se cumplen los siguientes requisitos: VPH 16/18 positivo, 2 hallazgos anormales grado 2 y no posibilidad de seguimiento.
- En situaciones especiales:
  - » Menores de 25 años:
    - \* Remitir a colposcopia.
    - \* No es aceptable realizar terapia escisional directa.

- » Mujeres gestantes:
  - \* Colposcopia y biopsia dirigida para confirmación.
  - \* No realizar legrado endocervical ni terapia escisional directa.
- **ACG:**
  - Evaluar a todas las mujeres con citología ACG independientemente del resultado VPH.
  - En aquellas con ACG-NOS/ACG-H: Realizar colposcopia junto con biopsia dirigida si se precisa y legrado endocervical. En mujeres mayores de 35 años o menores de 35 con criterios de riesgo de cáncer endometrial, realizar biopsia endometrial y ecografía transvaginal.
  - Atipias de origen endometrial: Realizar solo estudio endometrial. Si el estudio endometrial es negativo realizar colposcopia y legrado endocervical.
- **Presencia de células endometriales:**
  - *Mujeres pre menopáusicas:* Ninguna evaluación si está asintomática y se trata de células benignas endometriales, estromales endometriales o histiocitos.
  - *Mujeres postmenopáusicas:* Descartar patología endometrial.
  - *Mujeres hysterectomizadas:* Ninguna evaluación.
- **Sospecha de carcinoma de cuello uterino:**
  - Evaluación cervical urgente mediante colposcopia y biopsia. Si las biopsias no confirman la presencia de cáncer con frecuencia se requiere una conización para confirmar o excluir totalmente el diagnóstico.

### Conducta ante el diagnóstico de lesiones pre malignas histológicas (biopsia)

Aunque el diagnóstico de las lesiones precancerosas es competencia de los médicos especialistas en ginecología, se pasa a detallar la conducta a adoptar según las recomendaciones de la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup> en caso de que, tras la realización de una biopsia, se obtenga confirmación de la presencia de lesión precancerosa o de cáncer.

*Conducta ante el diagnóstico histológico de LSIL/CIN1<sup>(4)</sup>:*

- LSIL/CIN 1 exocervical precedido de citología ASC-US, L-SIL o citología normal con VPH persistente o 16/18:
  - Co-test al año.
  - El tratamiento escisional o destructivo inicial no es una opción aceptable.
- LSIL/CIN 1 exocervical precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG:
  - *Opción preferente:* Co-test en un año siempre que en la colposcopia se visualice una zona de transformación tipo 1 o 2 y que el límite superior de la lesión sea visible en su totalidad.

- *Opción aceptable:* Tratamiento escisional ante discordancia diagnóstica mayor (mujeres con citología HSIL y citología LSIL).
- Realizar una revisión de las pruebas en aquellos casos en los que se produzca una discordancia diagnóstica (citología sugestiva de lesión de alto grado y biopsia de bajo grado).
- LSIL/CIN 1 endocervical precedido de citología ASC-US, LSIL o citología normal con VPH persistente o 16/18:
  - Realizar co-test y estudio endocervical en 1 año.
- LSIL/CIN 1 endocervical precedido de citología HSIL, ASC-H o ACG:
  - Tratamiento escisional.
- LSIL/CIN 1 endocervical en poblaciones especiales:
  - Menores de 25 años:
    - » Realizar una citología en 1 año, no realizar prueba de VPH.
  - Gestantes:
    - » Co-test al año si la citología previa era  $\leq$  LSIL
    - » Realizar co-test a las 6 semanas posparto si la citología previa era  $>$  LSIL.

### Conducta ante el diagnóstico histológico de HSIL/CIN 2-3<sup>(4)</sup>

- **Opción preferente:** Tratamiento escisional.
- **No recomendable:** Histerectomía como tratamiento inicial.
- **Opción aceptable:** Observación durante un máximo de 2 años solo en caso de:
  - HSIL/CIN 2 en mujer con deseo gestacional o lesión menor de 2 cuadrantes.
  - HSIL/CIN 3 en mujer menor de 30 años y lesión menor de un cuadrante. Para ello es necesario que la colposcopia sea adecuada, con la zona de transformación visible, con la lesión totalmente visible, sin afectación endocervical, previa aceptación de la paciente y siempre que exista posibilidad de seguimiento.
- **Opción aceptable:** Tratamiento destructivo en casos seleccionados. Para ello es necesario que la colposcopia sea adecuada, con la zona de transformación visible, con la lesión totalmente visible, sin afectación endocervical, con confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario), con resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia) y con lesiones cuya extensión sea menor al 75% de la superficie del exocérvix.
- **Actuación en situaciones especiales:**
  - Gestación:
    - » **Opción preferente:** Observar sin tratamiento en una unidad de colposcopia especializada si no se

sospecha de cáncer. El seguimiento durante la gestación se realizará con citología y colposcopia cada 12 a 16 semanas y a las 6-8 semanas posparto. La biopsia únicamente se repetirá ante la sospecha de progresión de la lesión. El tratamiento escisional solo se contempla ante la sospecha citológica o colposcópica de cáncer que no se puede confirmar con biopsia dirigida.

#### Conducta ante el diagnóstico citológico o histológico de AIS<sup>(4)</sup>:

- **Opción preferente:** Histerectomía simple en mujeres sin deseo reproductivo y pieza de conización con márgenes/legrado endocervical negativos.
- Seguimiento a los 6 meses con co-test, colposcopia y legrado endocervical en mujeres con deseo reproductivo y pieza de conización con márgenes/legrado endocervical negativos.
- Re-conización en todos los casos en los que la pieza de conización muestra márgenes afectos.

#### Opciones terapéuticas para el tratamiento de las lesiones pre malignas

El objetivo de seleccionar una opción terapéutica de las disponibles consiste en eliminar la lesión y prevenir el desarrollo de un cáncer, a la vez que se busca reducir los efectos adversos y evitar el sobre-tratamiento<sup>(4)</sup>. La tasa de curación de los métodos conservadores de los que disponemos actualmente se sitúa en torno al 85-95%. Se consideran métodos conservadores el uso de bisturí frío, el uso de asa diatérmica, el tratamiento con láser y el uso de la crioterapia<sup>(3,5)</sup>. En cualquiera de estos métodos será necesario realizar la técnica bajo visión colposcópica, ya que permite mejorar el rendimiento del procedimiento y obtener una mayor exactitud, además de reducir los efectos adversos del mismo<sup>(3)</sup>. Los tratamientos pueden ser clasificados en tratamientos escisionales (aquellos que extirpan la lesión, permitiendo obtener una pieza para estudio histológico) o destructivos (también denominados ablativos, son aquellos que destruyen la lesión y no permiten obtener pieza para estudio)<sup>(4)</sup>.

- **Tratamientos escisionales:** Estos tratamientos tienen por objetivo eliminar la lesión completamente, además de permitir la evaluación de la pieza obtenida. Mediante estos tratamientos se puede confirmar el diagnóstico, descartar la presencia de una lesión invasora o infiltrante (sin necesidad de tratamiento posterior) y comprobar el estado de los márgenes de la pieza quirúrgica. Como inconvenientes, cabe señalar que estas técnicas son más costosas, se asocian a mayor número de complicaciones y pueden producir sustancias tóxicas y liberar partículas virales que afecten a la salud del profesional sanitario. Estas técnicas han demostrado unas tasas de curación elevadas y semejantes entre ellas que se sitúan entre el 90-97%<sup>(4)</sup>. Los principales tratamientos escisionales que existen son:
  - **Conización con bisturí frío:** Esta técnica era la de elección hasta la introducción del asa diatérmica y el láser<sup>(3,5)</sup>. En la actualidad está en desuso<sup>(4)</sup>, limitándose el uso a

aquellas lesiones en las que es preciso realizar una gran conización o si la evaluación histológica requiere que no haya artefactos en la pieza a analizar producidos por el calor<sup>(3)</sup>. Técnicamente consiste en extirpar un fragmento de cérvix en forma cónica con base ecotocervical y vértice más o menos profundo en función de las características lesionales, con reconstrucción posterior del defecto con puntos de sutura para evitar la hemorragia<sup>(5)</sup>. Debido que, para poder realizar esta técnica se requiere anestesia regional<sup>(4)</sup> o general, además del elevado riesgo de hemorragia que conlleva, este procedimiento debe realizarse en un quirófano<sup>(3)</sup>. Esta técnica es la que mayor número de complicaciones presenta tanto a corto como a largo plazo<sup>(5)</sup>. Produce una distorsión importante de la anatomía cervical tras el tratamiento<sup>(4)</sup> además de presentar mayor riesgo de complicaciones como la hemorragia, la infección, la estenosis y el incremento del riesgo de sufrir abortos<sup>(3)</sup>.

