



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

Título
Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado de cáncer de cérvix en La Rioja
Autor/es
Catalina Renata Elizalde Martínez-Peñuela
Director/es
José Antonio Oteo Revuelta y Juana Hernández Hernández
Facultad
Facultad de Ciencia y Tecnología
Titulación
Departamento
Agricultura y Alimentación
Curso Académico



Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado de cáncer de cérvix en La Rioja, tesis doctoral de Catalina Renata Elizalde Martínez-Peñuela, dirigida por José Antonio Oteo Revuelta y Juana Hernández Hernández (publicada por la Universidad de La Rioja), se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.



UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES ENTRE 35 Y 65 AÑOS CON CRIBADO INADECUADO DE CÁNCER DE CÉRVIX EN LA RIOJA

Autora:

Catalina Renata Elizalde Martínez-Peñuela.

Director/es:

Dr. José Antonio Oteo Revuelta.
Dra. Juana Hernández Hernández.

Departamento:

Agricultura y Alimentación.

Curso Académico:

2021-2022.

Dr. José Antonio Oteo Revuelta, doctor en Medicina y Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario San Pedro de Logroño. Acreditado como Catedrático de la rama de Ciencias de la Salud (ANECA).

Dra. Juana Hernández Hernández, doctora en Medicina, Especialista en Obstetricia y Ginecología.

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo titulado

“PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN MUJERES ENTRE 35 Y 65 AÑOS CON CRIBADO INADECUADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO (CCU) EN LA RIOJA”

presentado por Catalina Renata Elizalde Martínez-Peñuela, Licenciada en Medicina y Cirugía por la facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Especialista en Ginecología y Obstetricia, se ha realizado bajo su dirección en el Hospital Universitario San Pedro de Logroño como Memoria de su Tesis Doctoral, y que reúne las condiciones necesarias para ser presentado ante la comisión de Doctorado de la Universidad de La Rioja para su defensa ante el tribunal correspondiente, al objeto de la obtención por del grado de Doctor.

Y para que así conste y surta efecto donde corresponda, expedimos y firmamos el presente certificado.

Logroño, mayo de 2022

Fdo: Dr. José Antonio Oteo Revuelta

Dra. Juana Hernández Hernández

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que me han apoyado a lo largo de este camino. Han sido muchas las motivaciones que he tenido para escribir esta tesis, y quizás la mayor de ellas haya sido mi abuelo, quien me transmitió ese afán investigador y me enseñó que la vida es esfuerzo y trabajo continuo.

Al Dr. José Antonio Oteo Revuelta, director de esta tesis doctoral, quien me abrió las puertas y me guio por este camino. Gracias por haber confiado en mí brindándome la oportunidad de disfrutar de la investigación; gracias por tu ayuda, por tu atención y tus consejos. Has sido un gran maestro.

A la Dra. Juana Hernández Hernández, codirectora de esta tesis doctoral, por ofrecerme siempre su experiencia, apoyo y conocimiento.

A la Dra. María José Puente por su apoyo y su gran labor de revisora.

A Gloria y María, porque sin su visión epidemiológica no hubiese logrado alcanzar los resultados obtenidos.

A la Universidad de La Rioja y al Departamento de ciencias Biomédicas, por la oportunidad de realizar y presentar esta tesis y por fin lograr uno de mis grandes objetivos.

Al Hospital San Pedro y al personal de los servicios de Epidemiología y Ginecología y Obstetricia por su ayuda y colaboración en esta tesis.

A la empresa GENÓMICA S.A.U. por su colaboración en el genotipado del VPH.

A mis compañeros residentes, por aguantarme, por colaborar siempre conmigo tanto a nivel personal como profesional, y por acompañarme y hacerme menos duras esas tardes, guardias y salientes de guardias de recogida de datos.

A la colaboración entusiasta de muchas pacientes, en especial a las que han participado en este estudio, por su paciencia al realizar los cuestionarios, su comprensión y su colaboración en la investigación.

A todos mis amigos, por estar siempre ahí, por sacarme siempre una sonrisa y darme fuerza en los momentos de desánimo.

A mi gran familia, en especial mis padres y suegros, que tantas horas han cuidado a Mateo y Catalina para poder dedicarme a la elaboración de este trabajo, por su paciencia infinita, por ser un ejemplo de superación día a día y por no rendirse nunca. Sin ellos no habría podido llegar hasta donde estoy.

A mis abuelos, porque en su recuerdo he encontrado la fuerza para llevar a cabo este trabajo.

A mi abuelo José María Martínez-Peñuela por transmitirme ese afán investigador.

A mi tía Carmela por su gran labor en la corrección ortográfica de este manuscrito y tantas horas de ánimo, trabajo y recomendaciones.

A mi marido Jaime, por su apoyo incondicional, por su paciencia sin límite, y porque sin su ayuda esta tesis no hubiera sido posible. Sin ti esto habría sido mucho más difícil.

A Jaime, Mateo y Catalina

A mis padres

INDICE

INDICE	1
ABREVIATURAS.....	1
INTRODUCCION.....	3
1. Importancia del cáncer de cérvix uterino.....	3
2. Importancia del cribado del cáncer de cérvix.	6
3. Virus del Papiloma Humano (VPH)	11
3.1. Etiología, patogenia y oncogénesis	11
3.1.1. Estructura básica del genoma	11
3.1.2. Clasificación y bases moleculares.....	12
3.1.3. Carcinogénesis cervical y respuesta inmune.....	14
3.2. Epidemiología e historia natural de la infección por VPH	16
3.2.1. Epidemiología de la infección por VPH y del CCU a nivel mundial	16
3.2.2. Impacto y prevalencia de la infección por VPH en España.....	30
3.2.3. Historia natural	44
3.2.4. Aclaramiento y persistencia de la infección del virus	47
3.2.5. De la infección al cáncer	49
3.2.6. Cofactores de riesgo de adquisición y progresión	52
4. Diagnóstico y cribado de la infección por VPH.....	56
4.1. Diagnóstico clínico	56
4.1.1. Examen citológico e histológico	56
4.1.2. Examen colposcópico.....	62
4.2. Diagnóstico microbiológico y factores de progresión	64
4.2.1. Detección de ADN viral y genotipado	65
4.2.2. Detección de proteínas celulares.....	72
5. Prevención	74
5.1. Prevención primaria.....	74
5.2. Prevención secundaria	79
5.2.1. Métodos de cribado a nivel nacional e internacional.....	86
5.2.2. Evolución del cribado autonómico	95
5.2.3 Aspectos clave del cribado basado en detección de VPH.....	102

5.2.4. Valor del genotipado 16 y 18 en el cribado con la PVPH	108
5.2.5. Evaluación del impacto para el SNS de la transición a un programa de cribado poblacional con la PVPH-AR	110
5.2.6. Transición hacia programas de cribado poblacional.....	113
5.2.7. Cribado y vacunación frente a VPH. Eliminación del CCU	116
OBJETIVOS	121
1. Objetivos principales.....	121
2. Objetivos secundarios.....	122
MATERIAL Y METODOS	127
1. Población de estudio y evolución de la prevención en La Rioja.....	127
2. Diseño del estudio	127
3. Consideraciones éticas.....	131
4. Variables principales a estudio.....	132
RESULTADOS.....	141
I. Estudio descriptivo de la muestra y prevalencia de VPH.....	141
1. Prevalencia de infección por los diferentes genotipos de VPH.....	146
2. Prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales y otras de mayor grado provocadas por los diferentes genotipos de VPH en mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado en La Rioja.....	148
3. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH.....	151
3.1. Evaluar la prevalencia del número de genotipos de VPH en las pacientes con infección por múltiples genotipos y su relación con el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.....	152
3.2. Evaluar la prevalencia de las combinaciones de genotipos de VPH en las pacientes con coinfección y su relación con el tipo de lesión cervical	154
3.3 Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la prevalencia de infección por múltiples genotipos	156
4. Relacionar la presencia viral del VPH y sus diferentes genotipos con los hallazgos citológicos e histológicos	158
4.1. Describir la relación entre el grado de lesión cervical histológica y el genotipo VPH.....	159

4.2. Estudiar la relación entre el resultado anatomopatológico de la citología, la biopsia cervical guiada por colposcopia y el resultado histológico tras la conización y/o histerectomía	162
4.3. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con el tipo de lesión cervical histológica	164
II. Factores asociados a la infección por el VPH en nuestra población	165
1. Según grupos de edad.....	165
1.1. Evaluar la relación entre la coinfección por múltiples genotipos con la edad de las pacientes.....	166
1. 2. Evaluar la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la edad de las pacientes	167
1.3. Evaluar la relación entre el tipo de lesión cervical cito-histológica y la edad de las pacientes.....	168
1.4. Evaluar la relación entre la infección por VPH con el riesgo de lesión cervical histológica y la edad de las pacientes	170
2. Presencia o no de menopausia	171
3. Edad de la menarquia	173
4. Método anticonceptivo	174
5. Tabaquismo.....	181
6. Estado inmunitario y/o alteraciones de la salud de base.....	183
7. Comorbilidad ginecológica	189
8. Número de embarazos a término	194
9. Abortos	199
10. Nacionalidad.....	204
11. Hábitat rural o urbano.....	207
III. Regresión logística multivariable	210
IV. Estimar el número de mujeres que se hubieran beneficiado de las vacunas disponibles en el mercado en la actualidad	212
DISCUSIÓN	217
I. Prevalencia de la infección por VPH y de las lesiones cervicales citológicas e histológicas.....	218
1. Prevalencia del VPH en España y La Rioja	218

2. Prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales y otras de mayor grado provocadas por los diferentes genotipos de VPH en mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado en España, La Rioja y el mundo	227
3. Prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH	231
3.1. Coinfección según genotipos de VPH.....	231
3.2. Coinfección según el tipo de lesión cervical.....	232
3.3. Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical	234
4. Relacionar la presencia viral del VPH y sus diferentes genotipos con los hallazgos citológicos e histológicos	234
4.1. Describir la relación entre el grado de lesión cervical histológica y el genotipo de VPH.....	234
4.2. Estudiar la relación entre el resultado anatomopatológico de la citología, la biopsia cervical guiada por colposcopia y el resultado histológico tras la conización y/o histerectomía	236
II. Factores asociados a la infección por el VPH en nuestra población	239
1. Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según la edad de las pacientes	240
1.1. Coinfección por genotipos de VPH	242
10.1.1. Coinfección según la edad.....	242
10.1.2. Relación entre el número de genotipos, la edad de las pacientes y el tipo de lesión cervical	242
1.2. Evaluar la relación entre el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes	243
1.3. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la edad de las pacientes	244
1.4. Evaluar la relación entre los diferentes genotipos de VPH con el tipo de lesión cervical histológica y la edad de las pacientes.....	245
11. Presencia o no de menopausia	246
12. Edad de la menarquia	247
13. Método anticonceptivo	249
14. Tabaquismo.....	252
15. Estado inmunitario	253
16. Comorbilidad ginecológica	255

17.	Número de embarazos a término	257
18.	Abortos	259
19.	Nacionalidad.....	260
20.	Hábitat rural o urbano.....	262
III. Estimar el número de mujeres que se hubieran beneficiado de las vacunas disponibles en el mercado en la actualidad		264
IV.	LÍNEAS DE AVANCE	266
CONCLUSIONES.....		273
ÍNDICE DE TABLAS		279
ÍNDICE DE FIGURAS		287
ANEXOS		289
Anexo 1. Consentimiento informado		291
Anexo 2. Hoja de recogida de datos		294
Anexo 3. Dictamen del Comité Ético de Investigación.....		296
BIBLIOGRAFÍA		299

ABREVIATURAS

ACS: Sociedad Americana del Cáncer

ADC: adenocarcinoma escamoso

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADVP: Adictos a drogas vía parenteral

AEPCC: Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia

ACG: atipias en células glandulares

AGUS: células glandulares atípicas de significado indeterminado

AIS: adenocarcinoma *in situ*

ARC: agencia para la investigación del cáncer (*Agency for Research of Cancer*)

ARN: Ácido ribonucleico

ASC-H: atipia de células escamosas, no se puede descartar lesión de alto grado

ASC: Lesión epitelial de comportamiento indeterminado

ASCCP: Sociedad Americana de Patología cervical y colposcopia

ASCP: Sociedad Americana de Patología Clínica

ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado

AVAC: años de vida ganados ajustados por calidad

AVG: años de vida ganados

CAP: colegio americano de patólogos

CAR: Comunidad Autónoma de La Rioja

CCAA: Comunidades Autónomas

CCE: carcinoma cervical escamoso (en inglés SCC: *Squamous cell carcinoma*)

CCI: cáncer cervical invasivo, subtipo escamoso

CCU: cáncer de cuello uterino

CiA: Ciudades Autónomas

CIN: Neoplasia intraepitelial cervical (terminología antigua), cuya equivalencia actual según LAST* es SIL (*Squamous Intraepithelial Lesion*), cuya traducción al castellano sería lesión escamosa intraepitelial, y es la que emplearemos a lo largo de la tesis.

- *LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) es un sistema de nomenclatura histopatológica que propone la utilización de la misma terminología (LSIL y HSIL) para todas las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas a la infección por VPH independientemente de su localización en el cuello uterino. A lo largo de la tesis emplearemos dichos anglicismos.*
- *Las equivalencias son:*
 - *CIN 1- LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion).*
 - *CIN2-3- HSIL (high-Grade Squamous Intraepithelial Lesion).*

CIN1: neoplasia intraepitelial cervical leve o displasia leve

CIN1+: neoplasia intraepitelial cervical leve o peor

CIN2: neoplasia intraepitelial cervical moderada o displasia moderada

CIN2/3: neoplasia intraepitelial moderada y/o grave

CIN2+: neoplasia intraepitelial cervical moderada o peor

CIN3: neoplasia intraepitelial cervical grave o displasia grave

CIN3+: neoplasia intraepitelial cervical grave o peor

CIS: carcinoma *in situ*

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

CML: citología en medio líquido

CT: Chlamydia tracomatis

DE: desviación estándar, cuya equivalencia en inglés SD (*standard deviation*)

E6: gen de expresión temprana 6 del virus del papiloma humano

E7: gen de expresión temprana 7 del virus del papiloma humano

EMA: European Medicines Agency

ENSE: Encuesta Nacional de Salud

ETS: Enfermedad de transmisión sexual

FDA: agencia de drogas y alimentos (en inglés Food and Drug Agency)

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

GB: Graves Basedow

HC2: captura de híbridos 2

HLA: Antígeno leucocitario humano

HPV: virus del papiloma humano

LEI-AG: lesión escamosa intraepitelial de alto grado cancerígeno –equivalente a CIN2 o CIN3- cuya equivalencia en inglés sería HSIL (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

IARC (en inglés International Agency of Research on Cancer): Agencia Internacional en la Investigación del cáncer

IC: intervalo de confianza

INGESA: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria

ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas

ITT: intención a tratar

LCR: “Long control región”

LGE: lesiones genitales externas

LEI: lesión escamosa intraepitelial cuya equivalencia en inglés sería SIL (*Squamous Intraepithelial Lesion*)

LEI-BG: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado cancerígeno –equivalente a CIN1- cuya equivalencia en inglés sería LSIL(*Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*)

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

mARN: ácido ribonucleico mensajero

n/d : no disponible

n/s: no estadísticamente significativo

NILM: negativo para lesiones intraepiteliales o malignas

NILM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad

NNV: número necesario para vacunar

MUFACE: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado

MUGEJU: Mutualidad General Judicial

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: razón de posibilidades (*odds ratio*)

p53: proteína p53

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*)

pRB: proteína del retinoblastoma

PVPH: pruebas del VPH

RIC: Rango intercuartílico, cuya equivalencia en inglés es IQR (*interquartile range*)

RS: relaciones sexuales

RRR: reducción del riesgo relativo

SEC: Sociedad Española de Citología

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

TOS: Trasplante de órgano sólido

TPH: Trasplante de progenitores hemopoyéticos

SIL: “Squamous Intraepithelial Lesion”, equivale a la terminología antigua CIN: Neoplasia intraepitelial cervical

SNS: Sistema Nacional de Salud

TBC: Tuberculosis

TBS: Sistema de Bethesda

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VLP: “Virus-like Particle”

VPH: virus del papiloma humano

VPH-AR: VPH de alto riesgo cancerígeno

VPH-RI: VPH de riesgo cancerígeno intermedio

VPH-BR: VPH de bajo riesgo cancerígeno

VPHs: genotipos de VPH

VPH-9v: vacuna nonavalente

VPH-4V: vacuna tetravalente

VPH-2v: vacuna bivalente

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

WHO: OMS

X²: Prueba de Chi cuadrado

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

1. Importancia del cáncer de cérvix uterino.

El cáncer de cérvix uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial y la quinta causa de las muertes relacionadas con el cáncer. En España es el décimo cáncer en frecuencia de la población femenina y el segundo más frecuente entre mujeres de 15 a 44 años (1). A nivel global, el cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha conseguido reducir hasta un 80-90% de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

En los últimos años se ha logrado definir en gran medida la etiología del CCU, identificándose al virus del papiloma humano (VPH) como el agente etiológico necesario para su desarrollo (2-4). La prevalencia de la infección por VPH en el CCU se ha estimado en torno al 99%; sin embargo, en casi todos los estudios que utilizaron pruebas de VPH sensibles, una pequeña proporción de CCU son VPH negativos (5). Se ha sugerido que el CCU VPH negativo puede representar un subconjunto biológicamente distinto con un peor pronóstico (6,7) que los VPH positivos, pero la importancia de estos hallazgos sigue sin estar clara (8) puesto que no han sido respaldados por otros estudios (9).

Solo 2 genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), el 16 y 18, provocan aproximadamente el 70% de los casos de cáncer asociado a VPH en el mundo (8), y otros 10 tipos explican el 25-35% de los casos restantes (10). El genotipo del VPH es conocido como un factor crítico para la progresión de la infección al CCU (11). De los 150 genotipos de VPH conocidos en la actualidad (12), la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) concluye que existe evidencia científica suficiente para confirmar la carcinogenicidad en el cuello del útero de 12 de ellos, concretamente los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 (13). Los genotipos 6 y 11 se consideran de bajo riesgo y se relacionan con el 95% de los casos de verrugas genitales (10). Actualmente se han incorporado nuevos genotipos a los diferentes grupos de riesgo. En esta memoria, emplearemos la clasificación de los genotipos en tres categorías que realiza GENOMICA SAU en su test CLART (Clinical Array Technology Human Papillomavirus 2) (13).

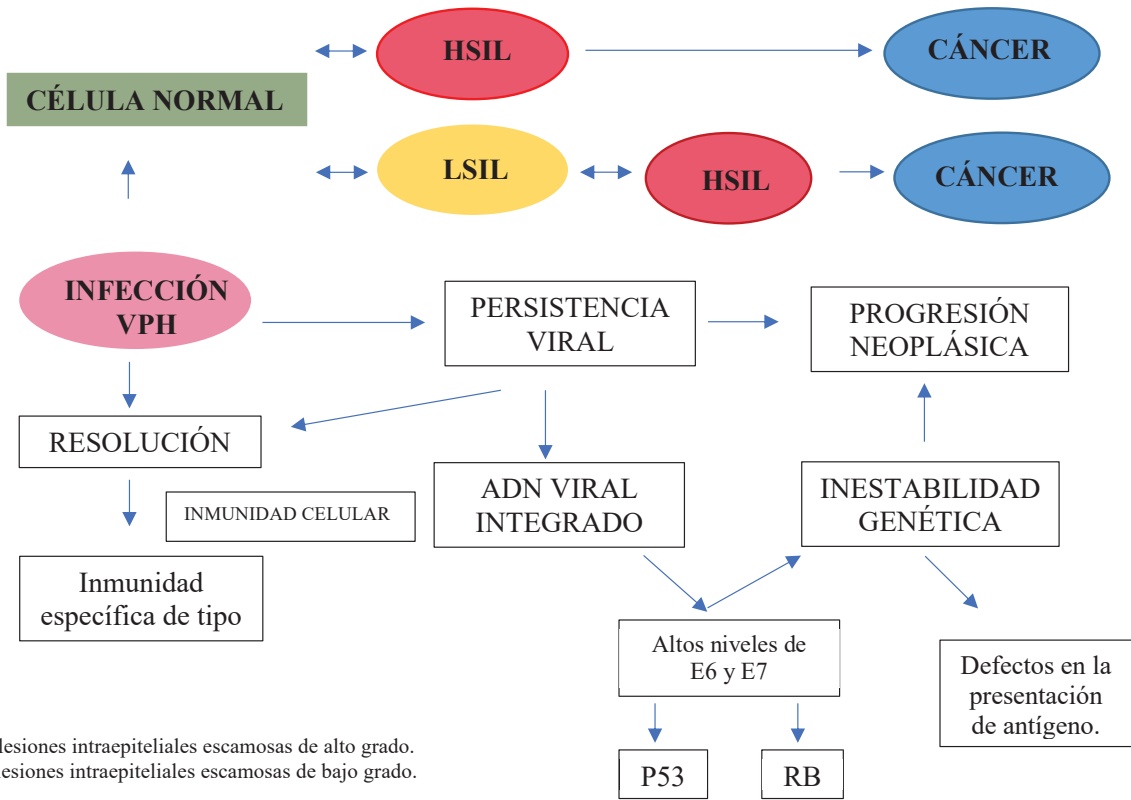
El modelo de carcinogénesis cervical se basa en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer. Durante los primeros años de vida sexual existe una elevada incidencia de infección y aclaramiento viral. Más del 90% de las infecciones en este grupo de mujeres son transitorias e irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Sin embargo, las mujeres mayores de 30 años presentan una menor prevalencia de infección VPH, pero con un mayor porcentaje de persistencia, lo que conlleva mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad (1–5)(3,8).

En las dos últimas décadas múltiples estudios han aportado una sólida evidencia que confirman al VPH como agente causal de la práctica totalidad de CCU y de sus lesiones precursoras. Se estima que de la totalidad de mujeres sexualmente activas en España, aproximadamente un 14%, presentan una infección detectable por VPH (11). La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el CCU es, en realidad, una secuela a largo plazo de una infección persistente por ciertos genotipos de VPH, un virus de transmisión primordialmente sexual (14). De esta manera, podemos afirmar que el cáncer de CCU es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta.

Sin embargo, solo una minoría de las infecciones acaban en lesiones neoplásicas (2). Es bien sabido que la mayoría de las infecciones por el VPH acaban resolviéndose o “aclarándose” por el sistema inmune (2), y que ciertos tipos de VPH, los de alto riesgo, son los responsables de las lesiones de alto grado y los CCU (*figura 1*).

El factor más importante y necesario para que la infección progrese hacia lesión intraepitelial cervical de alto grado (HSIL) es la integración de las secuencias del VPH en el genoma del huésped con la pérdida de E2 (gen no estructural-activador transcripcional) del gen supresor. E2 regula fisiológicamente la expresión de los oncogenes E6 y E7. Se conoce que la integración es común en las HSIL y en el cáncer, pero es infrecuente o inexistente en las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). Por tanto, la integración de VPH junto a la desregulación del ciclo celular y la alteración del sistema inmune inducirán acúmulos de aberraciones genéticas que conllevarán el desarrollo de la lesión escamosa intraepitelial (SIL) (15).

Figura 1. Mecanismos de la carcinogénesis cervical por VPH (modificado de 5).



Fuente: modificado de Bosch, 2002 (2)

Gran parte de estos mecanismos de la carcinogénesis producida por el VPH, así como de los factores que predisponen a la persistencia viral y a la transformación celular, fueron estudiados por el Dr. Harald Zur Hausen (16), lo que le llevó a la obtención del premio Nobel de Medicina en el año 2008.

2. Importancia del cribado del cáncer de cérvix.

El cribado mediante citología cervical introducida hace más de 50 años ha representado un éxito en la historia de la prevención del cáncer. Las recomendaciones de un cribado poblacional no oportunista que garantice la equidad, eficacia y eficiencia son unánimes (17).

En España, la clásica estructura oportunista se mantiene en la práctica totalidad del país, y es una de las causas principales del menor impacto del cribado sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en nuestra población. Las diferencias entre las comunidades autónomas e incluso entre los hospitales de una misma comunidad no radican solo en el momento de captación de la mujer, sino también en el método de cribado, la forma de obtención de la muestra, las diferentes técnicas de determinación del virus y del tratamiento. Las técnicas de cribado mediante citología existentes presentan importantes problemas de variabilidad inter e intraobservador, baja reproducibilidad y ausencia de eficacia frente al adenocarcinoma de cérvix (ADC), al igual que en lesiones pequeñas.

Las pruebas de detección del VPH basadas en técnicas de biología molecular (PCR y genotipado) constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o de sus lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años. En la última década la mayoría de Sociedades Científicas ha incorporado las pruebas VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del cáncer de CCU (cribado, selección de citologías anormales y seguimiento post-tratamiento). En España, en el año 2006, incluyeron de forma opcional estas pruebas (en adelante pruebas del VPH (PVPH)) en mujeres mayores de 35 años en el cribado primario .

Actualmente no existe una política común de cribado del CCU, sino que existen estrategias de Salud Pública diferentes en cada una de las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) españolas. Mayoritariamente, los programas de cribado de CCU son oportunistas, con coberturas no óptimas y con déficits en la equidad y en la eficiencia. Se estima que más del 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado (18). Establecer una política de cribado poblacional para el cáncer de cuello uterino, tanto en España como en el resto de países europeos, debería ser una prioridad, tal como se expone en las “European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening”(19).

Los últimos avances en el conocimiento sobre las pruebas de cribado, su eficacia, pautas y criterios de aplicación y conducta ante resultados anormales, justificaron la elaboración en 2014 de la *Guía de Prevención del CCU* (20), actualizada enero de 2022. La progresiva convergencia de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) que deberá seguir realizándose cribado del cáncer de cérvix (prevención secundaria) en los próximos años, obliga a incorporar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y aportar el máximo beneficio (coste-eficacia). En caso contrario, la existencia de coberturas subóptimas tanto en la prevención primaria como en el cribado y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas pueden conducir a un incremento del coste sin una reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en España (17). Estos cambios en las estrategias de prevención primaria y secundaria condicionan nuevos escenarios, que obligan a plantear diferentes pautas de actitud clínica en mujeres con pruebas de cribado anormales (por ejemplo en mujeres con PVPH positiva y citología negativa).

También en los últimos años se han obtenido nuevas evidencias que permiten individualizar la conducta clínica en las pacientes. Así, las diferentes poblaciones y sus características (mujeres jóvenes, inmunodeprimidas, gestantes o menopáusicas) requieren un abordaje específico. Algunos de los cambios más significativos se refieren a la selección de mujeres con alteraciones menores de las pruebas de cribado, al seguimiento sin tratamiento en lesiones con potencial de regresión, a las indicaciones y técnicas elegidas para realizar el tratamiento de las lesiones con mayor riesgo de progresión, así como el seguimiento de las pacientes tratadas.

El objetivo fundamental del cribado es detectar las HSIL, así como el cáncer microinvasor y el adenocarcinoma *in situ* (AIS), y con ello reducir la incidencia y mortalidad por CCU.

Actualmente, las actividades de cribado de cáncer de cérvix que se realizan en la mayor parte de las CCAA son de tipo oportunista, con alguna excepción como La Rioja (cribado poblacional mediante citación directa), Castilla-León (cribado organizado, aunque sin citación directa), Aragón y País Vasco.

En nuestro medio, y con carácter general, el cribado se debe iniciar a la edad de 25 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo. A las mujeres menores de 25 años no vacunadas frente al VPH se les

debe aconsejar la vacunación. El cribado sistemático de este subgrupo de población llevado a cabo durante las últimas décadas no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia del CCU (18)(22). En España, solo una tercera parte de estas mujeres son portadoras de infecciones por VPH-AR, y la mayoría de ellas son transitorias. Su estudio implica un importante coste, tanto personal como económico, asociado al sobrediagnóstico y al sobretratamiento (11)(23).

Antes de los 25 años se debe promover la prevención primaria del cáncer de cérvix, inculcando medidas de salud destinadas a la planificación familiar y prevención de otras enfermedades de transmisión sexual (23). El cribado del cáncer cervical debe finalizar a los 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios: cribado previo adecuado y negativo durante los 10 años previos y que no exista antecedente de SILs o cáncer de cérvix tratado durante los 25 años previos.

Se considera cribado adecuado previo negativo si existen tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos PVPH o dos co-test (prueba de VPH y citología) negativos, realizados en los diez años previos, con el último realizado dentro de los cinco últimos años. En estos casos la incidencia de lesiones \geq a HSIL/CIN2 es extremadamente baja (24). Las mujeres de 65 años o mayores que no han cumplido adecuadamente con el cribado previo deben realizarse una prueba de co-test con el objetivo de excluir una posible lesión. Las mujeres con resultado negativo en el co-test no es necesario que realicen más pruebas de cribado (25)(26).

El cribado más allá de los 65 años no es coste efectivo. Se estima que el cribado de 1.000 mujeres entre 65 y 90 años conseguiría prevenir 1,6 CCU y evitar 0,5 muertes entre las 1.000 mujeres cribadas (27). El antecedente de SIL tratado representa una variable de alto riesgo asociado al desarrollo de cáncer de cérvix posterior (28).

La citología cervical (test de Papanicolaou) es el método más empleado para el cribado del CCU desde hace 50 años (29). Según datos de la Red de Programas de Cribado de Cáncer, la cobertura de la citología en España en la población diana establecida indica que el 3,1 % de la mujeres entre 45 a 54 años se realiza la citología pasados los 5 años del último control. Entre 55 y 64, este porcentaje asciende al 3,5%. Dentro de este rango de edad, en mujeres de 45 a 54 años, el 11,8% nunca se había realizado una citología y en mujeres de 55 a 64 años, el 15,3% nunca se había realizado una citología.

Debido a la fuerte asociación entre la infección por VPH y el desarrollo del CCU (2), en los últimos años se han empezado a incluir técnicas de identificación del VPH basadas en el análisis de la presencia de ADN viral para el cribado del CCU (10). La mayoría de las PVPH comercializadas en el mercado analizan la presencia de secuencias de ADN en la muestra, amplificándolo previamente mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguido de una hibridación reversa con las secuencias de ADN presentes en la muestra (30). Algunos test, como CLART® pueden llegar a detectar y genotipar hasta 35 tipos de VPH (incluyendo 18 tipos de alto riesgo y 17 de bajo riesgo) en un solo test, mediante un proceso automatizado que dura ocho horas (31).

Las campañas con cribado mediante las PVPH y sus subsiguientes actuaciones han demostrado reducir significativamente el número de CCU en estado avanzado y las muertes debidas a esta patología. La consecuencia de desarrollar un programa adecuado de cribado queda patente ya que permite desarrollar estrategias terapéuticas. En un ensayo prospectivo aleatorizado (32), se estimó que el riesgo relativo (RR) de desarrollar CCU fue de 0,47 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,32-0,69) en un grupo de mujeres (34.126 mujeres) en las que se realizó un cribado con PVPH, frente al grupo control (31.126 mujeres, en las que no se realizó ningún tipo de cribado). Se registraron 34 muertes debidas al CCU en el grupo con el test de VPH, y 64 muertes en el grupo control (RR: 0,52; IC 95%: 0,33-0,83). A pesar de que en el grupo control no se realizó ningún otro tipo de cribado, se puede observar un impacto decreciente sobre la mortalidad debida a CCU cuando se realiza un cribado con PVPH.

Algunas revisiones y metanálisis realizados en los últimos años (33)(31) señalan también las ventajas de las PVPH como cribado primario en mujeres mayores de 30 años, destacando su mayor sensibilidad frente a la citología para la identificación HSIL (25); sin embargo, advierten que a pesar de las bondades de la PVPH, para lograr en última instancia unos buenos resultados en la prevención, es necesario actuar bajo un programa concreto que establezca unas guías básicas que puedan seguir los profesionales sanitarios en su práctica clínica (35).

Se ha estimado que la sensibilidad de los test de ADN para la detección de lesiones \geq HSIL es un 32% (IC 95%: 6-64%) superior que con la citología (36). Asimismo, ofrecen la posibilidad de realizar un seguimiento de las pacientes a largo plazo, mediante una prolongación de los periodos entre los cribados de hasta 5 años, y puede resultar coste-

efectivo para la detección de lesiones de alto grado en mujeres con anomalías citológicas equívocas.

Tanto las guías europeas como las nacionales recomiendan la detección del VPH en el cribado poblacional en mujeres mayores de 30-35 años como prueba preferente. A diferencia del cribado con citología, un mayor número de mujeres tendrá una PVPH positiva, lo que justifica la necesidad de realizar pruebas de triaje que permitan seleccionar a las mujeres con mayor riesgo de padecer o desarrollar una lesión HSIL/CIN2+, para remitirlas a colposcopia (37). La obtención de muestras cervicales en medio líquido permite realizar una citología *reflex* u otras técnicas moleculares que facilitan la identificación de pacientes VPH positivas con mayor riesgo de progresión.

3. Virus del Papiloma Humano (VPH)

3.1. Etiología, patogenia y oncogénesis

En 1955 Koss y Durfee (38) observaron que algunas atipias escamosas de la celularidad del cuello uterino exhibían atipia nuclear solo en las células superficiales, que denominaron “atipia coilocítica”. Veinte años después, la patogénesis viral de las lesiones cervicales precursoras fue imponiéndose al demostrarse el VPH en la atipia coilocítica.

Los primeros aislados conocidos de VPH fueron el VPH 6 y el 11, los cuales no se asociaban con las lesiones precursoras de alto grado. Posteriormente se conocería el VPH16, y con él, un alto porcentaje de lesiones precursoras (CIN-SIL) y carcinomas de cérvix escamosos (CCE) (38).

Muchas de las infecciones de VPH son transitorias y asintomáticas, y se solucionan sin tratamiento, mientras que otras persisten en el tiempo. La infección persistente por VPH se asocia al desarrollo de CCU, por lo que la determinación de la presencia del mismo se ha incluido en los programas de cribado de CCU (39).

3.1.1. Estructura básica del genoma

Como característica común, todos los VPH están constituidos por una cápside proteica y una doble cadena circular de ADN de alrededor de 8.000 pares de bases que se divide en una **región L** (o de expresión tardía, “late”) que codifica las proteínas de la cápside, una **región E** (o de expresión temprana, “early”), que codifican diversas proteínas con papel en la replicación y en la transcripción (40), y una **región reguladora LCR** (figura 2).

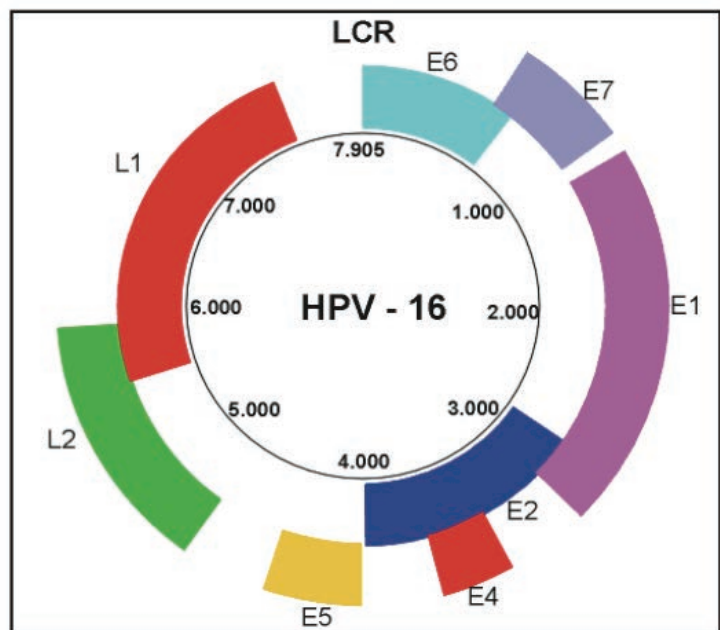


Figura 2. Genoma del VPH.

Fuente: Modificado de Doorbar J, 2006 (44).

El VPH tiene un genoma circular de ADN doble cadena (aproximadamente 8000 pares de bases) dividido en tres regiones:

- ❖ Región tardía (genes estructurales), que codifican las proteínas de la cápside:
 - L1 o proteína mayor (72 pentámeros).
 - L2 o proteína menor, 12 moléculas (41).
- ❖ *Long control region* (LCR) ó región reguladora (42).
- ❖ Región temprana (genes no estructurales):
 - E6 y E7 oncoproteínas transformadoras (43).
 - E4: maduración y replicación.
 - E5: estimula la proliferación.
 - E2: activador transcripcional.
 - E8-E2C: papel en el mantenimiento de la latencia viral en las células basales del epitelio infectado.
 - E1: necesaria para la replicación del ADN.

3.1.2. Clasificación y bases moleculares

Los VPH son un conjunto de virus ADN pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae que infectan piel y mucosas. Se han descrito cerca de 150 tipos de virus del papiloma que afectan a humanos; 40 de ellos se localizan en el tracto ano-genital (12,42). En la actualidad, al menos se han descrito 45 tipos de VPH con capacidad de infectar a las mucosas (44,45).

Según su capacidad oncogénica, se subclasifican en virus de alto riesgo oncogénico (VPH-AR)(39), grupo integrado por unos 15 tipos que se detectan en los carcinomas de cérvix invasores (CCI), y virus de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR) (44). Los tipos VPH de bajo y de alto riesgo pertenecen al género Alpha-papillomavirus (44), que son los que causan las verrugas genitales (los bajo riesgo) y las neoplasias cervicales (los de alto riesgo):

- * VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,68,73,82.
- * VPH “posiblemente” de AR: 26,69,82,30,53,66,70,85,67.

* VPH-BR: 6, 11, 13, 44, 74, 90, 106, 32, 28, 29, 77, 61, 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87,89, 2, 27, 57, 7, 40, 91.

En 2009 la IARC publicó una actualización en la clasificación de los genotipos (13).

* VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,66,68.

* VPH “probable“ AR: 26,53,73,82.

* VPH-BR: 6,11,40,42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89.

Tabla 1. Tipos del VPH según el grupo de trabajo de monografías de la IARC 2018.

VPH	Genotipo VPH	Enfermedades asociadas
Alto riesgo oncogénico	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59	CCU, Anal ,Vaginal, Vulvar y Orofaringeo y lesiones precursoras asociadas
Bajo riesgo	6,11	Verrugas genitales, Papilomatosis Respiratoria Recurrente
Probable carcinógeno*	68	CCU
Posible carcinogénico*	5, 8	Cáncer epitelial de células escamosas en paciente con Epidermodiplotasia Verruciforme
Posible carcinogénico *	26,30,34,53,66,67,69,70,73,82,85 y 97	Desconocido

* Fuente: IARC, 2018. (13)(47)

Tanto los VPH-AR como los VPH-BR pueden detectarse en las lesiones intraepiteliales. La detección de tipos de VPH-AR en una lesión intraepitelial supone un cierto riesgo de desarrollar una neoplasia invasora. Aunque el riesgo es menor, los VPH-BR también se han asociado en alguna ocasión a cáncer (48), si bien la asociación es tan infrecuente que, desde el punto de vista clínico, únicamente interesa detectar los VPH-AR.

Un número limitado de genotipos VPH-AR está causalmente implicado. Concretamente el VPH 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, VPH 31, VPH33, VPH 52, VPH 58, VPH 35, VPH 59, VPH 56, VPH 51, VPH 39) explican el 16% de los casos restantes (49).

Otros autores han confirmado que junto al 16 y al 18, otros 12 genotipos explican más del 85% de los CIN 3/AIS, algo menos del 70% de los CIN 2 y casi el 50% de los CIN 1, por lo que si se implanta la nueva vacuna nonavalente, podrían evitarse la mayoría de los CIN2 y CIN 3 y casi la mitad de los CIN1 (50).

