

VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX: ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN



LAURA POLO OLIVEROS

Tutor: Dra María Isabel Morollón Lóriz

Trabajo Fin Grado. Curso 2014-2015

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

15 Junio 2015



ÍNDICE

Resumen.....	2
Objetivo	4
Material y Métodos	4
Introducción.....	4
Estrategias de prevención	11
- Prevención primaria	11
- Prevención secundaria.....	15
Protocolo de cribado	21
Conducta a seguir ante resultados anormales.....	28
Control post-tratamiento CIN	34
Conclusiones.....	34

RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es considerado como el segundo carcinógeno más frecuente tras el tabaco. Está bien demostrada su asociación con tumores de diversas localizaciones, siendo especialmente relevante su relación con el cáncer de cuello uterino (CCU), donde los tipos 16 y 18 son responsables de hasta el 70% de los mismos.

Se dispone de diferentes estrategias de actuación frente al CCU, basadas en la prevención primaria y secundaria.

Actualmente se dispone de dos vacunas frente al VPH, incluidas en el calendario de vacunación de manera sistemática para niñas de entre 9 y 14 años, sin embargo, se recomienda su utilización en mujeres de hasta 26 años y recientemente se ha aprobado la vacunación del sexo masculino. Por otra parte, a finales del 2014 se aceptó en EEUU una vacuna nonavalente que actualmente se encuentra en evaluación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos.

El CCU es uno de los tres tumores que disponen de protocolo de cribado, modificado recientemente por la aparición de nuevos métodos diagnósticos más sensibles que la citología convencional, como los test de detección del VPH, que son ahora los protagonistas del programa de cribado. Se ha retrasado la edad de comienzo del mismo hasta los 25 años, siendo importante en mujeres menores de esa edad las estrategias de educación sanitaria. El objetivo es la realización de citologías trianuales hasta los 30 años y a partir de esta edad seguir únicamente el cribado con test de VPH cada 5 años. Sin embargo puede que este cambio conlleve tiempo debido a la necesidad de modificaciones en los laboratorios, la adaptación por parte de los profesionales sanitarios y cambios económicos, por eso se pueden aceptar ciertas alternativas hasta que estos objetivos se hayan cumplido, no debiendo recomendarse una vez alcanzados los mismos.

Palabras clave: virus papiloma humano, citología, cribado, cáncer cuello uterino, vacuna.

ABSTRACT

The human papillomavirus (HPV) is considered the second carcinogen agent after tobacco. It has been demonstrated its relevant association with many types of cancer but the most important connection is with cervical cancer, where types 16 and 18 are responsible for 70% of them.

We have different strategies for the prevention of cervical cancer based on primary and secondary prevention.

Nowadays, we have two available vaccines for HPV and they are included in the vaccination calendar for girls between 9 and 14 years old, however, it has been recommended their use in women until 26 years old and recently it has been approved the vaccination in men. On the other hand, at the end of the last year, it has been approved a nonavalent vaccine in EEUU and it is being evaluated for the European Medicines Agency (EMA).

Cervical cancer is one of the three types of cancer that have a screening programme. Recently, it has been modified because of the birth of more sensitive new methods of diagnosis than conventional cytology such as HPV DNA testing which is nowadays, the main screening test. It has been delayed the age of beginning of the programme until 25 years old. In women until this age is especially important the sanitary and sexual education. The aim is the realization of conventional cytology every three years until 30 years old and later the screening has to continue with HPV testing every 5 years until 65 years old, when it would finish. However, it is possible that this change bring some time because it is necessary some laboratory and economic changes and the confidence of professionals, and for this reason, we can approve some alternatives until this aim has been managed.

Keywords: human papillomavirus, cytology, screening, cervical cancer, vaccine.

OBJETIVO

Realizar una revisión de los conocimientos actuales acerca del Virus del Papiloma Humano así como su relación con diferentes tipos de neoplasias en el ser humano, remarcando su especial implicación en el cáncer de cuello uterino y la posible detección del mismo mediante las técnicas de cribado. Así mismo, explicación de la prevención primaria y secundaria de este cáncer y exposición del protocolo de cribado, actualizado en Septiembre del año 2014.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de revisión, los elementos revisados son los siguientes:

- Se han revisado un total de 12 artículos, citando 8 de ellos, obtenidos de las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane y UptoDate. Criterios de selección:
 - o Acotamiento por fecha de publicación: del año 2008 al año 2015.
 - o Palabras clave: *cervical cancer, Papanicolaou, screening, HPV testing, liquid-based cytology, conventional cytology, Human Papillomavirus etc.*
 - o Tipo de artículos: metaanálisis, revisiones, estudios observacionales, ensayos clínicos...
- También se han analizado diferentes guías clínicas y documentos de consenso de sociedades científicas con el objetivo de establecer una comparación entre las diferentes recomendaciones de cribado.
- Se ha realizado la revisión del consenso de vacunación del VPH del año 2011 en España y se ha actualizado con la información actual.
- Se ha obtenido información de diferentes páginas web: Asociación Española Contra el Cáncer, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española de Pediatría.