- **Escisión con asa diatérmica o electro quirúrgica (LEEP/LLETZ/NETZ):** Se trata de uno de las formas de tratamiento más frecuentes<sup>(3,5)</sup> debido a su capacidad de uso a nivel ambulatorio, la facilidad de desarrollar el procedimiento, la aceptabilidad de la técnica por la paciente y la baja tasa de morbilidad<sup>(3)</sup>. El asa consiste en un alambre, cuyo calibre es fino y de disposición semicircular. Este alambre actúa como un electrodo diatérmico que deseca el tejido (cuando entra en contacto directo con este), lo corta (cuando NO entra en contacto con el tejido y se aplica de forma continua) y produce coagulación en aerosol (cuando NO entra en contacto con el tejido pero se aplica de forma discontinua, provocando coagulación de las proteínas, hemostasia y destrucción de la lesión)<sup>(3)</sup>. Todo el procedimiento se debe realizar con anestesia local y excepcionalmente con anestesia general<sup>(5)</sup>, debiendo tener en cuenta que, en ocasiones, la aplicación de anestesia local dificulta la identificación de las lesiones acetoblancas, por lo que se puede emplear entonces tinción con lugol<sup>(3)</sup>. Este procedimiento no requiere profilaxis antibiótica<sup>(5)</sup> y está contraindicado en caso de que la mujer presente infección activa a nivel cervical, vaginal o pélvico o en caso de que la lesión sea francamente invasiva<sup>(3)</sup>. La principal ventaja del asa es la posibilidad de realizar un diagnóstico histológico completo con valoración de márgenes y posibilidad de diagnosticar lesiones invasivas precoces inadvertidas en la citología, colposcopia y biopsia dirigida previas<sup>(5)</sup>. Respecto a las complicaciones que se pueden presentar después de realizar esta técnica se encuentran la presencia de flujo marrón, abundante y, ocasionalmente maloliente, durante las siguientes 2 a 3 semanas. Solo en un 1-2% de los casos se presentan complicaciones inmediatamente después de realizar el procedimiento, siendo lo más frecuente la presencia de hemorragia y de infección. De forma tardía, entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la hemorragia diferida y la estenosis cervical. En cuanto a las complicaciones en futuros embarazos, la evidencia disponible es contradictoria<sup>(5)</sup>, habiéndose descrito un incremento del riesgo de embarazos pre término, bajo peso al nacer o rotura prematura de membranas<sup>(3)</sup>.

Respecto a las recomendaciones que se deben realizar a la paciente sometida a escisión con asa diatérmica, se debe indicar a la mujer que en las dos semanas posteriores al procedimiento debe evitar realizar esfuerzos y coger pesos, así como evitar insertar nada en la vagina en las 4 semanas posteriores<sup>(3)</sup>.

- **Escisión con láser CO<sub>2</sub>:** Inicialmente fue la técnica de elección para el tratamiento de las lesiones pre malignas, pero se abandonó por la necesidad de entrenamiento previo de los profesionales y por el elevado coste de los equipos. En la actualidad se emplea en casos muy seleccionados<sup>(3)</sup>, ya que el procedimiento es más lento y provoca un mayor artefacto térmico sobre la pieza quirúrgica<sup>(4)</sup>. Este tipo de láser puede emplearse como tratamiento destructivo (vaporizando la lesión) o como tratamiento escisional (cortando la lesión)<sup>(3,5)</sup>. Al igual que el procedimiento anterior, debe realizarse bajo sedación o con anestesia local, teniendo en cuenta que esta última puede dificultar la visualización de la reacción acetoblanca tras la impregnación del cuello con ácido acético. Es por ello que se suele emplear la tinción de lugol<sup>(3)</sup>. Respecto a las complicaciones del procedimiento, son similares a las descritas previamente, aunque la tasa de hemorragia es menor que cuando se emplea bisturí frío y similar a la del LEEP. También es esperable que la mujer presente un flujo similar al descrito previamente para el LEEP, debiendo darse las mismas instrucciones que las descritas<sup>(3)</sup>.
- **Tratamientos destructivos o técnicas ablativas:** Este tipo de tratamientos tienen por objetivo eliminar la lesión por completo, tratando el epitelio hasta una profundidad mínima de entre 5-7 mm, pero negando la posibilidad de obtener una pieza para estudio histológico. Debido a esto último, estas técnicas solo se aplican a pacientes seleccionadas en las que las lesiones se encuentran bien determinadas tanto histológica como colposcópica. Para ello se requiere que la colposcopia haya sido adecuada, con una visualización completa de la zona de transformación, sin signos de afectación endocervical, con confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de la presencia de invasión, con resultados concordantes entre citología, colposcopia y biopsia y siempre que ocupen una extensión inferior al 75% del ectocérvix. El tratamiento destructivo debe incluir la zona de transformación y eliminar por completo la totalidad de la lesión<sup>(4)</sup>. Las tasas de curación que presentan estos tratamientos son elevadas, entre el 85-95%, lo que permite emplearlas en casos de LSIL/CIN1 y en algunos casos de HSIL/CIN 2-3. Las técnicas que se recogen en este grupo son:
  - **Crioterapia:** Es un método destructivo que consiste someter a temperaturas inferiores a -50°C las lesiones pre malignas<sup>(5)</sup> hasta que se produzca crio necrosis celular, de forma que la congelación y la descongelación inducen rotura celular y desnaturalización de las proteínas<sup>(3)</sup>. Esta técnica es poco costosa, muy sencilla de emplear, puede realizarse ambulatoriamente y no requiere anestesia<sup>(5)</sup>. Respecto a la profundidad que se consigue tratar con esta técnica, esta no es superior a los 5 mm, puesto que, aunque la congelación alcanza los 7 mm de profundidad, en los 2 mm últimos la congelación no es letal para las células. por lo que no garantiza la destrucción

total de los fondos glandulares<sup>(3,5)</sup>. Es por ello, que esta técnica solo se puede emplear en lesiones cuya profundidad es de 5 mm o inferior. La técnica consiste en 2 ciclos de congelación-descongelación (3 minutos de congelación y 5 de descongelación)<sup>(4)</sup>.

El mejor momento para realizar la técnica es en la semana inmediatamente anterior al inicio de la menstruación para garantizar que la paciente no está embarazada y permitir que la herida cicatrice antes del inicio de la menstruación<sup>(3)</sup>. Está contraindicado su uso en el embarazo, si se sospecha de una lesión cancerosa, cuando los resultados de las diversas pruebas son contradictorios y cuando existe infección activa vaginal, cervical o pélvica<sup>(3)</sup>.

Respecto a las complicaciones, un 20% experimentan mareos tras el procedimiento y, posteriormente se han descrito dolor y calambres que se pueden aliviar con analgésicos. Respecto al flujo, en las 2 a 3 semanas posteriores al procedimiento el flujo es abundante y de aspecto acuoso. Las complicaciones graves con esta técnica son raras y no hay evidencia de que tenga un impacto negativo sobre la fertilidad<sup>(3)</sup>.

- **Coagulación con asa diatérmica:** En este caso, el asa térmica se emplea sobre el cuello uterino realizando coagulación del tejido, aplicando el asa en periodos de entre 20 y 60 segundos<sup>(4)</sup>. Todo el procedimiento se debe realizar con anestesia local y excepcionalmente con anestesia general<sup>(5)</sup>, debiendo tener en cuenta que, en ocasiones, la aplicación de anestesia local dificulta la identificación de las lesiones acetoblancas, por lo que se puede emplear entonces tinción con lugol<sup>(3)</sup>. Este procedimiento no requiere profilaxis antibiótica<sup>(5)</sup> y está contraindicado en caso de que la mujer presente infección activa a nivel cervical, vaginal o pélvico o en caso de que la lesión sea francamente invasiva<sup>(3)</sup>.
- **Ablación con láser CO<sub>2</sub>:** A diferencia de la escisión con láser CO<sub>2</sub>, la ablación puede realizarse sin necesidad de anestesia, produciendo una ligera molestia fácilmente soportable<sup>(4)</sup>.
- **Tratamiento médico:** Dentro de esta categoría se han incluido diferentes fármacos destinados al tratamiento de las lesiones como los fármacos retinoides, el 5-fluoracilo o el interferón. Debido a los efectos secundarios que estos suelen causar y a la baja eficacia que presentan no se suelen emplear en la actualidad<sup>(5)</sup>.
- **Tratamiento sin biopsia previa (cribar y tratar):** Consiste en tratar una lesión sin realizar una confirmación histológica previa. En nuestro medio solo se emplea en mujeres con citología HSIL e infección por VPH 16 que no estén embarazadas y tengan más de 25 años y, también, en aquellas que, careciendo de cribado previo, presentan una citología HSIL. En cualquier caso, será necesario realizar una colposcopia que demuestre hallazgos anormales grado 2. El inconveniente de esta forma de tratar es que existe un riesgo importante de sobre tratamiento. En estos casos, se puede aplicar cualquier técnica de las descritas, aunque la de elección es el uso del asa diatérmica<sup>(4)</sup>.