3.1.3. Carcinogénesis cervical y respuesta inmune

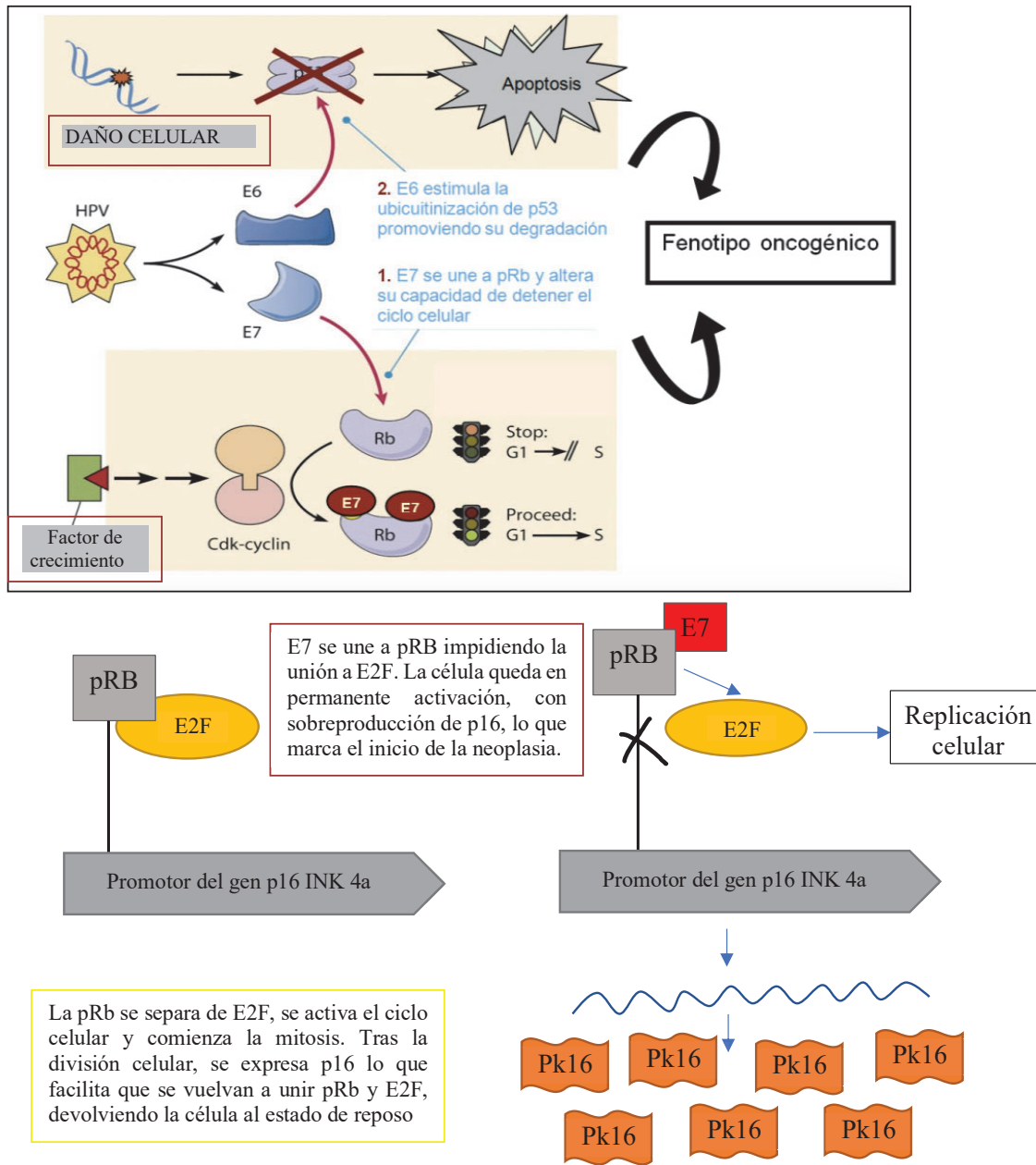
Dos de los genes virales E (E6 y E7) codifican oncoproteínas. La oncoproteínas E6 y E7 están reguladas por otra proteína E2. La acción oncogénica de E6 se realiza mediante la interferencia con p53, lo que impide que la célula revise su ADN antes de la siguiente división y entre en apoptosis en caso de anomalías. E7 interfiere con pRb, de forma que la célula está en constante división (40-44,51).

Por tanto, las células infectadas por tipos de VPH-AR son susceptibles de adquirir un fenotipo neoplásico ya que la división constante y ausencia de revisión de su ADN favorecen la acumulación de mutaciones. Si, además, existe integración del ADN viral con el ADN de la célula huésped, es más probable que dicha célula adquiera el fenotipo proliferativo ya que con la integración se produce la rotura del ADN viral por la zona de E2, con lo que E2 deja de sintetizarse y, por tanto, se pierde por completo el control de la acción de E6 y E7 (40-44,51) (figura 3).

En definitiva, en el proceso de carcinogénesis cervical son necesarios al menos tres eventos (51): la infección del VPH, la progresión de la infección a lesión preneoplásica (para lo que es necesario la integración viral) y la invasión.

Cuando el VPH entra en contacto con el epitelio, en la mayoría de las ocasiones las partículas virales son eliminadas de forma mecánica, al ser arrastradas por la descamación propia del epitelio y por la acción de la inmunidad innata o inespecífica como los macrófagos. Si el VPH sortea este primer mecanismo de defensa del huésped, puede ser capaz de llegar a través de microtraumatismos del epitelio hasta las células basales. El VPH es un patógeno intracelular estricto, que necesita la célula huésped para replicarse y llevar a cabo su acción infectiva. La internalización de las partículas virales se lleva a cabo a través de un receptor de superficie que permite la endocitosis de las mismas. Los anticuerpos frente al VPH, tanto los generados de forma natural como los administrados en las vacunas, actúan sobre este complejo receptor-virus impidiendo la entrada de los virus en las células (52). Una vez que la partícula viral se internaliza, el único mecanismo de defensa del huésped para resolver la infección se relega a la inmunidad celular del propio individuo. Parte de las proteínas virales se presentarán en la superficie de la célula infectada y serán reconocidas por los sistemas de inmunidad celular que atacarán a dicha célula, destruyéndola y favoreciendo la regresión de la lesión citohistológica si esta se había producido.

Figura 3. Infección Transformante: oncogénesis



Fuente: modificado de Stanley M, 2012 (40)

Además, las células dendríticas de Langerhans fagocitan las partículas virales para luego presentarlas en su superficie y activar la inmunidad adaptativa o específica: los linfocitos T CD4. Estos linfocitos T CD4 activados se convertirán en Linfocitos T Helper de tipo 1 (Th1) o de tipo 2 (Th2) en función de los factores tisulares del entorno, fundamentalmente la presencia de ciertas interleuquinas. La vía Th1 finaliza en la maduración de linfocitos T citotóxicos específicos contra la infección viral establecida, y la vía Th2 generará Linfocitos B que producirán anticuerpos frente a los antígenos virales para combatir la infección establecida y las sucesivas infecciones por VPH (53).

El VPH puede producir infecciones a largo plazo sin causar ningún efecto sobre las células, aunque con producción de viriones de forma crónica o bien con reactivaciones intermitentes. Cuando el virus es capaz de evadir los mecanismos para la detección y la eliminación de las células virales por parte del sistema inmune, hablamos de persistencia viral. Si el sistema inmune no es capaz de resolver la infección en un plazo de 1 o 2 años y el virus persiste durante ese tiempo, aumentan las posibilidades de que se produzcan cambios citopáticos y, como consecuencia, el huésped presenta una mayor susceptibilidad a desarrollar la neoplasia. La persistencia de la infección es una condición necesaria para que se produzca la transformación celular y la progresión lesional (54).

3.2. Epidemiología e historia natural de la infección por VPH

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer en los últimos 25 años ha sido la demostración de que el CCU está causado por la infección persistente de ciertos genotipos de VPH. Este descubrimiento ha afectado directamente a los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de las mujeres infectadas por el VPH como aquellas con neoplasia cervical.

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado técnicas moleculares de alta sensibilidad detectan el VPH en prácticamente el 99% de los CCU (55). Además, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o intraepiteliales de alto grado, y en menor medida (20-50%) en las lesiones intraepiteliales de bajo grado. A nivel mundial, los genotipos de VPH 16, 18, 45 y 31 explican casi el 80% de los casos de CCI.

Estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por un genotipo de VPH-AR precede a la aparición de SIL y se requiere para el desarrollo y progresión de estas lesiones. Estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones muestran que el pico de infecciones por VPH precede al pico de CCU en una o dos décadas.

3.2.1. Epidemiología de la infección por VPH y del CCU a nivel mundial

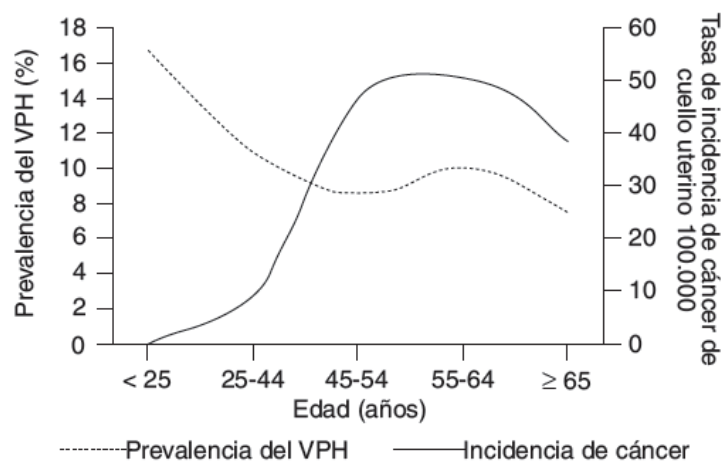
La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Se identifica frecuentemente en el tracto anogenital de hombres y mujeres sin lesiones clínicas. Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres sexualmente activos, y

evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea en más del 90% de los casos (56).

Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y del espectro de lesiones asociadas. Una aproximación plausible de la prevalencia de ADN de VPH en la población femenina oscila entre el 5% y el 10% en los países desarrollados y en cifras ligeramente superiores al 15% en los países en vías de desarrollo.

La prevalencia de ADN de VPH también varía según la edad de las mujeres. En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25 %, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta el 70% de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente, y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5-10% (figura 4) (1,56–59).

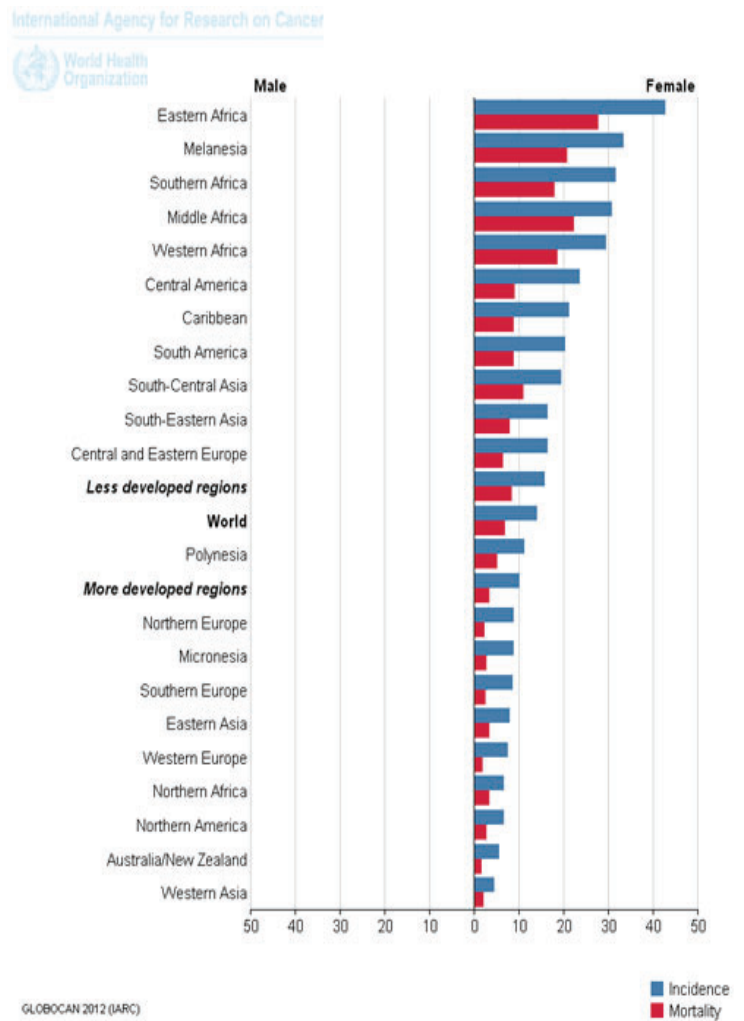
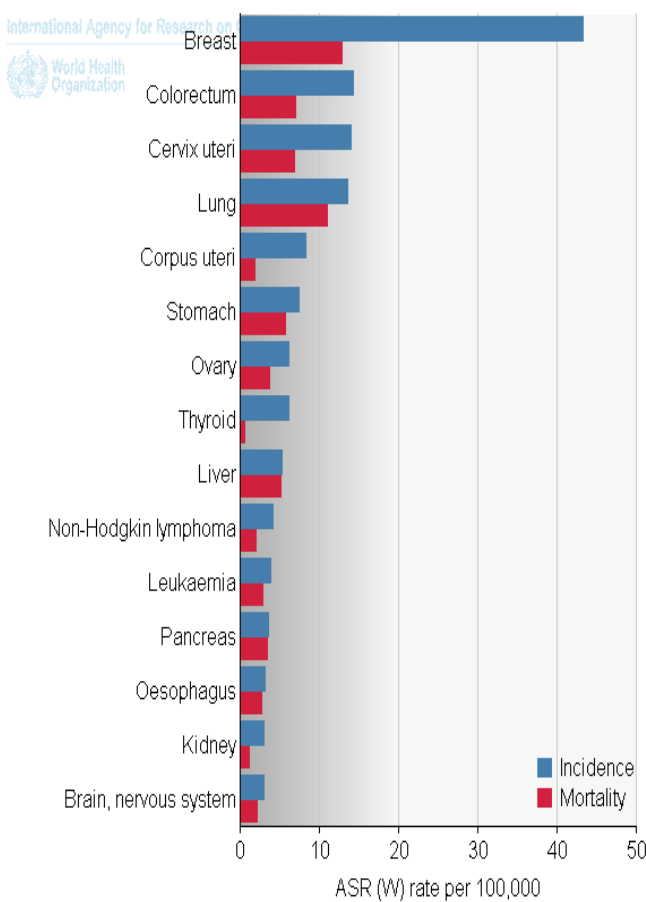
Figura 4. Prevalencia del VPH e incidencia de CCU en la población mundial femenina



Fuente: Prevalencia VPH: datos obtenidos a partir de metaanálisis de la literatura y de población con resultados de citología normales, para el período 1999-2005. Estimados para la población mundial y estandarizados por la estructura de edad de la población de cada continente. Incidencia de CCU: Datos extraídos de Globocan 2002 para la población mundial (17).

El CCU es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres. La incidencia de este cáncer está relacionada con el grado de desarrollo de la región (Figura 5), observándose una mayor incidencia en aquellos países en vías de desarrollo: las tasas de incidencia más altas se observan en el este de África, Melanesia y el sur y centro de África, siendo en el este y centro de África el cáncer más frecuente en las mujeres. Por el contrario, entre las regiones con menor incidencia a nivel mundial encontramos Australia y el oeste de Asia (60).

Figura 5. Globocan 2012. Incidencia y mortalidad de los diferentes tipos de cáncer estandarizadas por edad en mujeres a nivel mundial



Fuente: Incidencia y mortalidad del CCU estandarizada por edad por cada 100.000 mujeres en 2012 según el nivel de desarrollo de la región establecido por el Human Development I (60).

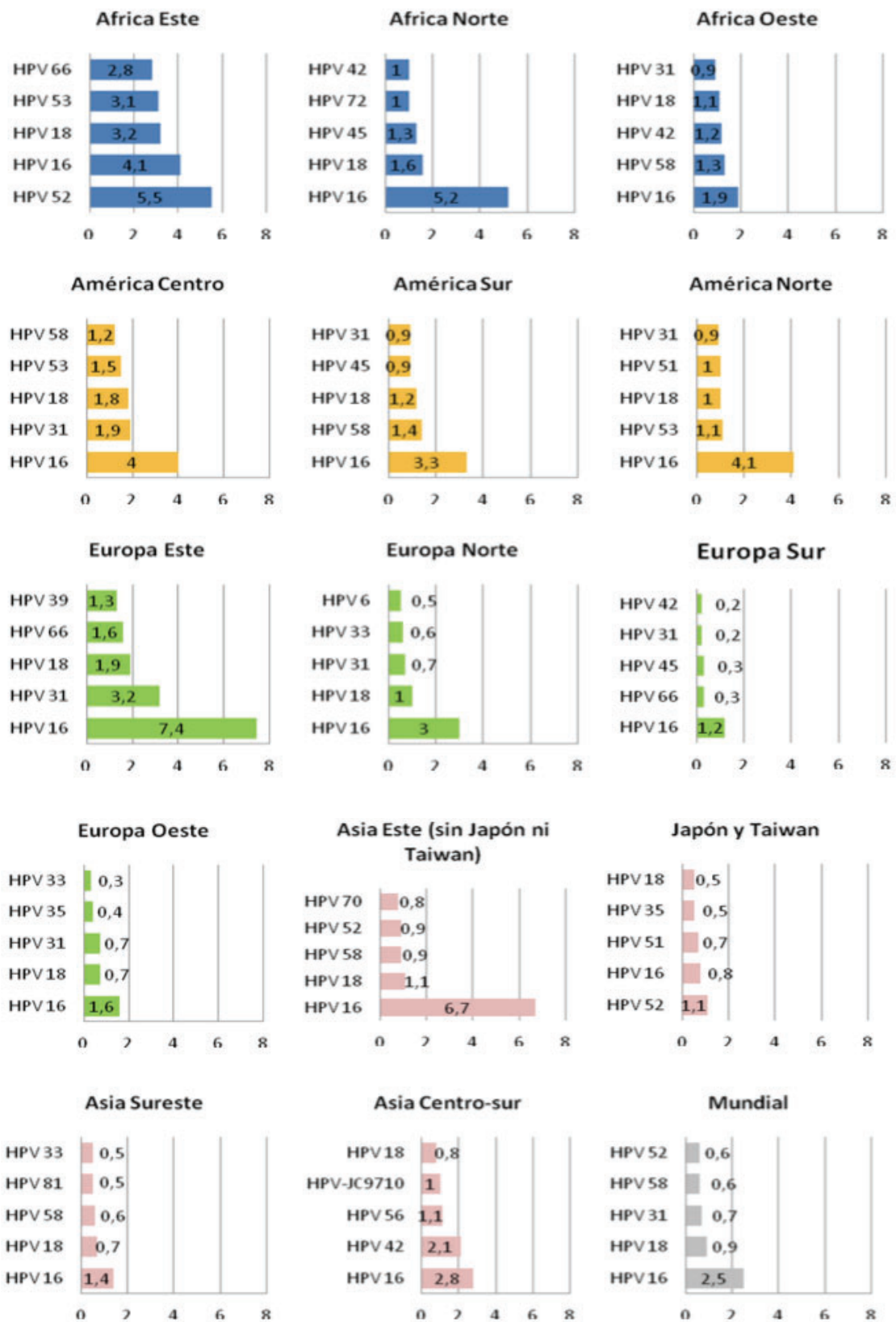
Según Ferlay y cols. y Globocan 2020, el CCU pasa a ocupar el cuarto lugar en frecuencia entre las mujeres a nivel mundial, y el séptimo en general, con 528.000 nuevos casos en 2012 (61). Una gran mayoría (alrededor del 85%) de la carga mundial se produce en las regiones menos desarrolladas, donde representa casi el 12% de todos los cánceres femeninos (sin incluir el cáncer de mama) (62).

Los estudios sistemáticos y meta-análisis sobre la prevalencia del VPH están restringidos a mujeres con citología normal o ASC-US, lo que permite una homogeneización en las comparaciones de éstos (59,63,64). El metanálisis más influyente fue el realizado por Bruni y cols. (65) publicado en el año 2010, que comprendió un millón de mujeres y 194 estudios de todo el mundo, la mayoría procedentes de cribados cervicales de rutina. En este trabajo se estimó una prevalencia mundial del 11,7%, con marcadas diferencia regionales y por edades, después de haber realizado ajustes por subregiones geográficas, por edades, año de finalización del estudio, método de detección de VPH y proporción del número de VPH-AR y VPH-BR incluidos en los test. África (21,1%) y América Latina (16,1%) presentaron prevalencias mayores que Europa (14,2%), América del Norte (4,7%) y Asia (9,4%), con variaciones, tras ajustes por regiones, que oscilaron entre el 1,6% y el 41,9%. La distribución por grupos de edad reveló una curva bimodal en la mitad de las regiones, incluida Europa del sur, donde se incluye a España, con un primer pico en las edades más tempranas (<24 años) y otro en el grupo de mayor edad, generalmente en mayores de 45 años. Pero las diferencias de prevalencia también se encontraron dependientes del método de detección del virus. Mediante HC2 se encontró una prevalencia del 5,1% y entre los métodos de PCR se identificaron prevalencias tan elevadas como del 41,3% para la PCR a tiempo real SPF10 o tan bajas como el 7,1% mediante el uso de GP5/6 o GP5+/6+. Mediante el método del Chip de ADN se obtuvo una prevalencia del 15,1%. Las prevalencias también variaron en función del método de reclutamiento de mujeres. De los estudios poblacionales se estimó una prevalencia del 9,8%; de los basados en cribado fue de 4,9%, y de los estudios casos-control se estimó una prevalencia del 6,2%.

En el metanálisis llevado a cabo por de Sanjosé y cols. (59) (figura 6) en el año 2007, se incluyeron 157.879 mujeres procedentes de 78 estudios. Aún con cifras inferiores se obtuvieron resultados semejantes, ya que se estimó una prevalencia global de infección por VPH del 10,4% y variaciones regionales semejantes. África es la zona con mayor prevalencia de infección por VPH (22,1%). Además, comparado con otras regiones, las mujeres africanas tienen más riesgo de padecer CUU. La edad temprana de

inicio de relaciones sexuales (RS) con hombres mayores o con hombres que tienen múltiples mujeres, las pobres condiciones higiénicas y la infección por VIH pueden ser algunos de los factores que explican esta alta prevalencia del VPH. Tanto en África como en América Latina (Central, 20,4% y del Sur, 12,3%) son superiores a las de Europa (8,1%), América del Norte (11,3%) y Asia (8,3%). Estos datos concuerdan con la incidencia de CCU en estas regiones (30 por 100.000 habitantes en América Central, 28 por 100.000 habitantes en América del Sur y 7.7 por 100.000 habitantes en América del Norte). Estos datos muestran las diferencias que existen en los programas de cribado del CCU entre América del Norte y las demás regiones de América. En este estudio también se realizaron los ajustes pertinentes en relación a regiones geográficas o grupos de edad.

Figura 6. Genotipos más frecuentes a nivel mundial entre mujeres con citología normal



Fuente: Modificada de De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N *et al.* (59)

En un metanálisis del año 2012, Guan y cols. (66) agrupan a 115.789 mujeres positivas para VPH, procedentes de 423 estudios. Se identifica una prevalencia global de infección por VPH del 12% en mujeres con citologías normales. También se indican las prevalencias de infección en ASC-US (52%), LSIL (76%), HSIL (85%) y carcinoma invasivo (89%). La prevalencia más baja en mujeres sin lesión citológica se sigue describiendo en Europa (9%), mientras que en este estudio la prevalencia más alta se identifica en Oceanía (33%). Aún con variaciones regionales, se observa una progresión en la frecuencia de mujeres infectadas según se incrementa el grado de lesión citológico. Estos autores tan sólo encontraron consistencia entre las distintas regiones para la presencia del VPH en el carcinoma de cérvix (en torno al 90%).

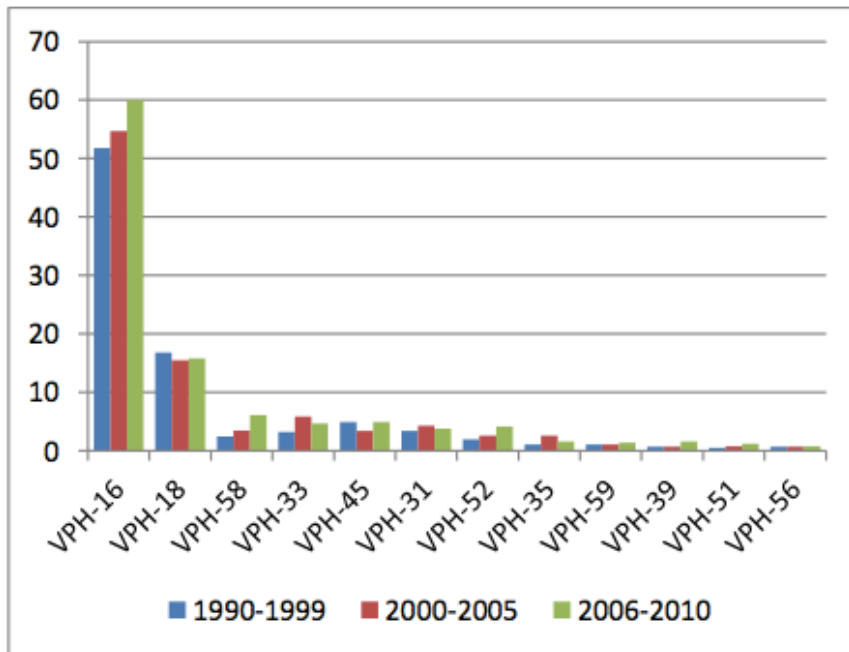
En mujeres con citología normal, los cinco genotipos de VPH más frecuentes a nivel mundial por orden son el VPH 16, el VPH 18, el VPH 31, el VPH 58 y el VPH 52, representando el 50% de todas las infecciones por VPH. El VPH 16 es el genotipo más frecuente en todas las regiones con excepción de África, de Japón y de Taiwán. El grado de predominancia del VPH 16 respecto al resto de genotipos también varía en cada región. Los genotipos más frecuentes después del VPH16 son el VPH18 en el este de Asia (sin tener en cuenta Japón), el norte de África y el norte y el oeste de Europa; el VPH 58 en el oeste de África y América del Sur; el VPH31 en América Central y el este de Europa; el VPH 66 en el sur de Europa; y finalmente el VPH 53 en América del norte.

En mujeres con CCI, los genotipos más frecuentes a nivel mundial son el VPH 16, el VPH 18, el VPH 58, el VPH 33, el VPH 45, el VPH 31, el VPH 52 y el VPH 35, que representan el 91% del total de casos de CCI. En Europa el VPH 16 supone alrededor del 60% de los casos de CCU, seguido del VPH 18 (10-15%) y VPH 33 (5%). En España, el VPH 16 representa cerca del 50% de los casos de CCU, seguido del VPH 31 (5%), VPH 18 (45), VPH 45 (4%) y el VPH 33 (3%).

Entre la bibliografía referida al VPH y el CCU, cabe destacar un metanálisis de 243 estudios, publicados entre 1990 y 2010, que recogía la prevalencia del tipo específico de VPH en 30.848 casos de CCI. Esa revisión señala que el 89,9% de los CCI presenta algún tipo de VPH —el 90,9% de los CCE y el 82% de los ADC—(67). Aunque parece que se da un patrón común en la prevalencia de los distintos genotipos en el CCU, los estudios publicados muestran un cambio en la prevalencia de los distintos genotipos a lo largo del tiempo. En este sentido, la tendencia de los doce principales genotipos cancerígenos del VPH en el CCU —en función del año de publicación de los estudios—

se presentan en la figura 7. Los genotipos de virus que presentan diferencias significativas en su tendencia son el 16, el 58, el 31, el 52 y el 39, todos ellos con tendencia creciente (67).

Figura 7. Prevalencia del VPH en CCU por tipos y años de publicación

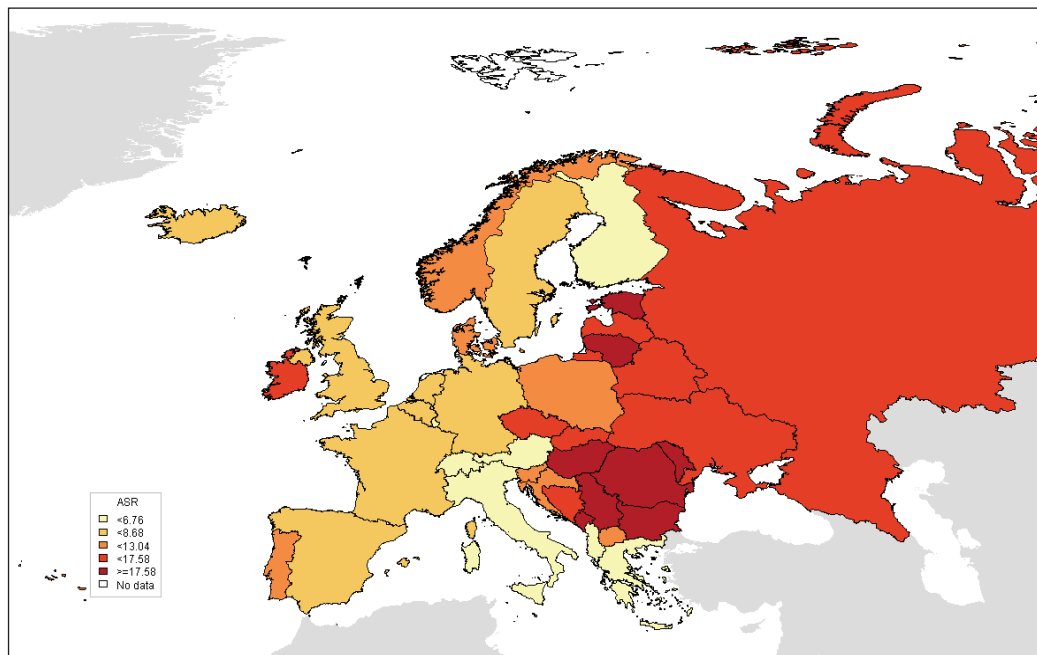


Fuente: Adaptado de Li *et al.* 2011(67)

Al analizar los CCI, en función del genotipo principal del VPH, nos encontramos que dentro de los doce principales tipos cancerígenos, cuanto mayor es la propensión del genotipo a desarrollar cáncer menor es el porcentaje de evolución por infección múltiple. Es decir, los genotipos de mayor riesgo tienen un alto porcentaje de casos de CCI por sí solos (68).

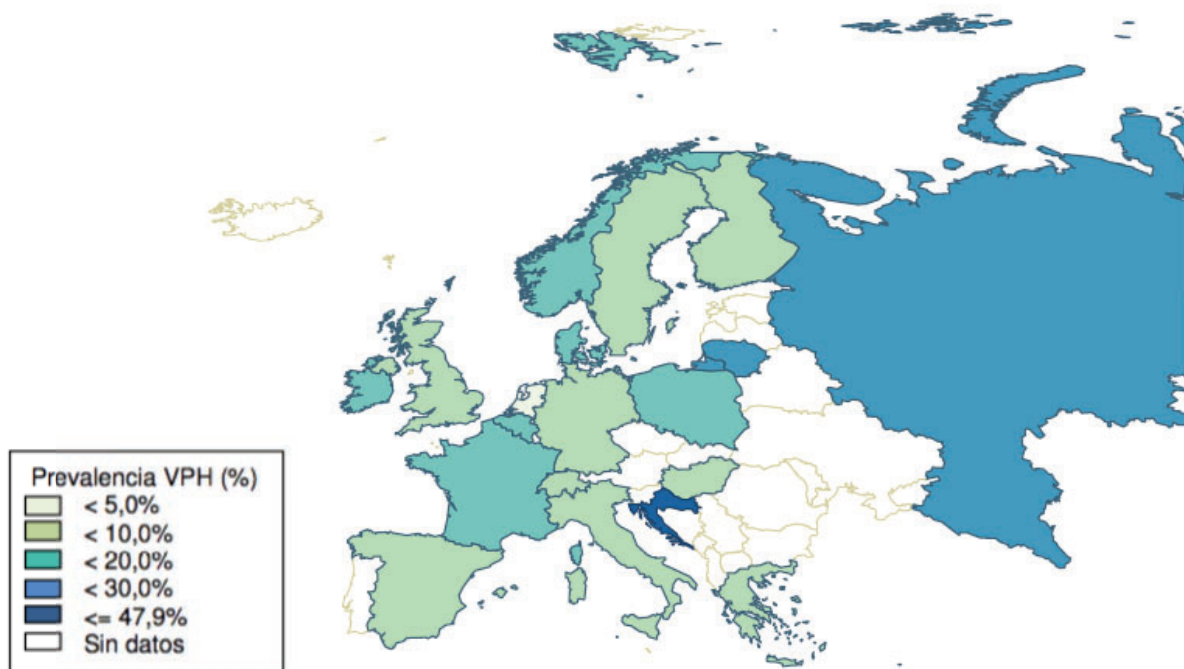
En cuanto a Europa, se aprecia un importante gradiente este-oeste, tanto en prevalencia e incidencia como en mortalidad (figura 8 y 9).

Figura 8. Incidencia de cáncer de cérvix en Europa, 2012



Fuente: Globocan 2012. IARC (62)

Figura 9. WHO/ICO Information Centre On HPV and Cervical Cancer



Fuente: Bruni *et al.* 2015

Al realizar el cribado del CCU, es importante establecer la prevalencia de los genotipos de alto riesgo en la población de cada país. Estos datos son de relevancia para monitorizar el impacto de la vacunación del VPH. Los principales estudios poblacionales llevados a cabo en Europa se describen en la Tabla 2.

En 2013, Europa tenía una población de 346,55 millones de mujeres, y cada año 58.373 de ellas son diagnosticadas con CCU, de las cuales 24.385 mueren a causa de la enfermedad. En este continente, el CCU es el sexto cáncer más común en mujeres y el segundo tipo de cáncer más frecuente entre mujeres de 15 a 44 años de edad. La prevalencia de infección por VPH en mujeres de la población general se estimó en un 11,9%, y el 75,1 % de los CCI se atribuyen al VPH16 y al VPH18 (1).

La prevalencia de los genotipos de alto riesgo es muy variable. De forma excepcional fue muy elevada en Dinamarca, con un 22,8%, mientras que en el resto de países varió entre el 4.3% de Alemania y el 16.1% de Francia. El genotipo 16 fue el más frecuente en la mayoría de los países, seguido por el 31 (el más frecuente en Portugal), con una prevalencia media del 2% en nueve estudios de todas las regiones de Europa. El segundo puesto también varió: en Alemania y Dinamarca está ocupado por el VPH52, y en Grecia por el VPH35.

Existe una clara disminución de la prevalencia de la infección en sentido nort-sur (65), sin embargo, en países como Suecia se identificaron prevalencias bajas en relación con los países de la zona, mientras que en Dinamarca, Francia y Bélgica fueron más altas. También hay que resaltar las importantes diferencias, no solo entre países o regiones, sino también entre estudios realizados sobre esas mismas regiones. Esto puede ser debido a los distintos criterios y métodos de selección empleados por los autores en los distintos trabajos (69).

El número de genotipos del VPH de alto riesgo detectados en los distintos estudios tienen su efecto sobre la distribución de la prevalencia global. La categorización de estos genotipos fue más estricta en los estudios de Alemania, Rusia y Francia, con 13 genotipos, mientras que en el estudio de Escocia se llegó a 18 genotipos. En Bélgica, Francia o Polonia se tipificaron todos los VPH, pero en la mayoría de los estudios la determinación genotípica se realizó sobre los de alto riesgo. En los distintos estudios descritos, independientemente del método utilizado o sondas usadas, se llevaron a cabo controles internos que reforzaban el método del estudio.

La distribución por edades de las poblaciones motivo de estudio garantizó el resultado final de las prevalencias en cada país, ya que está estrechamente relacionada

con la edad. La prevalencia tan elevada descrita en Dinamarca puede ser explicada por la edad media de las mujeres estudiadas, que fue de 36,4 años, una de las más bajas de la revisión, con una prevalencia extremadamente alta, del 44,7% para mujeres de entre 20 y 24 años (70).

También se aprecian variaciones de la prevalencia dependiendo de los métodos de identificación del VPH que se usen (65). En el Reino Unido y el Norte de Irlanda las seis infecciones de VPH más comunes en las mujeres con citología normal fueron el VPH16, VPH61, VPH62, VPH53, VPH89 y VPH54, en orden descendente. El VPH18 fue el decimonoveno tipo más común. La infección por VPH de alto riesgo se identificó en el 12,2% de las participantes (71).

En Dinamarca se estima que cerca del 18.6% de las mujeres estarán infectadas por el VPH en algún momento de sus vidas. En un estudio del 2008, la prevalencia de VPH fue del 22,9 %; de estas mujeres, el 19,2% se encontraban infectadas con genotipos de alto riesgo y el 7,4% con genotipos de bajo riesgo. Las infecciones múltiples (12,1%) fueron más frecuentes que las infecciones simples (9,3%). El tipo de VPH más común fue el VPH16 (4,8%) seguido de VPH31, VPH52 y VPH51 (3.8% a 3.6%) (70).

En Suecia, se estima que el 5,5% de las mujeres estarán infectadas en algún momento de sus vidas. El genotipo más común fue el VPH16, seguido por el VPH31 y VPH42, con una prevalencia global del 24,8%. Entre todas las mujeres positivas, el 8.8% tuvieron infecciones simples, mientras que el 6% tenían múltiples tipos de VPH. Los genotipos de alto riesgo fueron predominantes en comparación con los de bajo riesgo(72).

En Irlanda el 11,4% de las muestras analizadas fueron positivas, siendo los tipos VPH16 y VPH18 los más comunes (73).

País (Referencia)	Rango de edad	N	Primers	VPH-AR (%)	16 (%)	18 (%)	31 (%)	33 (%)	35 (%)	39 (%)	45 (%)	51 (%)	52 (%)	56 (%)	58 (%)	59 (%)
Grecia	20-59	4139*	MY09/11	5.9	1.4	0.3	0.6	0.1	0.6	0.1	0.1	0.4	0.2	0.1	0.2	0.1
Bélgica	14-97	9284	Otros§	15.2	3.7	1.5	3.0	0.8	0.5	1.5	0.5	2.3	1.6	1.1	1.1	1.7
Polonia	18-59	834‡	GP5+/6+	11.3	3.7	0.7	1.4	1.1	0.4	0.4	1.6	1.1	1.4	1.7	0.8	0.4
Países Bajos	18-65	45362	GP5+/6+	5.6	1.8	0.5	0.8	0.4	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.1
Reino Unido (Escocia)	16-78	3444	GP5+/6+	15.7	6.4	2.2	2.1	1.2	0.0	1.1	1.4	2.2	1.8	1.3	1.1	1.3
España	18-65	3261‡	HC2	14,1	2.9	0.5	1.3	0.6	0.4	0.9	0.3	1.6	1.8	0.6	0.6	0.2
Suecia	32-38	6123	GP5+/6+	6.8	2.1	0.6	1.1	0.4	0.3	0.2	0.8	0.4	0.3	0.5	0.3	0.1
Reino Unido (Gales del Sur)	20-65	9079	GP5+/6+	11.1	3.5	2.4	2.5	1.7	1.2	1.4	1.5	1.1	0.9	1.2	2.2	1.2
Dinamarca	15-93	11600	SPF-10	22.8	6.0	2.7	4.5	2.1	1.0	2.6	2.1	4.4	4.5	2.0	1.3	1.2
Alemania	≥30	8101*	PGMY09/11	4.3	1.3	0.4	0.5	0.2	0.1	0.4	0.4	0.4	0.5	0.1	0.3	0.2
Francia	25-65	4487	Otros§	15.1	2.3	0.4	1.6	0.3	0.2	0.9	0.4	2.1	0.5	1.7	0.4	0.5
Italia	25-70	1013	GP5+/6+	7.1	2.6	0.1	0.5	0.2	0.1	0.3	0.6	0.2	0.2	0.2	0.3	0.0
UK (Manchester)	20-64	24470	PGMY09/11	10.6	3.3	1.3	1.3	0.7	0.4	1.1	0.8	1.2	1.5	0.7	0.7	0.8
Rusia	30-65	823	Otros§	13.0	3.9	0.5	2.8	1.3	0.4	0.4	0.7	0.6	1.7	0.9	0.5	0.4
Eslovenia	20-64	4431	PGMY09/11	12.9	3.5	1.0	2.6	0.7	0.2	1.1	0.9	1.8	1.8	0.7	0.6	1.1
Portugal	18-64	2326	CLART VPH 2	14.8	3.8	0.9	2.3	0.6	0.6	0.7	0.2	1.9	1.5	0.8	1.3	1.3

Tabla 2. Prevalencia tipo específica y global de los genotipos de alto riesgo de VPH en Europa

En el año 2011 se publicaron los resultados del estudio CLEOPATRA de Portugal (31). En este estudio se encontró que la prevalencia general de infección por VPH fue del 19,4 %, siendo mayor en mujeres de 18 a 24 años, para ir disminuyendo progresivamente con el aumento de la edad. Se detectaron genotipos de alto riesgo en el 76,5 % de las infecciones, de las cuales el 36,6 % eran múltiples. El tipo de alto riesgo más frecuente fue el VPH16, seguido del VPH31, 53 y 51, presentes en el 19,7%, 11,8%, 11,8% y 9,8% de las mujeres infectadas. Al menos uno de los tipos de VPH6, VPH11, VPH16 o VPH18 se detectó en el 32,6 % de las infecciones. La prevalencia del VPH en muestras citológicas normales fue del 16,5%.

En Italia se encontró infección por VPH de alto riesgo en el 6.2% de las mujeres, y de bajo riesgo en el 2.7%. Los tipos más comunes fueron el VPH16 (2,1 %) y el VPH31 (0,8%) (74).

En Grecia se estima que cerca del 17,5% de las mujeres estarán infectadas en algún momento de sus vidas. Los genotipos más frecuentemente encontrados son VPH33 y VPH6, no siendo frecuentes el VPH16, VPH18 o el VPH11(75).

En la Federación de Rusa cerca de 15.5% de las mujeres en la población general se encuentran infectadas. En el año 2011 se llevó a cabo un estudio oportunista sobre 5182 mujeres en el área de Moscú (76). La prevalencia de mujeres infectadas por genotipos de alto riesgo fue del 13,4%. Los virus más frecuentes fueron el VPH16 y el VPH31 (4,4% y 2,3%), seguidos por el VPH52, VPH56 y VPH51 (1,8%, 1,7% y 1,4% respectivamente). En este estudio se encontró que la frecuencia de infección por VPH16 aumentaba con el grado de la lesión: un 52% para LSIL (VPH16 el 44,1%; VPH31 el 23,6%; VPH52 el 17,4%; VPH33 y 39 el 15,3% y VPH18 el 12,5%), un 99,5% para HSIL (VPH16 el 69,5%; VPH31 el 17,6%; VPH33 el 13,9% y VPH18 el 9%) y una prevalencia variable entre el 89,8% y el 100% en CCU dependiendo del tipo de carcinoma (adenocarcinoma o carcinoma escamoso y técnicas empleadas para el estudio), pero con una prevalencia predominante para VPH16 y VPH18.