INTRODUCCION

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un ADN virus perteneciente a la familia Papillomaviridae. Su genoma está compuesto por 2 tipos diferentes de genes, unos de expresión temprana “early” (E1-E8) y otros de expresión tardía “late” (L1, L2). Los de expresión tardía presentan secuencias semejantes en todos los tipos de VPH y son los que clásicamente se han utilizado en las pruebas de detección del virus,

fundamentalmente L1, mientras que los de expresión temprana presentan secuencias muy variables entre los diferentes tipos de VPH y por este motivo, son los que se utilizan para tipificar el virus. Se conocen unos 200 tipos, asociados a diferentes manifestaciones clínicas, desde lesiones benignas como verrugas vulgares o condilomas acuminados, hasta neoplasias malignas, siendo los tipos más frecuentes dentro de este último grupo el VPH 18 y, especialmente, el VPH 16. Estos virus constituyen un importante grupo de carcinógenos humanos, pudiendo tratarse, después del tabaco, del segundo en frecuencia, siendo responsables de un 5% de los tumores humanos, aumentando esta fracción en mujeres, donde supone el 10% y el 15% en mujeres en países en vías de desarrollo. [1]

En cuanto a las neoplasias malignas relacionadas con el VPH se pueden encontrar: cáncer de cuello uterino, de vagina, de vulva, de ano, de pene y de orofaringe (incluyendo amígdala). De todos estos cánceres el que tiene una asociación mayor con el VPH es el **cáncer de cérvix**, pudiendo aislarse este virus hasta en el 100% de los casos y pudiendo detectarlo en la mayoría de las lesiones precancerosas o lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado (aunque en menor proporción en las de bajo grado), lo que ha hecho que se implante el sistema de prevención primaria (vacunación) y secundaria (cribado poblacional), como se comentará más adelante.

Tumores asociados al VPH

El cáncer de cuello uterino es el que mayor asociación presenta con el VPH, sin embargo, está bien demostrado que no es el único. Los aspectos más importantes del resto de tumores asociados al VPH se podrían resumir de la siguiente manera:

- El **cáncer de ano** es una patología poco frecuente, aunque su incidencia parece estar aumentando en algunos países y en ciertos grupos de riesgo: varones homosexuales, inmunodeprimidos y mujeres con antecedentes de lesiones preneoplásicas por VPH. Se encuentra relacionado en más de un **85%** de los casos con el VPH, pudiendo deberse a que el canal anal presenta una zona de transición epitelial semejante a la del cuello uterino.
- **Cáncer de pene:** presenta marcadores virales en aproximadamente el **50%** de todos los casos y sobre todo en presencia de ciertos factores de riesgo: fimosis, no circuncisión, tabaquismo o antecedentes de verrugas genitales.
- **Cáncer de vulva:** el cáncer de vulva asociado etiológicamente al VPH se presenta fundamentalmente en mujeres de menos de 50 años, de forma verrucosa o basaloide, multicéntrico y coexistiendo muchas veces con lesiones

pre-invasoras. Los principales factores de riesgo están relacionados con la conducta sexual (promiscuidad, comienzo de las relaciones sexuales a edades tempranas, etc.).

- **Cáncer de vagina:** es más común encontrar ADN del VPH en las lesiones precursoras del cáncer de vagina que en las lesiones cancerosas, por eso parece que hay cierta regresión de algunas de estas lesiones premalignas.
- **Cáncer de orofaringe:** el VPH se ha implicado en aproximadamente el **10-35%** de los casos. En estos casos el cáncer aparece a edades más tempranas, tiene más tendencia a metastatizar por vía ganglionar, pero responde bien al tratamiento y tiene una mayor tasa de supervivencia.

Haciendo referencia a las lesiones benignas relacionadas con el VPH hay que mencionar que los tipos más frecuentemente aislados son el 6 y el 11, encontrándolos en el **90%** de las verrugas genitales y en el **100%** de las papilomatosis respiratorias recurrentes. Las verrugas genitales son altamente infecciosas (tasa de transmisibilidad del 65%) y suponen el primer marcador clínico de infección por VPH. En el caso de la papilomatosis respiratoria recurrente, su incidencia es difícil de establecer, pero es bien conocido que el riesgo es mayor en hijos de madres con verrugas genitales y que la evolución en estos casos es peor. [1]

PATOLOGÍA	MUNDO		UNIÓN EUROPEA	
	Número de casos anuales	Número de casos anuales atribuibles al VPH	Número de casos anuales	Número de casos anuales atribuibles al VPH
Cáncer de cuello uterino	530.232	530.232	31.038	31.038
Cáncer de pene	26.300	10.520	3.101	1.240
Cáncer de vulva y vagina	40.000	19.000	9.517	4.521
Cáncer de ano	30.400	27.360	5.427	4.884
Cáncer de orofaringe (incluyendo amígdala)	136.622	-	13.667	-

Tabla nº1: tumores asociados al VPH, número de casos anuales y fracción atribuible al VPH a nivel mundial y en la UE. Adaptado de referencia [1]

Historia natural de la infección por VPH

El VPH representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes.