- **Histerectomía:** Esta técnica se empleará cuando no exista la opción de realizar otro procedimiento más conservador. Solo está indicada en mujeres con deseo gestacional cumplido y que tienen una lesión que se ha confirmado histológicamente, en aquellas en las que es imposible aplicar un tratamiento conservador y en aquellas en las que coexiste otra patología ginecológica que indique la histerectomía. La técnica de elección es la histerectomía total (con o sin anexectomía), pudiendo abordarse la cirugía por vía vaginal o abdominal (lo que depende fundamentalmente de las características clínicas y anatómicas de la paciente)<sup>(4)</sup>.
- **Observación sin tratamiento:** Es una opción para aquellas mujeres que tengan deseo reproductivo, sean jóvenes y presenten una lesión HSIL/CIN 2-3 con elevada probabilidad de regresión espontánea. El tiempo máximo de observación sin tratamiento son 2 años, siempre en casos seleccionados con lesiones pequeñas y sin afectación endocervical. En todos los casos, el seguimiento y monitorización de las pacientes será estricto, pudiendo confirmar la regresión o persistencia/progresión de la lesión<sup>(4)</sup>.

### Seguimiento tras el tratamiento

Según la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*<sup>(4)</sup>, el esquema de seguimiento de las pacientes tratadas será el siguiente:

- **Seguimiento a corto plazo en función del riesgo de HSIL/CIN 2-3 pos tratamiento:**
  - **Control a los 6 meses con co-test:** Cuando se obtengan márgenes libres o margen exocervical afecto.
  - **Control a los 3 meses con co-test, colposcopia y estudio endocervical:** Cuando haya margen endocervical afecto y/o margen profundo y/o el legrado endocervical post-conización positivo y/o más de un margen positivo.
  - **Terapia escisional directa:** En casos seleccionados con deseo gestacional cumplido siempre que haya afectación del margen endocervical y legrado endocervical post-conización positivo, si hay afectación de dos o más márgenes (endocervical y/o exocervical y/o profundo), si hay afectación de cualquier margen y/o legrado endocervical post-conización positivo e imposibilidad de seguimiento.
  - **Histerectomía post-tratamiento:** Mujeres con HSIL/CIN 2-3 persistente/recurrente, con deseo gestacional cumplido, siempre que no sea posible realizar otro tratamiento escisional conservador.
- **Seguimiento a largo plazo tras controles negativos post-tratamiento de HSIL/CIN 2-3:**
  - Continuar con el programa de cribado al menos 25 años, independientemente de la edad de la paciente.

### Vacunación de las pacientes tratadas por SIL/CIN

Se debe administrar la vacuna frente al VPH a estas mujeres, puesto que son altamente susceptibles de presentar nuevas lesiones y cáncer. Se ha demostrado que la vacunación pro-

tege a las mujeres de nuevas infecciones por VPH diferentes a los que han causado la lesión y protege frente a la reinfección/reactivación de la lesión por el mismo tipo de VPH que ha producido la lesión si se encuentra contenida en la vacuna (siempre que entre el episodio de SIL/CIN y la nueva infección, se haya producido aclaramiento). La vacuna se administrará precozmente tras el diagnóstico, con una pauta de 3 dosis y, a poder ser, antes del tratamiento, aunque puede administrarse hasta 12 meses después de la conización<sup>(4)</sup>.

### CÁNCER DE CÉRVIX

Aunque el diagnóstico y tratamiento del cáncer de cérvix es una competencia de los médicos especialistas en ginecología, a continuación se describen, someramente, algunos aspectos del cáncer de cérvix que debemos conocer para poder proporcionar unos cuidados adecuados a las pacientes que tengamos a nuestro cargo con un diagnóstico de cáncer de cérvix.

#### Clínica

La paciente que normalmente suele presentar clínica de un cáncer de cérvix diagnosticable de forma visual suele ser una mujer multípara de entre 45 a 55 años. En fases iniciales de la enfermedad, el primer síntoma que se suele presentar es un exudado vaginal acuoso, ligeramente manchado de sangre<sup>(51)</sup>. El síntoma por excelencia de esta patología es la metrorragia, que es indolora e intermitente, así como la metrorragia tras las relaciones sexuales<sup>(51-53)</sup>. A medida que el tamaño del tumor progresa, también lo hace la intensidad y frecuencia de la hemorragia. En fases avanzadas, la mujer suele presentar dolor en los flancos o piernas por compresión de los uréteres, el nervio ciático o la pared pélvica. Además, pueden presentarse disuria, hematuria, rectorragia, tenesmo rectal o estreñimiento como consecuencia de la extensión del tumor hacia la vejiga y/o recto. También puede presentarse linfedema de las extremidades inferiores<sup>(51,53)</sup>. Tanto el dolor pélvico, como la disuria, el tenesmo y el linfedema harán sospechar de una enfermedad avanzada<sup>(53)</sup>.

#### Aspecto macroscópico

En fases iniciales, el carcinoma carece de características macroscópicas específicas que permitan su diagnóstico<sup>(52)</sup>. En fases más avanzadas, depende del tipo específico de lesión de que se trate, así como de la afectación regional y patrón de crecimiento de la misma<sup>(51)</sup>. Puede aparecer como una eritroplasia que generalmente se sitúa próxima al orificio cervical externo, pudiendo ser sobre elevada y sangrar con facilidad al roce por la gran cantidad de vascularización que posee<sup>(52)</sup>. Generalmente suele describirse como una lesión exofítica que da lugar a una masa de aspecto polipoideo, de tamaño grande, dura y fácilmente friable<sup>(51)</sup>. Estas lesiones pueden aparecer dando lugar a un cérvix "en barril", en el que la lesión crece dentro del canal endocervical y lo distiende<sup>(51,52)</sup>. En este tipo de tumores puede pasar completamente inadvertido en la exploración con el espéculo. En fases avanzadas, se produce dilatación del orificio cervical externo, pudiendo observarse así la

**Tabla 10.** Categoría T de la clasificación TNM y su correspondencia con la estadificación de la FIGO. Tomado de: Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2021;71(4):287-98.

CATEGORÍA T		ESTADIO FIGO		CRITERIOS	
TX				No se puede valorar la presencia de tumor primario	
T0				No hay evidencia de tumor primario	
		Estadio 0		Carcinoma in situ, carcinoma epitelial	
T1		Estadio I		Carcinoma de cérvix confinado al útero (la extensión a cuerpo uterino no modifica el estadio)	
	T1a		Estadio IA	Carcinoma invasivo diagnosticado solo con el microscopio, con una profundidad de invasión máxima < 5 mm.	
		T1a1		IA1	Invasión estromal < 3mm en profundidad
		T1a2		IA2	Invasión estromal > 3mm y ≤ 5mm en profundidad.
		T1b		Estadio IB	Carcinoma de cérvix confinado a nivel uterino, con una profundidad de invasión ≥ 5 mm
					IB1
				IB2	El tumor mide > 2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión
				IB3	El tumor mide > 4 cm en su mayor dimensión
T2		Estadio II		El tumor invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina	
	T2a		Estadio IIA	El tumor invade la vagina los 2/3 superiores de la vagina y no afecta a los parametrios	
				IIA1	El tumor mide ≤ 4 cm en su mayor dimensión
				IIA2	El tumor mide > 4 cm en su mayor dimensión
	T2b		Estadio IIB	Invasión de los parametrios, sin afectación de la pared pélvica	
T3		Estadio III		El tumor se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes y/o afecta a los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos	
	T3a		IIIA	El tumor invade el tercio inferior de la vagina, pero no la pared pélvica	
	T3b		IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	
			IIIC	El tumor afecta a la pared pélvica y/o los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos, independientemente del tamaño y extensión del tumor.	
				IIIC1	Solo metástasis linfáticas pélvicas
				IIIC2	Metástasis linfáticas para-aórticas
T4		Estadio IV		El tumor se ha extendido fuera de la pelvis verdadera o ha afectado (confirmado mediante biopsia) a la mucosa de la vejiga o recto	
			IVA	El tumor se ha extendido a órganos pélvicos adyacentes	
			IVB	El tumor se ha extendido a órganos a distancia	

**Tabla 11.** Clasificación N (ganglios) de la clasificación TNM y su estadio FIGO equivalente. Tomado de: Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2021;71(4):287-98.

CATEGORÍA N		ESTADIO FIGO		CRITERIOS
NX				No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0				No hay metástasis en los nódulos linfáticos.
	N0 (i+)			Células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos regionales ≤ 0,2 mm. o células individuales o grupos de células ≤ 200 células en un solo corte transversal de un nódulo.
N1		IIIC1		Metástasis linfáticas en ganglios linfáticos pélvicos solo.
	N1mi	IIIC1		Metástasis linfáticas en ganglios regionales (> 0,2 mm. pero ≤ 2 mm en su mayor dimensión) hasta ganglios linfáticos pélvicos.
	N1a	IIIC1		Metástasis linfáticas en ganglios regionales (> 2 mm. en su mayor dimensión) hasta ganglios linfáticos pélvicos.
N2		IIIC2		Metástasis linfáticas para-aórticas, con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos.
	N2mi	IIIC2		Metástasis linfáticas en ganglios regionales (> 0,2 mm. pero ≤ 2 mm en su mayor dimensión) hasta ganglios linfáticos para-aórticos, con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos.
	N2a	IIIC2		Metástasis linfáticas en ganglios regionales (> 2 mm. en su mayor dimensión) hasta ganglios linfáticos para-aórticos, con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos.