En Polonia, los genotipos más frecuentemente encontrados son elVPH16, VPH51 y VPH52 (36,7%, 27,8% y 16,7%, respectivamente). Las infecciones simples supusieron el 51% de los casos, dominando las infecciones dobles. En las infecciones simples la frecuencia del VPH16 era del 52% mientras que en las infecciones múltiples el VPH51 era dos veces más frecuente (22% y 11% respectivamente) (77).

En Hungría, la prevalencia de infección por VPH en mujeres sanas es del 5,9% (190), mientras que la prevalencia total es del 17,5%. Los genotipos más frecuentes en las lesiones de alto grado son el VPH16 (57,3%), VPH33 (6,7%), VPH31(5,3%) y VPH18 (4%)(78).

En 2010, Anton y cols. (79) analizaron la distribución de los genotipos del VPH en mujeres sanas rumanas. De las 285 mujeres incluidas en el estudio, el 43,5 % tenía una infección por VPH, y el tipo más común fue el VPH16 (15,4 %), seguido de VPH18, VPH31 y VPH51.

En Francia, se estima que cerca del 12,8% de las mujeres estarán infectadas en un momento dado de sus vidas. Alrededor del 13 % de las mujeres están infectadas por el virus, y el 3% presentaban infección múltiple. Los genotipos de VPH más prevalentes fueron, en orden descendente, el VPH16 (3,6%), VPH53 (1,4%), VPH6 (1,0%), VPH31 (0,9%) y VPH33 (0,7%) (80).

En Alemania, cerca del 8,2% de las mujeres estarán infectadas en un momento dado de sus vidas. El 4,4% de las mujeres analizadas tenían infección por VPH, un 3,1% como resultado de infecciones simples y el 1,2% con infecciones múltiples. Los genotipos más frecuentes de alto riesgo fueron el VPH16 (1,1%), VPH31 (0,5%) y VPH52 (0,4%). Entre las infecciones por virus de bajo riesgo, el VPH73 fue el más común (0,4%) (81).

En Los Países Bajos, se estima que cerca del 3,9% de las mujeres estarán infectadas en un momento dado de sus vidas. En el año 2010, se encontró una prevalencia de VPH de 5,2 %. Cerca de 3,7 % de las infecciones fueron positivas para VPH de alto riesgo, y el 1,5 % lo fueron para VPH de bajo riesgo (82).

En Suiza, se estima que cerca del 9,5% de las mujeres estarán infectadas en un momento dado de sus vidas. El 17,2 % de las mujeres fueron positivas para el virus, encontrando VPH de alto riesgo en el 8.1%. La mayor prevalencia de VPH se observó en el grupo de edad de 21 a 30 años, y mostró una disminución continua en los grupos de mayor edad. Los siete tipos de VPH de alto riesgo más comunes fueron el VPH16 (12 %), VPH31 (9,4 %), VPH52 (6 %) y VPH45, 58 y 59 (4,3 %, cada uno). El VPH6 se detectó en el 4,3% de las muestras positivas. Hubo un 10,9% de infecciones simples y un 6,3% de infecciones múltiples (83).

3.2.2. Impacto y prevalencia de la infección por VPH en España

En la población española, las estimaciones generadas a partir de muestras poblacionales indicarían un rango de prevalencia de ADN viral del 2-10%, lo que correspondería a unas 350.000-900.000 mujeres portadoras. De estas, entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de condilomas acuminados, un número equivalente tendrían una LSIL y existirían entre 8.500 y 9.000 casos de mujeres con HSIL.

La prevalencia de VPH cervical en la población general española es una de las más bajas de Europa. Estos datos concuerdan con la baja incidencia de CCU, que es también una de las más bajas del mundo (tabla 3)(1,45–48,71).

Tabla 3. Prevalencia de VPH entre mujeres con citología normal en España, Europa y el mundo

País/Región	Mujeres examinadas	Prevalencia VPH%(IC 95%)
España	4.018	9,0 (8,1-9,9)
Europa Sur	41.726	9,2 (8,9-9,4)
Mundo	436.430	11,4 /11,3-11,5)

Los estudios llevados a cabo en España se realizaron en diferentes poblaciones y con modelos de muestreo diferentes, por lo que hay que tener en cuenta los posibles sesgos a la hora de su interpretación y generalización.

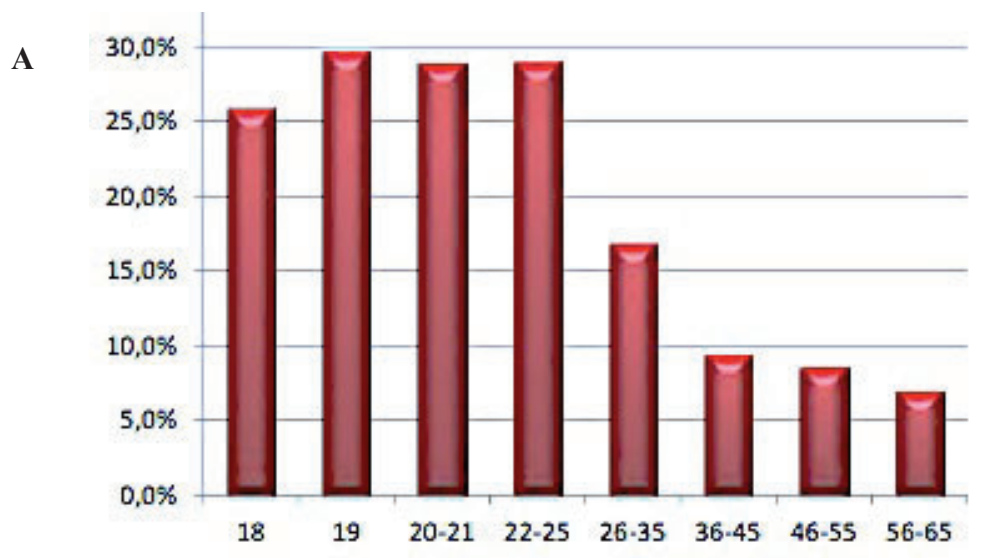
Uno de los primeros trabajos publicados en España sobre la epidemiología del VPH fue el de Múgica-Van Herckenrode y cols. (85) en 1992, en el que realizan un estudio sobre la prevalencia del VPH en el País Vasco, encontrando una prevalencia de VPH de alto riesgo del 17% en 1.178 mujeres con citologías normales, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentes. Muñoz y cols. (1,56,57,84) publican en 1996 los resultados encontrados sobre una población de 810 mujeres con citología normal y que acudían a un centro sanitario en España, Colombia, y Brasil. La prevalencia total de VPH fue del 10,5 %, siendo más alta en las zonas de mayor incidencia de CCU (17% Brasil y 13% Colombia) que en España (4,9%). En 2003, De Sanjosé y cols. (57) realizan un estudio de base poblacional con una muestra de 973 mujeres del área metropolitana de Barcelona, donde se estima una prevalencia de VPH en la población general del 3,4%; siendo una de las más bajas de Europa publicadas hasta ese momento, pero en concordancia con las bajas tasas de CCU del país. La prevalencia de VPH era más alta en las mujeres más

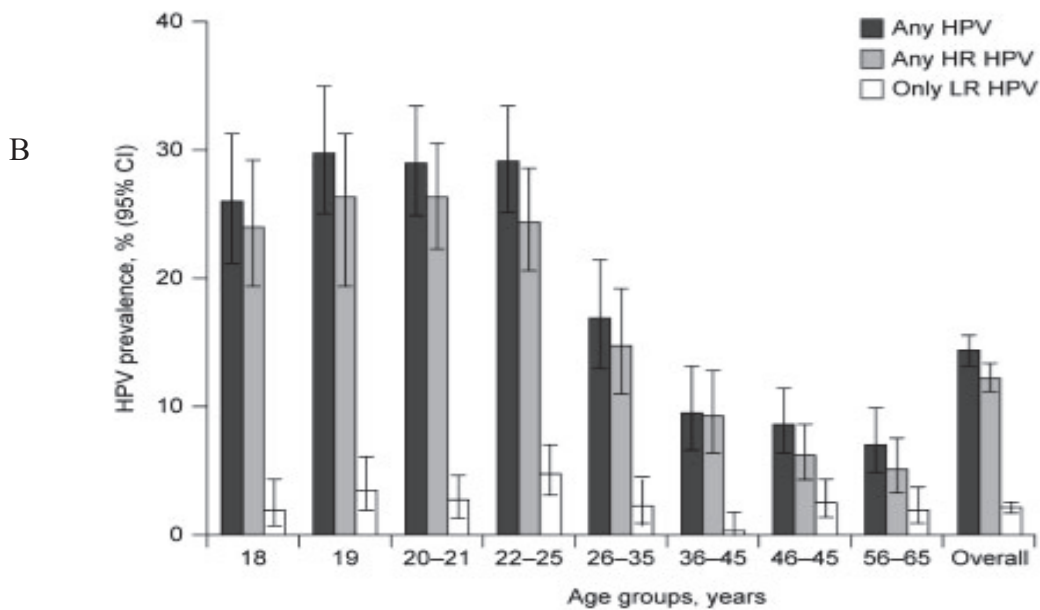
jóvenes (7% en menores de 25 años frente a 3% en mujeres de 25-34 años) aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, sí se identificó un descenso de la prevalencia de la infección con el aumento de la edad, aspecto ampliamente descrito en la literatura. Estos autores identificaron el VPH16 como el más frecuente (20,7%), seguido por las infecciones múltiples por 31 y 51 (13,8%) y del VPH51 (10,3%).

Font y cols. (86), en 2004, encontraron una prevalencia de entre el 8,3% y el 9,2% entre 1.383 mujeres atendidas de forma consecutiva en 11 centros de planificación familiar del área metropolitana de Barcelona seguidas durante tres años. Estos autores también identifican el descenso de la prevalencia de infección con el aumento de la edad de las pacientes. Puig y cols. (58), en 2005, encuentran una prevalencia del 10,6% de infección por VPH en 298 mujeres de Zaragoza. En este trabajo se excluyó a las mujeres con citología anormal en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

Las publicaciones españolas presentan una distribución de la prevalencia del VPH similar a las publicadas por Chan *et al.* en Hong Kong (2002) (87) y Wheeler *et al.* en Nuevo Méjico (2013) (88). (Véase figura 10) (11, 57, 252, 255, 258, 309)

Figura 10. Prevalencia del VPH en España –todas las Comunidades Autónomas-, por tramos de edad





Fuente: Roura E. *et al.* 2012 (A) y Castellsagué X. *et al.* 2012 (B)

Para conocer la incidencia de la infección por VPH es preciso realizar estudios de cohortes, que también permiten establecer la persistencia y el aclaramiento de las mismas. Dada su dificultad, existe un menor número de trabajos de este tipo. De nuevo, el muestreo en estas poblaciones puede ser probabilístico y de base poblacional, lo que añade mayor dificultad y restringe todavía más el número de trabajos. La mayoría de los trabajos han utilizado muestras de conveniencia desde dispositivos tanto sanitarios como universitarios que han permitido seguir a las mujeres a lo largo del tiempo.

Anteriormente, ya habíamos señalado que la persistencia del VPH era un factor condicionante para la progresión de la enfermedad hacia cáncer. Ahora bien, la persistencia frente a infecciones transitorias de unos genotipos es mayor que en otros. De este modo, la probabilidad de progresión a cáncer es mayor en unos genotipos que en otros. Por ejemplo, una publicación que realizaba un metanálisis de la literatura publicada obtuvo que el virus persistente frente al transitorio, para la progresión a CIN3 y CCI, presenta unos OR de 1,0, con IC al 95% de 0,28 a 3,9, para los genotipos cancerígenos; y, en concreto, para los genotipos 16 y 18, un OR de 1,2, con IC al 95% de 0,22 a 6,5. Como se observa, ambos resultados no son representativos (93).

El riesgo de progresar a CIN 3, dada una infección del VPH, es bajo. Aunque, evidentemente, las CIN 3 y el cáncer en la zona genital tienen una alta proporción de identificación de algunos genotipos del VPH. En concreto, un estudio realizado en Manchester (Inglaterra) obtuvo resultados de progresión de la infección a CIN 3 (94).

Sin embargo, también existen publicaciones cuyos resultados sí resultan representativos del efecto del genotipo del VPH a la progresión de la infección a CIS y a CCI. Por ejemplo, un estudio llevado a cabo en Suecia obtuvo que los genotipos 16 y 18 tienen un OR de desarrollar CIS y CCI bastante superior al que tienen otros genotipos de AR o de BR (véase tabla 4) (95).

Tabla 4. Riesgo de evolucionar a CIS o CCE según genotipo del VPH

Genotipo del VPH	CIS		CCE	
	Odds ratios ¹	Odds ratios ²	Odds ratios ¹	Odds ratios ²
VPH_16/18	22,5 (12,3–41,1)	37,1 (18,1–76,1)	15,1 (8,0–28,6)	28,5 (13,0–62,4)
Otros de alto riesgo	8,4 (5,4–13,1)	15,8 (8,3–30,1)	4,6 (2,7–7,8)	16,9 (6,8–42,1)
Los de bajo riesgo	2,0 (1,1–3,7)	5,0 (1,4–17,9)	0,7 (0,3–1,6)	0,8 (0,1–4,8)

¹ Referencia a cualquier mujer; ² Referencia a las mujeres con VPH negativo.

Nota: los valores entre paréntesis son el IC 95%.

Fuente: Sundström, K. *et al.* 2010.

Además, como ya se indicó en el apartado 3.2.5, la progresión de la infección a CIS viene a ser en torno a los 10 años (96), y los genotipos de VPH-AR tienden a progresar más que los de BR. En este sentido, un estudio desarrollado en Portland (EEUU) obtuvo que la incidencia acumulada a 10 años de CIN 3 o cáncer era muy superior en los genotipos 16 y 18 respecto a otros genotipos del VPH —además, demostraron que las mujeres con más de 30 años tienen un mayor riesgo de evolución de la infección a estados precancerígenos y cáncer— (17, 134).

Tabla 5. Ratio de incidencia acumulada a 10 años de evolución a CIN 3+, según genotipo del VPH, resultado de citología inicial y edad en el momento inicial

Genotipo del VPH	Cualquier edad		Con edad de 30 o más años	
	Citología negativa	Todos los resultados citológicos	Citología negativa	Todos los resultados citológicos
VPH_16	17,3 (10,5 – 24,1)	17,2 (11,5 – 22,9)	20,7 (8,6 – 32,8)	20,1 (9,7 – 30,6)
VPH_18	11,8 (1,9 – 21,7)	13,6 (3,6 – 23,7)	17,7 (0,0 – 36,0)	15,4 (0,0 – 31,7)
Otros de alto riesgo	3,0 (1,7 – 4,2)	3,0 (1,9 – 4,2)	1,5 (0,3 – 2,7)	1,8 (0,6 – 3,0)
Los de bajo riesgo	0,8 (0,5 – 1,0)	0,8 (0,6 – 1,1)	0,5 (0,3 – 0,7)	0,5 (0,3 – 0,8)

Nota: los valores entre paréntesis son el IC al 95%.

Fuente: Khan, M. J., *et al.* 2005

Existen estudios publicados en los que se muestra la misma prevalencia de infección por VPH en las CIN 1, CIN 2-3 o carcinomas cervicales (98,99). Sin embargo, encontramos otros estudios, tanto a nivel español como europeo y mundial, en los que se refleja un aumento de la prevalencia de infección por VPH con el aumento de la severidad de la lesión, llegando de manera mayoritaria a cerca del 90% de prevalencia de infección por VPH en los casos de carcinomas, siendo incluso en algunos estudios superior (272, 281–284). Estos datos se explicarían por la naturaleza transitoria tanto de las infecciones por VPH como de las lesiones cervicales en los casos de atipias cervicales o CIN 1 (23,72,105–117,117), en contraposición con los casos de CIN 2-3 o carcinomas cervicales, en los que se manifiesta el carácter persistente de la infección por VPH, encontrando, de esta manera, unas prevalencias mayores de infección por VPH en estas últimas lesiones cervicales. En pacientes con CIN 1, los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 53 (22,2%), VPH 83 (22,2%) y el VPH 33 (22,2%).

Apenas existen estudios de seguimiento que permitan estimar tanto la incidencia como la tasa de aclaramiento en mujeres en España. Font y cols. (86) describen una incidencia de nuevas infecciones del 2% anual a lo largo de un seguimiento de 3 años. El 50% de las mujeres VPH positivas al inicio del estudio aclaró su infección a los 367 días. González y cols. (118), describen una incidencia anual de 3 por 100 mujeres-año (IC 95%:2,04-4,46) y una tasa de aclaramiento similar a la de Font y cols. (86).

Entre junio de 2007 y mayo de 2008 se llevó a cabo en diecisiete comunidades autónomas el estudio epidemiológico de base poblacional CLEOPATRA, liderado por el Dr. Castellsagué, publicado en el año 2012 (11). El objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia global y estratificada por edades de la infección de cérvix por VPH y sus genotipos más frecuentes. Los resultados demostraron un inicio temprano en las primeras relaciones sexuales y un mayor número de compañeros sexuales en las mujeres más jóvenes comparado con las mujeres de mayor edad. Se estimó que la prevalencia de infección por VPH era del 14,3%. Estas prevalencias difieren sustancialmente por grupos de edad, afectando al 29% de las mujeres de 18 a 25 años y al 7% de las mujeres de 56-65 años. Por genotipos, la prevalencia del VPH de tipos de alto riesgo se estimó en un 12,2%, siendo mucho más frecuente en las mujeres jóvenes (25%) que en las de mayor edad (5,7%). El VPH16 fue el genotipo de alto riesgo más frecuente (2,9%), seguido del VPH52 (1,8%) y del VPH51 (1,6%). El VPH18 tuvo una prevalencia del 0,5%. Respecto a los tipos de bajo riesgo, el VPH6 y el VPH11 (0,4% y 0,3% respectivamente) fueron

los más frecuentes.

Un estudio realizado en 2009 por el Dr. Lacruz (119) revela datos similares, aunque sobre muestra histológicas. Se identificó un 83% de casos positivos para uno o varios tipos de VPH de alto riesgo, un 14% de casos positivos para uno o varios tipos de VPH de bajo riesgo y un 3% mostraron coinfección por genotipos de alto y bajo riesgo. La distribución ordenada de tipos de alto riesgo fue la siguiente: VPH16 (34%), VPH31 (12%), VPH58 (10%), VPH33 (8%), VPH52 (8%), VPH18 (7%), VPH66 (6%), VPH53(6%), VPH56(3%), VPH39 (2%), VPH45(2%), VPH68 (2%), VPH59 (2%), VPH51 (0,60%) y VPH35 (0,60%).

García-García y cols. (120), en el año 2010, describen una distribución similar, ocupando los primeros puestos de los genotipos de alto riesgo el 16 (39,5%), seguido del 31 (8,5%), 18 (8,1%), 56 (6,0%), 53 (4,1%), 33 (3,9%), 66 (3,7%), 58 (3,1%), 45 (2,3%), 52 (1,4%), y los de bajo riesgo el 11 (5,0%), 6 (4,7%), 54 (4,4%) y 81 (3,0%). Por diagnósticos citológicos, encontraron que en las citologías diagnosticadas de HSIL los genotipos más frecuentes fueron el 16, 31, 33, 18, 56, 58, 53, 45, 66, 73, 52, 35 y 68. Entre las citologías diagnosticadas de LSIL, la distribución fue discretamente diferente, siendo los genotipos más frecuentes el 16, 18, 56, 31, 53, 66, 33, 52, 58, 45, 59, 35, 39, 73, 51 y 82. Estos datos son similares a los encontrados por Gómez-Román y cols. (121) un año antes, en su publicación centrada en Burgos, León y Santander.

Delgado y cols. (122) estudiaron la prevalencia de la infección por VPH en 106 mujeres del País Vasco con citologías anormales, encontrando una prevalencia de infección del 69,8% con una prevalencia de genotipos de alto riesgo del 94,3%. El genotipo más frecuente fue el VPH16 seguido del VPH51, 53 y 42, 52, 39, 18 y 58 y finalmente el 66. Identificaron una coinfección en el 58%.

En el año 2012 se publicaron los datos epidemiológicos de prevalencia de infección por VPH en la Comunidad de Galicia (123). La prevalencia global de infección por VPH de alto riesgo fue del 10,1%, disminuyendo a partir de los 30 años de vida. En el análisis de los genotipos encontrados, el VPH16 fue el más común en todos los grupos de edad con una prevalencia del 3,5%, seguido del 51 con un 1,5%.

En España el VPH16 y los VPH6 y 11 son los tipos de alto y bajo riesgo más frecuentemente encontrados. El estudio vírico de las muestras de CCI confirma la existencia de un patrón similar al de países de nuestro entorno con el genotipo 16 como gran protagonista en los cánceres escamosos y tanto 16 como el 18 en los

adenocarcinomas. En cuanto a la distribución de genotipos encontrados en los CCI, escamosos y adenocarcinomas, Alemany y cols. (124) encontraron por orden de frecuencia los genotipos 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56, representando la suma de los dos primeros el 72,4% de todos los positivos, aumentando hasta el 94% al considerar exclusivamente los casos de carcinoma invasor.

El estudio más amplio llevado a cabo hasta la fecha de inicio de este trabajo fue realizado por Sanjosé y cols.(125) en el que se evaluaron 758.690 citologías de 598.868 mujeres entre los años 2008 y 2011, resultando en 2,2% de citologías anómalas y una prevalencia de infección del 6,7%.

Respecto a los estudios previos sobre la prevalencia de VPH en la comunidad de La Rioja, no hay estudios realizados hasta el momento. Solo existen los datos de la población riojana aportada al estudio CLEOPATRA, que fue de 22 mujeres, todas ellas provenientes de una consulta privada, con una prevalencia estandarizada por edades de infección por VPH superior al 20%. Tan solo se encuentran datos en el *Boletín Epidemiológico de La Rioja*, donde se estima que el número de citologías en el área dependiente del Hospital San Pedro está alrededor de 20.000 anuales. Durante el 2016 se detectaron 680 lesiones cervicales premalignas que han precisado estudio en consulta de patología cervical, con una frecuencia estimada en torno al 34%. Ese mismo año, se intervinieron un total de 16 pacientes por carcinoma de cérvix, 8 de ellos fueron CCI y los 8 restantes fueron carcinomas microinvasores. La tasa de mortalidad por cien mil habitantes por CCU en La Rioja, por grupo de edad entre 35 y 65 años, es de 5,63 en el año 2016, todas ellas mayores de 55 años. No se incluyen posibles casos residentes en La Rioja que hayan fallecido fuera de La Rioja.

Tabla 6. Principales publicaciones sobre población española

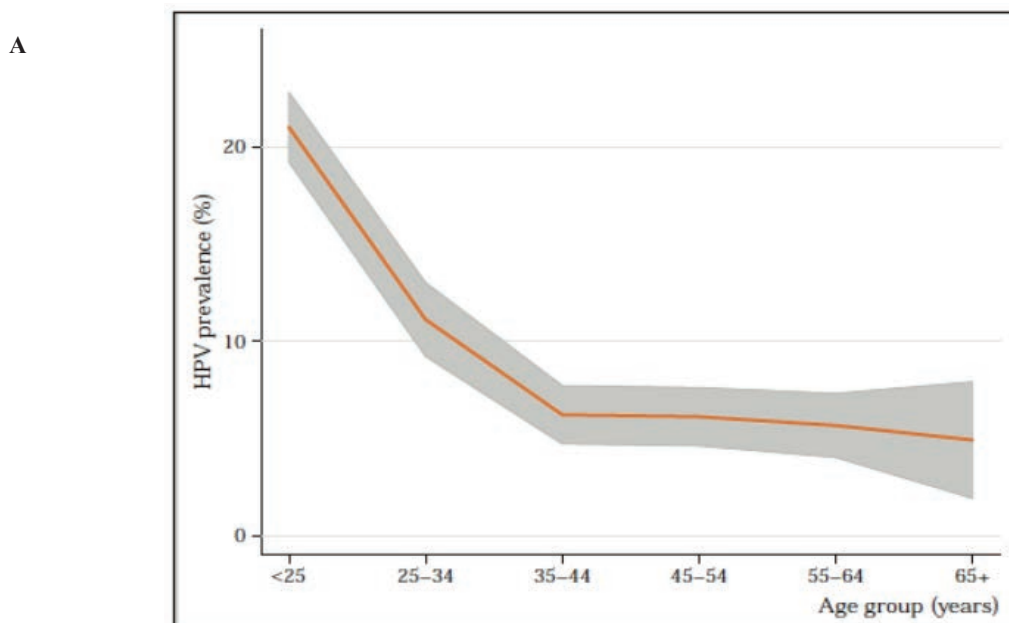
Autores	Muestreo y ámbito	N	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Tipos más frecuentes
Múgica-Van Herckenrode et al, 1992	Mujeres con citología normal en CPF1 País Vasco	1.178	Slot-blot hybridization y PCR	17%	6, 11, 16, 18
Muñoz et al, 1996	Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas	810	PCR	4,90%	ND
De Sanjosé et al, 2003	Muestreo aleatorio de población general de Barcelona	973	PCR	3%	16, 31, 35
Font et al, 2004	Muestreo sistemático de CPF1 Barcelona	1.383	CH2 yPCR	8,3-9,2%	ND
Puig et al, 2005	Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cervix y consulta de anticoncepción en Zaragoza	298	PCR	10,60%	ND
Castellsagué et al, 2012	17 CC.AA. de España	3.261	HC2 y INNO-LiPA test	14,30%	16, 51, 52, 31
Lacruz et al, 2009	Madrid. Muestras tisulares con lesión citológica y determinación vírica	1.026	PCR	-	16, 31, 58, 33
García-García et al, 2010	Muestras consecutivas con alteraciones citológicas	974	PCR	-	16, 31, 18, 56
Boletín Epidemiológico de Galicia, 2012	Galicia	1.703	Amplicor HPV y Linear array HPV genotyping system	10,10%	16, 51, 52, 31
Sanjosé et al. 2015	Cataluña. Cribado desde 2008 a 2011	595.868	HC2	6,7%	ND

Se estima que la prevalencia de VPH cervical en la población general española oscila entre el 3 y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa. Este dato concuerda con la baja incidencia de CCU en España, que es también una de las más bajas del mundo (67,126,127). Se estima que de la totalidad de mujeres sexualmente activas en España, aproximadamente un 14% presentan una infección detectable por VPH (128) .

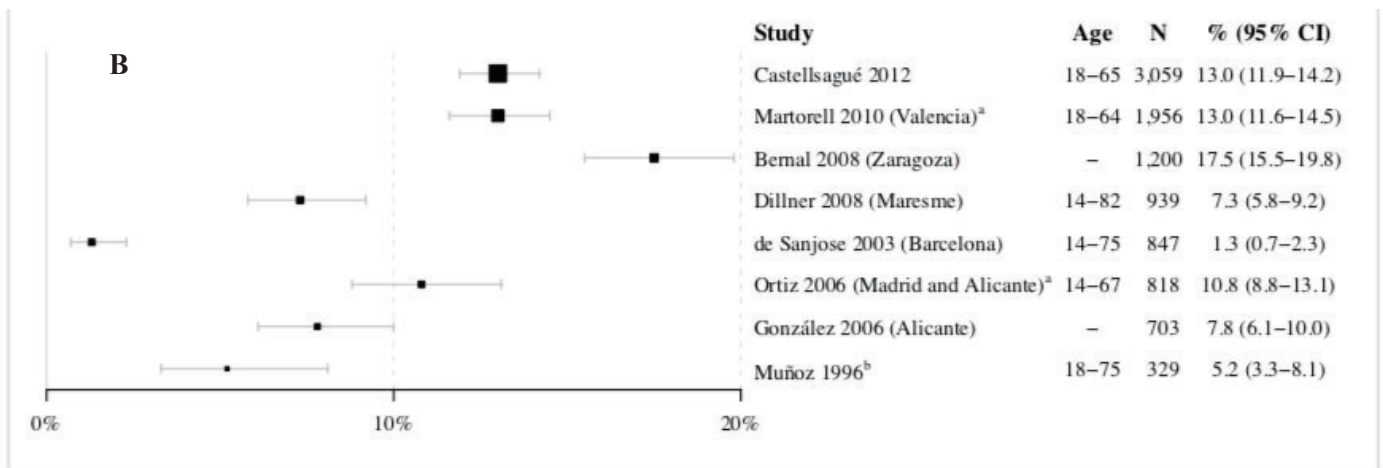
Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, generalmente múltiple, pero la mayoría de estas infecciones son transitorias y desaparecen espontáneamente (129). Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones en dichas mujeres son persistentes, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, aunque las PVPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años, no pueden discriminar entre las frecuentes infecciones transitorias y las verdaderas lesiones premalignas, mucho menos prevalentes (130).

La detección de VPH es más elevada en mujeres hasta los 25 años (figura 11) para descender progresivamente hasta alcanzar una meseta que se sitúa entre el 5-6% a partir de los 40 años (131). Estos datos varían sensiblemente en poblaciones de alto riesgo de CCU (inmunodeprimidas, prostitutas...) según estudios en estas poblaciones (132).

Figura 11. Prevalencia de VPH en mujeres con citología normal (IC 95%) en España



Fuente: Revisión sistemática y metanálisis ICO (HPV Information centre) 2019. (133,134)



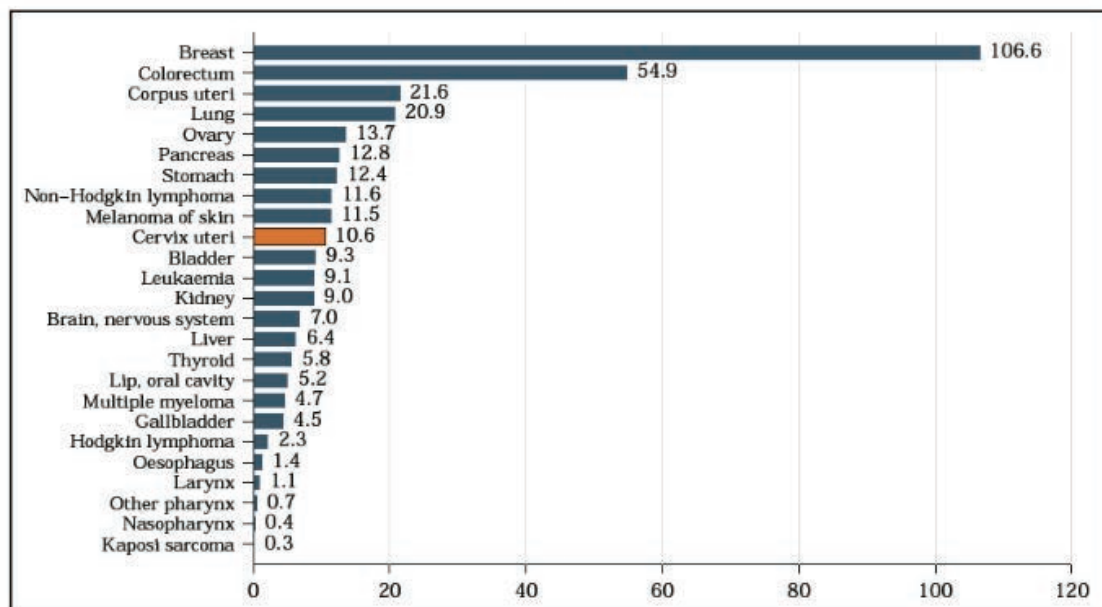
^a Mujeres de la población general incluyendo algunas con alteraciones citológicas menores.

^b Álava, Girona, Guipúzcoa, Murcia, Navarra, Salamanca, Sevilla, Vizcaya, Zaragoza.

Fuente: Revisión sistemática y metanálisis ICO (HPV Information centre) 2019.

El CCU se sitúa en el décimo lugar en importancia (figura 12) (1) y se considera pues que España es un país de incidencia moderada-baja cuando se compara con otros países. Sin embargo, la detección de casos nuevos (incidencia) por año es de 8 por 100.000 mujeres, siendo el doble de la incidencia registrada en países nórdicos, donde la actividad de prevención secundaria es muy importante desde hace más de 40 años (135).

Figura 12. Incidencia del CCU comparado con otros cánceres en mujeres de todas las edades en España

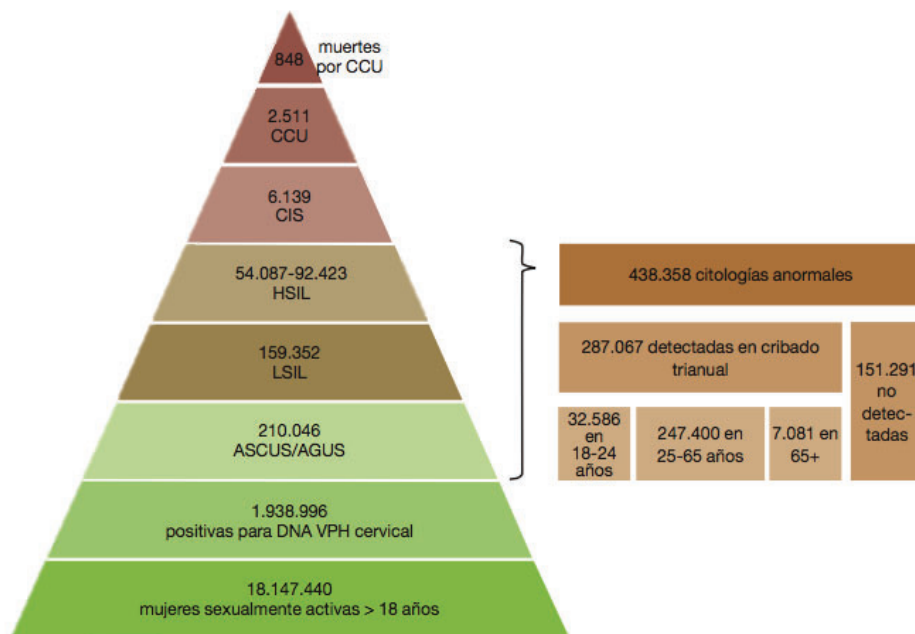


Fuente: Bosch FX, et al. Epidemiología de las infecciones por VPH.4a monografía, 2006.

España tiene una población de 20,24 millones de mujeres de más de 15 años. Las estimaciones actuales indican que cada año se diagnostican 2.511 nuevos casos de CCU (un 28% de ellos en mujeres de 15 a 44 años de edad), y se registran 848 muertes debidas a esta patología, siendo la décima causa de muerte en mujeres españolas, pero la segunda más frecuente en mujeres de entre 15 y 44 años (10,61). La incidencia de CCU en España se sitúa por debajo de la media de la UE-28, con cifras similares a las de Reino Unido o Suecia (128).

En la actualidad no existen datos a nivel nacional de la mayoría de los indicadores de carga de enfermedad asociada al VPH. Las estimaciones nacionales del número de casos en los distintos estadios de la historia natural de la infección por VPH y su progresión a CCU se ha obtenido estandarizando a la población española las tasas específicas por edad de los distintos estudios y registros de cáncer de datos regionales o locales. La carga de enfermedad por el CCU en España se sitúa en posiciones intermedias respecto a otros cánceres. La mayor esperanza de vida de los supervivientes al cáncer y el envejecimiento contribuyen a aumentar la carga global de la enfermedad y el consumo de recursos (Figura 13).

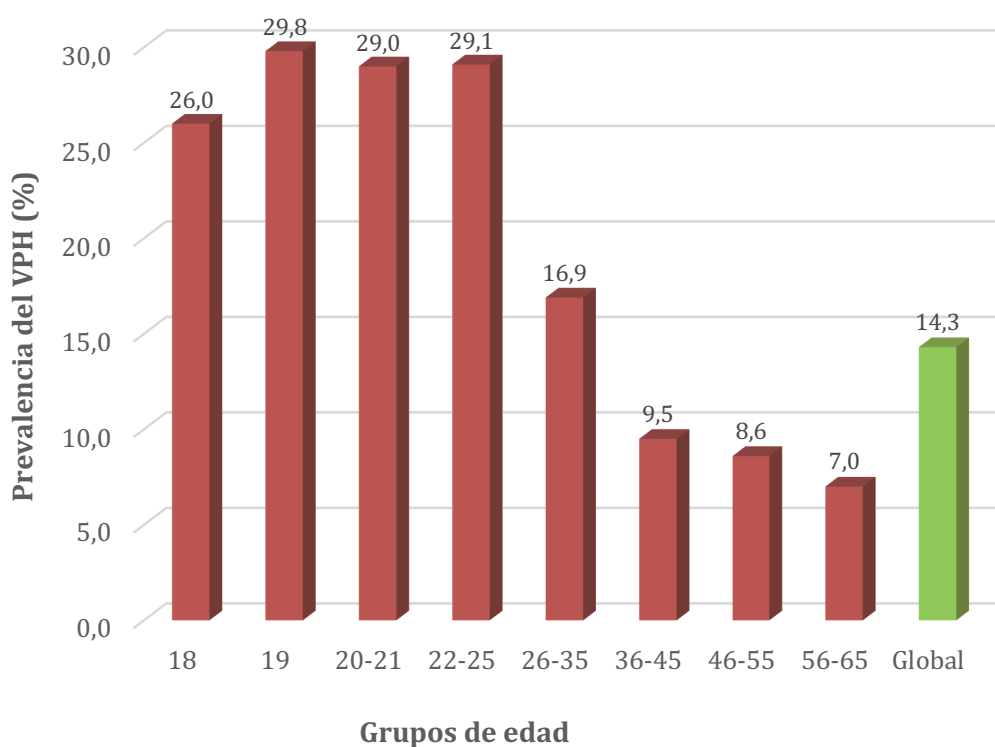
Figura 13. Carga de enfermedad cervical asociada al VPH en España



ASCUS/AGUS: células escamosas atípicas de significado incierto/ células glandulares atípicas de significado incierto; CCU: cáncer de cuello uterino; CIS: carcinoma in situ; HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

Los datos más recientes sobre la prevalencia del VPH en mujeres asintomáticas vienen dados por los resultados del estudio CLEOPATRA (11), donde se estimó la prevalencia de la infección de cuello de útero por el VPH y sus genotipos más frecuentes en España en una muestra de 3.261 mujeres. Los resultados del estudio mostraron que la prevalencia de infección por VPH es de 14,3% (IC 95%: 13,1-15,5), siendo los resultados muy diferentes según la edad. La prevalencia de los genotipos de alto riesgo entre el total de la muestra fue de 12,2% (IC 95%: 11,1-13,4), representando el 84,0% de las muestras HPV-positivas. Se advirtieron ciertas diferencias en la prevalencia por grupos de edad, ya que el valor fue superior en mujeres de entre 18 y 25 años (28,8%; IC 95%: 26,6-31,1) que en mujeres de edades más avanzadas (entre 56 y 65 años, la prevalencia fue del 7%) (Figura 14).

Figura 14. Prevalencia del virus del papiloma humano por grupo de edad en España



VPH: Virus del papiloma humano.

Fuente: Adaptado de Castellsagué 2012 (11)

En cuanto a la distribución de genotipos encontrados en los cánceres CCI, CCE y ADC en mujeres españolas (tabla 7), se dispone de datos de 1.043 muestras de casos diagnosticados entre 1940 y 2007, de los que el 89,1% eran VPH ADN positivos (124). Por orden de frecuencia, los tipos encontrados fueron el 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56, representando la suma de los dos primeros el 72,4% de todos los positivos, que aumenta

hasta el 94% al considerar exclusivamente los casos de ADC invasor (2). Del mismo modo, en la serie de Castellsagué y cols (11), el genotipo 16 es el tipo de alto riesgo más frecuentemente encontrado, con el 2,9% de prevalencia, entre todas las mujeres estudiadas (16,9% entre aquellas con muestras VPH-positivas). Las infecciones múltiples se dieron en el 4,1% de la muestra analizada (25,0% de las VPH-positivas).

Tabla 7. Distribución de los genotipos por diagnóstico histológico en los casos de cáncer invasor VPH ADN positivos en mujeres españolas

Genotipo	% Global	CCE (%)	ADC (%)
VPH16	66,5%	66,3%	71,9%
VPH18	5,9%	4,3%	22,0%
VPH33	5,8%	4,3%	-
VPH31	3,4%	3,7%	-
VPH45	3,4%	3,4%	3,1%
VPH35	2,5%	2,6%	1,5%
VPH52	2,2%	2,3%	-
VPH56	1,7%	1,8%	-
VPH51	1,5%	1,6%	-
VPH39	1,2%	1,3%	-

Fuente. Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecology Oncology*, 2012

Los cinco tipos de VPH más prevalentes en todo el mundo son VPH 16 (3,2%), 18 (1,4%), 52 (0,9%), 31 (1,4%), 58 (0,7%)(65). El resto de tipos tienen una prevalencia de 0,6% o inferior, incluyendo el genotipo 45 (muy común en CCI), así como los tipos 6 (0,5%) y 11 (0,2%), asociados a las verrugas genitales (60).

En 2008, los cánceres asociados al VPH supusieron el 4,8% del total de casos de cáncer a nivel mundial, lo que se corresponde con 610.000 casos de un total de 12,7 millones de nuevos diagnósticos de cualquier tipo de cáncer (60). De estos 610.000 cánceres atribuidos a infecciones por VPH, el 86,9% (530.000 casos) fueron diagnósticos de CCU, situándolo como el tercer cáncer más frecuente en mujer, después del cáncer de mama y del cáncer colorrectal, y como la cuarta causa de muerte en mujeres (275.000 muertes en 2008) tras el cáncer de mama, pulmón y colorrectal (60).