Es un virus epiteliotrofo que en caso de persistir durante tiempo, tiende a invadir las células epiteliales del cuello uterino situadas en la zona de transformación (que se trata de la zona más activa en cuanto a replicación celular). El virus invade la célula, pudiendo dejar su ADN de dos modos: en forma de episoma (no lo une al genoma del huésped) o insertándolo en el genoma del huésped comenzando la replicación. Cuando esto ocurre se producen diferentes tipos de proteínas (entre ellas por ejemplo la proteína E6 o E7) que se une a proteínas supresoras de tumores (por ejemplo p53 o Rb), alterando el ciclo celular y provocando inestabilidad cromosómica, comenzando así el proceso carcinogénico, sin embargo, es necesario saber que un 90% de las infecciones por el VPH son transitorias, en especial durante los primeros años de vida sexual, donde hay una gran incidencia de infección por VPH pero la mayoría de ellas desaparecen espontáneamente. A partir de los 30 años disminuye notablemente la tasa de infección por VPH, sin embargo, aumenta la incidencia de lesiones persistentes y por lo tanto de cáncer.

Factores de riesgo de infección y de progresión

Es importante destacar que el VPH es una causa necesaria para desarrollar una neoplasia de cérvix, pero no es una causa suficiente para hacerlo, deben de cumplirse otra serie de factores para que la neoplasia se desarrolle.

Podemos distinguir unos factores que favorecen la adquisición del VPH y otros que favorecen su progresión.

- Factores que favorecen la adquisición del virus: promiscuidad sexual, no utilización de métodos barrera, varias parejas sexuales, varones no circuncidados, etc.
- Factores que favorecen la progresión del virus: cepas 16 y 18, carga viral elevada, situaciones de inmunosupresión, tabaquismo, coexistencia de otras ETS, etc.

La **circuncisión de la pareja** puede ser considerada un factor protector para la infección por VPH en mujeres con dos o más parejas sexuales, sin embargo este efecto protector no es significativo en mujeres con una única pareja sexual.

En cuanto al **tabaco**, también juega un papel importante en este tipo de tumores. Algunos estudios han argumentado que en presencia de una infección por el VPH el tabaco es capaz de reducir la respuesta inmunológica local, dificultar la reversión de la lesión e incrementar la persistencia del virus. También se ha demostrado una asociación entre los cigarrillos fumados al día y los años durante los que se ha fumado.

Otros factores de riesgo que se han relacionado con la infección por el VPH son el **número de parejas sexuales** y el **comienzo de las relaciones sexuales a edades tempranas** de la vida. La prevalencia de infección por el VPH tiene una asociación más intensa con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida que con la edad de comienzo de las relaciones sexuales, lo mismo ocurre al compararlo con el tiempo transcurrido desde la primera relación sexual, siendo más importante esto que la edad a la que se mantuvo la misma.

Las situaciones de **inmunosupresión**, por ejemplo la infección por VIH, se encuentran fuertemente asociadas a la infección por VPH, así como a su persistencia y su evolución hacia lesiones cervicales invasivas, de hecho, el cáncer invasivo de cérvix se trata de una condición definitoria de SIDA. [2]

Por último, la historia previa de verrugas genitales, el bajo nivel educativo, la no utilización de métodos barrera, el uso de anticonceptivos hormonales durante más de 5 años y el vivir en zonas urbanas se consideran otros factores de riesgo bien demostrados. Sin embargo, el uso de dispositivos intrauterinos (DIU) o el status profesional no han podido demostrar su asociación con la infección por el VPH. [3]

Tipos de VPH y oncogenicidad

Existen 18 tipos de VPH relacionados directamente con el cáncer de cérvix, los 15 tipos con mayor potencial oncogénico son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los tipos 16 y 18 son los responsables del 70% de los carcinomas de cuello uterino, esto parece relacionarse con una capacidad superior de transmisibilidad, de persistencia y de capacidad de progresión a lesión de alto grado. Cabe hacer mención especial al VPH 45, tipo poco frecuente en la población general y en las lesiones premalignas, pero tercero en frecuencia en los carcinomas invasores y además, tipo especialmente frecuente en países en vías de desarrollo, junto con el 31 [2]. Además, los casos asociados a VPH 16, 18 y 45 afectan a mujeres más jóvenes que resto de tipos de alto riesgo.

Lesiones precancerosas de cérvix

Dentro de la evolución del cáncer de cérvix nos podemos encontrar diferentes lesiones precancerosas, siendo la mayoría de ellas subclínicas, las cuales son el objetivo de detección de los métodos de screening. La detección de infección por parte del VPH o de lesiones precancerosas producidas por el mismo y su tratamiento, reduce notablemente la incidencia de carcinomas invasores lo que justifica la realización de un protocolo de cribado, que es el objetivo de este trabajo y que se expondrá ampliamente más adelante.

Podemos hacer referencia a las lesiones pretumorales desde el punto de vista citológico o histológico, de esta manera nos podemos encontrar con las siguientes alteraciones:

- Alteraciones **citológicas** (Lesión Intraepitelial Escamosa):
 - L-SIL (Lesión Intraepitelial Escamosa de bajo grado): se trata de lesiones provocadas, generalmente, por infecciones autolimitadas por el VPH.
 - H-SIL (Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado): cambios premalignos.
 - ASCUS (Atipia de células escamosas de significado incierto): no se es capaz de saber a ciencia cierta si se trata de lesiones malignas o no.
 - AGC (Atipias glandulares de significado incierto): las lesiones afectan a células glandulares en vez de a células escamosas. En los últimos años ha aumentado su incidencia.
- Alteraciones **histológicas** (Neoplasia Intraepitelial Cervical):
 - CIN 1: displasia leve (generalmente infecciones transitorias por VPH).
 - CIN 2: displasia moderada.
 - CIN 3: displasia grave.