**Tabla 12.** Categoría M de la clasificación TNM y su equivalencia en la estadificación FIGO. Tomado de: Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):287-98.

CATEGORÍA M	ESTADIO FIGO	CRITERIOS
M0		No hay metástasis a distancia
cM1	IVB	Metástasis clínicas a distancia (metástasis en ganglios linfáticos inguinales, enfermedad intraperitoneal, afectación pulmonar, hepática, o del hueso. Excluye las metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o para-aórticos y la vagina).
pM1	IVB	Metástasis patológicas a distancia. Confirmación microscópica de metástasis a distancia (metástasis en ganglios linfáticos inguinales, enfermedad intraperitoneal, afectación pulmonar, hepática, o del hueso. Excluye las metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o para-aórticos y la vagina).

presencia de masas vegetantes y friables que pueden confundirse con pólipos<sup>(52)</sup>. El aspecto macroscópico también puede ser en forma de úlcera, adoptando en superficie un aspecto granular, que presenta un exudado ser purulento y que sangra con facilidad al contacto<sup>(51,52)</sup>. En otras ocasiones se muestra como una úlcera escasamente visible junto con endurecimiento de la zona cervical en la que esta se presenta<sup>(51)</sup>.

### Tipos histológicos

Fundamentalmente existen 2 tipos histológicos de cáncer de cérvix: El carcinoma de células escamosas (derivado del epitelio escamoso) y el adenocarcinoma (derivado del epitelio cilíndrico). De ambos tipos histológicos, el carcinoma escamoso es el más frecuente (generalmente representa más del 75% de los casos), seguido por el adenocarcinoma y el carcinoma adenoescamoso (si afecta a ambos tipos histológicos). Existen otras variedades histológicas, aunque su frecuencia es muy baja<sup>(52)</sup>.

### Diseminación del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix se disemina a lo largo del cuerpo empleando 4 vías principalmente:

- Extensión directa local: La extensión a la vagina es la localización más frecuente, encontrándose afecta prácticamente en todos los casos en los que el cáncer se encuentra en una fase avanzada. El siguiente lugar de extensión directa afectado son los parametrios, seguido de la extensión al cuerpo del útero. Por contigüidad se extiende hacia la vejiga, pudiendo hacerlo también al uréter (aunque con poca frecuencia). La afectación rectal es aún menos frecuente que la extensión a vejiga y suele tener lugar a través de la vagina<sup>(52)</sup>.
- Extensión linfática: Las células tumorales pueden entrar con facilidad en el torrente linfático. La afección de los vasos linfáticos varía según el grado de extensión del carcinoma, del estadio clínico, del tipo histológico del que se trate (los carcinomas epidermoides inmaduros metastatizan menos frecuentemente que los maduros y los adenocarcinomas) y del volumen tumoral<sup>(52)</sup>.
- Extensión hemática: Las células tumorales también pueden entrar con facilidad en los vasos sanguíneos y alcanzar

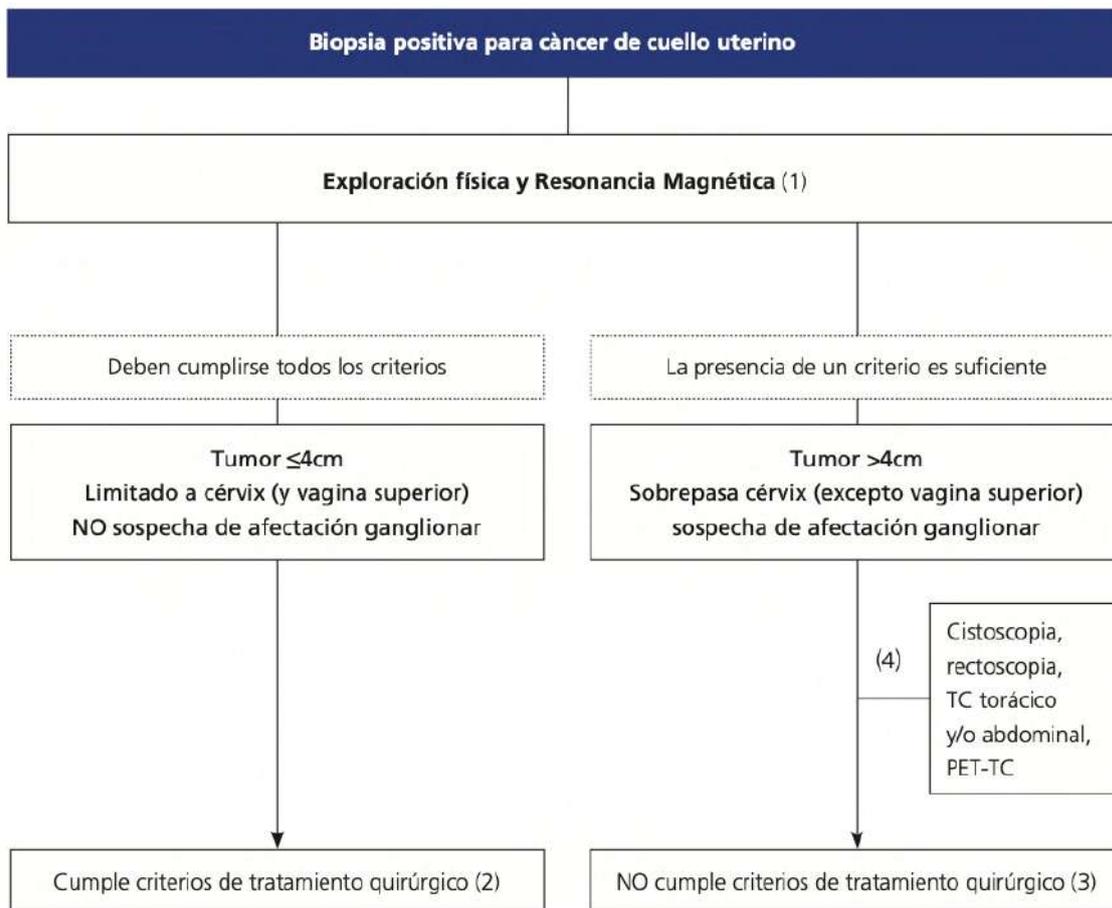
diferentes localizaciones, dando lugar, así, a metástasis a distancia. Lo más frecuente son las metástasis hepáticas, óseas, pulmonares, intestinales, cerebrales...

### Estadificación

Una vez que se desarrolla el cáncer invasor, el pronóstico de la enfermedad se relaciona de forma directa con el estadio en el que se encuentre la lesión en el momento de realizar el diagnóstico<sup>(53)</sup>. El objetivo del proceso de estadificación es poder establecer un pronóstico y orientar las acciones terapéuticas de forma homogénea. La estadificación de las pacientes con cáncer se realizará siguiendo la clasificación TNM, la estadificación clínica (estadificación de la FIGO) también se documentará<sup>(53)</sup>. La clasificación TNM y su correlación con el estadio de la FIGO se puede visualizar en la tabla 10<sup>(54)</sup>.

Para poder encuadrar la enfermedad en alguno de los estadios anteriormente mencionados es necesario realizar una exploración completa de la mujer, tanto de su estado general, como del aparato genital. Esta exploración será exhaustiva e incluirá la palpación de la lesión y la valoración de la extensión a parametrios y vagina, un tacto rectal combinado con la exploración vaginal, con objeto de determinar el volumen del tumor y poder valorar la afectación del tabique recto-vaginal y del parametrio y, por último, la exploración ganglionar de la zona inguinal y supraclavicular. La técnica de imagen de elección para evaluar la extensión del tumor será una resonancia magnética pélvica, pudiendo emplearse también la cistoscopia y la rectoscopia en caso de que, o bien la resonancia o bien una ecografía, demuestran la presencia de lesiones sospechosas en vejiga y/o recto. Finalmente, será necesario realizar también un estudio de la posible afección ganglionar (ya que en fases iniciales las técnicas de imagen no pueden detectar metástasis pequeñas y serán los ganglios los que establezcan la estadificación). Si se sospecha de afectación de ganglios linfáticos o el cáncer es avanzado, la evaluación de la patología ganglionar y la enfermedad distante se valorarán mediante el PET-TC o una TC de tórax/abdomen<sup>(52)</sup>.

El algoritmo de estadificación que propone la Oncoguía de la SEGO es el siguiente:



(1) Ambas son imprescindibles para la valoración inicial del tumor y evaluación del volumen tumoral (factor pronóstico). Permiten la primera aproximación terapéutica del tumor.

(2) Tumores de probable tratamiento quirúrgico siempre habiendo confirmado previamente la NO afectación ganglionar (siguiente escalón en el estudio preterapéutico).