3.2.3. Historia natural

El origen de la infección del cérvix es el contacto sexual, que también puede ser transmitido por los dedos o por juguetes sexuales (136). Probablemente, el virus se transmite a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o las mucosas. Por lo tanto, las mujeres tienen riesgo de contagio con base en su comportamiento sexual: “*edad del primer coito, número de compañeros sexuales y relaciones sexuales con hombres que tienen o han tenido múltiples parejas sexuales*” (17), entre otros.

En este contexto, el uso de preservativo (PS) como medida profiláctica para enfermedades de transmisión sexual es habitualmente considerado eficaz (136,137). Sin embargo, su efectividad puede no ser absoluta por un uso incorrecto o por contagio con otras partes del cuerpo (136,138,139). La mayoría de las infecciones por el VPH son asintomáticas, siendo detectables únicamente cuando se realiza una prueba de ADN del virus (140).

Al iniciar su actividad sexual, la mujer puede ser contagiada por un virus de alto riesgo, que en la gran mayoría de los casos dará lugar a una infección transitoria, que resulta indetectable en 6-12 meses. Ocasionalmente, esta infección desarrollará una lesión SIL visible mediante el microscopio óptico (141). La progresión de la infección hacia CCU depende de la implicación de determinados co-factores de progresión: virales, genéticos y medioambientales (17).

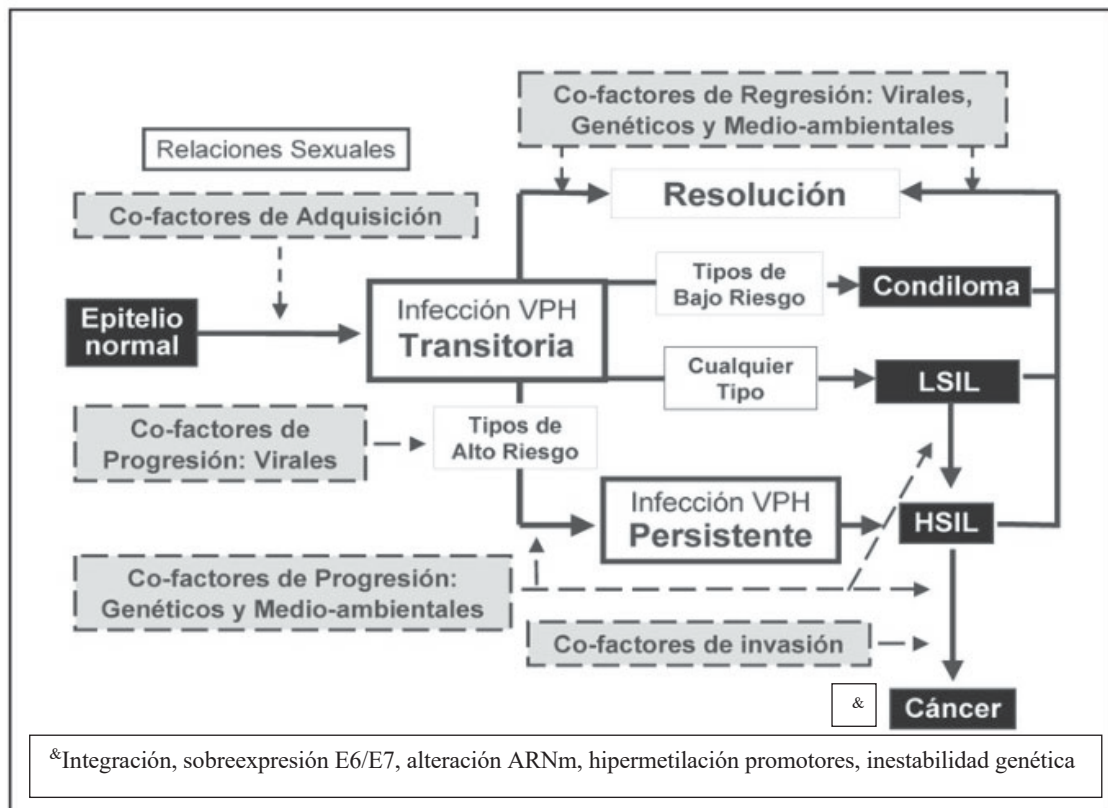
La adquisición del VPH al inicio de las relaciones sexuales es muy alta. Su tasa de transmisibilidad es la mayor de todas las infecciones de transmisión sexual no bacterianas, con un riesgo acumulado de ser VPH (+) a 5 años de alrededor del 50% para las mujeres que se inician sexualmente entre los 15 y los 19 años, riesgo que va disminuyendo con la edad, pero que se mantiene en rangos altos: 21% para mujeres entre 30 y 44 años, 14% para mujeres de 45 años o más (142).

Estas lesiones regresan espontáneamente en la mayor parte de los casos. Cuando el virus no es eliminado y persiste la infección por VPH de alto riesgo, la lesión precursora se mantiene y cierto número de estas lesiones progresarán hasta HSIL, la lesión más grave con mayores posibilidades de progresar a CCI. Algunos autores han propuesto un modelo alternativo de progresión neoplásica. Según esta nueva propuesta, las lesiones LSIL serían manifestaciones morfológicas auto-limitables, atribuibles mayoritariamente a infecciones por VPHs de bajo riesgo o de alto riesgo transitorias.

Algunas lesiones HSIL y los CCI tendrían una historia natural distinta atribuida a aspectos mal definidos de la interacción huésped/VPH. En ciertas circunstancias este tipo de lesiones podrían inducirse directamente, sin progresar a través de estadios intermedios. A la luz de estas propuestas se podría redefinir la historia natural de las lesiones precursoras (figura 15) (126).

Al contrario que los virus de bajo riesgo, los cuales permanecen en el núcleo de la célula infectada en situación episómica, los VPHs de alto riesgo ejercen su actividad oncogénica, aunque no exclusivamente, tras integrarse en el genoma celular. El mecanismo mejor conocido de inducción neoplásica por VPH se produciría a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y pRb (proteína del gen del retinoblastoma) respectivamente, degradándolas e inutilizándolas funcionalmente. Esta interacción en células proliferativas, como son las del cuello uterino y especialmente de la zona de unión escamo-cilíndrica con un epitelio inestable, probablemente identificada por autores como “célula cervical madre o stem”, impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas, esenciales para la progresión a CCI. Ocasionalmente, hay lesiones malignas en las que el virus no está integrado en el genoma celular, lo cual sugiere la presencia de mecanismos oncogénicos múltiples.

Figura 15. Historia natural de la infección por VPH y las lesiones precursoras



Co-factores:

➤ De Adquisición:

- Conducta sexual de riesgo: Edad primer coito. Promiscuidad: número de parejas sexuales, frecuencia de relaciones. No preservativo.
- Varones de riesgo elevado: Promiscuos. No circuncidados. Falta de higiene.

➤ De Progresión / Regresión:

- Virales: Genotipos y variantes, integración, carga viral y coinfección.
- Huésped: Inmunosupresión. Predisposición genética.
- Medio-ambientales y conducta: tabaco, edad, embarazos a término, menarquia, menopausia, abortos, contraceptivos orales, alcohol, vegetales, ETS: inmunosupresión y VIH, *Chlamydia*, herpes, *Cándida*, Gonococo, tricomonas y condilomas.

Fuente: modificado de Puig Tintoré *et al.* Documento de consenso SEGO 2002

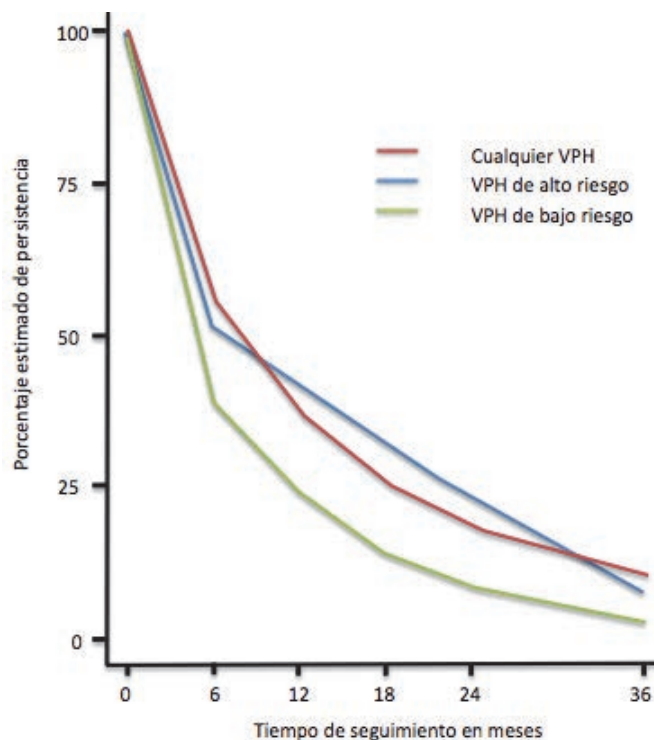
3.2.4. Aclaramiento y persistencia de la infección del virus

La infección del papiloma humano necesariamente no ha de progresar. Existe la posibilidad de que la infección desaparezca —aclaramiento—, lo cual es bastante más frecuente que su persistencia (17); y también existe la posibilidad de que quede latente sin progresar.

En una revisión actual de la literatura, el VPH tenía una duración promedio de 9,8 meses para cualquier tipo, con un rango de 6 a 24 meses (143). Sin embargo, existen otras publicaciones que fijan la persistencia en 5,6 meses (144) y en un intervalo de entre 13,4 y 23 meses, para sin o con VIH, respectivamente (96). Los genotipos de alto riesgo tienen una duración promedio de infección de 9,3 meses (6,0 -14,8) y los de bajo riesgo de 8,4 meses (4,3 -13,3) (143) (figura 16).

Una cuestión relevante es que la persistencia del VPH se reduce drásticamente en las primeras semanas. A las 11 semanas, la persistencia del virus se sitúa en el 50,8% (145). El 42,5% de cualquier tipo de virus de papiloma humano persiste a los 6 meses; en el caso de genotipos de alto riesgo es el 43%, pero en los de bajo riesgo es de 32,4% . Sin embargo, la persistencia al cabo de 12 meses es del 35% para cualquier genotipo de virus de papiloma humano, con un aclaramiento mensual de 9,5% en los genotipos de alto riesgo y del 12,2% en los de bajo riesgo. Como se puede interpretar de estos valores, la persistencia del VPH no decrece de manera lineal a lo largo del tiempo.

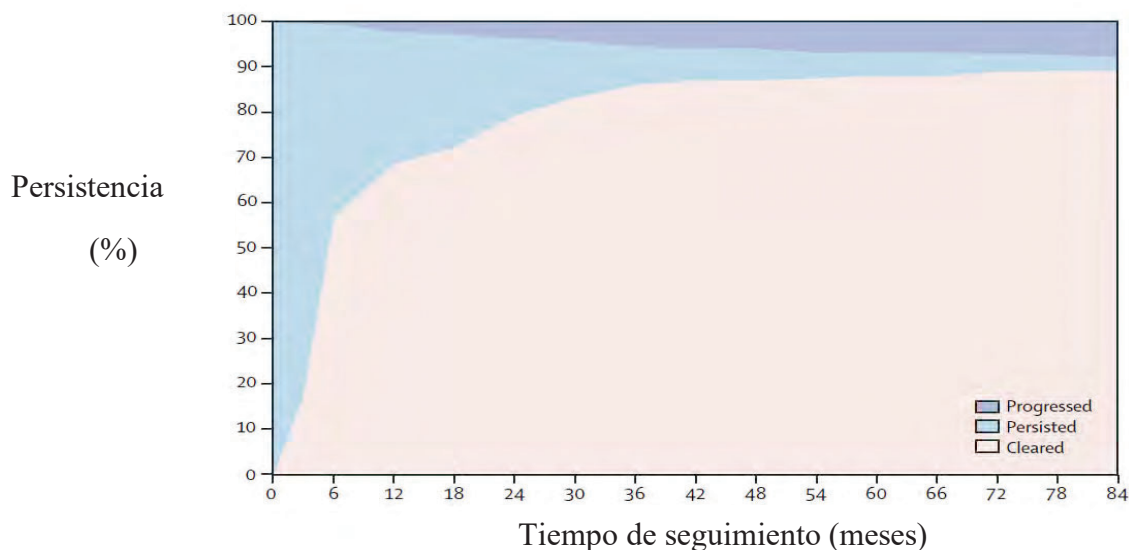
Figura 16. Estimación del porcentaje de persistencia del VPH a lo largo del tiempo



Fuente y elaboración: Adaptado de Rositch AF et al., 2013.

En un estudio con seguimiento de siete años (137), se ve que a partir de los 36 meses el aclaramiento casi se mantiene sin variación y es la progresión la que va incrementando a un ritmo constante (figura 17). En torno al 10% del VPH de alto riesgo persiste durante varios años y tiene una fuerte asociación con un alto riesgo de lesión precancerígena (146).

Figura 17. Valores promedio de aclaramiento, persistencia y progresión de genotipos de alto riesgo de VPH



Fuente: Schiffman *et al.* 2005

Las infecciones del VPH, en la zona genital femenina, tienen un aclaramiento rápido, cuyo porcentaje aumenta a lo largo del tiempo. A los 6 meses, el aclaramiento es en torno a la mitad de los casos. Estos mismos autores señalan que el aclaramiento al año es de 67%, con un rango de 63-70%, similar a lo señalado por otros autores. A los dos años, el virus se aclara en más del 80% y se va asentando en un 90% a partir de los tres años (146).

Se han de tener en cuenta otros factores que influyen en la persistencia del virus y, por lo tanto, en el riesgo de que progrese. Por ejemplo, el consumo de anticonceptivos orales, si supera los dos años, duplica el porcentaje de resistencia del VPH (145); y el uso de tampones favorece la persistencia del virus de alto riesgo (147).

La persistencia del VPH que se sitúa en torno al 10%, a partir del tercer año puede variar —al igual que el aclaramiento— en función de distintas variables, entre las que se encuentra la edad (146).

3.2.5. De la infección al cáncer

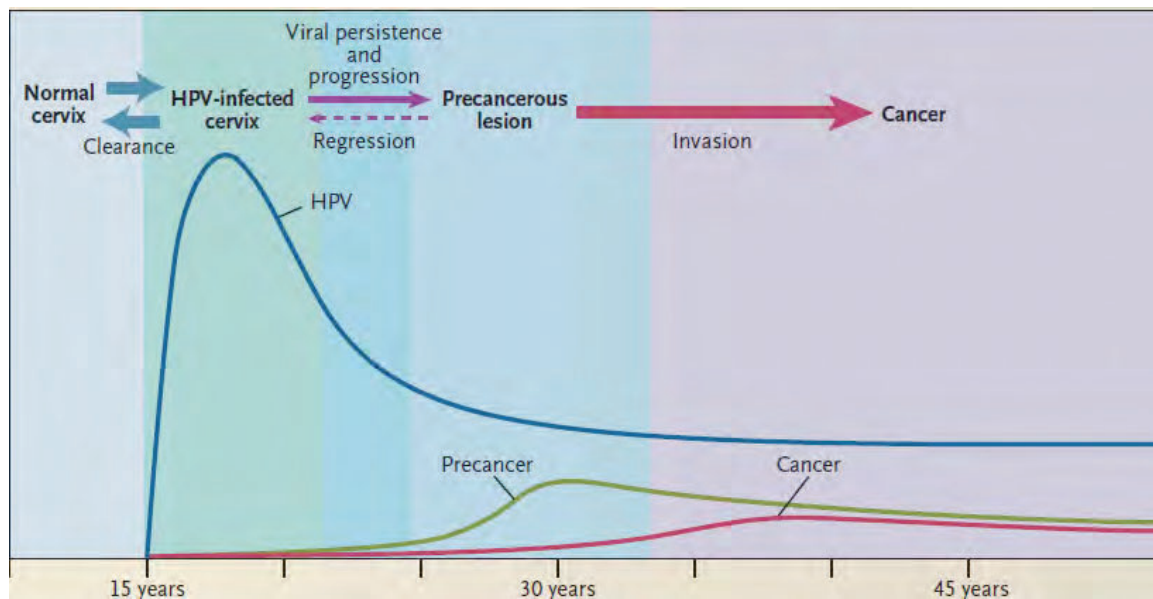
Una vez que el VPH ha tomado contacto con la zona genital femenina, comienza el proceso de infección y posible evolución a lesiones precancerígenas y a cáncer. Al progresar la infección del VPH nos encontramos con LSIL y HSIL, según evolucione hacia CCE, y con AGUS, que pueden evolucionar a ADC.

Como se señaló en las secciones anteriores, la persistencia del VPH es una condición necesaria, pero no suficiente, para la progresión a lesiones precancerígenas, y los tipos de virus de alto riesgo son más persistentes que los de bajo riesgo (148).

La evolución natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales –CIN1, 2 y 3– o CIS), de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido (149,150). La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para CIN1, 30 a 34 años para CIN2, y 35 a 49 para CIN3. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándose la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, las distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, los diferentes medios socioculturales y los distintos estándares de atención sanitaria (105,151,152).

Según diversos estudios, las lesiones CIN1 regresan en cerca del 70% de los casos, mostrando en cambio la lesión CIN3 una tasa de progresión a CCI de hasta el 70% y una tasa de regresión del 32% (105). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera a la lesión CIN1 como CIN de bajo grado o LSIL y a las lesiones CIN2 y 3 como de alto grado o HSIL. La distribución por edad de las lesiones precancerígenas presentadas es coherente con la evolución que se representa en la figura 18, donde se muestra el proceso completo desde la infección por el VPH hasta el cáncer, por edades. Como se puede observar en el gráfico siguiente, si bien la infección se da después de la iniciación a la actividad sexual, se observa que la progresión a lesiones precancerígenas se da unos 10 años más tarde y el punto máximo de casos de cáncer se registraría unos 20 años después (146).

Figura 18. Evolución de la infección del VPH por edad



Fuente: Schiffman *et al.* 2005

La mejor evidencia disponible sobre la capacidad de progresión a cáncer de una lesión CIN3 viene dada por el estudio de McCredie, que analizó de forma retrospectiva la evolución de 1.053 mujeres diagnosticadas de CIN3 entre 1955 y 1976. Un grupo de 92 mujeres que presentaban lesiones CIN3 permaneció sin tratamiento, lo que actualmente no sería aceptado desde el punto de vista ético. En este grupo de 92 mujeres que no recibieron tratamiento y que presentaron enfermedad persistente durante 24 meses, el riesgo de desarrollar CCU fue del 50% (IC 95% 37,4-64) en 30 años. En el grupo de 143 mujeres a las que se realizó una biopsia por sacabocados o conización, el riesgo de desarrollar CCU fue del 31% (IC 95% 22,7-42,3) en 30 años. En cambio, las mujeres que recibieron tratamiento adecuado, o supuestamente adecuado, presentaron un riesgo de padecer cáncer del 0,7% (IC 95% 0,0-1,9)(153).

La evolución de una infección a una neoplasia intraepitelial cervical requiere aproximadamente 2-3 años (154). Con respecto a las CIN2 o CIN3 se pueden alcanzar a los 2,5 años de contraer la infección (131) o a los 4-5 años (96). El tiempo promedio entre la infección y un CIS se estima en torno a los 10 años —rango de 7 a 14,5 años— (96) y para alcanzar el CCI, entre 20 y 40 años desde la infección (148).

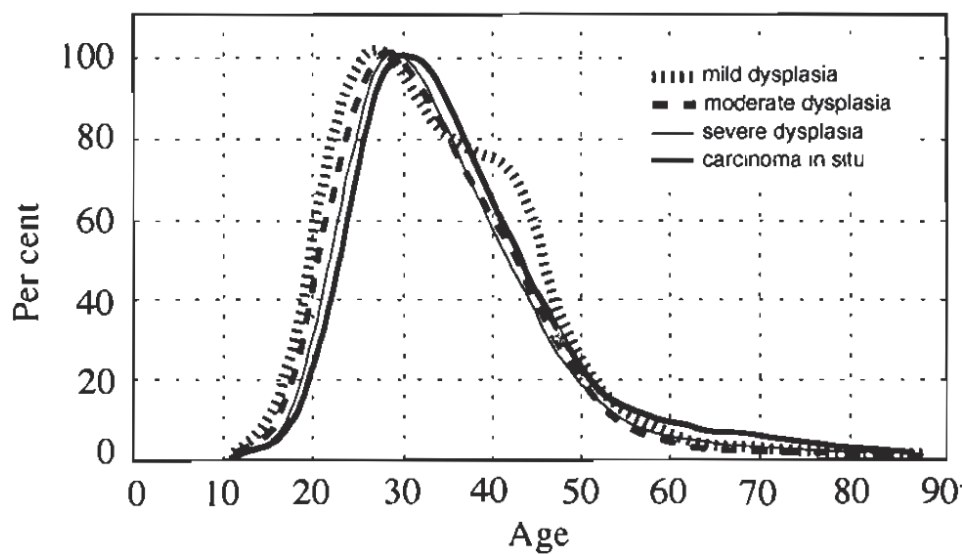
El tiempo que transcurre entre una LSIL y HSIL se estima entre 4 y 5 años (155), aunque otros autores han encontrado casos con intervalos de tiempo inferiores a los dos años (156). Al convertir la denominación de las lesiones intraepiteliales a displasias

—neoplasia intraepitelial cervical—, el paso de una CIN1 a una CIN2 requiere unos 3 años o, según otros autores, entre uno y tres años; téngase en cuenta que un CIN2 es considerado un diagnóstico controvertido como de HSIL (154).

La transición entre CIN2 a CIN3 es en torno a los 3 años, similar al tiempo necesario para que una CIN3 se convierta en CIS (157). Sin embargo, la progresión de CIN3 a CCI requiere bastante más tiempo. La mayoría de los estudios señalan un intervalo de tiempo de en torno a los 10 años (131,155) o, incluso, de décadas (154), de ahí que los estudios que analizan la progresión de HSIL a cáncer, teniendo en cuenta que HSIL recoge a CIN2, CIN3 y CIS, señalan tiempos promedios entre 9 y 15 años. Y, finalmente, la evolución de CIS a CCI se estima entre 9 años y 18 años (157).

Las displasias —CIN1, CIN2 y CIN3—, así como el CIS, tienen su punto máximo en las edades comprendidas entre 25 y 30 años (figura 19), con una diferencia de poco menos de 3 años de un estado a otro.

Figura 19. Distribución de las displasias y del CIS por edad



Fuente: Pontén *et al.* 1995

3.2.6. Cofactores de riesgo de adquisición y progresión

La transmisión del VPH en la zona genital es debida fundamentalmente al contacto sexual (158). En concreto, se estima que la probabilidad de transmisión del VPH, sobre la base de incidencia acumulada a los 6 meses, es de entre el 5% y el 28% de hombre a mujer y entre el 19% y el 81% de mujer a hombre —este estudio no analizó relaciones homosexuales— (96).

Hay que tener en cuenta que el VPH se encuentra en el 64-91% de los cánceres vaginales, el 40-50% de los de vulva, el 88-94% de los anales, el 35-50% de los orofaríngeas y el 5-15% de los de otras cavidades orales —aparte de otras consecuencias no cancerígenas, como los condilomas genitales, la papilomatosis respiratoria, la repercusión sobre el suelo pélvico de la mujer y la patología del embarazo— (148).

Como se ha visto en el apartado anterior (figura 15), los factores más comúnmente asociados a la adquisición del VPH son varios: el inicio precoz de relaciones sexuales, la adquisición de un nuevo compañero sexual, el intervalo corto entre compañeros sexuales, la frecuencia de las relaciones (a mayor frecuencia mayor riesgo), el número de compañeros sexuales (a mayor número mayor riesgo), un compañero sexual masculino de riesgo (antecedente de sexo con hombre o frecuentación de prostitutas), el uso no sistemático de PS y la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (clamidias, herpes, cándidas, tricomonas, gonococo).

Sobre el uso del DIU y el riesgo de CCU hay poco publicado en la literatura, pero un estudio reciente de Castellsagué *et al.* (159), demuestra una fuerte relación inversa entre el uso del DIU y el CCU, relación que no se cumple con la infección por VPH. De este modo, el uso del DIU podría ser un factor protector en la carcinogénesis cervical a través de la inducción de un proceso inflamatorio crónico en el endometrio, canal endocervical y cérvix, que podría modificar el curso de las infecciones por VPH (159). Además, también se ha postulado que el traumatismo local que se produce en el tejido cervical con la inserción y extracción del DIU induce una inflamación local crónica que explicaría mejor el efecto inmediato protector que se ha descrito en las pacientes con un uso reciente del DIU (159).

Dentro de los factores de adquisición, algunos son también de progresión. En concreto, la edad de inicio en las relaciones sexuales, otras ETS, la inmunosupresión y el uso de PS considerado como factor para evitar la adquisición o progresión. La infección simultánea por *Chlamydia trachomatis* duplica el riesgo de persistencia de tipos de alto riesgo de VPH de forma independiente de otros factores asociados al comportamiento sexual, aunque esta asociación no es siempre consistente (160).

En cuanto a la inmunodepresión, se vio que el VIH puede afectar a la progresión de la infección del VPH a lesión intraepitelial cancerígenas. Si se asocia la infección del VIH con la infección por clamidia, la probabilidad de progresión es inferior que si no se tuviera clamidia, aunque se ve claramente que la probabilidad de progresión es mayor en el colectivo con VIH que en el que no lo tiene (115,161). En concreto, se puede observar —véase la tabla 8— que la historia de clamidia se da en mayor proporción en las distintas lesiones precancerígenas, pero apenas presenta regresión; aún más, puede incluso darse el caso de progresión a CIN 3 o cáncer. Algo similar ocurre con la historia de vaginosis bacteriana. En el lado opuesto nos encontramos la Gonorrea, que presentándose en bajas proporciones para las distintas displasias, sí presenta de manera significativa una regresión de la lesión CIN 2 a estadios inferiores.

Tabla 8. Riesgo de displasia en el cérvix en mujeres con VPH y riesgo relativo de regresión de CIN 2 según historia de otra comorbilidad ginecológica

Enfermedad de transmisión sexual	CIN1 o menos	CIN2	CIN3	Riesgo relativo de regresión de CIN2 (IC 95%)
Clamidia	24,4%	35,8%	22,0%	1,26 (0,50 – 3,17)
Gonorrea	4,6%	6,2%	2,4%	15,61 (2,87 – 84,76)*
Tricomonas	3,2%	3,7%	2,4%	0,64 (0,09 – 4,73)
Vaginosis bacteriana	19,4%	17,3%	14,6%	1,11 (0,47 – 2,63)

Fuente: Castellsagué X, *et al.*, 2002.*Presenta diferencias significativas, con un valor P de 0,01

La clamidia presenta un OR de 2,1, con un IC al 95% de 1,1 a 4,0, para evolucionar la infección del VPH a CCI (162). La asociación directa entre tener clamidia y que el VPH progrese a HSIL y CCI ha sido aceptada por distintos autores (154).

Las mujeres VIH positivas presentan un riesgo incrementado de desarrollar ciertos cánceres, especialmente los relacionados con la infección por VPH, con menor intervalo de desarrollo del proceso oncogénico. No está claro el mecanismo de acción, pero

posiblemente la infección podría facilitar la persistencia del VPH (163). A su vez, la inmunosupresión en pacientes con trasplante renal se asocia a un mayor riesgo de CCU seguramente mediado por una respuesta inmune deficiente que, al igual que ocurre con el VIH, facilitaría la persistencia de las infecciones por VPH (164).

El aumento de la práctica sexual y del número de parejas sexuales incrementa la probabilidad de adquirir el VPH en la zona genital. También se observa que a mayor edad de inicio en las relaciones sexuales, menor es la probabilidad de adquirir el VPH y de que este evolucione a lesiones precancerígenas graves. El uso de preservativos y la realización de una higiene íntima tras el acto sexual reducen la probabilidad de adquisición en torno al 40%, inferior al punto neutral del 50%. Además, resultan similares las probabilidades para genotipos de VPH de alto riesgo cancerígeno y, también, en los de bajo riesgo.

Existen múltiples factores que han sido identificados como moduladores de la persistencia/progresión de la infección por VPH. Algunos son inherentes a la naturaleza particular de cada mujer (genéticos), otros son inherentes al medioambiente y hábitos de la mujer (menarquia, menopausia, número de embarazos a término, número de abortos, edad del primer embarazo a término, anticoncepción y duración, consumo de tabaco, alcohol y vegetales, inmunosupresión y coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual), y, finalmente, otros están relacionados con el virus (genotipo, carga viral, integración, coinfección).

El riesgo de CCU en mujeres VPH positivas que han utilizado ACHO por períodos extensos aumenta de forma consistente, del orden de 2 a 3 veces, comparado con mujeres no usuarias (165). En cuanto a las mujeres multíparas, VPH positivas, con antecedente de 5 embarazos o más, el riesgo de presentar CIN 3 o CCI se multiplica por 3 en relación con mujeres con paridad inferior a 5 embarazos (166). En las mujeres VPH+ grandes fumadoras aumenta el riesgo de CCU de 2 a 3 veces frente a las no fumadoras (166).

En muchos casos, la información derivada de los estudios no permite distinguir si la asociación con un factor determinado se debe a que dicho factor ha favorecido la persistencia viral o si este factor induce daños añadidos a los producidos por el virus o en interacción con él. Dada la frecuente imposibilidad de discernir entre ambas situaciones, en esta tesis no las hemos diferenciado.

Los tipos de alto riesgo, especialmente el 16, presentan mayor riesgo de transmisión que los de bajo riesgo. Además, el tipo 16 presenta un riesgo acumulado de

producir CIN2 +, a 10 años, de algo más del 20% frente al 17% del tipo 18. El resto de los tipos de alto riesgo, de entre el 1 y el 2% (97). Las cargas virales bajas se asocian a un menor riesgo de progresión a lesiones preneoplásicas, pero algunas cargas virales muy altas se asocian a CIN 1, con alto potencial regresivo. La importancia pronóstica de la carga viral no está establecida. En cuanto a la infección múltiple, en 1 de cada 4 mujeres infectadas se detecta presencia de más de un tipo viral. No está claro si esta presencia múltiple interfiere en la persistencia de un tipo de VPH determinado o en su progresión (96).

El consumo de alcohol no se asocia significativamente con el aclaramiento del VPH, aunque se observa que a mayor consumo semanal de alcohol menor es la proporción de pacientes con aclaramiento (147). Similar interpretación de resultados se da en el caso de regresión de una CIN2 (23). El consumo de vegetales diariamente parece que favorece el aclaramiento del VPH de alto riesgo cancerígeno —riesgo relativo de 1,7, con IC al 95% del 1,1 al 3,3, y significativo con un nivel de confianza igual o superior al 95%— (147). Sin embargo, una revisión de la literatura concluye que todavía no resulta convincente la asociación entre la dieta y estado nutricional con el CCU causado por la infección del VPH (162), conclusión mantenida por autores más recientes (154) (161).

4. Diagnóstico y cribado de la infección por VPH

4.1. Diagnóstico clínico

4.1.1. Examen citológico e histológico

Las lesiones intraepiteliales causadas por el VPH son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto ano-genital inferior (cuello uterino, vagina, vulva, ano, región perianal y pene).

El concepto de que el CCI está precedido por lesiones precursoras, bien identificadas por citología o por histología, es algo asumido desde hace más de 50 años. Este test fue inicialmente descrito por Aurel Babes en 1927 (167), exfoliadas del cérvix uterino diagnosticando la presencia de células cancerígenas en gran parte de las muestras. Sin embargo, Babes realizó más publicaciones al respecto, y fue Papanicolaou quien, en 1939, y mediante una investigación independiente, comprobó que las células cancerígenas pueden ser reconocidas mediante un estudio citológico. Fue entonces cuando introdujo el método en la práctica clínica, obteniendo resultados muy contundentes que publicó en 1941 de la mano del patólogo Herbert Traut. Este, que presentó los resultados de un estudio realizado en células método, se instauró con gran aceptación en la comunidad científica de Norte América (168), y de ahí se extendió al resto del mundo.

Papanicolaou observó y publicó que esas lesiones precursoras podían ser detectadas citológicamente tras el estudio de frotis vaginales (169). Sin embargo, a pesar de la aceptación generalizada de la existencia de lesiones precursoras, y como ya se ha citado anteriormente, la terminología ha variado y al menos se han propuesto, a lo largo de los años, tres sistemas de clasificación (tabla 9):

- * Displasia-carcinoma in situ (CIS)
- * Neoplasia cervical intraepitelial (CIN)
- * Lesiones intraepiteliales escamosas (SILs), también conocidas como *Sistema Bethesda* (sistema binario) (figura 20)

Con la progresiva introducción de la citología y las biopsias sistemáticas se vio con claridad que el espectro de anomalías del epitelio cervical era mucho más amplio,

siendo frecuentes otros cambios epiteliales menos severos que el CIS. En 1949, Papanicolau introduce los términos de *displasia* en histopatología y *discariosis* en citología para designar dichos cambios. Posteriormente, en 1953, Reagan consagra el término en histopatología cervical al denominar a estas lesiones, menos severas que el CIS, hiperplasias atípicas o displasias, señalando que la mayoría de ellas, dejadas a su evolución, regresan o permanecen inalteradas por mucho tiempo (170). En 1961, en el *Primer Congreso Internacional de Citología* celebrado en Viena, se acuerda que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales mayores sean *CCI*, *CIS* y *displasia*. Esta última fue graduada como leve, moderada, y severa o grave, a las que habría que añadir el CIS ya definido. Sin embargo, se produjo gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o CIS.

Para solventar estos problemas, Richart en 1967 propuso el término de *neoplasia intraepitelial cervical* (NIC-CIN) con tres grados progresivos (CIN1, CIN2, CIN3), incluyéndose en el grado 3 la displasia grave y el CIS de la clasificación anterior. Esta clasificación ha sido considerada bastante adecuada durante más de 20 años y por lo tanto la más utilizada internacionalmente. La clasificación CIN (Neoplasia Cervical Intraepitelial) ha sido utilizada hasta 1991. No obstante, se le atribuyó el hecho de la sorprendentemente baja seguridad diagnóstica en un número creciente de publicaciones, tanto en citología como en biopsias. Se sugirió, por lo tanto, que este sistema de gradación debía ser modificado y sustituido por un sistema binario que segregara los procesos con atipia celular muy discreta de aquellos con atipia franca. Esto motivó una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en Bethesda (Maryland) (171). Fruto de dicha reunión fue un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos (Sistema o Clasificación de Bethesda), basado en un sistema binario para catalogar las anomalías celulares preneoplásicas en la citología, denominándolas *lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado* (LIP-SIL):

- SIL de bajo grado: CIN 1 y las alteraciones celulares producidas por papillomavirus (VPH) de la clasificación de Richart.
- SIL de alto grado: CIN 2 y CIN 3 de la clasificación de Richart.

Esta clasificación fue difundida en 1988, mínimamente modificada en 1991, y actualizada en 2001 (172). Después del consenso llevado a cabo por el Instituto Nacional

del Cáncer Americano, dichas lesiones se clasifican mediante la tercera edición del sistema de Bethesda 2014. La clasificación incluye todas las alteraciones de características escamosas que ocurren en la zona de transición del cérvix y que son inducidas por el virus VPH, tales como condiloma, displasia y CIN. El sistema de Bethesda divide estas lesiones en dos grupos y las denomina *lesiones escamosas intraepiteliales (SILs) de bajo o de alto grado*.

La Sociedad Española de Citología (SEC), consciente de la necesidad de unificar criterios y considerando que son más las ventajas que aporta que los inconvenientes que suscita, adoptó esta clasificación como su nomenclatura oficial aconsejando su utilización a todos sus miembros (173) (figura20).

Después de su implementación, y tras estudios posteriores, se comprueba con la aplicación del sistema Bethesda 2001 (figura 20) una disminución de los diagnósticos de ASC y también una disminución de la relación ASC/LSIL (174).

Algunos patólogos utilizan el Sistema Bethesda para clasificar las lesiones escamosas intraepiteliales en material histológico (biopsia); sin embargo, conviene recordar que esta nomenclatura fue concebida para el manejo exclusivo de citologías cérvico-vaginales. No obstante, el sistema más utilizado en la actualidad sigue siendo el sistema CIN, aunque también es cierto que el sistema Bethesda y el sistema CIN son intercambiables para biopsias y citologías.

Figura 20. Clasificación de Bethesda 2001

SISTEMA BETHESDA	
<p>CALIDAD DE LA MUESTRA</p> <p>Satisfactoria para evaluación</p> <ul style="list-style-type: none"> Agregar un "indicador" de calidad (presencia de material de la zona de transformación, flora, etc.). <p>Insatisfactoria para evaluación</p> <ul style="list-style-type: none"> Muestra rechazada (especificar causa) Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria por... (especificar causa) <p>CATEGORÍA GENERAL (OPCIONAL)</p> <p>Negativo para lesión intraepitelial o malignidad</p> <p>Anomalías de células epiteliales : Ver diagnósticos descriptivos</p> <p>Otros : Ver resultados/interpretación (vg, presencia de células endometriales en una mujer de más de 40 años)</p> <p>LECTURA AUTOMATIZADA</p> <p>En caso de realizar lectura automatizada especificar aparato y resultado.</p> <p>TÉCNICAS AUXILIARES</p> <p>Breve descripción de las técnicas auxiliares empleadas e informe del resultado de manera que sea fácilmente comprensible para el clínico</p>	<ul style="list-style-type: none"> Células glandulares en estado posthisterectomía Atrofia <p>Anomalías celulares epiteliales</p> <p><i>En células escamosas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Células escamosas atípicas: <ul style="list-style-type: none"> De significado indeterminado (ASC-US) No puede excluirse H-SIL (ASC-H) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL), comprendiendo : <ul style="list-style-type: none"> Displasia leve/CIN 1 VPH Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) comprendiendo: <ul style="list-style-type: none"> Displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3 Con características sugestivas de invasión (si se sospecha invasión) Carcinoma epidermoide <p><i>En células glandulares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Células atípicas: <ul style="list-style-type: none"> Endocervicales (NOS o especificar) Endometriales (NOS o especificar) Glandulares (NOS o especificar) Células atípicas, sugestivas de neoplasia: <ul style="list-style-type: none"> Endocervicales Glandulares Adenocarcinoma endocervical in situ Adenocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> Endocervical Endometrial Extrauterino No específico (NOS) <p><i>Otras neoplasias malignas (especificar)</i></p>

<p>RESULTADO/INTERPRETACIÓN</p> <p>Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad</p> <p>Se utiliza esta categoría cuando no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan o no microorganismos u otros hallazgos neoplásicos</p> <p><i>Microorganismos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trichomonas Vaginalis Organismos micóticos morfológicamente compatibles con Cándida Cambio en la flora sugestivo de vaginosis bacteriana Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomices Cambios celulares compatibles con virus herpes simplex <p><i>Otros hallazgos no neoplásicos (es opcional el informarlos)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios reactivos celulares asociados con <ul style="list-style-type: none"> Inflamación (incluye reparación típica) Radiación Dispositivo intrauterino (DIU) 	<p>Otros</p> <p>Células endometriales / en mujer mayor de 40 años)</p> <p>Recomendaciones (opcional)</p> <p>Las recomendaciones deben ser concisas, redactadas en forma de sugerencias y de acuerdo con las pautas de seguimiento clínico publicadas por las organizaciones profesionales. Pueden incluirse también referencias bibliográficas relevantes.</p>
--	---

En esta evolución histórica de las clasificaciones podemos comprobar la tendencia marcadamente reduccionista y simplificadora, ya que de los cuatro grados de la primera se ha llegado a las dos categorías del Sistema Bethesda pasando por los tres grados de Richart, con una duración media de unos 20 años para cada una de ellas (tabla 9). También podemos intuir que la tercera modificación de dicho Sistema Bethesda no va a ser probablemente la última.

Tabla 9. Comparativa de clasificaciones de anomalías del epitelio cervical

DISPLASIA		CIN		SIL
Reagan Años 40-69		Richart Años 69-89		Bethesda Desde 1989
LEVE		CIN1	HPV 1976	LSIL
MODERADA		CIN2		
SEVERA		CIN3		HSIL
CARCINOMA IN SITU				
ASCUS		Atipia escamosa		Indeterminada
ASC-H		Células atípicas		No se puede excluir HSIL
ACG Atipia células glandulares				

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; SIL: lesión escamosa intraepitelial; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han establecido una nueva terminología histopatológica denominada *LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)*, que incluye los conocimientos actuales sobre la infección VPH, incorpora el uso de biomarcadores y facilita la comunicación entre profesionales (175)(176). El LAST Project homologa la nomenclatura citológica e histológica en una clasificación dual y paralela e involucra a las lesiones ano-genitales, representada por los términos: HSIL Y LSIL. Este abordaje dual intenta reflejar el comportamiento biológico de las lesiones y clarificar la comunicación interdisciplinaria, y ha sido recogido en la última clasificación de la O.M.S para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014 (177).

La terminología LAST que clasifica las SIL histológicas asociadas al VPH en dos grados, lesiones de “bajo grado”(LSIL) y lesiones de “alto grado” (HSIL), es la que se utilizará en esta tesis. La clasificación utiliza, por tanto, la misma terminología empleada para el resultado citológico en el sistema de Bethesda (173).

Los criterios histopatológicos que las definen son los que siguen (175):

1. LSIL: Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplasma). Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes solo en la parte inferior del epitelio. Puede observarse coilocitosis, caracterizada por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares, sin las características de una lesión de alto grado. Bajo este término se incluyen las lesiones de CIN1 (neoplasia intraepitelial cervical de grado 1) de la clasificación de Richart/ O.M.S. 2004.

2. HSIL: Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplasma, acompañada de figuras de mitosis). Hay poca o nula diferenciación citoplasmática en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial. Bajo este término se incluyen las lesiones de CIN2 y CIN3 de la clasificación de Richart/O.M.S. 2004.