Estas lesiones precancerosas son resueltas espontáneamente en casi un 90% de las ocasiones, especialmente cuanto más joven es la paciente, sin embargo está demostrado que a mayor nivel de lesión existe una menor probabilidad de regresión.

Epidemiología del cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor más frecuente en mujeres a nivel mundial, después del cáncer de mama, siendo su incidencia de aproximadamente 530.000 casos anuales, con unas 275.000 muertes cada año. Pero existen importantes diferencias entre países, especialmente entre países desarrollados y

subdesarrollados, siendo la incidencia ajustada por edad de 10/100.000 al año en países desarrollados frente a 40/100.000 al año en países en vías de desarrollo [2], dichas diferencias se deben fundamentalmente a las campañas de diagnóstico precoz que se han aplicado en los países desarrollados.

La incidencia en la Unión Europea es de unos 31.000 casos anuales y en España de 2.000 casos al año aproximadamente, siendo su prevalencia en países occidentales inferior a la del cáncer de mama y endometrio. Lo que sí permanece constante en todos los tipos de poblaciones es la fracción atribuible de este cáncer al VPH, siendo del 100% en todas ellas [1].

El cáncer cervical es un tumor propio de edades medias de la vida, diagnosticándose la mayoría de ellos entre los 35 y los 50 años, observándose un aumento significativo del número de casos a partir de los 30 años. Sólo el 10% de los tumores se diagnostican en mujeres mayores de 65 años [4].

Tipos de cáncer de cérvix

Al igual que las lesiones precancerosas la práctica totalidad de los cánceres de cérvix se originan en la zona de transformación, y podemos encontrar tres tipos histológicos de cáncer. El tipo más frecuente, suponiendo aproximadamente un 85-90% de los casos, es el carcinoma escamoso, que se origina del epitelio plano poliestratificado del ectocervix. El segundo en frecuencia es el adenocarcinoma, que supone un 10-20% de los casos, y deriva del epitelio glandular cilíndrico del endocervix teniendo un comportamiento más agresivo que el escamoso. También podríamos encontrar otros tipos de tumores (adenoescamoso, adenoide quístico, etc.) siendo su prevalencia mucho menor. El carcinoma escamoso está causado fundamentalmente por el VPH 16, mientras que el VPH 18 se relaciona con más casos de adenocarcinoma.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

PREVENCIÓN PRIMARIA

La reciente introducción de vacunas profilácticas contra el VPH permitirá en los próximos años una notable reducción del cáncer de cérvix y de la patología relacionada con el VPH entre la población vacunada.

Existen dos vacunas, una tetravalente (Gardasil®) y una bivalente (Cervarix®), compuestas por partículas semejantes a los virus nativos. En el año 2006 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la vacuna tetravalente, la cual confiere protección frente al VPH 16, 18, 11 y 6, y cuya población diana son las mujeres de entre 9 y 26 años. En el año 2008, fue aprobada la vacuna bivalente, que protege únicamente frente a VPH 16 y 18 y va dirigida a las mujeres de entre 10 y 25 años.

Inmunogenicidad

Está demostrado que Gardasil® a medio/largo plazo genera inmunidad frente a los tipos vacunales mientras que Cervarix® además la genera para los tipos no vacunales 31 y 45. Además, Cervarix® ha demostrado generar niveles superiores de anticuerpos frente a Gardasil® para los tipos vacunales 16 y 18 en el mes siguiente a la última dosis del esquema vacunal y en el mes 36 post tercera dosis, pero ambas vacunas muestran similar respuesta inmunitaria celular.

Eficacia [1]

Cervarix®:

Si se analiza a las *mujeres entre 15 y 25 años*, debemos separar dos grupos: *TVC-naïve* (incluye a todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna, con citología de base normal y con ADN negativo para 14 tipos oncogénicos de VPH y seronegativas para VPH 16 y 18) y *TVC* (incluye a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna desde el primer día post-primera dosis, independientemente del resultado de citología basal).

- TVC-naïve: eficacia frente a CIN3+: 100%; frente a carcinoma *in situ*: 100%.
- TVC: eficacia frente a CIN3+: 45,7%; frente a carcinoma *in situ*: 76,9%.

Si analizamos mujeres, dentro del mismo grupo de edad, que son ADN negativas pero seropositivas para los tipos vacunales (es decir, han padecido en algún momento una

infección por estos tipos), se observa que la eficacia en la prevención de CIN2+ por recurrencia del mismo tipo de VPH es del 88,5%.

Además, la eficacia que ha demostrado Cervarix® para los tipos no vacunales 31 y 45 es de un 87,5% y de un 81,9% respectivamente en la población sin evidencia en el inicio de infección por el VPH analizado y que ha recibido la pauta completa de vacunación.

Al realizar un seguimiento de las mujeres entre 15 y 25 años de al menos 60 días, se observa una eficacia frente a CIN2+, independientemente del tipo de VPH, del 88,2%.

Si realizamos un seguimiento durante 4 años en *mujeres mayores de 26 años* sin evidencia en el inicio de infección por el VPH analizado y que ha recibido la pauta completa de vacunación, se obtienen los siguientes resultados:

- Eficacia frente a CIN1+, con independencia del estado serológico basal: 91,1%
- Eficacia en análisis combinado frente a infección persistente a 6 meses/CIN1+: 81,1%.
- Eficacia frente a infección persistente a 6 meses por VPH 31 y 45: 77,6%.