(3) Tumores con indicación de tratamiento primario con RDT-QMT radical. El estudio previo al tratamiento de la afectación ganglionar (y nivel de afectación máximo) permitirá adecuar el mismo.

(4) Se podrán solicitar las pruebas que se consideren pertinentes en función de la sospecha de afectación (cistoscopia, rectoscopia, TC torácico y/o abdominal, PET-TC).

**Ilustración 35.** Algoritmo de estadificación de la Oncoguía de la SEGO. Tomado de: *Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2018.*

### Tratamiento

Las 3 opciones disponibles hoy en día para tratar el cáncer de cérvix son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

### Tratamiento quirúrgico

En la actualidad, la indicación del abordaje quirúrgico se limita a los estadios iniciales del cáncer de cérvix, aunque puede emplearse también como tratamiento secundario tras el tratamiento inicial con quimioterapia o radioterapia si el tumor es voluminoso, en estadios avanzados o en caso de recidiva (aunque estas indicaciones secundarias son controvertidas)<sup>(52)</sup>. La terminología quirúrgica que se emplea en el tratamiento del cáncer de cérvix es la siguiente:

- **Histerectomía radical:** Exéresis quirúrgica del útero y el cérvix, la parte superior del fondo vaginal y el tejido paracervical<sup>(53)</sup>. El grado de radicalidad que se adopte en la

histerectomía se establece en base a la clasificación de Querleu-Morrow<sup>(53)</sup>. Se han descrito diferentes vías de abordaje:

- **Abdominal o laparotómica:** Permite, además de extirpar el útero y el cérvix, realizar la extirpación de los ganglios linfáticos<sup>(52)</sup>.
- **Vaginal:** Solo permite extirpar el útero, no permitiendo realizar extirpación de los ganglios linfáticos. La aparición de la laparoscopia ha permitido retomar esta vía de extirpación en combinación con la laparoscopia, ya que esta vía de abordaje se puede acceder a los ganglios pélvicos y para aórticos<sup>(52)</sup>.
- **Laparoscópica:** Mediante esta vía es posible preservar los nervios de la zona parametrial, pararectal, vesical y vaginal, disminuyendo de forma importante las secuelas derivadas de la cirugía radical<sup>(52)</sup>.

De todas las vías de abordaje existentes, todas ellas, siempre que sean realizadas por personal con experiencia, se consideran equiparables. Sin embargo, será de elección la vía que presenta menor morbilidad. En la actualidad la técnica que cumplen estos requisitos es la vía laparoscópica<sup>(53)</sup>.

• **Traquelectomía:** Exéresis quirúrgica del cérvix por debajo de la arteria uterina<sup>(53)</sup>. Se diferencia de la histerectomía vaginal radical en que, en esta técnica se conserva el cuerpo del útero. Esta técnica se puede emplear en mujeres jóvenes que desean tener hijos, en fases muy iniciales, cuando los tumores son de pequeño tamaño y cuando el resultado histológico es favorable<sup>(52)</sup>. Puede ser:

– **Simple.**

– **Radical:** Incluye colpectomía superior, exéresis del tejido paravaginal y paracervical, con disección de la porción distal del uréter. Los niveles de radicalidad se establecen en base a la clasificación de Querleu-Morrow<sup>(53)</sup>.

• **Cirugía ultraradical:** La cirugía del cáncer cervical avanzado está desaconsejada, aunque, en caso de que la enfermedad se localice en el centro de la pelvis y la mujer sea joven puede indicarse, pero la presencia de metástasis o de ganglios regionales afectados contraindican la intervención<sup>(52)</sup>. En esta cirugía se realiza una exenteración (exéresis de todo el aparato genital y órganos pélvicos próximos<sup>(52,53)</sup>). Puede ser:

– **Anterior:** Si incluye la extirpación de la vejiga (cistectomía).

– **Posterior:** Si incluye la extirpación del recto.

– **Total:** Si incluye la extirpación de la vejiga y recto.

También se clasifica teniendo en relación al músculo elevador del ano:

– Supra elevadora (o tipo I)

– Infra elevadora (o tipo II)

– Infra elevadora más vulvectomía (tipo III).

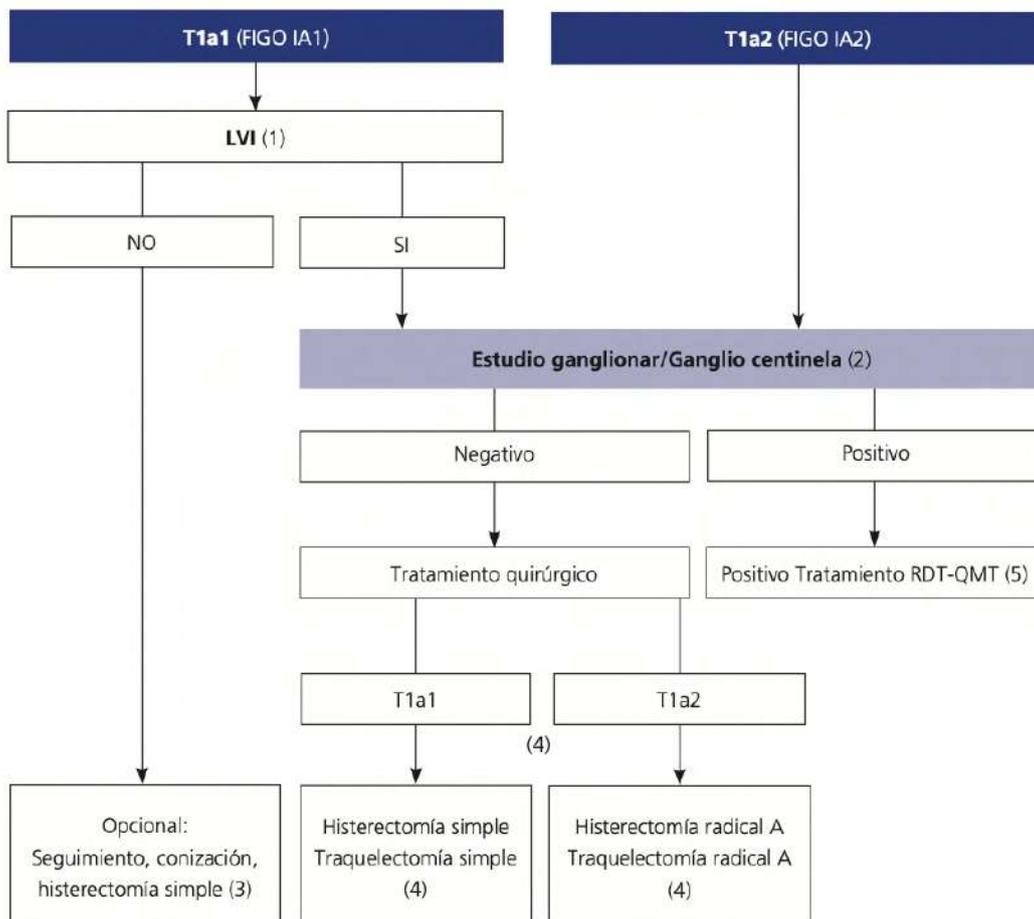
Querleu-Morrow Tipo	Paracérvix o Parametrio lateral	Parametrio ventral	Parametrio dorsal
Tipo A Histerectomía radical limitada	Resección del paracérvix medial al uréter sin movilización de éste de su lecho, pero lateral al cérvix.	Mínima excisión	Mínima excisión
Tipo B1 Resección del paracérvix a nivel del túnel del uréter	Movilización lateral del uréter y resección del paracérvix a nivel de su túnel.	Excisión parcial del ligamento vesicouterino	Resección parcial del tabique rectovaginal y útero-sacro
Tipo B2	Idéntica a la B1 con linfadenectomía paracervical sin resección de estructuras vasculares/nerviosas	Resección parcial del ligamento vesicouterino	Resección parcial de tabique rectovaginal y útero-sacro
Tipo C1 Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la iliaca interna (Preservación nerviosa)	Movilización completa del uréter y lateralización del mismo, con sección del paracérvix a nivel de vasos ilíacos internos, respetando la porción caudal.	Escisión del ligamento vesicouterino en la vejiga. Parte proximal del ligamento vesicovaginal. Preservando inervación vesical	Exéresis hasta nivel del recto. Disección y preservación del nervio hipogástrico
Tipo C2 Sección del paracérvix en su unión con el sistema vascular de la iliaca interna (No Preservación nerviosa)	Movilización completa del uréter y sección del paracérvix a nivel de vasos ilíacos, incluyendo la porción caudal.	Escisión hasta nivel vesical, sacrificando la inervación vesical	Exéresis hasta nivel del sacro, sacrificando el nervio hipogástrico
Tipo D Extensión de la resección lateral	Resección hasta pared pélvica, incluyendo resección de vasos ilíacos internos y/o estructuras de pared	Escisión hasta la vejiga  No aplicable en caso de exenteración	Escisión hasta el sacro  No aplicable en caso de exenteración