La correlación entre la citología y la histología no es buena, particularmente en la categoría de citología de significado indeterminado (ASC-US), ya que aproximadamente un 20 % de estos casos ocultan una displasia de grado 2 o peor.

La utilización de técnicas de inmunohistoquímica permite una aproximación mejor para la clasificación de las mujeres con lesiones frontera. No obstante, se considera que la determinación inmunohistoquímica de p16 en lesiones CIN2 habría que aplicarla en menos del 10% de todas las biopsias (175). Hasta ahora, las lesiones “frontera”, eran clasificadas histológicamente como CIN2, y mediante esta técnica se podrían discriminar las CIN2 con p16 como HSIL (antigua CIN3). Las CIN2 p16-negativas se reclasifican como LSIL, dado su comportamiento benigno y su bajo riesgo de progresión. Esta

terminología ha sido recogida en la última clasificación de la O.M.S. para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014 (177).

Puede sospecharse la existencia de neoplasia por el resultado del examen citológico o colposcópico, pero el diagnóstico definitivo debe establecerse siempre por el examen histológico de una biopsia cervical dirigida mediante visualización colposcópica.

El CCI penetra a través de la membrana basal hasta llegar al estroma subyacente. Las células malignas pueden subdividirse en queratinizantes y no queratinizantes; los tumores pueden ser bien diferenciados, moderadamente diferenciados o mal diferenciados. El grado de extensión del cáncer se evalúa tanto clínicamente como mediante diversos estudios, útiles para determinar el estadio de la enfermedad según la clasificación elaborada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

4.1.2. Examen colposcópico.

Las citologías y la determinación del VPH permiten realizar un cribado de las pacientes con alta probabilidad de lesiones epiteliales cervicales, pero no permiten realizar un diagnóstico. Es la colposcopia la que desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y la orientación terapéutica de las lesiones premalignas o inicialmente invasivas de cérvix, vagina y vulva, en el contexto de la prevención del cáncer del tracto genital inferior de la mujer.

La colposcopia fue introducida por Hinselmann en 1925, y desde entonces ha variado muy poco en su equipamiento básico: una potente iluminación centrada en el campo de exploración y una lupa binocular, con un aumento que oscila entre 10 y 40 veces. La mayoría de los colposcopios tienen un filtro verde que puede intercalarse al paso de la luz para facilitar el estudio de la vascularización del cérvix. Los sistemas más modernos disponen de una cámara que permite realizar la exploración visualizándola en una pantalla (178).

Tras la exposición del cuello con un espéculo, deben estudiarse los vasos con ayuda del filtro verde antes de la aplicación del ácido acético, que es un agente vasoconstrictor. Posteriormente, se impregna el cuello uterino con una solución de ácido acético, que tiene una acción mucolítica y resalta las características del epitelio atípico. A continuación, se aplica una solución de Lugol o test de Schiller, que permite también

identificar características del epitelio inapreciables a simple vista. Terminada la exploración se realizan las biopsias necesarias con pinza de sacabocados, siempre dirigiendo la toma con la visión colposcópica. El colposcopista experimentado es así capaz de precisar la localización de las lesiones y sus límites, definir la situación de la zona de transformación del cuello, dirigir las biopsias y planificar un tratamiento efectivo lo más conservador posible.

Clínicamente, las lesiones precancerosas solo pueden visualizarse con la ayuda del colposcopio —que magnifica el epitelio— tras la aplicación de solución salina, ácido acético diluido entre el 3-5 % y la solución yodada de lugol (prueba de *Schiller*) en pasos sucesivos.

Las anomalías en la citología de cribado y la presencia de VPH constituyen las principales indicaciones de la colposcopia. Es una técnica muy sensible para la detección de lesiones cervicales precursoras, pero es poco específica, puesto que las imágenes colposcópicas anormales no siempre corresponden a lesiones intraepiteliales. Sin embargo, esta mayor sensibilidad a expensas de menor especificidad es aceptable, puesto que identificar todas las lesiones que pueden ser neoplásicas es más importante que no diagnosticarlas.

Las zonas de displasia y de CCI se tornan densamente blancas y opacas inmediatamente después de la aplicación del ácido acético. En la prueba de *Schiller*, las zonas de CIN y el CCI no captan el yodo por carecer de glucógeno y se ven como zonas gruesas de color amarillo mostaza o azafrán. Las zonas de leucoplasia o los condilomas pueden no teñirse. Este examen ayuda a identificar las lesiones que pasaron desapercibidas durante el examen con solución salina y ácido acético, así como a delimitar con mayor precisión la extensión de las zonas a tratar. Los hallazgos colposcópicos se anotan según la nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (FIPCC) (179). Es de gran importancia la identificación de la zona de transformación en la colposcopia, ya que la mayoría de los cánceres cervicales se desarrollan en esta zona.

4.2. Diagnóstico microbiológico y factores de progresión

La presencia de VPH se puede deducir de hallazgos morfológicos, serológicos y clínicos. Sin embargo, el diagnóstico de VPH se basa en técnicas de biología molecular que permiten su detección y tipificación. La detección molecular de VPH tiene una elevada sensibilidad en la detección de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y un elevado valor predictivo negativo (180).

Idealmente, una PVPH destinada al cribado poblacional de CCU debe tener una elevada capacidad de predecir la enfermedad (VPP) y a la vez aportar una alta seguridad para los casos negativos (VPN), puesto que estos son remitidos al cribado rutinario. Dado el gran número de PVPH que existen actualmente en el mercado, es importante establecer los criterios exigibles para aceptar que una determinada prueba es útil en el cribado poblacional. Los criterios son arbitrarios y están fundamentados en recomendaciones científicas y en el sentido común.

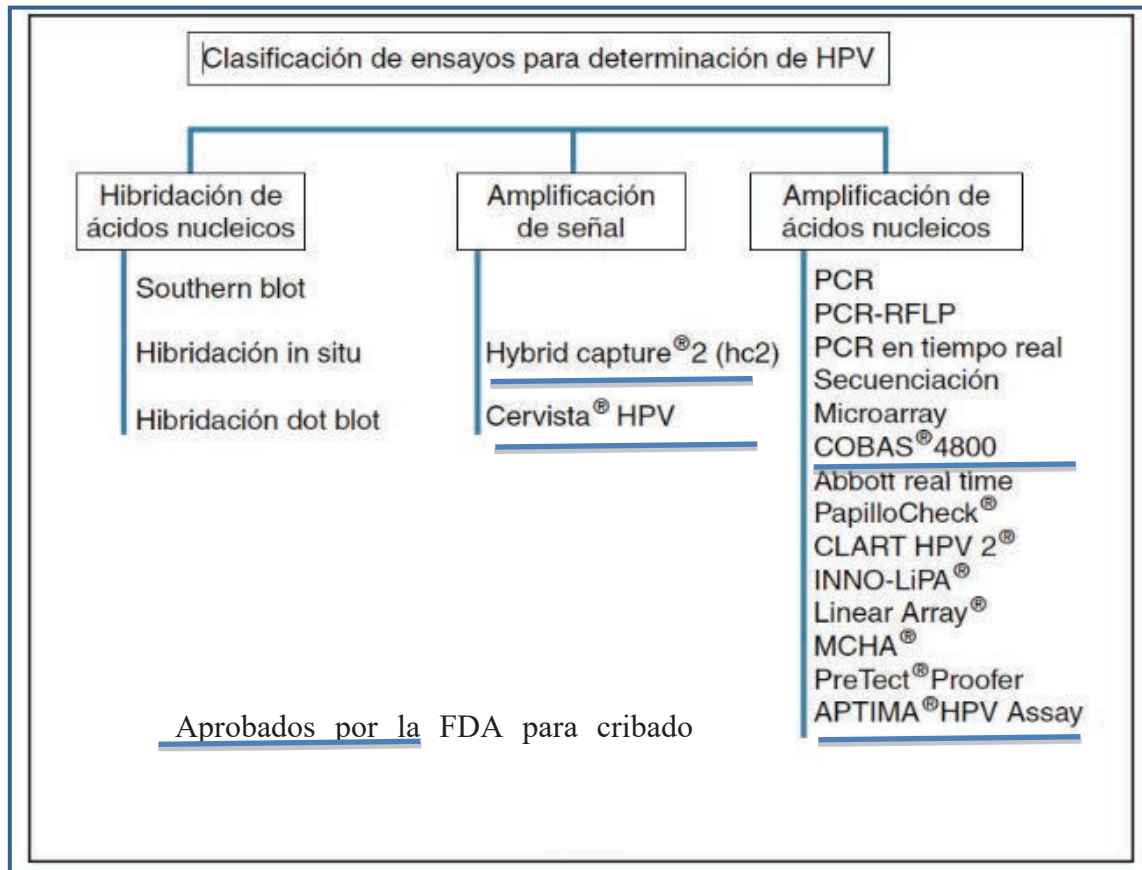
Dichos criterios son los siguientes: evidencia científica que acredite que la prueba tiene una sensibilidad en la detección de CIN2+, entre dos rondas de cribado separadas 2-3 años, superior al 90%; evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados, u otros estudios publicados en la literatura científica, así como acreditación por parte de estamentos como la FDA o la European Medicines Agency (EMA) de la prueba de cribado; elevada especificidad, de manera que se reduzca al máximo la posibilidad de realizar pruebas complementarias innecesarias; facilidad de validar la prueba entre laboratorios, con resultados transferibles; elevada automatización, lo que permite reducir el riesgo de contaminación, así como el tiempo de trabajo de los técnicos y, en definitiva, incrementar el volumen de trabajo; posibilidad de que la toma de la muestra se realice en un medio universal que permita llevar a cabo otras pruebas complementarias en la misma toma. Aunque los seis puntos anteriores son fundamentales a la hora de seleccionar el subgrupo de técnicas aptas para su utilización en el cribado poblacional, existen otros argumentos técnicos importantes que también deben considerarse. Son los siguientes:

- 1) La capacidad de identificar el tipo específico de VPH.
- 2) La posibilidad de usar la técnica para otras pruebas.
- 3) La características técnicas del procedimiento y tamaño de la maquinaria, y
- 4) la posibilidad de informatizar los resultados, etc.

Existe una gran variedad de ensayos que permiten la detección del VPH (133, 134). En función de la metodología en la que se basan, estos pueden clasificarse en 4 grupos (figura 21):

1. Hibridación de ácidos nucleicos.
2. Hibridación y amplificación de la señal: captura de híbridos.
3. Amplificación de ácidos nucleicos:
 - Basados en PCR convencional+ sistema de identificación de VPH.
 - Basados en la PCR en tiempo real.
4. Detección de ARNm de E6 y E7.

Figura 21. Clasificación de ensayos para determinación de VPH



4.2.1. Detección de ADN viral y genotipado

A continuación se describen más detalladamente los métodos de detección de VPH aprobados por la FDA (figura 21 y tabla 10) como métodos de cribado del CCU junto con la citología (177,182,183).

A día de hoy, existen múltiples técnicas de detección molecular del VPH comercializadas. Las pruebas aprobadas por la FDA para su utilización en el cribado poblacional hasta febrero de 2022 se muestran en la tabla 10. Aunque la mayor parte de ellas han sido contrastadas, existen diferencias notables entre ellas en cuanto al nivel de evidencia sobre su eficacia en el cribado del CCU. Esto significa que existen diferencias importantes en su sensibilidad y especificidad analítica y clínica (184–186). Idealmente, para que una PVPH sea útil en el cribado no debe tener la máxima capacidad de detección del virus (sensibilidad analítica), sino la máxima capacidad de detección de lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinomas y, al mismo tiempo, poca detección de infecciones por VPH, generalmente transitorias, no asociadas con HSIL/CIN2+ (sensibilidad clínica).

Frente a la aparición de nuevas PVPH, independientemente de las regulaciones administrativas que dispongan para su comercialización, debemos asegurar su validación clínica antes de utilizarlas, tanto en la selección de citologías anormales (ASCUS) como en el cribado primario. Las diversas técnicas presentan distinta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, así como distintos niveles de estandarización.

En la tabla 10 se especifican las principales características de las técnicas de detección de VPH aprobadas por la FDA para su uso en el cribado de CCU (Hybrid Capture 2, Cervista HPV HR, Roche Cobas HPV test, Aptima HPV assay, y BD onclarity HPV assay). Todas ellas han sido aprobadas como prueba réflex, es decir, como triaje tras un resultado citológico de atipias de significado incierto (ASC-US) o como co-test. Solamente dos técnicas (Cobas y Onclarity) disponen de la aprobación por la FDA para su uso en el cribado primario (actualmente en intervalos de 3 años en USA). Es importante reseñar que dicha aprobación está vinculada a la del material conservante para citología líquida (Thinprep Pap test de Hologic en el caso de Cobas y SurePath™ liquid-based Pap test de BD en el caso de Onclarity). La tabla 10 también incluye para cada una de las técnicas el año de aprobación por la FDA, los estudios realizados para avalar su eficacia y los datos de sensibilidad y especificidad para la detección de HSIL/CIN2+ (155, 157).

Tabla 10. Pruebas de detección de VPH según estado de validación para uso en cribado

Prueba según estado de validación	Sensibilidad relativa para \geq HSIL/CIN2	Especificidad relativa para \geq HSIL/CIN2
Pruebas ADN validadas para VPH		
Abbot Real Time/HC2 o GP5+/6+ EIA	0,99 (0,96-1,01)	1,02 (1,01-1,02)
Alinity/HC2	1,05 (0,99-1,01)	1,01 (0,99-1,02)
Anyplex HR/HC2 o GP5+/6+ EIA	1,01 (0,96-1,04)	1,00 (0,99-1,02)
BD Onclarity/HC2 o GP5+/6+ EIA	1,00 (0,97-1,03)	1,00 (0,98-1,01)
Cobas 4800/HC2 o GP5+/6+ EIA	1,00 (0,98-1,03)	1,00 (0,99-1,01)
Cobas 6800/ Cobas 4800	0,98 (0,96-1,01)	0,99 (0,97-1,01)
HPV-Risk/HC2 o GP5+/6+ EIA	0,99 (0,96-1,02)	1,02 (1,00-1,04)
PapilloCheck/HC2 o GP5+/6+ EIA	0,97 (0,91-1,04)	1,02 (0,98-1,07)
Xpert HPV/HC2 o GP5+/6+ EIA	1,00 (0,97-1,03)	1,00 (0,98-1,02)
Pruebas ADN parcialmente validadas		
AmpFire/HC2 o GP5+/6+ EIA	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,99-1,01)
Cervista/HC2	0,98 (0,95-1,01)	1,01 (0,98-1,04)
CLART/mod GP5+/6+ LMNX (SurePath)	1,03 (0,95-1,11)	1,00 (0,97-1,02)
CLART/mod GP5+/6+ LMNX (PreservCyt)	0,98 (0,94-1,01)	1,08 (1,06-1,11)
EUROArray/HC2	0,98 (0,93-1,03)	1,00 (0,98-1,03)
GP5+/6+ LMNX/ GP5+/6+ EIA	1,02 (0,97-1,08)	1,00 (0,98-1,03)
HBRT-H14/HC2	0,98 (0,93-1,03)	1,01 (0,99-1,03)
Linear Array/HC2	1,02 (0,98-1,06)	1,02 (1,00-1,04)
MALDI-TOF/HC2	0,97 (0,94-1,00)	1,09 (1,01-1,16)
RIATOL pPCR/HC2	1,05 (0,95-1,16)	1,01 (0,99-1,02)
SeqHPV/Cobas 4800	0,99 (0,92-1,06)	1,00 (0,99-1,01)
Pruebas ARN para VPH*		
APTIMA/HC2 o GP5+/6+ EIA	0,97 (0,95-1,00)	1,03 (1,01-1,05)
Pretec HPV-Proofer/HC2	0,78 (0,68-0,89)	1,12 (1,11-1,13)
OncoTec/HC2	0,98 (0,89-1,09)	2,33 (1,96-2,77)
Pruebas ADN que no alcanzan los criterios de validación para cribado de cáncer de cuello uterino		
careHPVTest/HC2	0,86 (0,79-0,94)	1,01 (0,99-1,03)
INNO-LiPA/HC2	1,01 (0,97-1,06)	0,95(0,93-0,97)
*Los criterios de validación se consideran válidos para las pruebas ADN para VPH. Los requerimientos adicionales necesarios para validar una prueba para el cribado incluyen información sobre el seguimiento. Dichos requerimientos para las pruebas de ARN no fueron considerados en la elaboración de esta tabla. Por este motivo no se puede catalogar la validación completa de dichas pruebas (188).		

Las guías de cribado europeas estipulan que las técnicas de detección de ADN del VPH deben cumplir los criterios de validación (182) o garantizar, mediante estudios longitudinales apropiados, su eficacia para la detección de HSIL/CIN2+, así como la seguridad del intervalo de cribado en mujeres con pruebas negativas (actualmente estipulado en 5 años) (189).

Los criterios de validación de Meijer se basan en el rendimiento de dos métodos de detección de VPH: HC2 y GP 5+/6+ PCR. Estas técnicas, consideradas como *gold standard* por su eficacia probada en grandes ensayos clínicos, se utilizan para evaluar la idoneidad de nuevas técnicas candidatas a pruebas de ADN del VPH para el cribado primario, las cuales han de demostrar su no inferioridad en comparación con los *gold standard*, para la detección primaria. De esta manera se evita la realización de ensayos prospectivos prolongados (182).

I . Métodos en los que no se realiza amplificación

1. **Hibridación de ácidos nucleicos** (Cervista®): Es una técnica automatizada de detección del VPH basada en la hibridación, que únicamente permite analizar muestras de citología líquida, no pudiendo utilizarse en muestras tisulares. Detecta la presencia de 14 tipos de VPH-AR en tres grupos diferentes (Grupo 1: 51, 56, 66; Grupo 2: 18, 39, 45, 59, 68 y grupo 3: 16, 31, 33, 35, 52, 58). Tras la extracción del ADN, se aplica el test que realiza la lectura mediante un método basado en una reacción luminiscente. El resultado informa de la positividad o negatividad para VPH-AR, pero no informa de la carga viral. Esta técnica permite la detección y localización de secuencias específicas de ácidos nucleicos dentro de las células o tejidos, con un alto grado de sensibilidad y especificidad. La desventaja de este método es que es laborioso y requiere grandes cantidades de ADN para que sea detectado. Para tipificar los VPH presentes debe procederse a una segunda prueba. Este método fue el primero aprobado por la FDA y ha sido ampliamente utilizado en programas de cribado y en los estudios de investigación de las vacunas frente al VPH.

2. **Captura de híbridos**: (Hibryd Capture 2 o HC2) es el método más contrastado y experimentado y cuenta con el mayor número de referencias en la literatura (unas 8.000). Esta técnica de hibridación utiliza una secuencia complementaria de ARN, en lugar de ADN, lo que le confiere una alta sensibilidad. Se trata de un método no automatizado que permite detectar la presencia de 13 tipos de VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,

56, 58, 59 y 68) sin indicar el genotipo específico. El marcaje de los híbridos se realiza mediante un producto luminiscente, por lo que para la lectura se utiliza un luminómetro. El resultado es por tanto cualitativo (positividad o negatividad para VPH-AR) y también semicuantitativo (intensidad de la reacción medida en unidades relativas de luz o URL), lo que significa una estimación de la carga viral o cantidad de virus presente en una muestra determinada (49). Este método es muy adecuado para el cribado por su alta sensibilidad clínica. Sus principales ventajas son la simplicidad, la rapidez, el bajo coste, la necesidad de poco volumen de muestra y la alta correlación clínica. Sin embargo, tiene una sensibilidad menor que las pruebas de PCR, y algunos tipos virales pueden presentar reactividad cruzada, lo que reduce su especificidad. Debido a que es la técnica más contrastada, muchos autores recomiendan utilizar el HC2 como estándar de oro para realizar estudios comparativos de los nuevos métodos de cribado (182).

II. Métodos en los que se realiza amplificación del ADN vírico (métodos basados en la PCR)

3.1. PCR convencional asociado a un sistema de identificación de VPH

Estos métodos se basan en la amplificación del ADN del virus mediante la aplicación de unos cebadores (oligonucleótidos *primers* en inglés) complementarios de secuencias del ADN vírico (generalmente un fragmento constante del gen L1 de la cápside viral) que, en ciclos de altas y bajas temperaturas y gracias a la acción de polimerasas del ADN, permiten obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo (30). Estas técnicas pueden utilizarse en cualquier tipo de muestra, células en suspensión, células sobre portaobjetos o cortes de muestras histológicas. Son muy sensibles, pero pueden tener problemas de especificidad, dado que ocasionalmente se detectan secuencias similares pero no exactas al ADN problema (falsos positivos). Una vez obtenidas las múltiples copias del ADN a estudiar, se analizan mediante una técnica complementaria que permita identificar el genotipo vírico específico (190):

- Secuenciación de ADN: el análisis de la secuencia es el método Gold Standard para la identificación del tipo de VPH, permitiendo la identificación de todos los tipos descritos, posibles mutaciones existentes y tipos no caracterizados o reportados recientemente. Es relativamente laboriosa y costosa, por lo que requiere personal experimentado en el procedimiento.

- Análisis de fragmentos de restricción (RFLP). Es un método basado en el tratamiento del producto de la amplificación con un conjunto de endonucleasas de restricción, y en la identificación de patrones de restricción específicos. Es un método que permite discriminar entre un amplio espectro de tipos víricos, pero tiene baja sensibilidad.

- Métodos basados en la hibridación genómica. Consiste en la unión del producto de amplificación marcado químicamente a sondas de ADN específicas de los diferentes genotipos víricos. Permite detectar infecciones múltiples en un solo ensayo y es metodológicamente sencillo. Como desventaja, presenta hibridación cruzada entre tipos virales muy similares. Algunos de los sistemas más utilizados se explican brevemente a continuación: el InnoLIPA® HPV Genotyping extra de Fujirebio Europe detecta 28 tipos de HPV: los tipos de alto riesgo 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39,45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 y los de bajo riesgo 6, 11, 40, 43, 44, 54, 70, 69, 71, 74.

Genómica dispone del sistema comercial CLART® HPV4, capaz de detectar de forma individual 35 genotipos de VPH.

Linear Array Genotyping es un test de Roche Molecular Diagnostics que detecta 37 tipos de VPH de AR y BR (6, 11, 16, 18, 26, 31 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39, y CP6108) . Esta misma casa comercial posee el método AMPLICOR® Human Papillomavirus Test para 13 genotipos de VPH AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (191).

3.2. PCR a tiempo real

La PCR a tiempo real es una variante de la PCR convencional que permite cuantificar el producto amplificado utilizando sondas marcadas con fluoróforos que emiten fluorescencia. A mayor cantidad de muestra (ADN viral), antes se detecta la señal de inmunofluorescencia que esta emite.

El método más utilizado es la “PCR consenso”, debido a su elevada sensibilidad, ya que permite detectar entre 10-400 copias de ADN-VPH según los estudios. Se amplifica una región con secuencia muy similar entre todos los VPHs para, posteriormente, por métodos de hibridación específica, enzimáticos o de secuenciación de ADN, realizar el genotipado específico del virus. Hay que tener en cuenta que su

elevada sensibilidad puede ser contraproducente en el caso del diagnóstico de la presencia de VPH al detectar infecciones transitorias sin significación clínica.

El método empleado en esta tesis es el sistema CLART2HPV®, validado para cribado en 2020 (192). Consiste en un método semiautomatizado de genotipado viral basado en la amplificación de oligonucleótidos (*primers*) por acción de la polimerasa, detectando 35 genotipos (30). Determinar el tipo de VPH-AR es un instrumento muy válido para marcar el riesgo de presentar CIN2+ en el seguimiento (193). A día de hoy, no existe ningún test que sea capaz de detectar todos los genotipos del VPH (test pangnotípico).

Cobas 4800® es un método comercializado de detección del VPH basado en PCR en tiempo real y disponible para material conservado para citología en medio líquido, no pudiendo utilizarse material histológico procesado en parafina. Es un método automatizado que informa si la muestra es positiva o negativa para VPH-AR y, en casos positivos, indica si está presente el VPH16, el VPH18, u otro de los siguientes VPH-AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) (194). La técnica proporciona información sobre carga viral. En los resultados positivos no se han observado reacciones cruzadas con VPH-BR. Muestra una elevada sensibilidad clínica, por lo que es adecuada para su utilización en el cribado poblacional. Además test validados por la FDA para ser utilizado como de primera línea en el permite realizar el análisis en muestras de citología líquida y actualmente es uno de los dos cribado del cáncer de cérvix en mujeres mayores de 25 años (195).

4) Detección de ARNm de las proteínas E6 y E7

Este método se diferencia de los anteriores en que no solo detecta el ADN viral, sino que brinda información sobre las infecciones en las que hay una elevada expresión de los genes E6 y E7, esto es, las infecciones productivas en las que hay mayor probabilidad de progresión a cáncer. Por ello, permiten determinar no solo la presencia del virus, sino además su potencial oncogénico.

De acuerdo a las investigaciones realizadas hasta el momento, la detección del ARN mensajero (ARNm) de los oncogenes E6 y E7 es un biomarcador con gran futuro (196). Estos métodos son menos sensibles que los test de detección de ADN, pero son más específicos (197,198), por lo que podrían ser de utilidad en pacientes positivas a VPH para reducir el número de colposcopias a realizar.

Existen diferentes tests disponibles para la detección de oncogenes E6/E7: PreTect HPV-Proofer® de NorChip (Noruega), NucliSens EasyQ® de BioMérieux (Francia) y APTIMA® de Hologic (EEUU). Los dos primeros detectan el ARNm de los oncogenes E6 y E7 de los genotipos 16, 18, 31, 33 y 45. El último es capaz de detectar los oncogenes de 14 genotipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Algunos estudios, sin embargo, demuestran que la detección de ARN E6/E7 es menos sensible que la detección del ADN, por lo que puede infradiagnosticar displasias en estadios iniciales. Por el momento, las guías de recomendaciones actuales no incluyen este test como test primario en cribado de CCU (26).

Aptima® es un sistema automatizado que permite la detección de 14 tipos de VPH-AR mediante análisis del ARN mensajero viral de las oncoproteínas E6 y E7 en citología en medio líquido. En los estudios publicados el método ha demostrado ser tan sensible como HC2, Cervista y Cobas 4800, pero algo más específico. Está aprobado por la FDA y validado en la plataforma Panther, como co-test y para la selección de las citologías ASCUS (49).

4.2.2. Detección de proteínas celulares

La determinación de VPH de alto riesgo posee una alta sensibilidad para detectar lesiones cervicales de alto grado pero su baja especificidad (que viene condicionada fundamentalmente por la alta prevalencia de infecciones no persistentes) obliga a buscar

marcadores que orienten acerca de qué porcentaje de las citologías anormales implican una lesión de alto grado subyacente, sobre la que hay que tomar una conducta clínica.

Schiffman y Solomon ya determinaron el problema del triaje en las lesiones denominadas “*lower anogenital squamous terminology*” (LAST), y cómo era necesario unir el resultado citológico con la determinación viral al menos para predecir aproximadamente qué porcentaje de lesiones intraepiteliales de alto grado habría ocasionado (183).

Por eso, hoy en día se están planteando biomarcadores que ayuden que intervengan en las vías moleculares tempranas o tardías de la carcinogénesis. Recientemente se ha evidenciado que algunos biomarcadores pueden ser detectados inmunohistoquímicamente y, por tanto, pueden ser evaluados en un examen citológico:

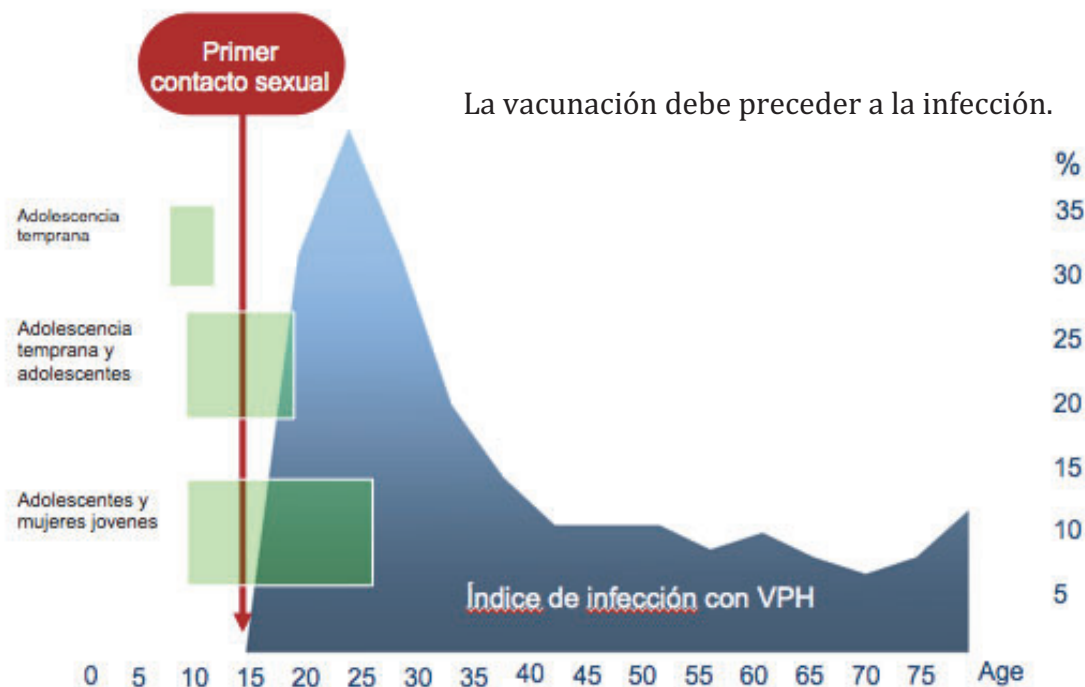
- La **p16** como marcador único aumenta la sensibilidad y la especificidad para la detección de lesiones premalignas en comparación con la citología convencional. Es una proteína celular involucrada en el control del ciclo celular, como un frenador del ciclo. Produce un efecto antiproliferativo en células fisiológicamente normales. Su sobreexpresión está directamente ligada a la transformación oncogénica en las células cervicales inducidas por las infecciones por VPH-AR, y es independiente de la edad de la paciente así como del tipo de VPH-AR (176).

5. Prevención

5.1. Prevención primaria

La vacunación sistemática ha comportado grandes beneficios en la población y ha permitido incluso la erradicación de múltiples enfermedades. El cáncer de cérvix es una de las pocas neoplasias con un claro factor etiológico infeccioso, lo que permite que su prevención se base en evitar la infección por el virus que la produce, el VPH. El 7 de junio de 2006, la Food and Drug Administration (FDA) anunció la aprobación de la vacuna Gardasil™ para administrarse a mujeres de 9 a 26 años. La inclusión del programa de vacunación frente al VPH a mujeres adolescentes dentro del calendario de vacunación del SNS se acordó por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en 2007 (figura 22) con una implantación progresiva en cada comunidad autónoma antes de finales de 2010 y se ofrece gratuitamente a las niñas entre 11 y 14 años como parte del calendario vacunal de cada CC.AA..

Figura 22. Distribución hipotética de la prevalencia del VPH en Europa.



Fuente: Globocan 2002

El programa se inició en 3 CCAA en el año 2007, en 6 a principios del año 2008 y en 10 en el último trimestre del año 2008. Las coberturas nacionales alcanzadas en el año 2014 fueron del 73%, con un rango entre CCAA de 54-96%.

La estrategia y la edad de vacunación adoptada varió entre las diferentes CCAA: 12 iniciaron la vacunación en la cohorte de 14 años, 3 eligieron la cohorte de niñas de 13 años, 3 la cohorte de 12 años y otra la edad de 11 años. La primera cohorte de mujeres vacunadas es la de 1993 en La Rioja, que alcanzó la actual edad de cribado (25 años) en el año 2018; sin embargo, la mayoría de CCAA recibirán en los programas de cribado a la primera cohorte vacunada en 2019.

En condiciones de inmunocompetencia, el VPH y su expresión citológica de bajo grado desaparecen espontáneamente de forma mayoritaria durante los primeros 24 meses, por lo que no deben considerarse necesariamente lesiones preneoplásicas. Las mujeres que no eliminan el virus configuran un grupo de portadoras crónicas de VPH (alrededor de un 5% de la población general). De los más de 30 genotipos del VPH que infectan la mucosa anogenital, los VPHs 16 y 18 son responsables a nivel mundial de aproximadamente el 70% de los CCU y los VPHs 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales. Por lo tanto, la existencia de una vacuna que pudiera prevenir la infección persistente por uno o varios de estos genotipos podría reducir sustancialmente la incidencia del cáncer anogenital y de las verrugas genitales.

La inmunogenicidad de los VPHs implica la presentación al sistema inmune de epítopos conformacionales de las cápsides virales compuestas por la proteína L1. Mediante el uso de sistemas de expresión celulares o microbianos se han podido sintetizar cápsides virales vacías del VPH, denominadas *virus-like particles* (VLPs) o partículas similares al VPH, formadas a partir de proteínas L1 auto-ensambladas.

Actualmente existen tres vacunas (tetraivalente, bivalente y nonavalente) diseñadas para prevenir en todos los casos la infección por VPH 16 y 18, que causa cerca del 70% de los casos de CCU. En marzo de 2015 se aprobó por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la última vacuna promovida por la casa comercial MSD: Gardasil 9®. Esta nueva vacuna ofrece como novedad la inclusión de 9 serotipos de VPH: 7 genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) y 2 genotipos de bajo riesgo (6 y 11), ofreciendo protección frente a más del 80% de las neoplasias de cérvix. Sin embargo, el 30% de los casos de CCU son atribuibles a tipos de VPH no incluidos en las vacunas actualmente disponibles.

El estudio pivotal recientemente publicado en el *New England Journal of Medicine* (199) pone de manifiesto que Gardasil 9® presenta una eficacia del 96,7% en la prevención de lesiones de alto grado en el cuello de útero, vagina y vulva causadas por

los cinco tipos oncogénicos de VPH adicionales (31, 33, 45, 52, 58) en mujeres entre 16 y 26 años. Además, la vacuna ha demostrado inducir una respuesta de anticuerpos frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 que fue no inferior a la inducida por su precursora, Gardasil®. De este modo, se traslada la eficacia de Gardasil® a Gardasil 9® para los tipos 6, 11, 16, 18.

Tres ensayos clínicos con tres prototipos de vacuna de VLPs de L1 (una con VLPs de VPH 16, otra con VLPs de VPHs 16 y 18, y otra con VLPs de VPHs 6, 11, 16 y 18), han demostrado ser seguras, inmunogénicas y altamente eficaces para la prevención de la infección persistente por los tipos virales incluidos en la vacuna. Los resultados de estos estudios sugieren que estas vacunas son también altamente eficaces para la prevención de verrugas genitales (para la vacuna tetravalente y nonavalente) y de lesiones cervicales precancerosas (para los tres prototipos), pero el número de eventos clínicos de interés y el seguimiento de las cohortes vacunadas y no vacunadas es aún limitado para ser concluyentes sobre el verdadero potencial preventivo de estas vacunas para lesiones neoplásicas avanzadas y CCI (200).

Hay que tener en cuenta que, debido a que el período de incubación entre la infección persistente por VPH de alto riesgo y el desarrollo de un CCI es muy largo, la prevención de este cáncer a partir de posibles programas de vacunación contra el VPH no será una realidad hasta dentro de 5-7 años. Lo que sí se esperaba ver de forma más inmediata desde la introducción de un programa de vacunación con una cobertura aceptable es que las tasas de citologías anormales y de HSILs iban a disminuir sustancialmente. Consecuentemente, tanto el número de colposcopias y biopsias como la frecuencia de los controles citológicos se han reducido. Era de esperar que la prevalencia de los genotipos de VPH causantes de la mayoría de las lesiones (genotipos 16 y 18), con la vacunación sistemática de la mayoría de la población femenina, hayan disminuido con un aumento de la prevalencia relativa de otros genotipos de alto riesgo. Por ello es de vital importancia conocer los genotipos de alto riesgo menos frecuentes y su impacto en la producción de lesiones genitales.

La comunidad científica fue muy optimista y postuló que en los próximos 25-30 años se constataría una reducción de las tasas de CCU en las poblaciones vacunadas. En Australia ya es una realidad casi inminente (201). En agosto del 2020 se publica la estrategia mundial para acelerar la eliminación del CCU como problema mundial de salud pública y sus objetivos y metas conexos para el período 2020-2030: un mundo sin CCU

donde establecen 3 objetivos para el año 2030. En primer lugar, que el 90% de las adolescentes de 15 años estén vacunadas con pauta completa; en segundo lugar, que el 70% de las mujeres entre los 35 y 45 años estén cribadas con una prueba altamente sensible; y en tercer lugar, que el 90% de las mujeres con lesiones cervicales premalignas sean tratadas adecuadamente. En este sentido, establecen como umbral que todos los países deben alcanzar una incidencia de <4 casos 100.000 mujeres-año. A pesar de ello, deberán desarrollarse nuevas estrategias para hacer que las vacunas VPH sean asequibles y fáciles de distribuir y administrar en los países en vías de desarrollo, donde el impacto del CCU es un problema grave de salud en la mujer, dado que un 80% de las 250.000 muertes por CCU que se producen anualmente en el mundo ocurre en estos países (172, 173).

Actualmente no existen datos científicos consistentes que determinen el cribado más adecuado en poblaciones vacunadas, por lo que la recomendación es mantener la misma política de cribado independientemente del estado de vacunación previo. Sin embargo, esta recomendación deberá ser oportunamente revisada a corto plazo, a medida que avance el conocimiento científico. Son múltiples los factores que determinan la necesidad de continuar con los programas de cribado en las cohortes vacunadas, como el hecho de que las vacunas actualmente disponibles no ofrecen protección frente a todos los tipos de VPH-AR, su efectividad no es del 100% y no se conoce en la actualidad la duración de la protección conferida por las vacunas, aunque parece mantenerse a largo plazo (204). Además, hay que tener en consideración las coberturas alcanzadas por los programas de vacunación (205).

Por estos motivos, desde el momento de la introducción del programa de vacunación, se incluyó entre las recomendaciones “Mantener y asegurar una adecuada cobertura de cribado de detección precoz del CCU, incluidas las mujeres que hayan recibido la vacuna frente a VPH, modificando los protocolos del mismo según la evidencia científica disponible. Proseguir, por otra parte, con los programas de prevención de enfermedades de transmisión sexual”. Además, se establece la utilidad que los programas de cribado tienen para evaluar la efectividad del programa de vacunación.

Es necesario homogeneizar los protocolos de cribado y tratamiento. El desafío actual es encontrar estrategias coste-efectivas que combinen una vacunación universal frente al VPH y nuevos modelos de cribado con el objetivo de trabajar con mayor eficiencia.

La vacunación como medida de prevención primaria está implantada en el calendario de vacunación para las niñas entre 9 y 14 años, pero existe la necesidad de concienciar a las mujeres jóvenes no incluidas en la estrategia poblacional del beneficio de esta medida. Los datos de la cobertura vacunal de la cohorte de 2007 al inicio de la elaboración de este trabajo (74,7%, tres dosis) era inferior a la última publicada en el 2021 (81,8%, dos dosis) (tabla 11).

Tabla 11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cobertura de vacunación frente a virus del papiloma humano (3 dosis; niñas 11-14 años). Comunidades autónomas. Año 2013 o curso escolar 2012-2013.

CC.AA	Población	Fuente	nº dosis	%
Andalucía	41.570	BDU/DIRAYA	21.327	51,3
Aragón	5.413	IAE	4.832	89,3
Asturias	3.463	SIPRES (coh 1999)	2.505	72,3
Baleares*	4.997	Padrón	3.541	70,9
Canarias	10.177	PRO. DRAGO	8.803	86,5
Cantabria	2.189	ICANE	1.861	85,0
Castilla y León	9.542	Registro de vacunas de CyL (coh 1999)	8.843	92,7
Castilla La Mancha	9.733	Tarjeta sanitaria	6.783	69,7
Cataluña	36.105	IDESCAT	29.464	81,6
C. Valenciana	23.591	SIV/SIP	17.329	73,5
Extremadura	5.364	CIVITAS	4.344	81,0
Galicia	10.098	IGE. Padrón 2013	7.450	73,8
Madrid	28.948	Padrón 2012	23.046	79,6
Murcia*	7.283	Censo Escolar	6.097	83,7
Navarra	2.967	Tarjeta sanitaria	2.497	84,2
P. Vasco	8.621	Departamento Educación	7.774	90,2
La Rioja**	1.478	Censo Escolar	1.380	93,4
Ceuta	464	INE	409	88,1
Melilla	531	PMH	394	74,2
TOTAL	212.534		158.679	74,7

BDU/DIRAYA: Base de datos de usuario/HoClínica digital (Andalucía). IAE: Instituto Aragonés de Estadística. SIPRES: Sistema de información poblacional y de recursos sanitarios de Asturias. PRO.DRAGO: Instituto Canario de Estadística. Registro DRAGO. ICANE: Instituto Cántabro de Estadística. IDESCAT: Instituto de Estadística de Cataluña. SIV/SIP: Sistema de Información Vacunal/Sistema de información Poblacional. CIVITAS: Base de datos poblacional de Extremadura. IGE: Instituto Gallego de Estadística. CRE: Centro Regional de Estadística (Murcia). INE: Instituto Nacional de Estadística. PMH: Padrón Municipal de Habitantes.