Gardasil®:

En *mujeres de 16 a 26 años*, naïve para los tipos del VPH relevantes 1 mes antes de la primera dosis y durante 1 mes después de la tercera dosis, midiendo la eficacia en el mes 7, se observan los siguientes resultados:

- Eficacia frente a CIN2: 100%
- Eficacia frente a CIN3: 96,8%
- Eficacia frente a carcinoma *in situ*: 100%

En mujeres ADN negativas pero seropositivas para los tipos vacunales, la eficacia en la prevención de CIN2/CIN3 por recurrencia del mismo tipo de VPH es del 100%.

En el seguimiento de estas pacientes durante 7 años, no apareció ningún caso de CIN asociado a VPH 6, 11, 16 o 18. Y después de un tratamiento cervical definitivo, la eficacia en la prevención de recidiva y/o segunda lesión por cualquier tipo de VPH es del 47% frente al 74% si es por los tipos de VPH vacunales.

Pauta de administración

Estas vacunas están incluidas en el calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría y se ha modificado la pauta de administración de las mismas en este año 2015 (hasta ahora las pautas eran de tres dosis para ambas vacunas):

- La vacuna tetravalente (Gardasil®) 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas de entre 9 y 13 años y pauta de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) si 14 años o más.
- La vacuna bivalente (Cervarix®) 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas de entre 9 y 14 años y 3 dosis (0, 1 y 6 meses) si 15 años o más.

Es posible su coadministración tanto con las vacunas de Meningococo C, las de hepatitis A y B y con Difteria, Tétanos y Tosferina [5].

Reacciones adversas e interacciones

Ambas han demostrado seguridad, siendo las reacciones adversas más frecuentes transitorias, de intensidad leve o moderada y de aparición en el lugar de inyección. No se ha encontrado ningún efecto adverso sistémico grave asociado a las mismas y tampoco se ha producido un aumento de las enfermedades autoinmunes en las mujeres vacunadas. Lo que no se encuentra bien establecido es la indicación de la vacunación en mujeres embarazadas, por este motivo, por el momento, es recomendable desaconsejar el embarazo hasta un mes después de la última dosis y si la paciente queda embarazada durante la pauta de vacunación se recomienda posponer las dosis restantes hasta finalizado el embarazo. En cuanto al periodo de lactancia, está demostrado que Gardasil® no supone ningún riesgo ni para la madre ni para el lactante, sin embargo con Cervarix® debe evaluarse el balance riesgo/beneficio en cada caso [1].

Las **conclusiones** en cuanto a las indicaciones de ambas vacunas son las siguientes:

- Vacunación a todas las mujeres de entre 9 y 14 años independientemente de su actividad sexual: calidad de evidencia A, fuerte recomendación a favor.
- Recomendación de vacunación a todas las mujeres hasta los 26 años de edad, independientemente de su actividad sexual: calidad de evidencia A, fuerte recomendación a favor.
- Recomendación individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años de edad: calidad de evidencia B, recomendación débil a favor.

- Recomendación de vacunación a mujeres después del tratamiento de lesiones precancerosas de cérvix, vagina, vulva o verrugas genitales: calidad de evidencia B, recomendación fuerte a favor.

Además, se debe asegurar que una mujer vacunada frente al VPH está siguiendo adecuadamente el protocolo de cribado establecido: calidad de evidencia A, recomendación fuerte a favor. La OMS ha determinado que la combinación de la vacunación junto con la aplicación de los programas de prevención es la estrategia más eficiente.

En cuanto a la vacunación de la población masculina, la Agencia Europea del Medicamento aprobó en el mes de agosto del 2011 la indicación del uso de esta vacuna para la prevención de las verrugas genitales en varones de 9 a 26 años, con una calidad de evidencia B, incluyendo estudios de eficacia en la prevención de cáncer de ano. En los últimos meses acaba de ser aprobada su indicación en la prevención de lesiones anales premalignas y en la prevención del cáncer anal, con una calidad de evidencia D ya que el precio de la vacuna sigue siendo el principal determinante del balance coste/beneficio y con los datos de los que se dispone actualmente se ha establecido que consiguiendo una elevada cobertura en mujeres el vacunar a los varones aporta unos mínimos beneficios aunque la asociación del VPH con otros tumores como boca, ano etc podría demostrar cierta eficiencia de la vacunación en varones.

Vacuna nonavalente frente a VPH

Como última novedad con respecto a las vacunas frente al VPH cabe destacar la aparición de una vacuna nonavalente frente al VPH. Sanofi Pasteur MSD es el laboratorio que comenzó la creación e investigación de la misma y en el año 2013 declaró que la vacuna nonavalente de Merck (V503) “previene frente a aproximadamente un 97% de las lesiones precancerosas de cuello de útero, vagina y vulva causadas por 5 tipos adicionales de VPH, según los resultados de un ensayo clínico pivotal de eficacia en fase III”. Esta vacuna, además de proteger frente a los tipos de VPH incluidos en la vacuna bivalente y tretravalente, protege de 5 tipos adicionales: 31, 33, 45, 52 y 58.

En diciembre del año 2014 la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU aprobó la vacuna nonavalente.