**Ilustración 36.** Niveles de radicalidad quirúrgica de Querleu-Morrow. Tomado de: *Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2018.*

- **Parametrectomía:** Exéresis del tejido paracervical en caso de que se haya extraído el útero previamente. El grado de radicalidad se establece en base a la clasificación de Querleu-Morrow<sup>(53)</sup>.
- **Ganglio centinela y disección ganglionar:** Se denomina ganglio centinela a la primera estación ganglionar a la que drena un tumor, en este caso el cáncer cervical. Para poder extirpar este ganglio es preciso identificarlo, para lo cual se emplean sustancias colorantes o trazadores radiactivos. En el caso del cáncer de cérvix su uso no está completamente validado, por lo que la Oncoguía de la *SEGO* recomienda realizar siempre una linfadenectomía<sup>(53)</sup>. Los niveles de disección ganglionar (linfadenectomía) que pueden realizarse son:
  - **Nivel 1: Linfadenectomía pélvica:** Exéresis del tejido ganglionar que se extiende desde la arteria iliaca común hasta la vena circunfleja<sup>(53)</sup>.
  - **Nivel 2: Linfadenectomía iliaca:** Exéresis del tejido ganglionar desde los ganglios iliacos comunes y presacros hasta la bifurcación de la aorta abdominal<sup>(53)</sup>.
  - **Nivel 3: Linfadenectomía aórtica infra mesentérica:** Exéresis del tejido ganglionar desde la arteria iliaca común hasta la salida de la arteria mesentérica inferior<sup>(53)</sup>.
  - **Nivel 4: Linfadenectomía aórtica infra-renal:** Exéresis del tejido linfático desde la linfadenectomía aórtica hasta la altura del cruce de la vena renal izquierda sobre la aorta<sup>(53)</sup>.

### Radioterapia

El cáncer de cérvix puede ser tratado mediante radiación, debiendo darse dosis elevadas de radiación al tumor y evitar que esta sea la mínima y que no dañe a los tejidos



(1) Invasión linfovascular. En ausencia de ILV el riesgo de afectación ganglionar es <0,5%. La presencia de ILV incrementa el riesgo de afectación ganglionar al 5-15% en función del estadio.

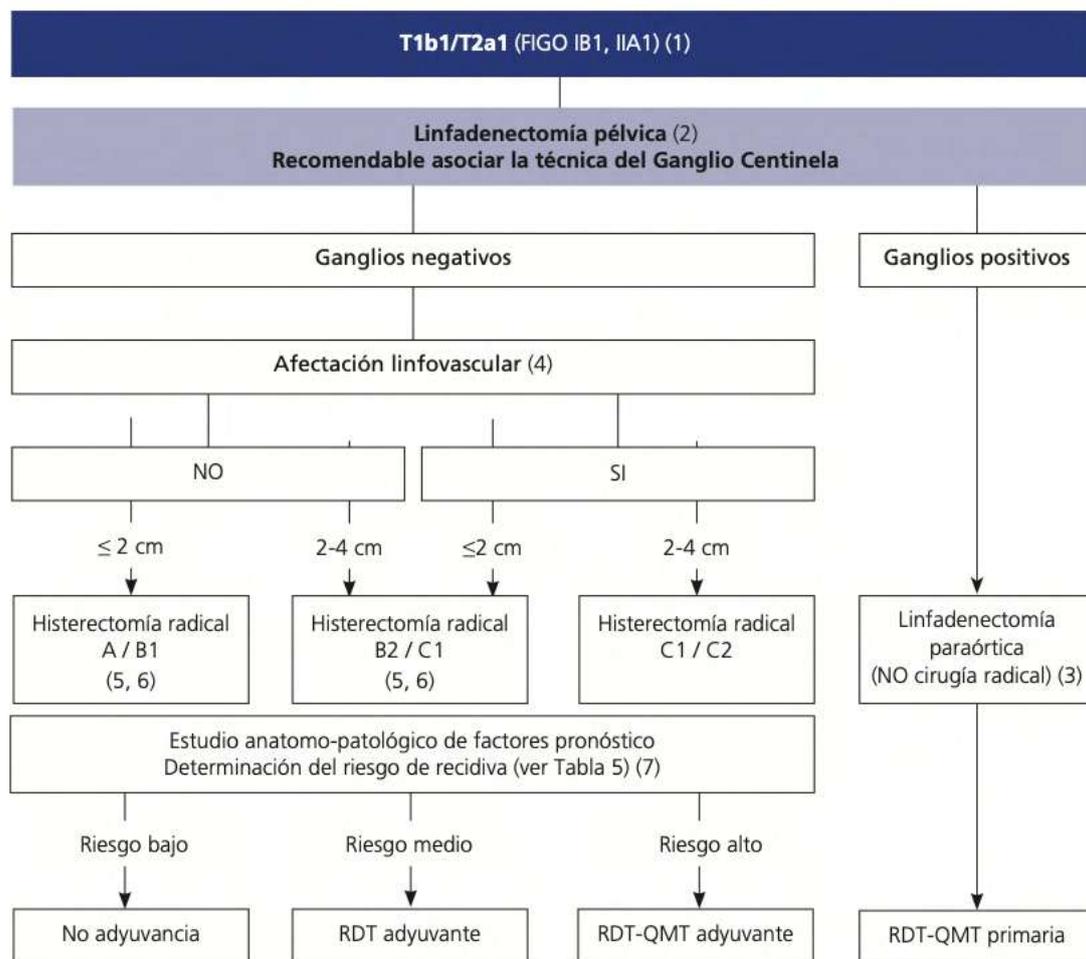
(2) Imprescindible el estudio ganglionar. Aceptable, en estos estadios, la práctica de ganglio centinela como técnica única (no asociada a linfadenectomía pélvica).

(3) Válidas todas las opciones. A valorar en función de la edad y posibilidad de control posterior.

(4) La radicalidad en función del estadio. La técnica quirúrgica aplicada dependerá de la edad y deseo de la paciente.

(5) Pacientes candidatas a tratamiento primario con RDT-QMT. Requieren estudio ganglionar paraórtico. Pasar a algoritmo 6.

**Ilustración 37.** Algoritmo de tratamiento en estadios T1a1-T1a2. Tomado de: *Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2018.*



(1) La Cirugía es el tratamiento de elección (Evidencia baja, Recomendación fuerte a favor) en aquellas pacientes en las que se descarta afectación ganglionar. La cirugía consiste en linfadenectomía pélvica bilateral (fosa obturatriz, iliacos externos, iliacos comunes bilaterales y región presacra) idealmente asociada a estudio del GC, seguido de histerectomía radical (la radicalidad varía en función de los subgrupos de riesgo). El tratamiento de segunda elección: RDT externa + BQT (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor), indicada en caso de contraindicación quirúrgica. La eficacia es equiparable a la de la cirugía, pero ésta última es de elección por presentar ventajas sobre la RDT en ausencia de factores de riesgo.

(2) En estos estadios la técnica del ganglio centinela aislada sólo se considera en el contexto de estudios clínicos pero se recomienda practicarla por las ventajas añadidas que ofrece. La valoración ganglionar debe realizarse de forma intraquirúrgica, ya que si resulta positivo se contraindica la cirugía. El motivo es evitar la morbilidad por asociación de tratamientos en pacientes que van a ser candidatas a tratamiento RDT de entrada por la afectación ganglionar (Evidencia baja, Recomendación débil a favor).

(3) En caso de afectación ganglionar pélvica, el conocimiento de la afectación paraórtica permite ampliar y adecuar los campos de RDT. Se considera suficiente la disección paraaórtica hasta nivel inframesentérico en pacientes sin sospecha de afectación paraaórtica en las pruebas de imagen.

(4) La presencia de invasión linfovascular incrementa el riesgo de afectación ganglionar y de recidiva local (sin invasión linfovascular: 5%, con invasión linfovascular: 25%) (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor).

(5) La radicalidad quirúrgica necesaria (tipo de histerectomía radical) viene determinada por el riesgo de recidiva del tumor, en función del estudio prequirúrgico de los factores pronóstico (ver tabla 7).

(6) La opción de traquelectomía (simple o radical) se contempla especialmente en caso de pacientes con deseo genésico (Evidencia moderada, Recomendación fuerte a favor). Los criterios de radicalidad son los mismos que para la histerectomía.

(7) El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica permite la evaluación definitiva de los factores pronóstico patológicos. En función de los mismos se determina el riesgo de recidiva postquirúrgico y se establece la indicación o no de adyuvancia (ver tabla 5).