5.2. Prevención secundaria

Como se ha dicho anteriormente, el VPH está implicado en la etiología del cáncer de otras localizaciones: recto, vagina, vulva, pene, orofaringe y cavidad bucal, lo que hace la prevención primaria y el cribado de este aún más importante, ya que puede resultar extrapolable a otras especialidades.

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado su eficacia, debido a la detección de lesiones premalignas asintomáticas, cuyo tratamiento evita su progresión a CCI (49). Actualmente se ha observado un aumento de la incidencia de formas preinvasoras (SIL), debido a las mejoras en el diagnóstico precoz, lo que se acompaña de un descenso de la edad media de aparición y de la mortalidad asociada al CCU.

Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero más del 90% de estas infecciones son transitorias y por tanto irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección, pero un mayor porcentaje de infecciones en esta franja de edad son persistentes, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, las PVPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años.

Los criterios para considerar una enfermedad susceptible de cribado fueron establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1968 y se han mantenido invariables desde entonces (186):

1. Problema de salud importante para la comunidad.
2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida.
3. Enfermedad con período de latencia detectable.
4. Existencia de una prueba de cribado validada, simple (aceptable por quien la recibe y por quien la practica), segura, fiable (específica y sensible) y eficiente.
5. Disponer de un tratamiento sencillo, seguro y eficaz de la enfermedad en fase precursora o inicial.

El diagnóstico precoz o cribado permite detectar lesiones premalignas y, por tanto, prevenir el desarrollo de un CCI, o bien diagnosticar neoplasias en estadio inicial cuyo tratamiento implica menor morbilidad y mejor supervivencia. Puesto que el objetivo de cribado para la prevención del CCI es la detección de lesiones HSIL-CIN2/3, los programas existentes buscan hacer más sensible esa detección.

Según las características de aplicación se pueden diferenciar dos modelos de cribado:

- Cribado oportunista: solo ofrece la prueba de cribado a las personas que consultan a los servicios sanitarios. La cobertura resulta desigual, beneficiándose las personas que acuden a consulta y penalizando a las mujeres que no consultan. Transcurre normalmente en el ámbito hospitalario. Se realiza en 15 de las 17 comunidades autónomas de España (49, 177).
- Cribado poblacional: dirigido a todas las mujeres de grupos de edad determinados, basado en un censo poblacional, lo que garantiza la equidad. Su base se asienta en la asistencia primaria. A día de hoy se ha implantado en su totalidad en el País Vasco, en Castilla la Mancha y en Galicia. En Cataluña existe un programa piloto en una región de Muntanya, al igual que en Aragón, donde se ha implantado en la zona de Barbastro. En Castilla y León y La Rioja se inició hace años, como detallaremos más adelante.

Recientemente, diversas publicaciones que analizan el cribado en los países europeos han concluido que los programas oportunistas son ineficaces, ineficientes y no equitativos, y deberían ser reconducidos a cribados poblacionales. La segunda edición de las *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening* recomienda también instaurar programas de cribado poblacional (19).

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado claramente su eficacia, puesto que su aplicación de forma adecuada y sistemática en determinados países ha conseguido reducir en un 70-80% la incidencia y mortalidad por CCU. Este beneficio se debe a la detección de lesiones premalignas asintomáticas, cuyo diagnóstico y tratamiento evita su progresión a CCI (49).

Multitud de estudios prospectivos han demostrado que el cribado periódico con solo citología es efectivo en la reducción de la incidencia de CCU y en la mortalidad. Múltiples revisiones bibliográficas sobre la exactitud del cribado con citología

convencional encuentran, sin embargo, notables diferencias en su sensibilidad y especificidad. Una revisión exhaustiva de 15 series procedentes de varios países europeos y americanos halla una sensibilidad para la detección de CIN2+ del 61,3%, con una considerable dispersión de los resultados (límites 18,6-94) y una especificidad del 93,5% (límites 77,8-99,5) (207,208). La baja reproducibilidad de la citología es lo que da lugar a la gran variabilidad en las cifras de sensibilidad. Es por ello por lo que es necesario un control exhaustivo de calidad diagnóstica, además de la repetición de la toma citológica periódicamente.

El conocimiento del VPH como agente causal de casi la práctica totalidad de los CCU y de sus lesiones precursoras ha permitido establecer un modelo de carcinogénesis basado en la persistencia de la infección por VPH. Por tanto, las PVPH constituyen un marcador sensible y precoz del riesgo de dichas lesiones, especialmente en mujeres mayores de 30 años, edad a partir de la cual la prevalencia de las infecciones disminuye, pero las infecciones tienden a ser más persistentes. Ante la evidencia científica de que la determinación molecular del VPH es más sensible, aunque menos específica, que el estudio citológico para el diagnóstico del CCU y de sus lesiones precursoras, algunos países europeos están considerando el cambio del cribado primario citológico al de la determinación de VPH (209–211).

Diversas publicaciones han demostrado que, en mujeres de entre 30 y 65 años, la estrategia de cribado citológico cada 3 años o la combinación de citología con determinación de VPH o VPH aislado cada 5 años obtienen similares resultados. La nueva guía de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) publicada en enero del 2022, ha incluido finalmente el cribado primario con VPH. En España se aprobó dicho cribado en el año 2021 a nivel nacional, y en la actualidad está pendiente de su implantación individual en cada comunidad autónoma (212).

El equilibrio entre los beneficios (reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer) y las desventajas (repetición de consultas, sobretratamientos, complicaciones terapéuticas...) se tiene en cuenta a la hora de determinar recomendaciones y guías clínicas, de modo que la implementación de cualquier estrategia nueva de cribado debe ir precedida de un diseño detallado con pruebas de factibilidad y estudios piloto que garanticen la sostenibilidad y el mantenimiento del mismo (213).

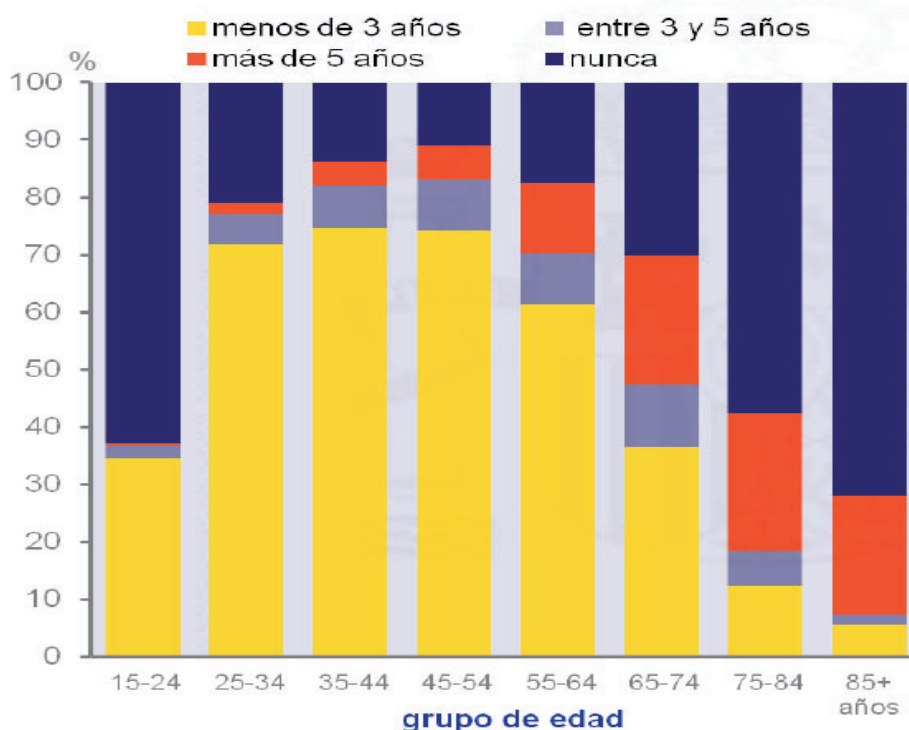
Hasta el año 2021 en España las competencias en Sanidad estaban asumidas por las CCAA, no existiendo recomendaciones nacionales para el diseño de la estrategia de cribado del CCU a excepción de las recomendaciones de la AEPCC del 2014. Era un programa de prevención heterogéneo y mayoritariamente oportunista, sin invitación explícita, y aprovechando el contacto de la interesada con el sistema sanitario. Un total de 15 comunidades seguían este modelo, con la excepción de La Rioja y Castilla y León, lo que dificultaba la obtención de una cobertura óptima y penalizaba la equidad (206) (Figura 23). De acuerdo con el objetivo 9 de la “Estrategia en cáncer del SNS” el cribado poblacional debe iniciarse antes del año 2024 y debe alcanzar una cobertura de invitación total para el 2029 (214).

Figura 23. Distribución del tipo de cribado en España. En color verde aparecen las comunidades autónomas que presentan una estrategia de cribado oportunista. En color amarillo aparecen las dos comunidades que tienen un cribado poblacional.



Según la última Encuesta Nacional de Salud de España de 2011 (ENSE2011) (215), más del 78% de las mujeres entre 25 y 65 años refería haberse realizado una citología en los últimos 5 años. Sin embargo, entre las que tenían 55-64 años, más del 30% no había realizado ninguna citología en 5 años, porcentaje que asciende prácticamente al 55% en mujeres de 65-74 años (figura 24). Destaca también el alto porcentaje de mujeres que no se han realizado nunca una citología, especialmente en los grupos de edad más avanzada.

Figura 24. Porcentaje de mujeres que refieren haber realizado una citología, y tiempo transcurrido desde la prueba



Fuente: ENSE 2011

De los datos se desprende que la cobertura de citología en la población española no es adecuada, sobre todo en los grupos de mayor edad y en las poblaciones más vulnerables, según apuntan los datos analizados en función de variables socioeconómicas.

Por otro lado, hay que tener en cuenta el sobre-cribado que incide especialmente en las mujeres jóvenes. Según los datos de esta encuesta, casi un 40% de mujeres menores de 25 años refiere haberse realizado una citología, algunas de ellas incluso 5 años antes. Esta circunstancia suele derivar en un sobrediagnóstico y sobret ratamiento de lesiones cervicales, lo que origina un aumento de efectos adversos, como una alta derivación a colposcopia, intervenciones invasivas innecesarias no exentas de complicaciones y aumento de costes, entre otros.

A nivel europeo, la situación del cribado es heterogénea. De acuerdo con el segundo informe de implementación de la recomendación del Consejo de 2003, publicado en 2014, 19 de los 25 Estados Miembros cuentan con un programa organizado de cribado de CCU. Existe un grupo de países con programas de cribado organizado de base poblacional (países nórdicos—Finlandia, Suecia—, Holanda, Luxemburgo, Reino Unido

y ciertas regiones de Italia), mientras que otros presentan un modelo oportunista como nuestro país (Alemania, Francia, Bélgica, etc.) (216). Caso particular es el de ciertos países del este de Europa, donde existe una incidencia y mortalidad mucho más elevada por esta enfermedad y donde está resultando muy difícil organizar cualquier programa de cribado, dada la situación de los propios sistemas sanitarios.

Se estima que los programas de cribado de CCU organizados y de base poblacional basados en citología cada tres a cinco años pueden reducir la incidencia de la enfermedad en hasta un 80% (217).

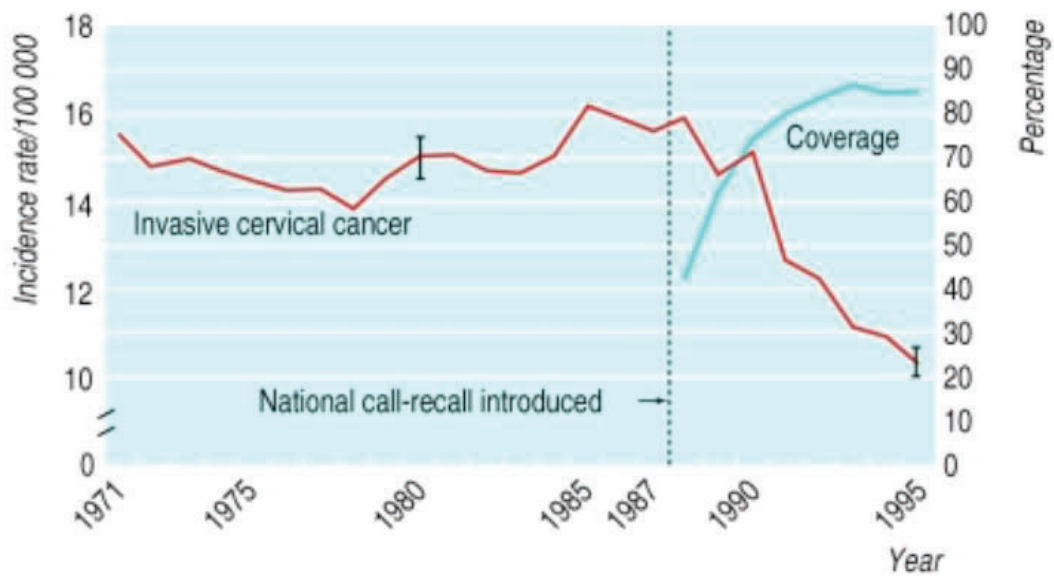
El beneficio de los programas de cribado organizados de base poblacional es mayor que el alcanzado por los oportunistas, tanto en términos de mortalidad como de incidencia. Por ejemplo, en Reino Unido, el descenso de la mortalidad por esta enfermedad pasó de un 1-2% anual a un 7% anual cuando se cambió de un programa oportunista a uno poblacional (213). En Dinamarca, las mujeres de las regiones con programas poblacionales mostraron un 23% menos de riesgo de CCU que las que vivían en regiones con programas oportunistas(213). En Italia (Turín) se observó un descenso de un 20% en la incidencia tras introducir u programa poblacional, a pesar de que existía previamente una intensa actividad de cribado oportunista (218).

Esta circunstancia explica que más del 60% de los CCU en nuestro país afecten a mujeres sin cribado previo o inadecuado (219). En países como Estados Unidos se estima que, del total de casos de CCU diagnosticados, el grupo de mujeres sin cribado o con cribado inadecuado supone aproximadamente el 50% y 10% respectivamente (220). La “European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening” en su segunda edición (2010) también recomienda una política de cribado poblacional alegando una mayor efectividad y eficiencia de este.

En la actualidad, existe la recomendación de aplicar programas de cribado de base poblacional entre los Estados europeos; sin embargo, la mayoría de los países aplican cribados oportunistas para las tres neoplasias con cribado recomendado (mama, cuello uterino y colon) (213). Recientemente, diversas publicaciones que analizan el cribado en los países europeos han concluido que los programas oportunistas son ineficaces, ineficientes y no equitativos, y deberían ser reconducidos a cribados poblacionales (19, 192).

La importancia de diseñar un correcto sistema de cribado se ha evidenciado en múltiples países; un ejemplo representativo corresponde al análisis de la incidencia del CCU en Inglaterra, en el que se objetivó una marcada disminución en la incidencia del CCI tras modificar la estrategia de un cribado oportunista a un cribado poblacional (figura 25) (222).

Figura 25. Modificación de la incidencia de CCU en Inglaterra relacionada con el cambio de estrategia de cribado (introducción de un sistema de llamada y rellamada a las mujeres que no asistieron).



Fuente: Quinn M. *et al.*

5.2.1. Métodos de cribado a nivel nacional e internacional

A. Estados Unidos

Tabla 12. Recomendaciones de cribado de las Guías de la ASCCP, ACS y ASCP, 2012

Población	Recomendación	Comentarios
< 21 años	No cribado en ningún caso	No evidencia de beneficio del cribado. Incremento de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Promover la prevención primaria mediante vacunación y fomentar las medidas de salud (planificación familiar y prevención de ETS).
21-29 años	Citología cada 3 años	No utilizar nunca la PVPH-AR. Aumentar e intervalo de cribado aumenta el riesgo. Reducir el intervalo de cribado aporta un mínimo beneficio e incrementa el número de colposcopias.
30-65 años	Co-test cada 5 años (Opción preferida) Citología cada 3 años (Opción válida)	La menor especificidad de la PVPH se compensa con el aumento de intervalo de cribado a 5 años. Permite aumentar el intervalo de cribado (5 años) con un porcentaje de cáncer incidente similar o más bajo que cuando el cribado se realiza con citología sola cada 3 años. La PVPH permite incrementar la detección de ADC y sus lesiones precursoras. No utilizar la PVPH como prueba única por posible baja adherencia y dificultad en el manejo de casos VPH positivos. Permite aumentar el intervalo de cribado (5 años), con un porcentaje de cáncer incidente similar o más bajo que cuando el cribado se realiza con citología sola cada 3 años.
>65 años	Finalizar cribado si cribado previo adecuado y negativo.	Cribado adecuado previo negativo: tres resultados citológicos consecutivos negativos, o dos co-test negativos en los diez años previos (el último dentro de los 5 últimos años). Tras finalizar el cribado no debe reiniciarse por ningún motivo. Antecedente de CIN: proseguir cribado 20 años.
Tras histerectomía	No cribado	Aplicable a mujeres sin cérvix y sin antecedentes de cin2+ los 20 años previos.
Mujeres vacunadas	No recomendación específica	En el futuro el comienzo del cribado será más tardío y los intervalos de cribado mayores. Antes deberá tenerse en cuenta la reducción del riesgo de CIN3 a largo plazo, el impacto en los resultados de la citología y PVPH y el efecto en la adherencia al cribado.

Las “Guías de cribado para la prevención cáncer cervical”, publicadas en 2012 (26) por la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), la Sociedad Americana de Patología cervical (ASCCP) y la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP), suponen una actualización de las publicadas en el año 2002 (tabla 12)(26).

Como novedad, incluyen la citología y PVPH-AR (co-test), hacen referencia al seguimiento de las pacientes cribadas y la edad a la que debe finalizar el cribado, analizan el papel de la PVPH-AR como única técnica de cribado y evalúan el cribado en la población vacunada (223). La ASCCP no recomienda utilizar la PVPH como técnica única de cribado como alternativa a la citología o al co-test con base en los siguientes argumentos:

1) Ausencia de estrategias bien definidas para los casos positivos (citología en segunda línea o marcadores moleculares como genotipado viral para VPH 16 o VPH16/18, VPH mARN o la p16), con tal de evitar el estudio sistemático mediante colposcopia de todos los casos VPH positivos. En la mayor parte de las guías y con base en estudios realizados (224) se aconseja utilizar métodos moleculares ante un resultado citológico anómalo.

2) Estimación de un bajo cumplimiento y adherencia por parte de los profesionales ante un cambio tan radical en el protocolo de cribado con importantes implicaciones sanitarias y económicas.

A raíz de estas recomendaciones americanas, la ASCCP publica unas guías de consenso para el manejo de citologías anómalas y de lesiones precursoras, amparadas por 23 sociedades profesionales en Bethesda (225). Massad y cols. recogen detalladamente el consenso o puesta al día en el manejo de resultados del co-test anómalos, en citologías con muestreo inadecuado de la zona de transformación, en el manejo inicial de los resultados de *screening* anómalos, en el manejo postcolposcópico, en el manejo de las mujeres entre 21-24 años y en otros puntos de controversia. En resumen, la mayoría de las estrategias que se mencionan en este artículo incorporan el *co-testing* para reducir el número de visitas de seguimiento. Las estrategias basadas solo en citología se limitan a mujeres menores de 30 años, aunque según en qué circunstancias a veces el *co-testing* también se extiende a ese grupo de edad.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), en su revisión de 2015, sigue en la misma línea (226): cribado desde los 21 a los 65 años solo con citología cada 3 años hasta los 30 años o co-test cada 5 años (alternativa: solo citología cada 3 años). El cribado no se debe realizar solo y únicamente con determinación de VPH, y es independiente de si han recibido la vacunación o no. Recientemente, la ACS ha modificado su recomendación en favor del cribado primario con VPH cada 5 años entre los 25 y 65 años (como opción preferente), y contempla como alternativas el co-test cada 5 años o la citología cada 3 años (227).

La ASCCP en el año 2020 publica una nueva guía cribado de VPH basado en riesgo (228). Este es el punto de partida del nuevo cribado en el resto del mundo, incluido España.

B. Unión Europea

La recomendación del Consejo de la UE (2003/878/CE)(229) sobre cribado de cáncer del 2 de diciembre en 2003 reconoce la existencia de suficiente evidencia científica para recomendar la implantación de programas organizados de base poblacional para tres enfermedades: cáncer de mama, colorrectal y cérvix. Además, establece que un programa de cribado solo puede ser beneficioso para la salud pública y resultar rentable si se aplica sistemáticamente, si abarca a toda la población destinataria y si sigue las directrices de mejores prácticas, recomendando que altos niveles de calidad se garanticen en todas las etapas del proceso de cribado (invitación, prueba de cribado, confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento tras el mismo). Por ello, el cribado se debe ofrecer de manera organizada y desaconseja los programas oportunistas.

Las Guías Europeas, “European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening” (Guías europeas de garantía de calidad en cribado de CCU), apoyadas por el Programa de Salud de la Unión Europea, se revisaron nuevamente en 2010, recomendando la política de cribado que se describe a continuación (19):

- Se recomendó utilizar como prueba de cribado la citología. Iniciar el cribado entre los 20 o 30 años, aunque preferiblemente no antes de los 25 o 30 años, dependiendo de la carga de enfermedad de la población y de la disponibilidad de recursos. El intervalo de cribado debía oscilar entre 3-5 años hasta la edad de 60-65 años. La finalización del cribado era apropiada en mujeres mayores que tenían tres o más resultados citológicos consecutivos negativos. Se debía prestar especial atención a aquellas mujeres que no habían sido cribadas nunca, dado que este hecho es un factor de riesgo de padecer CCU.
- Hasta aquel momento, no se recomendaba la utilización de nuevas técnicas de cribado que sustituyesen a la citología mientras no se hubiese demostrado su eficacia. Si bien una disminución en la incidencia de CIN3 es un marcador subrogado de prevención del CCU, la eficacia de estas técnicas de cribado debía estar basada preferentemente

en la reducción de la incidencia y mortalidad asociada a esta neoplasia. Se recomendó realizar estudios piloto con PVPH validadas, en el seno de un programa con sus efectos adversos y sus costes, y siendo realizados en mujeres mayores de 30 años para evitar el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento innecesarios.

- Ante un resultado citológico de H-SIL, L-SIL persistente o ASCUS con PVPH positiva, se debía remitir a la paciente para estudio colposcópico. La conducta ante una L-SIL era difícil de definir, dado que ninguna opción en el manejo es óptima. Tanto repetir la citología como remitir a colposcopia eran opciones válidas. La PVPH-AR podía utilizarse en mujeres postmenopáusicas (230).

En el año 2015, un grupo de expertos liderado por Von Karsa actualizó dicha guía, en la que se incluyeron recomendaciones para mejorar los programas de cribado, teniendo en cuenta el nuevo escenario de introducción de la vacuna frente al VPH y las nuevas técnicas de detección del VPH, dado que iban a implicar una modificación a medio plazo de las bases con las que hay que realizar este cribado (población objetivo, prueba de cribado, intervalo entre exploraciones), así como la forma de ofertarlo (221). Determinan que el cribado primario con PVPH debe realizarse dentro de un programa de cribado poblacional según recomendaciones del Ministerio de Sanidad y de la Unión Europea, y emiten un comunicado ante la llamada internacional del WHO para eliminar el CCU (231,232).

C. España

En la última década, la mayoría de Sociedades Científicas han incorporado en sus recomendaciones las PVPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CCU (selección de conducta ante citologías anormales, seguimiento post-tratamiento y cribado). En España, desde el año 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la AEPCC, la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) incluyeron de forma opcional en sus recomendaciones la utilización de la PVPH en mujeres mayores de 35 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y PVPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años (17, 204).

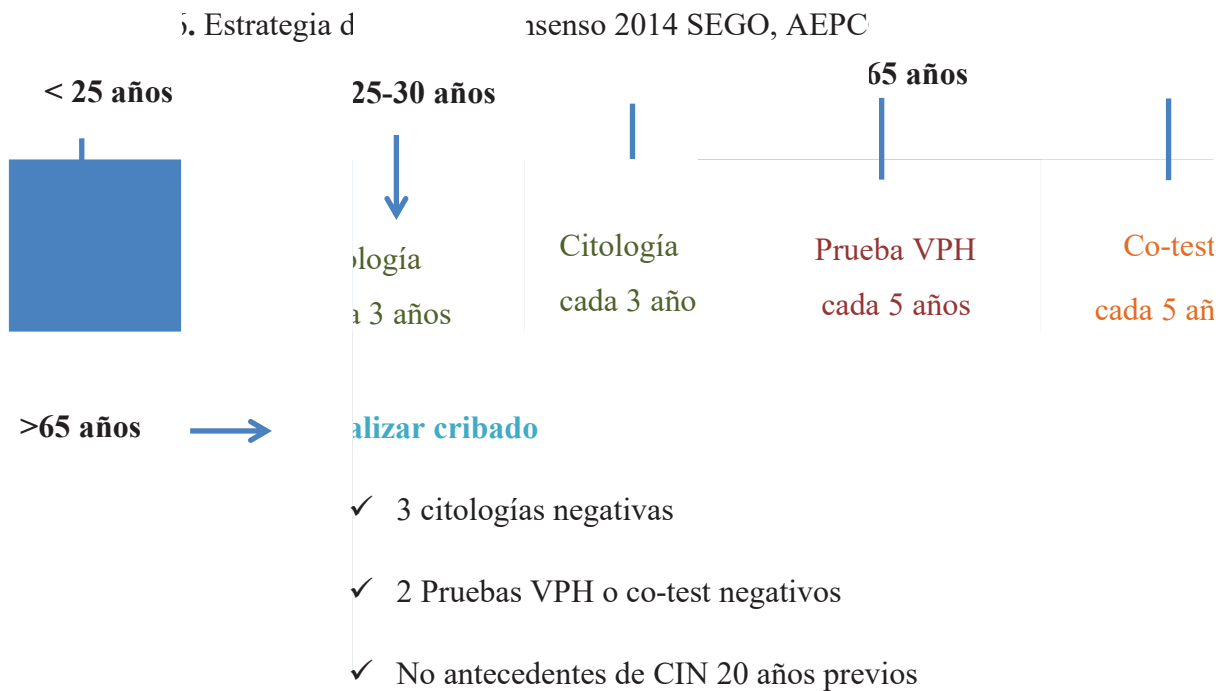
Se elabora un informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer, que orienta la política en relación a los cribado de cáncer de mama, cérvix y colon, a incorporar en la cartera de común básica de servicios

asistenciales del SNS. Sus recomendaciones quedan recogidas en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III 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.

La actualización de la Estrategia en Cáncer del SNS en 2009 (234) incluye entre sus objetivos la detección precoz de CCU (incluido en cartera común básica de servicios asistenciales de acuerdo a lo establecido en el RD 1030/2006), y para ello recomienda optimizar la realización de citologías en mujeres de riesgo medio-bajo para que se efectúen según los siguientes criterios: mujeres asintomáticas que sean o hayan sido sexualmente activas, con edades comprendidas entre 25 y 65 años; prueba de cribado: la citología cervical; el intervalo recomendado será de 3-5 años.

En su actualización de agosto de 2021, en el objetivo 9 (detección precoz de CCU, RD 1030/2006, modificada por Orden SCB/480/2019), determinan que todos los programas se deben iniciar antes de 2024 con una cobertura de invitación total antes de 2029 (214). Recomiendan el cribado primario a mujeres de entre 25 y 65 años, mediante citología cada 3 años en el rango de edad de 25-34 años, y con PVPH-AR solo a las mujeres de 35 años o más. Se debería obtener un mínimo del 70% de participación en programas de cribado de CCU.

En noviembre de 2014, durante la celebración en Madrid del XXVI Congreso de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, se presentó el Documento Español de Consenso del Cáncer de Cérvix y la Guía de Prevención y Cribado del CCU (49), cuyos puntos fundamentales y novedosos fueron los que siguen:



Fuente: Documento de consenso de CCU 2014. Elaboración propia

* 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 PVPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario del CCU.

** La Sociedad Española de Epidemiología (SEE) considera aceptable comenzar la PVPH en el intervalo entre 30-35 años.

*** Globalmente, el co-test no añade mayor rendimiento y eficacia a la PVPH-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. La SEE no favorece el co-test como opción aceptable de cribado.

En enero de del 2022 se publica la nueva actualización de la Guía AEPCC, donde el cribado de CCU estratificado basado en riesgo de HSIL/CIN3 representa un nuevo paradigma de prevención secundaria. Se trata de un cribado que implica una menor complejidad a largo plazo, pero aumenta la complejidad de la implementación determinando nuevos puntos de corte y estrategias de triaje, y tomando en consideración los posibles moduladores de riesgo (historia de cribado previo, genotipo VHP...).

D. Programas de cribado del CCU en países industrializados

El CCU es una de las neoplasias más frecuentes y letales en las mujeres. Se estima que en el mundo se diagnostican cada año aproximadamente 500.000 casos nuevos de este cáncer, de los cuales el 83% (410.000 casos) se dan en países en vías de desarrollo (61). En la Unión Europea se diagnostican anualmente 34.000 nuevos casos, y más de 16.000 muertes son secundarias a esta neoplasia (33).

La baja incidencia en países industrializados se debe, al menos en parte, a la efectividad de los programas de cribado organizados, que han conseguido, por un lado, un incremento en la detección de lesiones invasoras en estadios precoces (con una tasa de supervivencia a los 5 años del 92%) (235) y a la detección y tratamiento de sus lesiones precursoras, reduciendo por tanto su incidencia. El Diario Oficial de la Unión Europea publicó en diciembre de 2003 una directiva del Consejo sobre políticas de cribado del cáncer en Europa, aplicable a todos los países miembros, en la que estableció que el CCU es una enfermedad susceptible de ser detectada selectivamente, y recomendó la citología cérvico-vaginal como técnica de cribado. En el documento se precisaba que para garantizar la equidad, cobertura, eficacia y eficiencia, la prueba debería ofrecerse en programas de cribado poblacional, y se advertía que los cambios metodológicos deberían estar siempre basados en evidencia de primer nivel (63).

Lo que es incuestionable es que los programas organizados poblacionales tienen potencial para lograr el uso más eficiente de los recursos y una mayor equidad en llegar sistemáticamente a la población objetivo (236). Además, el cribado oportunista podría no presentar el mismo impacto en función de los grupos de edad de las mujeres, mientras que el cribado poblacional organizado disminuye la incidencia y mortalidad en todos los grupos de edad (237).

Diferentes estudios realizados en los países nórdicos, donde se iniciaron a principios de los años sesenta programas de cribado de características diferentes según el país, han demostrado que la reducción en la incidencia y mortalidad por CCU está directamente relacionada con la cobertura, con la frecuencia de la realización de la citología y con la edad de inicio y de finalización del cribado (236).

La experiencia en el cribado implantado en el Reino Unido demuestra que la falta de reducción en la mortalidad esperada se podía explicar por la falta de asistencia de una parte de la población diana. La instauración de un sistema de llamada y rellamada de las

mujeres no asistentes mejoró sustancialmente los resultados del programa de cribado (ICRF Coordinating Committee on Cervical Screening, 1984). La experiencia inglesa demuestra la importancia de aplicar el cribado de forma sistemática, obteniendo la máxima cobertura, en especial entre las mujeres que habitualmente no acuden al cribado. Por tanto, la tasa de participación en las pruebas de cribado es un parámetro clave para conseguir una relación coste-efectividad aceptable, sobre todo porque las mujeres no participantes o las que participan con menor frecuencia suelen ser las que están en mayor riesgo de desarrollar un CCU. Promover la participación en estas mujeres que no acceden al cribado es mucho más coste-efectivo que incrementar la frecuencia de las citologías o el intervalo de edades (213).

La segunda edición de las *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*, publicada en 2010 (19), también recomienda instaurar programas de cribado poblacional, aunque en la actualidad existe una baja implementación de dichos programas entre los países de la Unión Europea. Muchos países siguen realizando un cribado oportunista, con la consecuente penalización de la equidad y, en gran medida, de la eficacia y la eficiencia. Concretamente, en el año 2007 el cribado oportunista era la única modalidad de cribado disponible para la mitad de la población europea. La ausencia de cribado es actualmente el factor de riesgo más importante para desarrollar un CCU. En España, el 60-70% de las mujeres diagnosticadas de CCU no se habían realizado ninguna prueba de cribado en los 10 años previos al diagnóstico (18, 209). Algo similar ocurre en Estados Unidos, donde aproximadamente la mitad de los casos de CCU se diagnostican en mujeres que nunca se han sometido a una detección selectiva, y un 10% en mujeres que no se habían realizado pruebas de cribado en los últimos 5 años (239). Un estudio reciente evalúa el impacto en la incidencia y mortalidad por CCU en dos programas de cribado diferentes implementados en Estados Unidos (oportunista) y Holanda (poblacional). En Estados Unidos, el número de citologías practicadas a una mujer durante su vida es de tres a cuatro veces mayor y con un grupo etario más extenso que en Holanda; sin embargo, ambos países presentan cifras muy similares de mortalidad por CCU. Por tanto, la política de cribado poblacional implementada en Holanda es tan eficaz como la implantada en Estados Unidos, a pesar de llevar a cabo menos citologías, lo que demuestra la importancia de conseguir amplias coberturas, fundamentalmente en la población de riesgo, para garantizar el éxito de un programa de cribado.

La implementación de programas de cribado poblacional en Europa, en sustitución de las políticas de cribado oportunista actuales, es una tarea ardua y compleja que requiere la inversión de largos períodos de tiempo, aceptación social, disponibilidad de recursos y coordinación para aplicar las mejores técnicas de cribado, y todo ello sobre la base de la evidencia disponible. Deben existir diferentes soluciones para las diversas regiones y países con distintos niveles de recursos e infraestructuras sanitarias. Es imprescindible, asimismo, llevar a cabo un adecuado control de calidad y definir indicadores que garanticen la calidad de cada una de las técnicas disponibles, y establecer sistemas de monitorización y evaluación de cada proceso, asegurando un sistema de gestión sólido.

La determinación del VPH se está incorporando de forma progresiva en los protocolos de cribado, incluso en los países con una larga trayectoria de cribado poblacional basado en la citología. Así, el debate actual gira en torno a qué estrategia de cribado (tipo de intervención, edad de inicio y edad de finalización del cribado) consigue el mayor equilibrio entre los valores de sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones CIN2+, maximizando sus beneficios y minimizando los riesgos.

Recientemente, se ha publicado un estudio de simulación basado en el modelo de cribado holandés (240), en el que se investiga a nivel europeo bajo qué condiciones reales se prefiere la PVPH a la citología como técnica de cribado del CCU. En la mayor parte de los escenarios se consideró de elección la PVPH, siendo elegida la citología únicamente en aquellos países en los que el coste de esta era menor, o en aquellos con una alta prevalencia de infección VPH y alto coste de la PVPH. Los autores concluyen que la mayoría de los países europeos deberían sustituir la citología por la PVPH como técnica inicial de cribado, siempre que dicho cambio se realice en el seno de un programa de cribado organizado. Un estudio llevado a cabo en Reino Unido, en el que se analiza el impacto de la utilización de la PVPH como técnica inicial de cribado, estima que aproximadamente el 32% (587 casos) de los actuales casos de CCU en mujeres entre 25 y 64 años invitadas al cribado podrían evitarse (241).

Un ejemplo de la aplicación de esta estrategia es Finlandia, donde existe una política de cribado poblacional bien establecida basada en la realización de una citología cada 5 años en mujeres entre 30 y 60 años, con cobertura superior al 70% y organizada a título individual en cada uno de sus municipios. Este programa diagnostica alrededor de 600 lesiones intraepiteliales y previene 200 muertes por CCU cada año. En el año 2003

se introdujo la PVPH en el cribado en algunos municipios, y en el año 2011 la autotoma vaginal en mujeres entre 30 y 60 años, con intervalos cada 5 años. En los casos con prueba positiva se recomienda remitir a colposcopia a mujeres mayores de 40 años o realizar una citología por debajo de esta edad, que en caso de ser normal se repite a los 2 años.

Las ventajas de la incorporación de la PVPH en el cribado se verán a medio plazo, si bien estarán condicionadas principalmente por la existencia de un programa bien organizado y con una cobertura poblacional muy alta.

5.2.2. Evolución del cribado autonómico

En España no existen recomendaciones nacionales para el diseño de la estrategia de cribado del CCU, ya que su aplicación es competencia de cada comunidad autónoma; sin embargo, la estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud (última actualización 2021) define objetivos para la detección precoz de esta neoplasia (49):

- Población diana: mujeres asintomáticas, con relaciones sexuales y edad comprendida entre 25 y 65 años.
- Prueba de cribado: citología cervical.
- Intervalo recomendado entre exploraciones: de 3-5 años tras dos citologías iniciales normales realizadas en el intervalo de un año.
- Se establece como objetivo que el 70% de las mujeres entre 30 y 60 años tengan una citología de cribado realizada en los 5 años anteriores.

Y con esas directrices nuestra comunidad autónoma de La Rioja diseñó la siguiente estrategia de cribado en 2005:

Se aprovechó la base de datos de Programa de Cribado de Cáncer de Mama y se amplió, incluyendo a las mujeres de 25 a 65 años. Con esta información se hicieron listados por TSI de las mujeres riojanas comprendidas en ese grupo etario.

Se redactó un folleto informativo que se repartió por todos los Centros de Salud y los Hospitales de La Rioja, iniciándose el envío de cartas a las pacientes el 17 de noviembre de 2005. Se enviaron tres cartas:

1. Carta informativa

“Estimada Señora:

La “Unidad de Atención a la Mujer Sana” situada en el Centro de Alta Resolución de Procesos Asistenciales San Millán (CARPA), se dedica a preservar la salud de la mujer riojana dentro del Programa de Detección del Cáncer de Cérvix.

El CCU se puede curar, pero es imprescindible su diagnóstico y tratamiento precoz; para ello tenemos una técnica eficaz e indolora llamada citología.

En este momento se está citando a las mujeres con edades comprendidas entre..... y años para que acudan a esta Unidad, donde se les realizará una revisión completa, siempre que no estén embarazadas o en seguimiento por alguna patología ginecológica.

Si usted estuviera interesada, llámenos al teléfono 941 296122 en días laborables, preferentemente de 8.30 a 14.30 horas, para concertar su cita.

Para el resultado de las pruebas realizadas, en caso de alteraciones o errores de muestra, se contactará telefónicamente con usted para concertarle una nueva cita en la Unidad o en las consultas ginecológicas del Hospital. Si el resultado es normal, usted llamará cada dos años para una nueva consulta”.

2. Carta de citación

3. Informe de resultados después de la visita

En esta primera fase se llamaba por teléfono a todas las mujeres citadas de cada consulta para explicar y confirmar su cita, y se actualizaban datos. Se estableció un período de revisión anual. Las citologías se hacían por un grupo de 4 ginecólogas en un Centro de Salud de Logroño.

En 2007 se abre el Hospital San Pedro y se replantea el Programa.

- En octubre de 2007 se modifican las cartas: en lugar de citar directamente, se envía una carta informativa con la opción de que la paciente interesada concertara la cita directamente con la administrativa encargada de distribuir las citas, puesto que cuando se enviaban las citas fallaban muchas pacientes.

- A partir de 2008 su ubicación fue dentro de las instalaciones del Hospital San Pedro, al lado de las consultas de ginecología del Centro de Alta Resolución (CARPA), en lo que se llamó “La Unidad de Atención a la Mujer Sana (UMS)”.
- En junio de 2008 se amplió con consultas en el Centro de Salud de Nájera, y en julio en Santo Domingo. En Haro se empezó a citar a mujeres del cribado uno de los días de la consulta de Ginecología (que tiene 4 consultas por semana).

El servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Pedro asume todas las citologías del programa desde septiembre de 2008.

En febrero de 2011 ya se había contactado con toda la población de mujeres comprendida entre los 25 y los 65 años. En cada revisión se les indica que a los dos años llamen ellas al teléfono de contacto, para evitar nuevas cartas.

A partir de entonces se envían cartas a las pacientes que van cumpliendo los 25 años:

- En 2013 y 2014 se enviaron cartas a las nacidas en 1986, 1987 y 1988.
- En 2015 se enviarán a las nacidas en 1989, y así sucesivamente.

Para proporcionar una atención más ágil y de calidad se centraliza todo en una sola persona (enfermera), que es la encargada de informar sobre las citas, tanto las solicitadas por el médico de Atención Primaria como las pacientes incluidas en el cribado llamado ya UMS, además de las procedentes de los distintos Centros de Salud.

En La Rioja se realizó un programa de cribado poblacional del CCU, cuyas citologías fueron analizadas por un laboratorio independiente al Servicio Riojano de Salud, durante el periodo 28/11/2005 al 15/02/2008. Posteriormente a esta fecha, el programa continuó, pero las citologías fueron analizadas por el propio Servicio Riojano de Salud y dejó de diferenciarse si procedían del programa de cribado poblacional o de otras consultas citológicas públicas.

Las fases de implantación de dicho programa de detección del CCU fueron en un primer lugar mujeres de 25 a 40 años de edad y, en una segunda fase de cobertura, de 41 a 50 años. La tasa de cobertura alcanzada en la primera fase rondo el 48,6%. Sin embargo, durante la implantación de la segunda fase se procedió a la gestión interna para el diagnóstico citológico, por lo que resulta complejo el poder facilitar una tasa de cobertura propia del programa poblacional de cribado (242).

Toda esta infraestructura depende directamente de la Jefa de Servicio de Admisión y la Jefa de Enfermería del Hospital San Pedro, con la colaboración de los Servicios Informáticos.