Un ensayo clínico a doble ciego en fase 2b-3 de la vacuna nonavalente publicado en febrero de 2015 en el New England Journal of Medicine utilizó una muestra de 14.215 mujeres, a las que se les administró la vacuna nonavalente o la vacuna tetravalente por vía intramuscular con pauta 0-2-6 meses concluyendo que [6]:

1. La tasa de lesiones de alto grado cervicales, vulvares o vaginales relacionadas con los **tipos 31, 33, 45, 52 y 58** en un análisis por protocolo fueron de **0,1 por 1000 personas-año en las mujeres que habían sido vacunadas con la vacuna nonavalente frente a un 1,6 por 1000 personas-año en las mujeres vacunadas con la vacuna tetravalente** (IC 95% 80,9-99,8).
2. La tasa de lesiones de alto grado cervicales, vulvares o vaginales provocadas por los **tipos de VPH no incluidos en ninguna de las dos vacunas fue de un 14 por 1000 personas-año en ambos grupos.**
3. La **tasa de anticuerpos generada para VPH 6, 11, 16 y 18 fue no-inferior con la vacuna nonavalente** con respecto a la vacuna tetravalente.
4. Los efectos adversos en el lugar de inyección fueron más comunes con la vacuna nonavalente que con la tetravalente.

Esta nueva vacuna se encuentra actualmente en evaluación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El cáncer de cérvix es uno de los tres tumores que actualmente disponen de un protocolo específico de cribado, junto con el cáncer de mama y de colon ya que cumple con los requisitos necesarios para la implantación del mismo:

- Tener una elevada incidencia.
- Suponer un importante problema de salud para la comunidad.
- Conocimiento de la historia natural de la enfermedad.
- Disponer de una técnica aplicable a grandes masas de población. Además esta técnica debe tener las siguientes características: sencilla, inocua, de fácil utilización, económica y validada clínicamente.
- Disponer de una red sanitaria capaz de dar respuesta diagnóstica y terapéutica a los casos detectados.

Se debe tener en cuenta que el objetivo de un test de cribado no es diagnosticar sino clasificar a la población a estudio como “probable” o “improbable” de desarrollar la enfermedad para someter a los casos “probables” a diferentes técnicas diagnósticas. Para conseguir que un programa de cribado sea útil es necesario que dé cobertura al 70-80% de la población, que se mantenga a lo largo del tiempo y por lo tanto, que se asegure de una correcta financiación.

El método de cribado más recomendado en la Unión Europea para el cáncer de cérvix es el **poblacional, organizado, controlado y continuado** ya que es el único que puede garantizar la equidad de aplicación, una amplia cobertura y una mayor calidad, siendo más eficiente y eficaz que otros tipos de cribado. Sin embargo, la mayoría de los países aplican cribados oportunistas, los cuales son ineficaces, ineficientes y no equitativos y por eso deberían ser reconducidos a cribados de tipo poblacional.

Así mismo, hay que tener en cuenta que un programa de cribado puede presentar ciertos inconvenientes o problemas, por ejemplo, la presencia de resultados falsos positivos que pueden generar cierto grado de ansiedad en los pacientes así como pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios o resultados falsos negativos, que pueden conllevar un retraso diagnóstico y terapéutico importante. Por otra parte, hay que contemplar la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz sin beneficio en la curación o el sobrediagnóstico de lesiones preneoplásicas que no progresarían y que sin embargo son sometidas a tratamientos innecesarios. Por estos motivos es realmente importante, tanto en el cribado de cáncer de cérvix, como en cualquier programa de cribado el realizar un balance riesgo/beneficio a la hora de decidir su implantación o no.

Se disponen de diferentes técnicas de cribado:

1. Citología cervical

Podemos diferenciar la citología convencional de la citología en medio líquido. En la citología convencional se obtienen células por raspado o cepillado del endocérvix, del ectocérvix y del fondo de saco vaginal, extendiéndolas y fijándolas posteriormente en un portaobjetos de cristal para realizar su estudio morfológico. En la citología en medio líquido se obtienen células de endocérvix y ectocérvix (se considera que la toma de muestra del fondo de saco vaginal no es relevante) con un mismo cepillo,

conservándolas en un recipiente con un medio líquido, normalmente de base alcohólica, y su extensión se realiza en el laboratorio.

Citología convencional frente a citología en medio líquido

El cribado del cáncer de cérvix mediante **citología convencional** ha demostrado disminuir la incidencia y la mortalidad por este cáncer un 70-80% en determinados países en los que se ha implantado una estrategia poblacional con una cobertura suficiente y continuada. La sensibilidad de la citología convencional para detectar CIN2+ es de aproximadamente un 50%, cifra poco aceptable para un programa de cribado, teniendo que recurrir a la repetición periódica de la misma para corregir este déficit. Así mismo, la especificidad tampoco muestra mejores resultados ya que la citología aporta numerosos resultados anormales, (porque se trata únicamente de un estudio morfológico) de los cuales sólo un pequeño porcentaje resultan ser realmente HSIL o ASC-H. Esto explica el alto coste que supone el cribado del cáncer de cérvix y el tratamiento del mismo (unos 622 y 147 millones de euros en España, respectivamente), lo que puede hacer que no resulte eficiente en aquellos países en vías de desarrollo, en los cuales, por otra parte, se dan el 80% de los cánceres de cérvix.