**Ilustración 38.** Tratamiento de los estadios T1b1 y T2a1. Tomado de: Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2018.

vecinos<sup>(52,53)</sup>. Existen dos modalidades de tratamiento con radioterapia:

- **Radioterapia externa:** Consiste en la administración de radiación mediante el empleo de equipos de radiación externa (aceleradores lineales)<sup>(53)</sup>. La radiación externa comprende toda la pelvis (parametrios, cadenas linfáticas pélvicas y cérvix). Mediante esta técnica se alcanza toda la pelvis (parametrios, cadenas linfáticas y cérvix) y se realiza empleando fotones de cobalto o mediante aceleradores lineales. Para mejorar la sensibilidad a la radiación pueden emplearse radiosensibilizantes (como los análogos de la timidina)<sup>(52)</sup>.
- **Braquiterapia:** Radiación que se administra de forma muy próxima al tumor, decayendo la dosis administrada de forma brusca a medida que se incrementa la distancia a la fuente<sup>(53)</sup>. A su vez puede ser:
  - **Intersticial:** Si la fuente de radiación se coloca en el tejido tumoral directamente<sup>(52,53)</sup>. En este caso se puede emplear iridio 192 en alambres y oro en forma de granos<sup>(52)</sup>.
  - **Intracavitaria:** Si la fuente de radiación se coloca en una cavidad anatómica natural<sup>(52,53)</sup>. En el caso del cán-

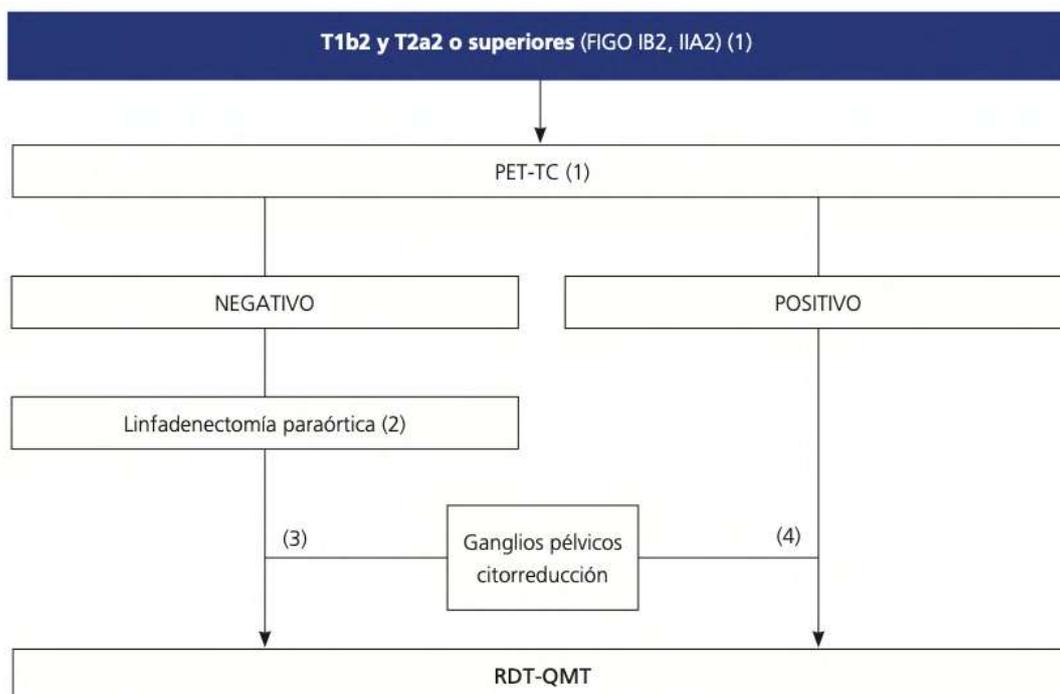
cer de cérvix, permite dar dosis elevadas de radiación sin provocar lesión a los tejidos vecinos, aunque solo es útil si el tumor se localiza en el cérvix y la vagina, ya que no es eficaz para tratar los parametrios y tampoco los ganglios linfáticos. Este tratamiento radioterápico se coloca en el quirófano, empleándose unos aplicadores que permiten administrar dentro de la lesión iridio 192 o cesio 137<sup>(52)</sup>.

- **Radioterapia radical:** Se trata de una modalidad de radioterapia en la que se combinan la radioterapia externa y la braquiterapia, empleándose en aquellas pacientes en las que no es posible el abordaje quirúrgico<sup>(52)</sup>.

### Quimioterapia

La quimioterapia se puede emplear como tratamiento primario (tras la cual se realiza cirugía o se administra radioterapia), asociada a otra modalidad de tratamiento, como complemento tras otro tratamiento o como recurso paliativo<sup>(52)</sup>.

- **Quimioterapia neo adyuvante:** Se emplea como tratamiento primario, antes de la cirugía y la radioterapia<sup>(52)</sup>.



(1) El estudio con PET-TC permite el rastreo de cuerpo entero para estudiar la presencia de enfermedad ganglionar y enfermedad metastásica. El objetivo es adecuar el tratamiento a la extensión real de la enfermedad: adecuar los volúmenes de irradiación a la extensión ganglionar y detectar a las pacientes con enfermedad diseminada para aplicar el protocolo de enfermedad metastásica.

(2) Linfadenectomía paraórtica para estudio histológico de la afectación ganglionar no detectada en estudio de imagen (posibles falsos negativos o enfermedad pequeña por debajo del umbral de detección del PET-TC).

(3) Posibilidad de añadir la exéresis de ganglios pélvicos voluminosos con intención de citorreducción. Esta situación se indicará de forma individualizada.

(4) Posibilidad de añadir cirugía para exéresis de lesiones ganglionares voluminosas con intención de citorreducción. Indicación a evaluar de forma individualizada.

**Ilustración 39.** Tratamiento de tumores T1b2, T2a2 o superiores. Tomado de: *Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2018.*

- **Quimioterapia coadyuvante**<sup>(52)</sup>.
- **Radio quimioterapia:** Esta forma de tratamiento consiste en el uso simultáneo de radioterapia y quimioterapia para incrementar el efecto tóxico de la radiación e incrementar así su eficacia. Se puede emplear como quimioterápico el cisplatino solo o en combinación con el 5-FU o el uso de 5-FU en combinación con la hidroxiurea<sup>(52)</sup>.

### Esquemas de tratamiento

La Oncoguía de cáncer de cérvix elaborada por la *SEGO*<sup>(53)</sup> propone los siguientes algoritmos de tratamiento (ilustraciones 37-39).

### Pronóstico

La supervivencia global a los 5 años de las mujeres con cáncer de cérvix es del 69,9%. La supervivencia se sitúa por encima del 75% en los estadios iniciales (hasta el IB incluido), descendiendo por debajo del 40% en el estadio II y siendo de, en torno al 9% en estadio IVB. La invasión de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante, de forma que si estos están afectados la supervivencia disminuye. También disminuye la supervivencia el volumen del tumor primario, la profundidad de invasión del estroma, la invasión de los parametrios y la afectación vascular. También se ha establecido que el pronóstico del adenocarcinoma es peor que el del carcinoma escamoso<sup>(52)</sup>.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Actualmente el cáncer de cérvix, sus lesiones precursoras y la infección por el VPH son un problema de salud pública a nivel mundial. El VPH es la primera causa de cáncer de origen infeccioso entre las mujeres y la localización más frecuente de este es el cérvix. Desde el descubrimiento por zur Hausen de que es necesaria la presencia del VPH para desarrollar el cáncer de cérvix, se han ideado diferentes estrategias para hacer frente al cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras. Gracias al conocimiento de la historia natural del virus y de los diferentes genotipos existentes (VPH-AR y VPH-BR) se han podido diseñar vacunas dirigidas, al principio, contra los dos oncotipos más frecuentes y causantes de más del 70% de los cánceres de cérvix y sus lesiones precursoras (genotipos 16 y 18) y, posteriormente, desarrollar otras vacunas con capacidad para abarcar VPH-BR causantes de verrugas genitales (frente a los genotipos 6 y 11), así como para otros tipos de VPH-AR responsables de hasta un 20% adicional de cánceres de cérvix (mediados por los genotipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58). La vacunación se ha convertido en la medida de prevención primaria por excelencia frente al cáncer de cérvix, habiéndose mostrado segura y eficaz tanto para proteger frente a lesiones cervicales de alto grado como para el propio cáncer. En nuestro país la vacunación es sistemática para el sexo femenino, estando incluida en el calendario vacunal a los 12 años (salvo Asturias). Se excluye de la vacunación sistemática a los varones, a pesar de que estos, como se ha visto, pueden verse beneficiados de la vacunación sistemática (protección frente a cáncer de ano, fundamental en hombres que tienen sexo con hombres, además de protección frente a carcinomas de cabeza y cuello y pene, fundamentalmente).

La prevención secundaria en el cáncer de cérvix es fundamental a pesar de la vacunación, ya que las mujeres se pueden seguir contagiando de genotipos no incluidos en la vacunación, aunque no cabe duda de que la vacunación sistemática, a largo plazo inducirá un cambio en la estrategia de cribado, al verse reducidos el número de infecciones como las lesiones precursoras causadas por estas infecciones.. En la actualidad, las Sociedades Científicas principales recomiendan cribar a las mujeres menores de 30-35 años mediante citología y a las mayores de 30-35 años mediante prueba de VPH. Esto se debe a la alta prevalencia de infección por VPH en las mujeres menores de 30-35 años, para las que la prueba de VPH tiene menor sensibilidad. En caso de que alguna de las pruebas de cribado resulte alterada, será preciso recurrir a una segunda prueba confirmatoria y, con los resultados obtenidos, valorar el riesgo de que la mujer presente o vaya a desarrollar en 5 años un cáncer de cérvix. En función de estos resultados se actuará de una forma u otra. La prueba por excelencia para la confirmación de las lesiones será siempre una biopsia dirigida por colposcopia, en la que los resultados del estudio histológico serán los que determinen el grado de lesión y la necesidad o no de intervención. Aunque existen múltiples formas de tratamiento, la que más se emplea por sus ventajas y la escasa presencia de complicaciones es la técnica que emplea el asa electro quirúrgica.