Se cruzan siempre las peticiones de cribado con las citas de las pacientes que acuden a las consultas de ginecología por distintas patologías o embarazo y, dado que en ellas se sigue la norma de seguir las pautas del cribado, estas se excluyen de la revisión por la UMS ese año; si la patología por la que acude a la consulta de ginecología desaparece, se les indica que sigan las pautas del cribado de la UMS (llamar cada 2 años de momento; que pueden ser cada 3 años para las menores de 30-35 años, según las indicaciones de la SEGO; empezar con la detección de HPV a partir de esa edad y citar cada 5 años en las negativas).

Programa de cribado: si tras la iniciativa en 2005 de conseguir un cribado poblacional del CCU en La Rioja se hubiese continuado con el envío de las citas, sería un programa poblacional estrictamente hablando, pero, dado que solo acuden a la cita aquellas que contactan telefónicamente tras leer la carta, el programa no puede considerarse un cribado poblacional en su totalidad.

Existen iniciativas para mejorar la captación y adherencia al cribado. La Consejería de Sanidad envía a las mujeres incluidas en la población diana una carta personalizada con información sobre la prevención del CCU y el periodo de cribado. El objetivo que se busca hoy en día es que al mismo tiempo de la carta informativa reciban la cita correspondiente.

Población diana: en 2005 eran mujeres no histerectomizadas a partir de los 3 años de inicio de las relaciones sexuales y hasta los 65 años. En su última actualización del año 2021, la población diana es la misma (mujeres entre 25 y 65 años) (49), pero cambia la prueba primaria de cribado y el intervalo entre exploraciones según la edad.

Prueba e intervalo de cribado: previamente se empleaba la citología bienal hasta el comienzo de la aplicación de las nuevas directrices de cribado (206) publicadas en 2014 en la nueva Guía de cribado del CCU en España (49) (véase apartado 5.2.1) y en la actualización del año 2021 de la Estrategia en cáncer del SNS:

- I. Edad 25-34 años: citología cada 3 años.
- II. Edad 35-64 años: determinación del VPH-AR:

- a. Si VPH-AR negativo, repetir PVPH-AR a los 5 años.
- b. Si VPH-AR positivo, triaje con citología. Si citología negativa, repetir VPH-AR al año.

- Se establece como objetivo el 70% de participación en programas de cribado de CCU.

En mayo de 2014 se constituyó un grupo de trabajo formado por los representantes de las CCAA y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), con el objetivo de analizar la realidad en España en relación al cribado de CCU y establecer un consenso que permita orientar la prestación del programa de cribado de CCU en el SNS, teniendo en cuenta la evidencia científica y la factibilidad.

La recomendación del Grupo de trabajo en abril de 2016 (206) es que el cribado de CCU en el SNS debe realizar progresivamente un cambio para constituirse en programas organizados de carácter poblacional. De acuerdo con el objetivo 9 de la “Estrategia en cáncer del SNS”, el cribado poblacional debe iniciarse antes del año 2024 y debe alcanzar una cobertura de invitación total para el 2029. Este cambio supondrá un importante reto organizativo, por lo que se necesitará un periodo de adaptación, acorde con la realidad de cada territorio (véase apartado 5.2.5). Hay que tener en cuenta que estas recomendaciones deberán ser revisadas periódicamente para adaptarlas al avance del conocimiento científico, especialmente en cuanto al cribado de poblaciones que hayan sido vacunadas frente al VPH.

Según datos recientes del MSSSI y del Servicio de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, el cribado organizado en mujeres entre 35 y 65 años mediante PVPH y triaje con citología tiene una mayor sensibilidad y VPP para lesiones premalignas del CCU que el cribado citológico realizado hasta la actualidad en España (243).

En el caso de La Rioja el cribado es poblacional, y la prueba de elección la citología, pero no se detalla en el programa la población diana, los criterios de inclusión o exclusión, los intervalos entre controles o la edad de fin del cribado (206). En enero del 2022 todavía no se ha instaurado el nuevo programa de cribado detallándose la población diana e intervalos de control según el documento de consenso del año 2021 (206) (177, 183).

1.2. Evolución vacunación frente al VPH en La Rioja

El Programa de Vacunación frente al VPH se inició en La Rioja en el año 2007. Este Programa pretende la inmunización frente al Virus del Papiloma Humano, y con ello prevenir el CCU en la población femenina riojana nacida a partir del 1 de enero de 1993. En aquel momento, la vacunación constaba de 3 dosis: la 1ª dosis, la 2ª dosis se administraba a los dos meses de la 1ª y la 3ª dosis se administraba a los 6 meses de la 1ª.

Durante los tres primeros años tras la introducción de la vacuna, se estableció una planificación operativa estructurada en tres períodos anuales de vacunación adaptados a los cursos escolares (1ª dosis en noviembre, 2ª dosis en enero y 3ª dosis en mayo) a dos cohortes de niñas susceptibles.

Con esta planificación se logró que en un periodo de 3 años se vacunaran frente al VPH todas las jóvenes riojanas de edades comprendidas entre 11 y 17 años.

A partir del cuarto período de vacunación, curso escolar 2010-2011 y sucesivos, la vacunación se administra a una sola cohorte de niñas susceptibles, aquellas que vayan cumpliendo 11 años según se recoge en el Calendario Oficial de Vacunaciones en edad pediátrica de La Rioja (niñas de 6º de primaria).

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con fecha 21 de marzo de 2013 acordó adoptar la consecución de un calendario único de vacunación para todo el territorio español. En este calendario, la edad establecida para la vacunación frente al VPH son los 13-14 años.

Para adaptarse a este calendario, en la Comunidad Autónoma de La Rioja no se administró la vacuna frente al VPH durante los cursos escolares 2013-2014 y 2014-2015, debido a que estas niñas pertenecen a la cohortes nacidas durante el año 2000 y 2001, que ya han sido correctamente inmunizadas durante los cursos 2011-2012 y 2012-2013, cuando eran alumnas de 6º de Educación Primaria.

En 2015, la edad de vacunación de VPH se adelanta en La Rioja a los 11-12 años, por lo que de nuevo esta vacuna se administrará en 6º de Educación Primaria. Para captar a las niñas que tendrían que haber sido vacunadas a los 13-14 años, durante los cursos 2015-2016 y 2016-2017 se vacuna tanto a las niñas que cursan 6º de Educación Primaria como a las de 2º de ESO.

En 2015-2016 se vacunó a las niñas de las cohortes de nacimiento de 2002 y de 2004. En 2016-2017 se vacunó a las niñas de las cohortes de nacimiento de 2003 y 2005. Por otro lado, a partir del curso 2015-2016, la pauta administración de vacunación ha sido modificada para estas edades, siendo necesarias en este momento 2 dosis, en lugar de 3 dosis (esta pauta de dos dosis es válida y efectiva hasta los 14 años).

Los últimos datos publicados de la cobertura vacunal del VPH en las niñas dentro del programa de vacunación son de un 93,52% en La Rioja (Memoria consejería de Salud de La Rioja 2019), y del 96,5% con al menos una dosis, y del 94,9% con dos dosis vacunales, según el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 2020 (244).

Tabla 13. Evolución de la cobertura de vacunación en La Rioja

Años	Cohortes nacidas en los años	Curso Escolar	Nº total niñas	Nº niñas vacunadas	Cobertura (%)
2007-2008	1993	3º ESO	1267	1237	97,6
2007-2008	1996	6º Educación Primaria	1402	1366	97,4
2008-2009	1994	3º ESO	1253	1187	94,7
2008-2009	1997	6º Educación Primaria	1334	1293	96,9
2009-2010	1995	3º ESO	1285	1171	91,1
2009-2010	1998	6º Educación Primaria	1417	1325	93,5
2010-2011	1999	6º Educación Primaria	1439	1367	95,0
2011-2012	2000	6º Educación Primaria	1443	1366	94,7
2012-2013	2001	6º Educación Primaria	1478	1380	93,4
2015-2016*	2002	2º ESO	1554	1422	91,5
2015-2016*	2004	6º Educación Primaria	1519	1366	89,9

*Datos provisionales, sin publicar.

Fuente: Memoria de la consejería de Salud de La Rioja, 2019. Elaboración propias

5.2.3 Aspectos clave del cribado basado en detección de VPH

En la última década, la mayoría de las sociedades científicas han incorporado en sus recomendaciones las PVPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CCU (selección de conducta ante citologías anormales, seguimiento postratamiento y cribado).

En los próximos años, la progresiva incorporación al cribado (prevención secundaria) de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) obliga a utilizar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y aportar el máximo rendimiento (coste-beneficio). En caso contrario, la vacunación con coberturas subóptimas, la realización de cribado oportunista y la utilización de pruebas y pautas no adecuadas podrían conducir a un incremento de coste sin conseguir el objetivo principal de reducir su incidencia y mortalidad.

Los datos publicados apoyan su utilización a partir de los 30-35 años y el aumento de los intervalos entre rondas de cribado hasta, al menos, los 5 años. La prueba inicial mediante VPH-AR se debe seguir, en los casos positivos, de una prueba de triaje antes de derivar a colposcopia, para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del cribado (232).

Los programas de cribado basados en la detección de VPH-AR como prueba primaria deben poner especial atención al balance riesgo/beneficio, teniendo en cuenta efectividad, costes y efectos adversos. La evidencia sobre la eficacia de la prueba primaria de VPH-AR en el cribado respecto al descenso en la incidencia de CCI se basa actualmente en un metanálisis de datos agregados de los cuatro ensayos aleatorizados europeos (245).

Por otro lado, el cribado no consiste en una única prueba, sino en un algoritmo complejo, por lo que es necesario asegurar el seguimiento individual de cada caso, garantizando la aplicación de la prueba de triaje y la repetición de la prueba primaria positiva en el período adecuado, ya que de ello depende la seguridad del cribado, existiendo riesgos derivados de las pérdidas de seguimiento.

Es por ello por lo que las instituciones, organizaciones y documentos de referencia más actualizados respecto a este tema establecen la necesidad de garantizar el adecuado uso de la prueba, asegurando la aplicación de los protocolos definidos en función del

resultado de la prueba primaria, con las suficientes garantías de seguridad y en el marco de programas organizados de tipo poblacional. Así lo reflejan, por ejemplo, la reciente actualización de las guías europeas para el control de calidad del cribado de CCU (221) y las “recomendaciones sobre cribado de CCU” de la Red de programas de cribado de cáncer de 2014 y su posterior actualización de 2021, así como consensos de sociedades científicas (49).

Los aspectos organizativos y la evaluación continua son esenciales en un programa de cribado basado en VPH, puesto que existe clara evidencia de efectos adversos cuando se utilizan protocolos demasiado agresivos, fundamentalmente el sobrediagnóstico de lesiones precancerosas, el aumento de las derivaciones a colposcopias y la existencia de algunos falsos positivos, así como el aumento de costes si no se respetan los protocolos y garantías de calidad adecuados a todo el proceso. Por ello, es esencial garantizar que

- La introducción de la detección de VPH-AR como prueba inicial de cribado solo se realiza en el seno de programas poblacionales organizados y con suficientes garantías de calidad.
- La prueba inicial de cribado basada en VPH-AR no se utilice en mujeres por debajo de los 30 años.
- Se utilicen únicamente pruebas clínicamente validadas.
- Los intervalos de cada ronda de cribado no sean demasiado cortos (recomendado al menos 5 años).
- El manejo de los casos VPH-AR positivos no sea demasiado agresivo, realizando una prueba de triaje previa a la derivación a colposcopia.

Las guías de cribado del CCU y de conducta clínica ante resultados anormales se han basado durante muchos años en los resultados de la citología (217, 218). La detección mediante la PVPH o la prueba conjunta de VPH/citología proporciona una estratificación de riesgo superior en comparación con la citología sola. La última actualización de la guía AEPCC representa un cambio de paradigma ya que, de acuerdo con los nuevos estándares, se propone que la conducta clínica se fundamente en la estimación del riesgo inmediato y a los 5 años de tener o desarrollar una lesión de HSIL/CIN3+(212).

5.2.3.1. Conducta clínica basada en el riesgo de HSIL/CIN3+

La conducta clínica basada en el riesgo de HSIL/CIN3+ se fundamenta en el principio de “Equal management of equal risks” (misma conducta clínica para el mismo nivel de riesgo). De esta manera, por ejemplo, la indicación de realizar una colposcopia se determina estableciendo un umbral de riesgo inmediato de HSIL/CIN3+, por encima del cual debe realizarse la prueba. Las estimaciones de riesgo se han obtenido de los estudios realizados sobre el cribado citológico y la PVPH en el seguimiento a largo plazo recientemente presentados en las guías de la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP) (248).

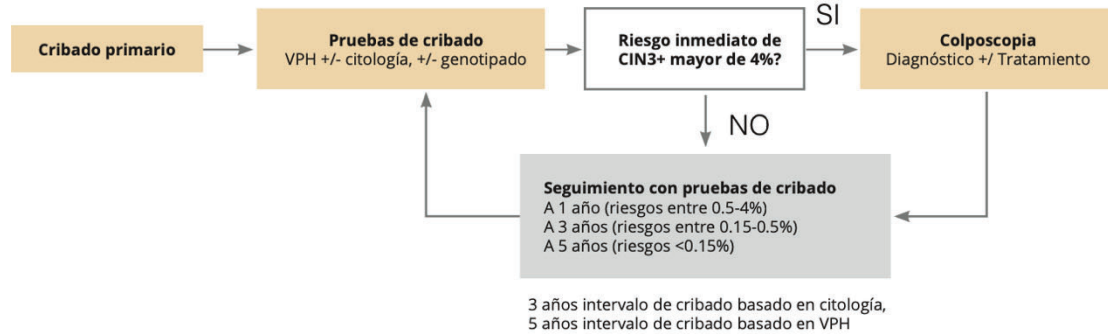
La conducta clínica basada en el riesgo depende de tres elementos: 1) los riesgos estimados según el resultado de las pruebas realizadas y los antecedentes personales; 2) el umbral o nivel de riesgo elegido para cada actuación, y 3) la conducta propuesta para cada uno de los umbrales establecidos. Este planteamiento implica, además de valorar los resultados de las pruebas de cribado, tener en cuenta otros factores modificadores del riesgo de HSIL/CIN3+, como pueden ser la historia de cribado previo o bien del genotipo VPH. Esta perspectiva permite ofrecer una conducta más dirigida a cada mujer valorando su riesgo individual de HSIL/CIN3+ (248).

Otra ventaja de la conducta clínica basada en riesgo es la consistencia y simplicidad a largo plazo. El creciente número de pruebas disponibles, tanto en el cribado como en el triaje (citología, ADN del VPH, genotipado, ARN del VPH, tinción dual, etc.), permite una mejor aproximación al riesgo, pero comporta una mayor complejidad en la toma de decisiones. A largo plazo, mantener la proliferación de algoritmos clínicos que cubran todas las combinaciones posibles sería inmanejable y clínicamente impracticable. La conducta clínica basada en riesgo proporciona el marco necesario para garantizar que las guías de cribado sean coherentes y estén basadas en la evidencia sin aumentar excesivamente la complejidad (248).

Para facilitar la comprensión y simplificar la toma de decisiones clínicas, los algoritmos de la presente guía se muestran según los resultados de las pruebas de cribado, pero, además, incorporan el principio rector de “equal management of equal risks”, por lo que dichos riesgos se explicitan en la justificación de todas las recomendaciones propuestas. En el futuro, a medida que se disponga de más información sobre las estimaciones de riesgo ante diferentes situaciones clínicas, la guía de la AEPCC deberá

adaptarse para incluir modificadores del riesgo como el antecedente de vacunación VPH o la incorporación de nuevas pruebas (tinción dual con p16/ki67, metilación u otros biomarcadores), etc.

Figura 27. Diagrama de flujo de las actuaciones clínicas



Niveles de riesgo inmediato de HSIL/CIN3+ y correspondencia con la actuación clínica recomendada en la guía

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

Fuente: Guía AEPCC 2022

5.2.3.2. Eficacia VPH-AR como prueba primaria de cribado

El cribado basado en la PVPH-AR como prueba primaria (siempre que se utilicen pruebas clínicamente validadas) presenta una mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones precancerosas, con una mínima pérdida de especificidad. Los datos publicados demuestran que ofrece un 60-70% más de protección contra el CCI en comparación con la citología (mejor valor predictivo negativo). También existen pruebas de un descenso en la incidencia de CCI en base a un metanálisis de datos agregados de los cuatro ensayos aleatorizados europeos (245).

Los datos de los grandes ensayos aleatorizados de cribado basado en VPH apoyan su utilización a partir de los 30-35 años y el aumento de los intervalos entre rondas de cribado hasta, al menos, los 5 años (221).

Para aumentar la especificidad de la PVPH-AR como cribado primario, se utilizan estrategias, como elevar la edad de inicio del cribado con esta prueba primaria y realizar un triaje citológico en los resultados VPH-AR positivos. Con estas medidas se minimizan los potenciales efectos adversos, como son el aumento de resultados positivos y la derivación a colposcopia diagnóstica, así como de biopsias cervicales y sobrediagnóstico y sobre-tratamiento de lesiones CIN2+ (potencialmente regresivas), especialmente cuando se emplea en las mujeres más jóvenes.

La prueba inicial mediante VPH-AR se debe seguir, en los casos positivos, de una prueba de triaje antes de derivar a colposcopia, para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo del cribado. La prueba de triaje que ha demostrado claramente su utilidad en ensayos clínicos aleatorizados es la citología. Actualmente no existen suficientes datos científicos que avalen el uso rutinario de otros métodos de triaje, como el genotipado de VPH 16/18, la detección de VPH-ARN o la sobreexpresión de ciertos biomarcadores. Sin embargo, es probable que el papel de estas pruebas se tenga que revisar en el futuro, a medida que aparezcan nuevas pruebas científicas (221).

Utilizar la PVPH-AR sobre muestras de cribado primario con citología que resultan en significado incierto (ASCUS) o anomalías citológicas de bajo grado (LSIL), mejora el rendimiento diagnóstico comparado con la repetición de la citología (mayor sensibilidad con una especificidad similar).

La PVPH-AR ha demostrado ser más útil que la citología para realizar la confirmación del éxito del tratamiento conservador de lesiones cervicales precancerosas, ya que presenta una mayor sensibilidad sin pérdida de especificidad. También proporciona ventajas en el seguimiento, ya que supone un adelanto diagnóstico de las potenciales recurrencias.

Las PVPH-AR que han demostrado su eficacia como prueba primaria de cribado en ensayos prospectivos aleatorizados son el HC2 y la prueba de PCR GP5+/6+ (ver apartado 4.2.1, tabla 10). Existe un consenso internacional que ha establecido el proceso de validación de otras PHPV-AR con base en su comportamiento respecto a estas dos pruebas de referencia (182).

En España, la prevalencia de VPH en mujeres entre los 35 y 65 años está en torno al 5-10% en función de la prueba utilizada y la población estudiada. Esto significa que en cribado primario con PVPH deberíamos realizar una prueba de triaje aproximadamente a 1 de cada 10 mujeres (249). La elección de las pruebas de triaje en mujeres VPH positivas debe tener en cuenta: 1) el riesgo asumible de HSIL/ CIN3+ a corto plazo (2-3 años); 2) el rendimiento (eficacia y efectividad) de dichas pruebas en la detección de lesiones premalignas, y 3) la disponibilidad y eficiencia en un determinado entorno sanitario.

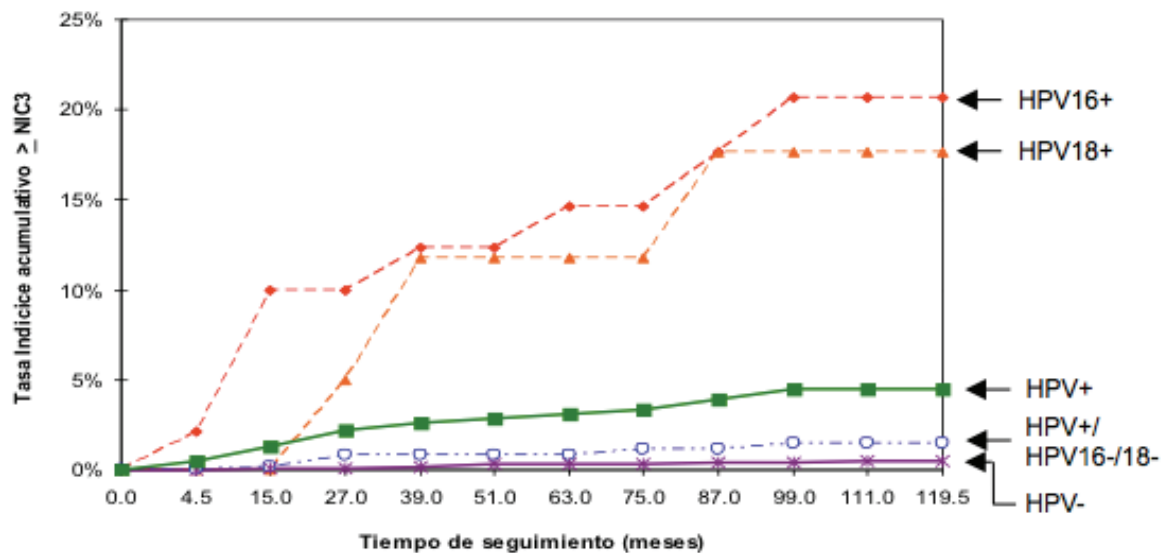
Se asume que ninguna estrategia de cribado garantiza el 100% de protección frente al CCU, y que en su elección se persigue conseguir un equilibrio adecuado entre beneficios y riesgos. Por ello, los distintos países o guías clínicas aceptan diferentes estrategias de triaje y establecen diferentes umbrales de riesgo para definir la conducta clínica en pacientes con cribado anormal (remitir a colposcopia, tratar a las pacientes o realizar un seguimiento más o menos intensivo). Aunque no hay un consenso unánime sobre cuál es la mejor prueba para aumentar la especificidad del VPH (citología, genotipado parcial, tinción dual p16/ki67, determinación de ARNm), hasta la fecha, la citología es la prueba que dispone de mayor evidencia sobre su validez como estrategia de triaje (250).

5.2.4. Valor del genotipado 16 y 18 en el cribado con la PVPH

Estudios aleatorizados han demostrado que el cribado primario con el test de VPH-AR conlleva una detección más temprana de CIN3+ que la citología. (29, 35, 180, 222, 223).

El triaje posterior de las mujeres VPH positivas, usando citología y/o genotipado del VPH 16-18, se ha recomendado para disminuir las derivaciones innecesarias a colposcopia (134, 134, 134, 224–229).

Figura 28. Estratificación de riesgo en el cribado con VPH en mujeres mayores de 30 años con citología negativa



Fuente Jhan Mj *et al.* 2005

La muestra de VPH en mujeres con una citología negativa demuestra un riesgo mucho más alto de desarrollar CIN2+ después de 10 años en mujeres que tienen VPH 16 y 18 (línea roja y anaranjada) (97).

Las lesiones por VPH 16/18 aparecen en mujeres más jóvenes que las causadas por otro tipos de VPH-AR. Un estudio realizado sobre 2473 casos de CCU procedentes de Europa, Centro-América y Australia demostró una tendencia decreciente de la proporción de cánceres VPH 16/18 positivos con el aumento de la edad (259).

En cuanto a la agresividad según genotipo, encontramos en la literatura que el riesgo estimado de CIN2+ en mujeres con citología normal debido al VPH 16 se encuentra entorno al 14% (254). En este sentido, Schiffman *et al.* publican un estudio donde comparan el riesgo de CIN 3 a tres años de mujeres con VPH 16+ vs. VPH 16-

(258). Sabemos que el potencial oncogénico es diferente en función de los diferentes genotipos. En este sentido, Peng Guan y cols. realizan un metanálisis en 2012 de 115.789 mujeres VPH positivas, procedentes de 423 estudios, con el objetivo de mejorar la estratificación del riesgo y permitir protocolos de seguimiento adaptados. Sin embargo, el uso individual de los diferentes genotipos de alto riesgo sigue estando mal definido debido a la evidencia prospectiva limitada sobre el riesgo de CCU para cada VPH-AR individual, que, además, puede variar por región geográfica (66).

Como se puede observar en la tabla 14, la incidencia de ASCUS, LSIL, HSIL, CIN1, CIN2, CIN3 y CCI, difiere según el genotipo del VPH. Es decir, hay algunos que tienen una mayor facilidad de replicación e invasión.

Tabla 14. Porcentaje del total de grados de enfermedad cervical con VPH que presentan alguno de los genotipos virales de alto riesgo más destacables

	Normal	ASCUS	LSIL	HSIL	CIN1	CIN2	CIN3	CCI
VPH_16	20,41%	22,94%	25,13%	47,49%	27,57%	39,85%	58,21%	62,62%
VPH_18	8,40%	9,04%	8,67%	9,63%	9,05%	10,00%	7,41%	15,67%
VPH_45	4,82%	5,81%	4,29%	4,52%	4,19%	5,00%	3,61%	5,29%
VPH_33	4,74%	5,95%	6,09%	8,40%	6,10%	8,27%	9,14%	4,48%
VPH_58	6,33%	7,77%	7,11%	7,88%	9,63%	12,10%	9,02%	4,40%
VPH_31	8,00%	9,43%	9,49%	11,01%	11,34%	11,59%	11,70%	3,96%
VPH_52	8,04%	10,09%	8,12%	9,56%	13,81%	16,44%	10,23%	3,54%
VPH_35	3,36%	5,63%	4,70%	5,63%	4,10%	4,94%	3,60%	1,71%

Fuente: modificada a partir de Guan P. *et al.* 2012

El estudio ATHENA consiste en un gran estudio clínico prospectivo que evalúa el desempeño o utilidad de la prueba cobas® HPV en tres poblaciones relevantes: mujeres con citología cervical ASCUS (≥ 21 años), mujeres con citología cervical normal (≥ 30 años), y una población de evaluación (mayor de 25 años) para explorar el VPH como una prueba de cribado o detección de primera línea (un estudio longitudinal en el curso de tres años).

ATHENA, que ha reunido a más de 47.000 mujeres, también pretende evaluar el valor médico de las pruebas para el VPH-AR, así como los genotipos 16 y 18 de manera individual (253). No solo validó la prueba cobas® HPV Test como comparable con el estándar actual de HPV-AR agrupados, probado en la población con ASCUS, sino que también logró cuantificar el riesgo de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino en

mujeres con VPH 16 y/o VPH 18 con ASCUS o que mostraban una citología normal (227, 228).

En 2016 se publicaron los resultados de un estudio de cohortes con un seguimiento de 14 años en Holanda y, como conclusiones, cabe destacar (260) las siguientes: el cribado primario con HPV conlleva una mejor protección a largo plazo de CCU que la citología; las mujeres con HPV negativo tienen muy bajo riesgo de desarrollar CIN3+; la extensión del intervalo de cribado a 10 años parece justificable; para las mujeres HPV+, con triaje negativo, el riesgo es demasiado alto para soportar una extensión más allá de 5 años, ya que el riesgo se multiplica por 5.

La PHPV está recomendada en todos los escenarios económicos. Las edades y frecuencias de cribado dependen de los diferentes escenarios económicos (261).

5.2.5. Evaluación del impacto para el SNS de la transición a un programa de cribado poblacional con la PVPH-AR

Con el fin de completar el trabajo del Grupo de cribado de CCU, y dando respuesta al procedimiento establecido para la actualización de la cartera común de servicios del SNS, se solicitaron a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS dos informes de evaluación, en relación, por un lado, con la efectividad, seguridad e impacto presupuestario que supondría la adopción del consenso del Grupo de trabajo en la cartera común de servicios del SNS, y, por otro, el coste-efectividad y sostenibilidad de la modificación propuesta. Los resultados de estos informes han sido valorados por el Grupo de trabajo y avalan el consenso alcanzado en cuanto a efectividad y eficiencia del programa, por lo que se ratifica la propuesta (262).

En cuanto a la información económica, ambos estudios ofrecen información complementaria:

El primero de ellos analiza el impacto presupuestario a corto plazo de la transición del programa oportunista actual a un programa poblacional. Teniendo en cuenta que en la práctica totalidad de CCAA conviven la citología convencional y la citología líquida, que se utiliza la determinación de VPH como prueba complementaria ante citologías con resultado no concluyente, que se está utilizando esta determinación de VPH como prueba primaria de cribado en determinadas circunstancias y, en algunos casos, se realizan ambas pruebas simultáneamente, el impacto presupuestario del cambio puede variar de una

CCAA a otra, por lo que una evaluación exacta del impacto económico requeriría un análisis individualizado considerando las circunstancias locales (262).

El segundo analiza los costes, los ratios de coste-efectividad a medio-largo plazo de diferentes estrategias de cribado incluyendo las estrategias oportunistas actuales y las estrategias poblacionales, como la que se propone en el documento y los ratios de coste-efectividad en los diferentes escenarios de cribado y vacunación. Este segundo informe tiene en cuenta los costes directos no sanitarios, además de los costes directos sanitarios derivados del tratamiento de las lesiones. A corto plazo se estima que, aunque el primer año disminuirá el número de citologías, aumentará el número de pruebas de detección de ADN del VPH a un coste actual superior al de la citología y también aumentará el número de colposcopias, además de añadir los costes iniciales de organización del programa. Sin embargo, a medio-largo plazo este aumento de costes se equilibra al considerar que la PVPH permitirá alargar los intervalos de cribado y que reducirá el número de procedimientos diagnósticos y tratamientos. Así pues, la implementación de un cribado poblacional organizado con la PVPH puede suponer un gasto mayor los primeros años y menor con el paso del tiempo, lo que, ligado a una reducción esperada de la incidencia y mortalidad por CCU, respalda la propuesta del Grupo (243).

Los autores de dichos informes concluyen que la implantación de un programa de cribado poblacional de CCU puede reducir de forma significativa y relevante la incidencia y la mortalidad por CCU en relación al cribado oportunista, si se realiza de forma organizada y con un correcto control de su calidad; y la alternativa de cribado organizado con determinación de ADN del VPH y triaje con citología en mujeres de 35 a 65 años proporciona una tasa de detección relativa y un VPP significativamente superior que la citología para lesiones CIN2+/3+.

El estudio más representativo sobre la evaluación del balance coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado (excepto el cribado primario con PVPH) en España, tanto en presencia como en ausencia de la vacunación frente al VPH (263), ha llegado a las siguientes conclusiones: un cribado organizado puede derivar en una mayor reducción de la incidencia de CCU, independientemente de la vacunación por VPH, y especialmente si el cribado incorpora la PVPH; si se incluye la vacunación por VPH, las reducciones en la incidencia son mayores que si sólo se utiliza el cribado; dada la baja incidencia en mujeres menores de 30 años, el cribado de mujeres jóvenes incrementa los costes, con poco beneficio sanitario, sin embargo, el cribado en mujeres mayores de 50 años conlleva

una mayor disminución de la incidencia; un intenso y largo seguimiento de las mujeres con resultado de ASCUS no contribuye a una reducción de los casos de CCU, pero sí incrementa los costes hasta un 25%; la forma más eficiente y coste-efectiva de realizar una detección selectiva en las mujeres en España sería un cribado organizado cada 4-5 años a partir de los 30 años, hasta los 65 años, incorporando la PVPH como triaje para los resultados ASCUS o en combinación con la citología convencional que permita diferentes prácticas en mujeres jóvenes y en mujeres mayores.

En este último estudio no se evaluó como cribado primario la PVPH, aunque, sobre la base de los estudios en el resto de Europa, posiblemente su utilización sería más efectiva y coste-efectiva que las propuestas. Actualmente, la evidencia establece que la duración del efecto protector de una PVPH negativa es el doble que el de una citología negativa, lo que permite extender el intervalo de cribado de forma segura a 5 o 6 años. Además, su mayor sensibilidad justifica su utilización como cribado primario en mujeres mayores de 30 años.

En el ámbito de las evaluaciones económicas, un gran número de estudios han investigado la relación coste-efectividad de la PVPH en comparación con la citología. Uno de los estudios más recientes ha observado que en la mayoría de los escenarios analizados, el cribado mediante la PVPH es más coste-efectivo (210).

Una estrategia de prevención basada en la vacunación frente el VPH de niñas preadolescentes combinada con cribado utilizando el VPH como prueba primaria es una estrategia coste-efectiva. La razón incremental de coste-efectividad (ICERs) de la estrategia no dominada más eficiente, comparadas a las estrategias adyacentes menos costosas, es 12,214€/QALY ganados para la vacunación en combinación con la PVPH cada 5 años (por debajo del umbral de 20,000€/QALY). Todas las estrategias de cribado basadas en citología se encuentran por debajo de la frontera de eficiencia (243).

El modelo estima mayor efectividad y eficiencia si se establecen protocolos diferenciados para mujeres vacunadas y no vacunadas. Con base en la edad objetivo de cribado actual entre 25 y 65 años, se propone, para las mujeres no vacunadas, citología primaria en mujeres jóvenes entre los 25 y 34 años y detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre los 35 y 65 años. Para las mujeres vacunadas, citología primaria en mujeres entre los 25 y 29 años y detección de ADN del VPH como prueba primaria en mujeres entre 30 y 65 años. La decisión definitiva sobre el protocolo de

cribado para mujeres vacunadas está pendiente de los resultados de los estudios que se están llevando a cabo al respecto, de forma que se realizará un seguimiento de la evidencia disponible para establecer la pauta más adecuada en esta población (243).

La conversión de un cribado oportunista a un cribado poblacional organizado debe ser gradual para garantizar el menor impacto estructural y económico en el SNS. Según los resultados, el período necesario —para pasar de un cribado citológico oportunista con una cobertura del 40% por el SNS a un cribado poblacional organizado mediante la PVPH con una cobertura del 70% por el SNS— sería de aproximadamente 8 años (243).

Los costes directos a medio-largo plazo, tanto médicos como no médicos estimados por el modelo de simulación para el cribado actual basado en citología, en el año 2013 y con una cobertura del 40%, ascenderían a 124 M €. Esto correspondería a 9,4 € por mujer en edad de cribado (25-65 años), y a 23,4 € por mujer cribada. Esta misma estimación para un cribado basado en detección de VPH cada 5 años, con citología de triaje para los resultados positivos, y una cobertura del 40%, se sitúa en 82 M €. Esto correspondería a 6,3 € por mujer en edad de cribado (25-70 años) y 15,7 € por mujer cribada. Del modelo se deduce que el mismo gasto utilizado en el cribado actual con un 40% de cobertura en mujeres entre 25 y 70 años cubriría el 68% de la población femenina española, con un programa poblacional organizado mediante la PVPH en mujeres entre 30 y 70 años (243).

5.2.6. Transición hacia programas de cribado poblacional

El cribado de CCU en el SNS se realiza, en términos generales, mediante programas oportunistas dentro de las actividades preventivas de Atención Primaria de Salud. Sin embargo, se debe realizar progresivamente un cambio para constituirse en programas organizados de carácter poblacional. Este cambio supondrá un importante reto organizativo, por lo que se necesitará un periodo de adaptación, acorde con la realidad de cada territorio.

Cuando se plantea un cambio del programa de cribado de CCU para introducir la PVPH-AR como prueba primaria, es importante realizar, a nivel de cada CCAA, una cuidadosa planificación, y partir de un análisis de situación y evaluación del estado del programa ya en marcha (recursos humanos y materiales, sistema organizativo, costes, resultados de proceso y resultado), así como analizar la factibilidad de introducir los cambios técnicos y organizativos requeridos.

En mayo de 2014 se constituyó un grupo de trabajo formado por los representantes de las CCAA y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con el objetivo de analizar la realidad en España en relación al cribado de CCU y establecer un consenso que permitiese orientar la prestación del programa de cribado de CCU en el SNS, teniendo en cuenta la evidencia científica y la factibilidad. La política de cribado ya se ha descrito previamente en este documento (ver apartado 5.2.2) (206) con su nueva actualización en el año 2021. En su actualización de agosto de 2021, en el objetivo 9 (detección precoz de CCU, RD 1030/2006, modificada por Orden SCB/480/2019), determinan que todos los programas se deben iniciar antes de 2024 con una cobertura de invitación total antes de 2029 (214).

Estas recomendaciones se deberán revisar periódicamente para adaptarlas al avance del conocimiento científico. Concretamente, se realizará un seguimiento de la evidencia disponible respecto a las pautas de cribado en personas vacunadas frente al VPH para establecer la pauta más adecuada en esta población e ir adaptando los nuevos moduladores de riesgo de CCU que puedan aparecer.

En el plazo de 5 años desde que se publique la orden de modificación de cartera común básica de servicios asistenciales que recoja esta propuesta sobre el programa de cribado de CCU en el SNS, todas las Comunidades Autónomas y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, juntamente con el Instituto Nacional de gestión Sanitaria (INGESA) y la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y Mutualidad General Judicial (MUGEJU), habrán iniciado el programa en los términos acordados. En 10 años la cobertura, entendida como invitación a participar, se aproximará al 100%.

Existe una importante heterogeneidad en cuanto a métodos de organización y gestión. Sin embargo, hay una tendencia a constituirse en programas de los considerados “organizados”, estableciendo unidades de gestión específicas y sistemas de información y actualizando los protocolos de actuación. En algunas ocasiones existen iniciativas de captación activa de determinadas cohortes o bolsas de mujeres con cribado inadecuado. Algún territorio está, incluso, realizando o planificando el cambio progresivo para constituir programas poblacionales con invitación personal a toda la población diana. Se observan diferencias en cuanto a parámetros como la población diana, la periodicidad y las pruebas utilizadas.

La prueba primaria de cribado sigue siendo mayoritariamente la citología (habitualmente convencional, aunque a menudo conviviendo con la base líquida en porcentaje variable de implantación). La determinación de VPH se va implantando progresivamente. Su uso es generalizado en los supuestos de citología con resultado indeterminado (ASCUS/LSIL), así como en el control posterior al tratamiento local de lesiones de alto grado. Su uso como prueba primaria se está introduciendo en mujeres por encima de 30-35 años con historia de cribado inadecuado en tres CCAA. El uso primario universal por encima de esa edad está implantado en una CCAA y tiene una introducción progresiva o variable en otras tres.

Los laboratorios que analizan las pruebas primarias de cribado pertenecen habitualmente a los hospitales de referencia de la zona básica de salud. En cuatro CCAA existe centralización de laboratorios, tanto para la citología como para la determinación de VPH. Esta última se realiza tanto en laboratorios de anatomía patológica como de microbiología, con una distribución variable en cada territorio, generalmente en función de la organización interna del hospital. Las pruebas más utilizadas son las basadas en PCR (Cobas o similar con genotipado de VPH 16/18), siendo el genotipado de más tipos de alto riesgo una opción minoritaria.

Aproximadamente la mitad de las CCAA y las dos Ciudades Autónomas (CiA) están en proceso de revisión de sus programas, fundamentalmente respecto a los sistemas de información o laboratorios de análisis. El protocolo del programa, respecto a población diana o cuestiones organizativas, se está actualizando en cuatro CCAA y las dos CiA. Al menos seis territorios están actualmente valorando la incorporación de la PVPH como prueba primaria de cribado en determinadas circunstancias o cohortes. Por último, también seis CCAA están realizando o planificando estudios piloto o introducción progresiva de los cambios decididos.

De acuerdo al documento marco de cribado del SNS, los requisitos para la implantación de los programas de cribado poblacional (264), son los que siguen:

- Cobertura poblacional y equidad.
- Planificación operativa y coordinación.
- Sistema de información del programa.
- Decisión informada, protección de datos personales y garantía de confidencialidad.

- Plan de evaluación y calidad.
- Formación a profesionales sanitarios. Educación social y de los medios.

La existencia de un sistema de información adecuado es un requisito fundamental para el establecimiento del programa de cribado organizado. Este debe ser un sistema centralizado que permita la gestión y evaluación del programa desde un punto de vista de salud pública. El sistema debe incluir la base de datos de la población diana, permitir la gestión de las diferentes etapas del proceso y facilitar la monitorización y evaluación. Debe, así mismo, estar conectado y permitir el intercambio de información con otros sistemas de información relacionados con las actividades del programa: censo y/o base de datos de tarjeta sanitaria, registros de cáncer, índice nacional de defunciones, sistema de información de atención primaria y de los servicios que realicen el análisis de las muestras, así como de aquellos servicios a los que se deriven los casos sospechosos para confirmación y tratamiento. En este sentido, resulta de especial interés establecer la conexión del sistema de información del programa de cribado con los registros o sistemas de información de vacunación que permita disponer de información individualizada sobre el estado vacunal de las mujeres objeto de cribado.

5.2.7. Cribado y vacunación frente a VPH. Eliminación del CCU

Las vacunas contra el VPH tienen un impacto evidente como estrategia de prevención primaria del CCU. Se espera que la tasa de incidencia del CCU en las mujeres vacunadas se reduzca al menos en un 70%. Esto dependerá de muchos factores, algunos difíciles de predecir adecuadamente, como la tasa de cobertura de la vacunación, la duración de la protección, la extensión de la inmunidad grupal y el grado de protección cruzada.

El cribado de las lesiones precancerosas no puede interrumpirse con la introducción de la vacunación, pues algunos tipos de VPH no se incluyen en la primera ni en la segunda generación de vacunas. La implementación de la vacunación frente al VPH en las mujeres más jóvenes no tendrá un impacto en las mujeres mayores. Conociendo la historia natural de la primoinfección por el VPH y su evolución temporal hasta la detección del cáncer, el impacto de las vacunas profilácticas sobre la incidencia del cáncer no se apreciará hasta pasada, por lo menos, más de una década.