La explicación de estas bajas cifras de sensibilidad y especificidad se debe a la variabilidad en la toma de la muestra, la calidad de la extensión de la misma y su interpretación por parte de los profesionales, haciendo que presente una baja reproductibilidad inter-laboratorio.

En cuanto a la **citología en medio líquido**, existe cierta controversia acerca de que presente cifras más altas de sensibilidad y especificidad con respecto a la citología convencional. La mayoría de los estudios afirman que no existen diferencias relevantes en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o negativo, sin embargo, es cierto que la citología en medio líquido presenta una serie de ventajas importantes, entre ellas, disminuye el número de muestras insatisfactorias y requiere un menor tiempo de estudio microscópico, ofreciendo también una interpretación más sencilla de la morfología celular [7]. Por otra parte, al no utilizarse todo el material obtenido para estudio citológico, la misma muestra sirve para realizar otro tipo de técnicas como la determinación del VPH, técnicas de inmunohistoquímica como la detección de p16/Ki67 y la aplicación de lectura automatizada con sistemas basados en análisis de imagen. El hecho de poder realizar más de un examen con la misma

muestra, evita visitas posteriores de la paciente y por tanto hay que tenerlo en cuenta al hacer referencia al coste-efectividad de la prueba.

2. Pruebas de detección del VPH

Existen diferentes métodos de detección del virus en función de si se pretende detectar el ADN del virus, el ARN que produce el virus o las proteínas derivadas de ese ARN. Para detectar el ADN o el ARN podemos utilizar técnicas sin amplificación (hibridación) o con amplificación de la cantidad de ácido nucleico en el procesamiento previo a la detección (reacción en cadena de la polimerasa o PCR). Ambos métodos se basan en la separación de la doble cadena de ADN mediante un incremento de la temperatura. Después de esta separación se multiplica el ADN (PCR) o no y se enfrenta a una a una secuencia de ADN complementaria marcada con diferentes procedimientos para su posterior detección. Si se produce una conjugación entre el ADN problema y el ADN complementario se considera que la prueba es positiva.

Resultados del test detección de VPH

Los **métodos de determinación del VPH** presentan unos mayores niveles de sensibilidad que la citología, alcanzando un 90-95%, con un valor predictivo negativo cercano al 100%, además, permite detectar lesiones CIN2+ de forma más precoz que la citología, sin embargo, su especificidad y por lo tanto su valor predictivo positivo son menores, especialmente en mujeres de menos de 30 años, por la mayor prevalencia de lesiones transitorias como ya se ha comentado anteriormente.

3. Otras pruebas

A lo largo de los años se han ido desarrollando diferentes tipos de pruebas y la aparición de la citología en medio líquido ha proporcionado la posibilidad de facilitar muchas de ellas. Un ejemplo son los *programas de lectura automatizada*, que son capaces de facilitar la localización de las células atípicas, centrándose más adelante el citotécnico únicamente en esas zonas previamente seleccionadas por el programa y valorando si es posible realizar un diagnóstico en esos campos. También se pueden determinar los marcadores *p16/Ki67* en las células obtenidas por citología, cuya presencia indicaría transformación en las células infectadas por el VPH.

Resultados de las nuevas técnicas diagnósticas

Los **programas de lectura automatizada** presentan una mayor eficiencia y según ciertos estudios un ligero aumento de la sensibilidad pero este hecho podría ser debido a la mayor calidad del cribado previo a la introducción de la automatización [10].

La **determinación de los biomarcadores p16/Ki67** en las células obtenidas mediante citología ha proporcionado un aumento de la sensibilidad de la citología convencional manteniendo la especificidad especialmente en la detección de lesiones precancerosas en mujeres jóvenes en las cuales la citología y la determinación del VPH presentarían ciertas limitaciones ya que en estas pacientes la mayoría de las lesiones causadas por el VPH son transitorias y sólo un pequeño porcentaje progresa hacia carcinoma invasor [8].

4. Colposcopia y biopsia dirigida

Es una prueba que nos permite realizar un **diagnóstico** y proporcionarnos una orientación terapéutica. Esta técnica nos permite visualizar el tracto genital inferior mediante un colposcopio, constituido por una lente de gran aumento y una potente iluminación situada sobre el campo de exploración. Las lesiones cervicales se podrían ver a simple vista o mediante el uso de tinciones:

- Solución de ácido acético: la aplicación de ácido acético diluido al 5% sobre la mucosa cervical produce un potente efecto mucolítico que es capaz de resaltar las características del epitelio. Se debe tener en cuenta que este ácido provocará una vasoconstricción y por este motivo es aconsejable valorar previamente a su aplicación la trama vascular.
- Solución de lugol: también denominado “test de Schiller”. La solución de lugol en contacto con el glucógeno de las células escamosas maduras da un color caoba característico. Si alguna zona del epitelio carece de glucógeno, no adquirirá este color. Esto es lo que ocurre en las zonas con celularidad atípica pero también en zonas con metaplasia inmadura, hiperqueratosis, paraqueratosis o atrofia. De ahí que se trate de una prueba muy sensible pero poco específica que se utiliza más frecuentemente después de realizar la colposcopia para delimitar mejor las zonas anormales.