Por último, en caso de que se detecte la presencia de un cáncer de cérvix, la forma de actuación variará en función del estadio en el que se encuentre la enfermedad. Cuanto mayor sea el estadio peor será el pronóstico, aunque, en general, la supervivencia a 5 años se sitúa alrededor del 70%. Las técnicas quirúrgicas se emplean en fases iniciales de la enfermedad, mientras que la radio quimioterapia se emplea en fases más avanzadas de la enfermedad.

Por otro lado, teniendo en cuenta la posibilidad de prevenir la mayor parte de los cánceres de cérvix mediante vacunación y cribado, la OMS ha desarrollado una estrategia para la erradicación del cáncer de cérvix como problema de salud pública. Los objetivos de la misma consisten en lograr un 90% de mujeres vacunadas antes de los 15 años, más del 70% de mujeres sometidas a cribado con una prueba de alta sensibilidad y lograr que más de un 90% de las mujeres reciban un tratamiento y cuidados paliativos (sí se requieren) en caso de que se diagnostique un cáncer de cérvix.

Si bien, teniendo en cuenta todo lo expuesto, parece que estamos en el camino adecuado para convertir el cáncer de cérvix en una enfermedad rara, cada vez hay más evidencia de que el VPH no es responsable de todos los cánceres de cérvix. Aunque el número de casos de cáncer de cérvix no debidos al VPH es muy pequeño, no se podrá erradicar el cáncer de cérvix, más si tenemos en cuenta que, según los estudios, estos tipos de cáncer no dependientes del VPH no se desarrollan a partir de una lesión pre maligna que pueda ser objeto de cribado como sí sucede con el cáncer de cérvix derivado de una infección por VPH.

Por todo lo expuesto, se puede concluir que, con una adecuada educación sanitaria de la población, consiguiendo una adecuada cobertura vacunal y realizando cribados se podrá reducir de forma significativa el número de cánceres

de cérvix, teniendo las matronas un papel fundamental en todos estos aspectos. Sin embargo, no debemos esperar una erradicación completa del cáncer de cérvix, máxime cuando se ha reconocido que no todos los tipos de cáncer de cérvix se deben a infecciones por VPH.

## LIMITACIONES

Dada la metodología empleada para la localización de la evidencia que sustenta el contenido de este trabajo es probable que exista un cuerpo de trabajos científicos que pudiendo ser relevantes para esta revisión no se hayan incluido. Aunque las recomendaciones de las principales Sociedades Científicas (*SEGO* y *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*) son recientes (2018 y 2022 respectivamente), pueden existir trabajos que aporten evidencias en direcciones diferentes a las que apuntan estas.

Por otro lado, al emplear evidencia científica y documentación que la autora conocía previamente, pueden darse los problemas expuestos anteriormente.

Finalmente, la inexperiencia de la autora en búsqueda bibliográfica también ha podido limitar la calidad de los resultados y conclusiones del presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zur Hausen H. Cancers in Humans: A Lifelong Search for Contributions of Infectious Agents, Autobiographic Notes. *Annu Rev Virol.* 29 de septiembre de 2019;6(1):1-28.
- zur Hausen H. Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res.* septiembre de 2009;130(3):209.
- Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia. Principios y práctica. 2.a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2009.
- Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz-Quílez J, et al. AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante las pruebas de cribado. 2022.
- Torné Bladé A. Patología premaligna del cuello uterino. En: *Ginecología*. 10.a ed. Barcelona: Elsevier Masson; p. 368-87.
- Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>
- Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de mayo de 2019;37(5):324-34.
- Human papillomavirus - Books - NCBI [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543088/?term=human%20papillomavirus>
- Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLOS Pathog.* 26 de marzo de 2020;16(3):e1008376.
- Cortés Bordoy J. Vacunación frente al virus del papiloma humano. Documento de consenso 2011 de las sociedades científicas españolas. *Med Fam SEMERGEN.* 1 de julio de 2012;38(5):312-26.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre);
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre);
- International Agency for Research on Cancer OMS. Cancer today [Internet]. 2020 [citado 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre);
- Cancer today [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 22 October 2021. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre);
- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. 2021.
- Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cáncer en España 2020. 2020.
- Mortalidad Provincial [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>
- Cancers Attributable to Infections [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?-mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?-mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)
- Cancers Attributable to Infections [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?-mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population\\_group=0&cancer=0&key=attr\\_cases&lock\\_scale=0&pie\\_mode=1&nb\\_results=5](https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie?-mode=2&sex=0&population=who&continent=0&country=0&population_group=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5)
- Martel C de, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in

- 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 1 de febrero de 2020;8(2):e180-90.
23. González Bosquet E. Embriología y anatomía del aparato genital femenino. En: *Ginecología*. 10.a ed. Barcelona: Elsevier Masson; p. 1-19.
  24. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado 23 de diciembre de 2021]. 52 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336583>
  25. Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, et al. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. *N Engl J Med*. 7 de enero de 2021;384(1):42-50.
  26. Lanzamiento de la Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>
  27. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 de noviembre de 2019;2019(11).
  28. Human papillomavirus vaccination - UpToDate [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=human%20papillomavirus%20vaccination&source=search\\_result&selectedTitle=1~87&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=human%20papillomavirus%20vaccination&source=search_result&selectedTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1)
  29. HPV Vaccination Recommendations | CDC [Internet]. 2021 [citado 26 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
  30. Cervarix [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 26 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix>
  31. Gardasil [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 26 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>
  32. Gardasil 9 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 26 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
  33. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
  34. Anonymous. Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/review-concludes-evidence-does-not-support-hpv-vaccines-cause-crps-pots>
  35. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 10 de agosto de 2019;394(10197):497-509.
  36. Man I, Vänskä S, Lehtinen M, Bogaards JA. Human Papillomavirus Genotype Replacement: Still Too Early to Tell? *J Infect Dis*. 1 de agosto de 2021;224(3):481-91.
  37. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2021 [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm>
  38. Calendarios españoles | Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aepap.org/vacunas/calendarios-espanoles>
  39. El nuevo calendario de vacunación infantil mejora la protección frente a la meningitis y al virus del papiloma humano [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2021]. Disponible en: [https://www.astursalud.es/noticias?p\\_p\\_id=es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet\\_article\\_id=205723&es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet\\_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle](https://www.astursalud.es/noticias?p_p_id=es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_article_id=205723&es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle)
  40. **Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, García Sánchez N, Garrote Llanos E, et al.** Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2021. *An Pediatría*. enero de 2021;94(1):53.e1-53.e10.
  41. Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR). Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
  42. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. [Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017]. *Semergen*. junio de 2017;43(4):265-76.
  43. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJLM, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated

- with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. Vaccine. 3 de febrero de 2016;34(6):757-61.
44. Prevention of sexually transmitted infections - UpToDate [Internet]. [citado 28 de diciembre de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.bvgcsalud.a17.csinet.es/contents/prevention-of-sexually-transmitted-infections?search=Prevention%20of%20sexually%20transmitted%20infections&source=search\\_result&selected-Title=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.bvgcsalud.a17.csinet.es/contents/prevention-of-sexually-transmitted-infections?search=Prevention%20of%20sexually%20transmitted%20infections&source=search_result&selected-Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  45. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. enero de 2013;32(1):76-115.
  46. 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. 24 de abril de 2002;287(16):2114-9.
  47. Norma Técnica para la Recogida de muestras para Citología Vaginal [Internet]. [citado 4 de enero de 2022]. Disponible en: [https://www.astursalud.es/noticias?p\\_p\\_id=es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet\\_article\\_id=60386&\\_es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet\\_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle](https://www.astursalud.es/noticias?p_p_id=es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_article_id=60386&_es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle)
  48. OMS | Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening\\_and\\_treatment\\_of\\_precancerous\\_lesions/es/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/es/)
  49. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización [Internet]. Sec. 1, Orden SCB/480/2019 abr 27, 2019 p. 43018-28. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480>
  50. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2014.
  51. Tewari K, Monk B. Cáncer de cérvix infiltrante. En: Oncología ginecológica clínica. 9.a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2018.
  52. Brull Fusté P, González Bosquet E. Cáncer de cérvix y vagina. En: Ginecología. 10.a ed. Barcelona: Elsevier Masson; p. 423-52.
  53. Oncoguía SEGO: cáncer de cuello uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2018.
  54. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2021;71(4):287-98.