Como las lesiones cervicales de alto grado son causadas en su mayoría por el VPH 16 o el VPH 18, se cree que en los países con un programa de cribado establecido el

primer efecto beneficioso de la vacuna será una reducción sustancial del número de tratamientos por estas lesiones. Contrariamente, como la protección a largo plazo es sobre todo específica del tipo de VPH, se supone que habrá únicamente una reducción moderada en el número de citologías anormales, al ser causadas muchas de ellas por virus distintos de los incluidos en la vacuna (265).

La vacunación ha cambiado y cambiará la epidemiología del VPH y de la CIN, por lo que el protocolo de cribado se modificará por una serie de razones (266) (267) (268):

1. La vacunación reducirá la incidencia del CCU en las mujeres jóvenes, por lo que disminuirá la eficiencia del cribado en estas edades y permitirá su inicio más tardío.
2. Al reducirse la prevalencia de CIN 2-3 y cáncer, el VPP de cualquier test de cribado disminuye, ya que el VPP disminuye cuando la enfermedad se hace menos frecuente.
3. Al mismo tiempo aumentará el VPN de los test de cribado, ya que el VPN aumenta cuando la enfermedad se hace menos frecuente.
4. La disminución del VPP y el aumento del VPN redundarán en el intervalo entre los cribados, que podrá alargarse con un mínimo impacto sobre la efectividad, pero con una notable reducción de los costes. Sin embargo, otros autores creen que el cribado citológico menos frecuente puede no ser una estrategia válida, a la vista de los problemas que afectan la exactitud de la citología en condiciones de baja prevalencia de la enfermedad.
5. La disminución de las citologías ASC-US y LSIL repercutirá en un menor número de mujeres remitidas a colposcopia.
6. Se verá una reducción de la incidencia del CCU algo menor que la predecible por los tipos de VPH oncogénicos cubiertos por la vacuna. Los modelos que estiman la eficacia de una vacuna del 100% efectiva frente a los tipos virales que causan el 70% de los carcinomas no llevan a una reducción del 70% de la incidencia del cáncer. Esta conclusión se basa en el análisis de modelos estructurales y de suposiciones, a partir de los conocimientos sobre la historia natural de la enfermedad. Al aumentar el número de mujeres que no están infectadas por un determinado tipo de VPH, aumenta el colectivo de mujeres que puede infectarse por otros tipos.

Por lo tanto, la vacunación hará que la citología, repetida con frecuencia, en un contexto de baja prevalencia de la enfermedad, sea demasiado costosa e ineficiente para los presupuestos de la Salud Pública. Por ello, tras la última actualización de la Estrategia del SNS en el año 2021, se deberán reevaluar los programas de cribado.

El 3 de agosto de 2020 se publica la estrategia mundial para acelerar la eliminación del CCU como problema mundial de salud pública y sus objetivos y metas conexos para el periodo 2020-2030. El objetivo es un mundo sin cáncer de CCU. El umbral que se debe alcanzar para conseguir que el CCU ya no sea un problema de salud pública es que todos los países alcancen una incidencia menor de 4 casos por 100.000 mujeres-año. En este sentido, se recomienda que se cumplan las siguientes condiciones (269):

1. El 90% de las adolescentes de 15 años deberán estar vacunadas con pauta completa (270).
2. El 70% de las mujeres entre los 35 y 45 años deberán ser cribadas con una prueba altamente sensible (270).
3. El 90% de las mujeres con lesiones cervicales premalignas recibirán un manejo o tratamiento adecuado.

Se ha estimado, con la ayuda de un modelo matemático, que la tasa de incidencia de CCU se reducirá en un 42 % para el año 2045 y en un 97 % para el año 2120, lo que evitará más de 74 millones de nuevos casos de CCU si se consiguen lograr los objetivos 90-70-90 para el año 2030 en países de renta baja y media-baja. El número acumulado medio de muertes por CCU evitadas será de 300.000 para 2030, más de 14 millones para 2070 y más de 62 millones para 2120.

En el año 2018 Hall publica las predicciones del impacto de las tasas de incidencia y mortalidad del nuevo protocolo de cribado con VPH implantado desde 2017 junto con la vacunación con vacuna nonavalente (VPH-9v) e independiente de género. Los modelos matemáticos estiman que en 2028 habrán alcanzado la eliminación del CCU con una incidencia menor de <4 casos/100.000 habitantes (201). Si se consiguen y mantienen las coberturas de vacunación, cribado y tratamiento propuestos, países como España eliminarán el CCU como problema de salud pública en los próximos 20 años. El objetivo no es sólo eliminar el CCU, sino hacerlo sin dejar ningún país atrás.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Objetivos principales

1. Estudio descriptivo de la muestra

Características demográficas de la población de estudio

1. Conocer la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH en mujeres que no han realizado un cribado citológico adecuado en las consultas de ginecología de la Comunidad Autónoma de La Rioja.
2. Conocer la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales y otras de mayor grado provocadas por los diferentes genotipos de VPH en mujeres entre 35 y 65 años con cribado inadecuado en La Rioja.
3. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH.
 - 3.1.1. Evaluar la prevalencia del número de genotipos de VPH en las pacientes con infección por múltiples genotipos y su relación con el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.
 - 3.1.2. Evaluar la prevalencia de las combinaciones de genotipos de VPH en las pacientes con coinfección y su relación con el tipo de lesión cervical.
 - 3.1.3. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la prevalencia de infección por múltiples genotipos.
4. Relacionar la presencia viral del VPH y sus diferentes genotipos con los hallazgos citológicos e histológicos obtenidos.
 - 4.1. Describir la relación entre el grado de lesión cervical histológica y el genotipo VPH.
 - 4.2. Estudiar la relación entre el resultado anatomopatológico de la citología, la biopsia cervical guiada por colposcopia y el resultado histológico tras la conización y/o histerectomía.

- 4.3. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con el tipo de lesión cervical histológica.

2. Objetivos secundarios

II. Factores asociados a la infección por el VPH en nuestra población

1. Según grupos de edad
 - 1.1. Evaluar la relación entre la coinfección por múltiples genotipos de VPH con la edad de las pacientes.
 - 1.2. Evaluar la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la edad de las pacientes.
 - 1.3. Evaluar la relación entre el tipo de lesión cervical cito-histológica y la edad de las pacientes.
 - 1.4. Evaluar la relación entre la infección por VPH con el riesgo de lesión cervical y la edad de las pacientes.
2. Estatus menopáusico. Presencia o no de menopausia
3. Edad de la menarquia
4. Método anticonceptivo
5. Tabaquismo
6. Estado inmunitario
7. Comorbilidad ginecológica
8. Número de embarazos a término
9. Abortos
10. Nacionalidad
11. Hábitat rural o urbano

III. Factores de riesgo de infección por VPH

Evaluar la influencia de las variables que forman parte del modelo de regresión logística multivariable final sobre la prevalencia de VPH en nuestra población de estudio. Son variables que se relacionan con el riesgo de infección VPH de manera independiente.

IV. Estimar el número de mujeres que se hubieran beneficiado de las vacunas disponibles en el mercado en la actualidad

Evaluar el impacto potencial de las vacunas sobre la prevalencia de infección por VPH, en concreto, de los genotipos de VPH incluidos en la vacuna VPH-9v (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). A su vez, se pretende estimar el beneficio adicional de la vacuna VPH-9v en pacientes con lesión cervical histológica e infección por VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y METODOS

1. Población de estudio y evolución de la prevención en La Rioja

La población de mujeres seleccionada para nuestro estudio corresponde al Área de salud de toda la Comunidad Autónoma de La Rioja (CAR).

La Rioja es una Comunidad Autónoma uniprovincial española, situada en el norte de la Península Ibérica, que abarca parte del valle del Ebro en su zona septentrional y del sistema Ibérico en el sur. La CAR es la 17ª Comunidad Autónoma de España en cuanto a población se refiere.

Se trata de una comunidad relativamente pequeña, y se encuentra organizada en 174 municipios. La capital y ciudad con mayor número de habitantes es Logroño. Su población es de 317.053 personas (INE 2015).

Limita con el País Vasco al norte (provincia de Álava), Navarra al noreste, Aragón al sureste (provincia de Zaragoza), y Castilla y León al oeste y al sur (provincias de Burgos y Soria).

La población femenina es mayoritaria, con 158.225 mujeres, lo que supone el 50.61% del total, frente a 154.397 hombres, que son el 49.38%.

Actualmente, y bajo el punto de vista de la asistencia sanitaria dada por el Servicio Riojano de Salud, la CAR tiene un área sanitaria única, que incluye a su vez distintas zonas básicas de salud. Existe un hospital de referencia (Hospital Universitario San Pedro y Hospital de La Rioja) y un Hospital Comarcal (Hospital de Calahorra). Además, cuenta con un hospital de asistencia a pacientes privados y concertados de compañías (Los Manzanos) y oferta privada en Centros Asistenciales y Consultas Privadas.

2. Diseño del estudio

Pacientes: se trata de un estudio descriptivo transversal en 1000 mujeres asintomáticas, entre 35 y 65 años, sin citología previa durante 3 o más años (cribado inadecuado de

CCU), atendidas en el ámbito del Servicio Riojano de Salud (SERIS) de forma oportunista.

Se incluyó a aquellas pacientes que acudieron a las consultas del programa de “Mujer Sana” (consultas de CCC) del Servicio Riojano de Salud, así como a las derivadas desde Atención Primaria, siempre y cuando cumplieran las siguientes condiciones de entrada en el estudio:

- Mujeres mayores de 35 años y menores de 65 años
- Sin citología previa durante 3 o más años (cribado inadecuado de CCU)

A todas las pacientes se les sometió a una anamnesis con recogida de antecedentes ginecológicos y de comorbilidades. Todas ellas eran mujeres que no había recibido la vacuna frente al HPV además de tener un cribado inadecuado de CCU.

Además, firmaron un consentimiento informado que, junto con la recogida de datos de cada paciente, se adjunta en los anexos 1 y 2.

Época y lugar: entre noviembre de 2014 y noviembre de 2015 se incluyeron todas las pacientes mayores de 35 años que cumplieran los criterios de inclusión, atendidas en las consultas dependientes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Pedro (HSP).

Método

1. Toma de muestras: en un primer tiempo, se realizó una exploración ginecológica básica con inspección y visualización del cérvix, vulva y vagina. Se tomaron muestras endocervicales y exocervicales mediante torunda según técnicas habituales que se enviaron al laboratorio de Anatomía Patológica para estudio citológico y al laboratorio externo de microbiología GENÓMICA SAU para el estudio de la presencia de VPH y genotipado. En caso de resultado positivo en la citología, se realizó una colposcopia con toma de biopsia dirigida bajo colposcopia de las zonas sospechosas con pinza en sacabocados.

2. Estudio citológico e histológico: todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital San Pedro mediante

estudio citológico con tinción de *Papanicolaou*, empleando la terminología de la tercera edición de Bethesda 2014 (271). En las mujeres con lesiones frontera entre alto o bajo grado se utilizó la determinación inmunohistoquímica de p16INK4a, que se detecta cuando la pRb está mutada, deleccionada o inactivada. Permite una aproximación mejor para la gradación de las lesiones. La adición de p16 a la tinción rutinaria de hematoxilina-eosina (HE) aumenta notablemente la concordancia interobservador en cuanto a la presencia o ausencia de lesión y en la gradación de las lesiones (272).

3. El estudio genómico del VPH en la muestra endo y exocervical se realizó en el **Laboratorio Genómica SAU**, ubicado en Madrid, mediante la técnica **CLART® HPV2** de GENÓMICA SAU. Se trata de una tecnología de biología molecular basada en microarrays, que detecta e identifica 35 genotipos de VPH, incluidos todos los de alto y bajo riesgo incluidos en las vacunas profilácticas, pero no es pangentotípico. Todos los reactivos, así como el equipamiento para realizar la técnica de genotipado, fueron cedidos por GENÓMICA SAU al Hospital durante el período de estudio. Una vez tomadas e identificadas las muestras, fueron refrigeradas hasta el momento de su recogida por personal del laboratorio.

4. Cálculo del tamaño muestral: los cálculos del tamaño muestral se basaron en las estimaciones de Mayrand *et al.* (29) y del estudio Cleopatra (11). El primero de ellos encontró una prevalencia de VPH+ del 6% entre las mujeres mayores de 35 años. Utilizando esa estimación, con una precisión del 1,5% y un error alfa del 5%, serían necesarias 954 mujeres. Los datos del estudio Cleopatra muestran en España estimaciones de la prevalencia de VPH de alrededor del 8% para el promedio del grupo de 35 a 65 años de edad. Con esa prevalencia y un error alfa del 5%, un tamaño muestral de 969 mujeres proporcionaría estimaciones de la prevalencia con una precisión del 1,7%. El tamaño muestral final se redondeó hasta las 1000 mujeres.

5. Estudio estadístico: las estimaciones de la prevalencia se realizaron presentando su valor puntual y su intervalo de confianza al 95%. La descripción de variables cualitativas se expresó mediante el número absoluto y su frecuencia relativa. Para determinar la normalidad de las variables cuantitativas se empleó el test de Kolmogoroff-Smirnov, y si las muestras eran reducidas, se usó el test de Shapiro-Wilk (≤ 50). Las variables que

seguían una distribución normal se expresaron en media \pm desviación

estándar (DE o DS), y las que no tenían distribución normal en mediana y rango intercuartil (RIC o IQR).

La asociación entre la presencia o no de VPH+ o de lesiones intraepiteliales de cuello uterino y el resto de covariables se realizó mediante pruebas de chi-cuadrado (o prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario) o pruebas t de Student-Fisher de comparación de medias (o pruebas U de Mann-Whitney, cuando fue necesario). Se emplearon pruebas de análisis de la varianza para la comparación de más de dos medias, o su equivalente test de Kruskal Wallis cuando fue necesario. En el caso de variables cuantitativas, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideraron como significativos valores de p menores a 0,05. Los cálculos se realizaron con la ayuda del programa Statistics Package for the Social Sciences, en su versión SPSS-21.

En algunas comparaciones entre variables es posible que el tamaño muestral que exista en ellas impida encontrar diferencias estadísticamente significativas. En ese caso, se expresarán los resultados de forma descriptiva, acompañando el p valor correspondiente. Con respecto a la interpretación de la OR, es cierto que estrictamente no es lo mismo que el riesgo relativo, sino que es un buen estimador de ese riesgo, sobre todo cuando la prevalencia de la enfermedad es baja (menor del 10%). Por este motivo, se interpretarán los resultados en el mismo sentido que si se hubieran calculado riesgos relativos.

El grado de acuerdo entre el resultado citológico e histológico se calculó mediante el índice *kappa* ponderado con pesos cuadráticos (273).

Con el fin de evaluar la asociación independiente de cada covariable con la presencia o no de VPH o de lesiones intraepiteliales de cuello uterino, se realizó un análisis de regresión logística multivariante con aquellas variables que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante y con aquellas otras variables consideradas en la literatura como potenciales factores de riesgo de presencia de VPH+ o de lesiones intraepiteliales de cuello uterino.

La bondad de ajuste de los modelos logísticos se realizó mediante el valor del ji al cuadrado del modelo (Model chi-square), entendiendo que el modelo era correcto si el valor de significación de dicha prueba era menor del 5% (274).

Para evaluar el impacto potencial que hubiera tenido cada tipo de vacuna disponible frente al VPH sobre la proporción de pacientes con infección por VPH o lesión cervical, emplearemos el número necesario para vacunar (NNV). Para ello, se asumieron las siguientes supuestas: por un lado, que la eficacia para ambas vacunas es del 100%, y por otro lado, que la duración de la vacuna se mantiene en el tiempo, como se ha descrito en la literatura. En este sentido, el NNV es el número de mujeres (dentro de una cohorte de edad específica) que deberían vacunarse para prevenir un solo evento relacionado con el VPH durante su vida, y se calcula de la siguiente manera: $NNV = N \div P1$, donde N es el tamaño de la cohorte vacunada y P es el número predicho de eventos relacionados con el VPH prevenidos en la cohorte vacunada durante su vida.

3. Consideraciones éticas

El trabajo de investigación clínica fue aprobado por el comité de ética del HSP en la Reunión del 30 de mayo de 2014 (Anexo 3). Dado que el estudio puede modificar la práctica asistencial habitual en cuanto al cribado y seguimiento de las pacientes, en el diseño del trabajo se consideró que las pacientes deberían estar identificadas para una posible intervención. No obstante, los datos se han tratado y presentado de forma agregada. Como se ha especificado en párrafos anteriores todos los pacientes firmaron el consentimiento informado tras la información del objeto del estudio.

Los datos e identificación del número de historia clínica fueron recogidos por ginecólogos del servicio y se almacenaron en condiciones de seguridad junto con los consentimientos informados de inclusión en el estudio en cada consulta de “mujer sana”. Los datos se recopilaron en una hoja de Excel para el posterior análisis estadístico. La autora de la tesis contactó telefónicamente con algunas pacientes para completar datos.

Los datos no han sido manejados por otras personas que no sean la autora de la tesis, el director y los codirectores. No existen conflictos de interés ni compromiso económico con ningún laboratorio farmacéutico.

4. Variables principales a estudio

En el presente estudio no se recogen datos del comportamiento sexual de las participantes debido a que no es el objetivo principal del estudio, dejando abierta la posibilidad de realizar un estudio en el futuro. Los factores de riesgo más comúnmente asociados a la adquisición del VPH según la evidencia científica se pueden resumir en (275): inicio precoz de las relaciones sexuales, adquisición de un nuevo compañero sexual, intervalo corto entre compañeros sexuales, elevado número de compañeros sexuales, compañero sexual masculino de riesgo, no uso de métodos de barrera, la presencia de otras ETS (herpes genital, tricomonas, clamidias, gonococo), tabaquismo, inmunosupresión y el genotipo viral. Los cuatro últimos serán analizados en el estudio.

Las variables objeto de estudio son las que siguen:

1. Variables Virales

a. **Genotipo VPH:** El tipo 16 presenta un riesgo acumulado de producir HSIL+, a 10 años, de algo más del 20% frente al 17% del tipo 18. El resto de los tipos de alto riesgo de VPH, de entre el 1 y el 2% (97).

i. Alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

ii. Riesgo intermedio: 26, 53, 73, 82.

iii. Bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 70, 72, 81, 83, 84, 85, 89.

* Se han agrupado a la hora de analizar las prevalencias de infección por VPH en dos categorías de riesgo, VPH-AR y VPH-BR, incluyéndose las 3 pacientes con infección por VPH-RI en el grupo de VPH-AR, dado que, según la literatura, son genotipos de probable alto riesgo.

b. **Multiinfección:** en 1 de cada 4 mujeres infectadas se detecta presencia de más de un tipo viral (96).

A pesar de haber clasificado los genotipos en tres categorías, para el estudio estadístico de todos los datos recogidos y el análisis de los resultados obtenidos, hemos agrupado las infecciones por genotipos de VPH-AR y VPH-RI, frente a las infecciones por genotipos de VPH-BR.

2. Variables anatomopatológicas

a. Resultado citológico

0. Negativa.
1. ASC-US (Atipia de células escamosas de significado incierto).
2. L-SIL (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).
3. H- SIL (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado).
4. Carcinoma invasor (lesión microscópica con infiltración del estroma).
5. *Vaginosis bacteriana*. Presencia de *Gardnerella vaginalis* u otras bacterias en la citología o cultivo vaginal.
6. *Candidiasis*. Presencia de *Cándida albicans* en la citología o cultivo vaginal.
7. *Tricomonas*. Presencia de *Tricomonas* en la citología o cultivo vaginal.
8. *Gonococo*. Presencia de *Neisseria gonorrhoeae* en la citología o cultivo vaginal.
9. *Chlamydias*. Presencia de *Chlamydia trachomatis* en la citología o cultivo vaginal.
10. *Herpes genital*. Presencia de *Herpes* en la citología o cultivo viral.
11. *Condilomas*. Presencia de *verrugas genitales* confirmadas en AP.
12. ACG (Atipia de células glandulares).

* En caso de citología insatisfactoria en nuestro estudio registramos la citología que se realiza a continuación y cuyo resultado definitivo sea satisfactorio.

*En letra cursiva: infecciones genitales.

b. Resultado histológico

I) Biopsia (Histología de la zona del cérvix biopsiada)

0. Negativa

1. L-SIL o CIN1 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1): lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa limitada al tercio basal del epitelio.

2. AIS: alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica clara.

3. H-SIL: incluye **CIN2** (lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta los tercios basal y medio del epitelio) y **CIN 3** (lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta más allá de los 2/3 basales del epitelio (Debe considerarse sinónimo de **CIS**)).

4. CCI: lesión macroscópica con infiltración del estroma.

II) Conización (Extirpación en forma cónica de una parte del cuello del útero incluyendo el exocervix y endocervix)

0: no se realiza 1: LSIL. 2: no hay lesión. 3: HSIL. 4: carcinoma invasor.

III) Histerectomía (Extirpación del útero que puede ir acompañada o no de los anejos)

0: no se realiza 1: LSIL. 2: no hay lesión. 3: HSIL-CIS. 4: CCI.

Para definir mejor la muestra y la asociación de las variables objeto de estudio con otros factores, se recogieron como **variables secundarias** los factores de riesgo cuya influencia en la carcinogénesis ha sido valorada (166), otras probables comorbilidades y factores geográficos:

1. Edad: tiempo en años en el momento del diagnóstico (variable cuantitativa discreta).

2. Menarquia: edad de la primera regla.

3. **Menopausia:** período de tiempo mayor de un año sin regla.
4. **Abortos:** número de pérdidas gestacionales. Hay que puntualizar que en la recogida de datos no diferenciamos entre pérdidas gestacionales voluntarias o involuntarias.
5. **Paridad:** número de gestaciones a término, hijos vivos (variable cuantitativa discreta).
6. **Método anticonceptivo**
 0. Nada.
 1. Hormonal (oral) durante mínimo un año.
 2. Dispositivo intrauterino (DIU).
 3. Anillo vaginal.
 4. Ligadura.
 5. Vasectomía.
 6. Preservativo (método de barrera).
 7. Doble método.
 8. Parche.
 9. Implante.
 10. Desconocido.
7. **Tabaco:** Consumo de tabaco de forma habitual hasta la fecha del diagnóstico.
8. **Inmunosupresión**
 - a. Deficiencias inmunes **adquiridas**
 - i. Infección viral y o bacteriana: herpes zóster (VVZ), herpes genital, sífilis, VIH.
 - ii. Tratamientos inmunosupresores en pacientes oncológicos.
 - iii. Enfermedades autoinmunes: asma, hipotiroidismo autoinmune, hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, psoriasis, tuberculosis, colitis ulcerosa, vitíligo,

glomerulonefritis segmentaria y focal, gastritis crónica atrófica, urticaria crónica espontánea, Diabetes Mellitus tipo I.

- iv. Receptores de trasplantes.
 - v. Enfermedades de transmisión sexual (ETS): herpes genital, sífilis, VIH.
 - vi. Adictos a drogas vía parenteral (ADVP).
 - vii. Factores hormonales endógenos (hormonas esteroideas) o no hormonales exógenos (tratamiento con quimioterapia).
- b. Deficiencias inmunes **congénitas**: Respuestas inmunológicas anormales, tipos HLA, polimorfismos en p53, otros polimorfismos no documentados.
- c. Alteraciones de la salud de base: alergias al polvo, polen, ácaros

9. Comorbilidad ginecológica. La "comorbilidad", también conocida como "morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas. En este sentido, consideraremos posibles infecciones genitales, tanto en el estudio citológico como microbiológico:

- *Vaginosis bacteriana*. Presencia de *Gardnerella vaginalis* u otras bacterias en la citología o cultivo vaginal.
- *Candidiasis*. Presencia de *Cándida albicans* en la citología o cultivo vaginal.
- *Tricomonas*. Presencia de *Tricomonas* en la citología o cultivo vaginal.
- *Gonococo*. Presencia de *Neisseria Gonorrhoeae* en la citología o cultivo vaginal.
- *Clamidas*. Presencia de *Chlamydia Trachomatis* en la citología o cultivo vaginal.
- *Herpes genital*. Presencia de *Herpes* en la citología o cultivo viral.
- *Condilomas*. Presencia de *verrugas genitales* confirmadas en AP.

- 10. Nacionalidad.** Condición que reconoce a una persona la pertenencia a un estado o nación, lo que conlleva una serie de derechos y deberes políticos y sociales.
- 11. Tipo de Población y localidad:** hábitat rural o urbano. Medio en el que habita la paciente la mayor parte del tiempo.

RESULTADOS

RESULTADOS

I. Estudio descriptivo de la muestra y prevalencia de VPH

Características demográficas

Durante el periodo de desarrollo de este trabajo hemos podido estudiar 1000 mujeres, de las que se obtuvieron en total 1000 muestras. De estas, se consideraron válidas inicialmente para el estudio 997, al no obtenerse inicialmente muestra cervical suficiente de ADN para la amplificación del VPH en 3 pacientes. Posteriormente, se decidió ofrecer la toma de nueva muestra cervical para aquellas pacientes cuyas muestras enviadas no tuvieran ADN (0,2%), y así conseguimos el tamaño muestral inicialmente planteado.

En cuanto a las características demográficas de la población, encontramos que la edad media del total de mujeres incluidas en el estudio fue de 47,36 años (DE:8,22), y la mediana de edad correspondiente fue de 46 años (RIC: 40-53,5). En el rango de edad de 35 a 45 años tenemos un 47,7% de las pacientes (477), entre 46 y 55 años encontramos el 32,5% de las pacientes (325) y, finalmente, un 19,8% de las pacientes se encontraban entre 56 y 65 años (198).

Figura 29. Distribución de las pacientes con infección por VPH por rangos de edad

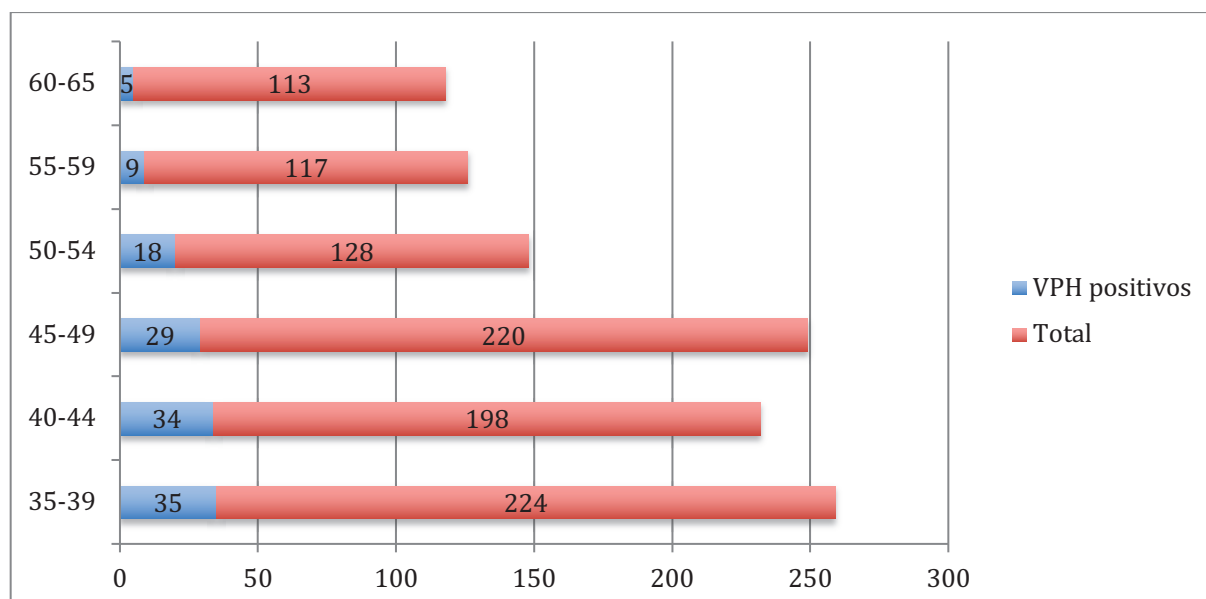
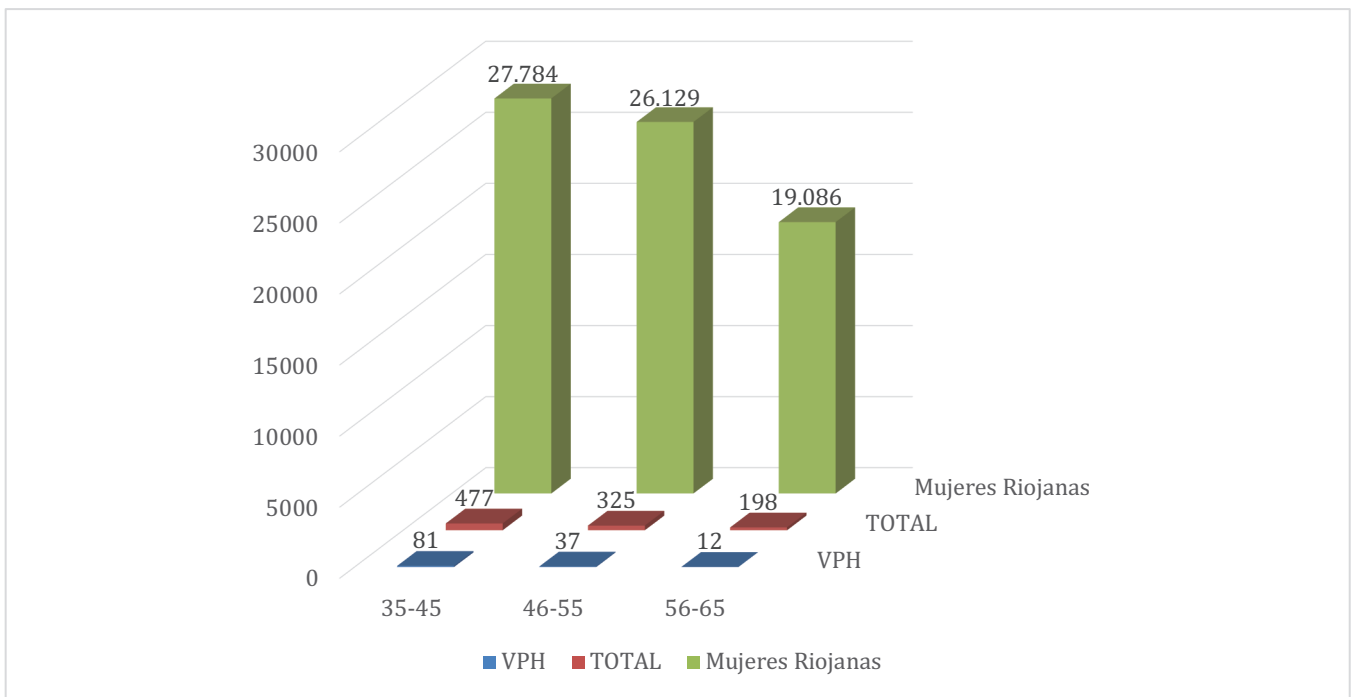
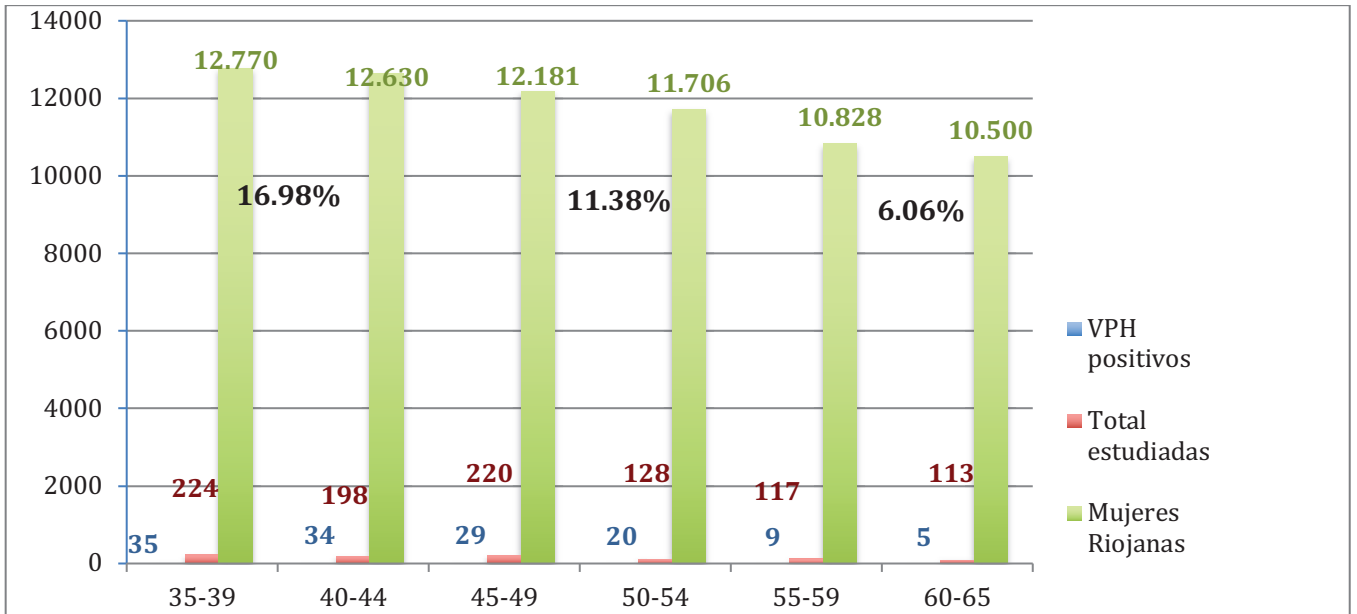


Figura 30. Prevalencia del VPH en mi estudio y en la población riojana según rangos de edad



Fuente: Instituto Nacional de Estadística 2016: población de mujeres riojanas

El 86,9% de las pacientes proceden del centro, norte o sur de Europa, el 6,5% Europa del Este, el 3,2% de América del Sur, el 2,5% de África, un 0,8% de Asia y un 0,1% de América del Norte. En cuanto a la localidad riojana donde habitan, el 61,3% vivían en medio urbano (96,9% en Logroño: 594 pacientes) y 3,1% en Calahorra (19 pacientes), mientras que el 38,7% procedían del medio rural (23,64% Nájera, 12,8% Santo Domingo, 7,88% Lardero, 5,94% Villamediana, 5,67% Alberite, 3,94% Haro, 2,7% Ezcaray y Ribafrecha, 2,46 % Entrena y Baños del Río Tibia, 1,78% Navarrete, y el resto de lugares con una frecuencia menor del 2%: Bañares, Cárdenas, Somalo, Casa la Reina, San Vicente de la Sonsierra, Rodezno, Soto en Cameros, Alcanadre, Ortigosa, Corera, Ausejo, Clavijo, El Rasillo, Badarán, Agoncillo, Viguera, Sojuela, Santa Engracia, Torrecilla de Cameros, Zorraquín, Leza, Arnedo, Varea, Galilea, Santurde, Cirueña, Grañon, Castañares de Rioja, Hervías, Morales, Tricio, Anguiano, Hornilla, Huércanos, Pedroso, Alesanco, Arenzana de Abajo, Cenicero, Nalda, Camprovín, Fuenmayor, Albelda, Redal, Ventosa, Uruñuela, Viana, Oyon y La Puebla).

En cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos, el 17,7 % eran nulíparas, mientras que un 82,3 % de ellas habían tenido uno o más hijos (un 30,6% primíparas y un 51,7% habían tenido dos o más partos). Entre las que habían tenido algún hijo, la paridad media era de 1,89 hijos (DE: 0,96), con una mediana de 2 (1-2). El 33,5 % de las pacientes eran menopáusicas, y la edad media de la menarquia fue de 11,7 años (DE 1,07), con una mediana de 12 años (11-12).

El 18,3% de las pacientes del estudio (183/1000) habían tenido uno o más abortos. En el grupo de las pacientes con infección por VPH encontramos un porcentaje algo mayor de abortos: del 26,15% (34 pacientes). De ellas, 23 pacientes habían tenido 1 aborto y 11 pacientes habían tenido dos.

En cuanto a los métodos anticonceptivos, en el 8,7% de las pacientes no estaba registrado. De las 913 pacientes restantes, el 32,8% empleaban PS, el 26,8% no empleaban ningún método, el 14,1% utilizaban anticonceptivos hormonales orales, el 7,7% empleaban doble método, el 4,5% eran portadoras de DIU, el 4,3 % vasectomía, el 3,9% ligadura tubárica, el 4% empleaban el anillo vaginal, el 1,2% eran portadoras de implante subcutáneo y el 0,4% usuarias de parche anticonceptivo.

De todas las pacientes del estudio, un 17,6 % de ellas refirieron un hábito tabáquico activo en el momento de la visita (264 pacientes), un 3,9% refirieron un hábito tabáquico antiguo, y un 45,3% no referían antecedente de tabaquismo (678 pacientes).

De todas las paciente estudiadas, el 12.7% presentan algún tipo de inmunosupresión (127 pacientes). Dentro de las pacientes con infección por VPH (130 pacientes), el 21,54% de ellas tienen algún tipo de alteración de la inmunidad (28 pacientes). Dentro de todas las patologías que hemos encontrado que pueden producir una alteración de la inmunidad, nos centraremos en el estudio de aquellas que presentaron las pacientes con infección por VPH: Graves Basedow, asma, diabetes mellitus, psoriasis, colitis ulcerosa, tuberculosis, hipotiroidismo autoinmune, adictos a drogas vía parenteral, lupus, quimioterapia y trasplante renal.

El 12% de las pacientes presentan algún tipo de comorbilidad ginecológica (120 pacientes). Dentro de las pacientes con infección por VPH (130 pacientes), el 31,53% tienen algún tipo de comorbilidad ginecológica (41/130 pacientes). Dentro de todas las patologías que hemos encontrado en nuestra población que pueden producir comorbilidad ginecológica nos centraremos en el estudio de aquellas que presentaron las pacientes con infección por VPH: herpes genital (2/2 pacientes), condilomas (6/6 pacientes), vaginosis bacteriana (11/34 pacientes), candidiasis (14/64 pacientes), *Chlamydia trachomatis* (6/14 pacientes), tricomonas (2/4 pacientes). De todas las pacientes estudiadas, cuatro tenían 2 comorbilidades al mismo tiempo: 3 pacientes con condilomas (una tiene coinfección con cándida, otra con vaginosis y la tercera con *Chlamydia tracomatis*) y 1 paciente con vaginosis y *Candida albicans*.

Tabla 15. Características de la población de estudio

	Características sociodemográficas		n (%)	N
	Edad media(años)		47,36 ± 0,26*	
Grupos de edad	35-44 años		477 (47,7)	1,000
	45-55 años		325 (32,5)	
	56-65 años		198 (19,8)	
Área geográfica de residencia	Urbano		613 (61,3)	1,000
	Rural		387 (38,7)	
Nacionalidad	Española		860 (86)	1,000
	Resto		140 (14)	
Paridad	0		823 (82,3)	1,000
	≥1hijo		177 (17,7)	
Paridad media (nº hijos)			1,89±0,96*	
Edad media de menarquia (años)			11,69 ± 1,067*	
Estatus menopáusico	No		665 (66,5)	
	Si		335 (33,5)	
Método anticonceptivo	No		245 (26,8)	913
	Anticoncepción hormonal		181 (19,8)	
	DIU		41 (4,5)	
	Contracepción quirúrgica		76 (8,2)	
	Preservativo		299 (32,8)	
	Doble método		71 (7,7%)	
	Desconocido		87	
Tabaco	No fumador		346 (33,9)	1,000
	Fumador		307 (30,1)	
	Exfumador		369 (36,0)	
Comorbilidad ginecológica	No		880 (88)	1,000
	Si		120 (12)	
Inmunosupresión	No		873 (87,3)	1,000
	Si		127 (12,7)	

* (media ± desviación estándar).

1. Prevalencia de infección por los diferentes genotipos de VPH

De las 1000 muestras estudiadas, 130 (13.0%) resultaron positivas para ADN del VPH. En la tabla 16 se detallan los resultados de infección por VPH en función del riesgo de desarrollo de CCU y otras lesiones según el genotipo de VPH amplificado. De ellas, 100 (79,1%), lo eran para VPH-AR, 49 (38,5%) para VPH-BR y 11 (8,5%) para VPH-RI (tabla 16). Hay que tener en cuenta que una misma paciente puede ser positiva para diferentes genotipos al mismo tiempo, por lo tanto, el total de pacientes no es el sumatorio de los valores positivos para cada categoría de riesgo genotípico. En este sentido, cuando existía infección múltiple, se asignó el valor con mayor riesgo, encontrando un total de VPH-AR de 100 (76,9%), 27 VPH-BR (20,8%) y 3 VPH-RI (2,3%).

Tabla 16. Prevalencia de infección por VPH

VPH	+	-	% +*	IC 95	% TOTAL [€]
ALTO	100		77	71,5 - 83,3	10
INTERMEDIO	11		8,5	4,8 - 14,6	1,1
BAJO	49		37,7	29,8- 46,3	4,9
Nº total de pacientes	130 (13%)	870 (87%)			1000

*Porcentaje del total de pacientes con infección por VPH.

€Porcentaje del total de pacientes del estudio.

En cuanto al estudio por genotipos del VPH, el más frecuente, independientemente del tipo de lesión, fue el VPH 16, seguido del 33, 6, 45, 18, 35, 39, 52, 58, 11, 53, 68, 31, 66, 56, 83, 51, 84, 42, 61, 70, 72, 59, 44, 64, 89, 40, 62, 71, 81, 85, 82. Estratificando la muestra por genotipos de riesgo, el 16, 33, 45 y 18 resultaron ser los genotipos VPH-AR que con más frecuencia se amplificaron (figura 31).

Figura 31. Prevalencia de infección por el VPH según genotipo