Para que una colposcopia se pueda considerar satisfactoria, se ha tenido que observar la zona de transición. Los cambios que podemos observar en una colposcopia se pueden dividir en diferentes grupos según la Nomenclatura de la Federación

Internacional de Colposcopia y Patología Cervical aceptada en el congreso mundial de Río de Janeiro en el año 2011 [9]:

- **Cambios grado 1** (menores) (sugestivos de lesiones de bajo grado): epitelio acetoblanco delgado, borde irregular o mosaico/punteado fino.
- **Cambios grado 2** (mayores) (sugestivos de lesiones de alto grado): epitelio acetoblanco denso, mosaico/punteado grueso, orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.
- **Cambios no específicos**: leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), erosión.
- **Cambios sugestivos de invasión**: vasos atípicos, necrosis, ulceración, lesión exofítica, tumoración nodular, superficie irregular.

Para obtener un diagnóstico definitivo se tiene que realizar una **biopsia** de las zonas sospechosas y su posterior estudio histológico.

Resultados de la colposcopia

La colposcopia es una prueba muy sensible para el diagnóstico del cáncer de cérvix, sin embargo es una prueba poco específica, ya que todos los cambios que se observan en ella no se corresponden con lesiones intraepiteliales. Esta prueba nos permite, fundamentalmente, diferenciar entre cérvix normal/anormal y cambios mayores/menores. La sensibilidad de la colposcopia para detectar cualquier anormalidad en el cuello uterino es de un 95%, sin embargo la especificidad es de tan solo un 45%. Los resultados son mejores cuando se analiza la especificidad para detectar diferencias entre cérvix normal-LSIL y CIN2-3-carcinoma (donde juegan un papel fundamental las diferencias entre cambios mayores/menores), alcanzando valores del 67%, pero con una menor sensibilidad (79%).

El objetivo de la colposcopia no es dar un diagnóstico definitivo, ya que éste se obtendrá mediante la toma de biopsias colposcópicas dirigidas, la elevada exactitud de la combinación de estas dos pruebas hace que se trate del método de elección en el cribado del cáncer de cérvix.

PROTOCOLO DE CRIBADO

La prevención secundaria del cáncer de cuello uterino se inició a mitad del siglo pasado con la implantación de la citología periódica. Diferentes estudios han demostrado que la reducción de la incidencia y la mortalidad por este cáncer está directamente relacionada con la cobertura, la frecuencia de realización de la citología y con las edades de inicio y finalización del cribado.

La baja sensibilidad y reproducibilidad de la citología ha dado lugar a que en los últimos años se haya analizado el valor de la prueba de detección del VPH bien sea como prueba única o combinada con la citología (co-test), así mismo, se ha producido el desarrollo de nuevos métodos de cribado que podrían, en un futuro, cambiar los protocolos de cribado, si bien esto siempre estará condicionado por la disponibilidad de recursos y las características de cada país.

Las directrices del cribado están basadas en las recomendaciones dictadas por las guías europeas (European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening) que fueron revisadas en el año 2010 y las guías americanas (American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology y American Society of Clinical Pathology) que fueron actualizadas en Noviembre del año 2012. Las recomendaciones de las mismas se podrían resumir de la siguiente manera [2]:

- El principal objetivo del cribado reside en la **reducción de la incidencia y la mortalidad** por cáncer de cérvix.
- Las estrategias de cribado que se implantan deben ser óptimas para permitir **identificar lesiones precursoras** y evitar el diagnóstico y el tratamiento de lesiones sin potencial de progresión.
- La **detección de CIN3 en el primer control y la reducción de riesgo en el intervalo hasta la próxima muestra** de cribado son los aspectos fundamentales a valorar en la estrategia de cribado.
- La citología única a intervalos de 2-3 años es la estrategia de cribado más aceptada y por ese motivo **las nuevas técnicas deben ser capaces de reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer en igual o mayor medida que la citología** y sin incrementar la morbilidad.
- Existen muchas pruebas de detección del VPH aceptadas por la Food and Drug Administration pero ninguna ha sido aprobada como prueba única en el cribado.

- Las guías no son para mujeres de alto riesgo como inmunodeprimidas, con antecedentes de cáncer de cérvix o expuestas a dietilestilbestrol, las cuales pueden requerir cribados más frecuentes.

Recomendaciones generales de cribado [10]

Edad de inicio

Clásicamente la edad de inicio del cribado se había establecido en tres años después de haber mantenido la primera relación sexual o a los 25 años.

La guía actual establece que la edad de comienzo del cribado del cáncer de cuello uterino debe ser de 25 años y no comenzar antes de esta edad independientemente de la actividad sexual hasta ese momento. La ACS y ACOG defienden que debería iniciarse a la edad de 21 años [2]. En mujeres de menos de 25 años los esfuerzos deben ir dirigidos hacia la prevención primaria, mediante la educación sexual, la planificación familiar, la prevención de infección por VPH y otras enfermedades de transmisión sexual y la recomendación de la vacunación frente al VPH en aquellas mujeres que no la hubieran recibido anteriormente. La justificación de esta edad de inicio se basa en la alta incidencia a estas edades de lesiones cervicales debidas a infecciones transitorias por el VPH, sin potencial de progresión y a la alta eficacia de las vacunas frente al VPH de las que disponemos tanto en mujeres ya expuestas al virus y no expuestas.

Edad de finalización

La edad de finalización del cribado del cáncer de cuello uterino se ha mantenido con respecto a las recomendaciones anteriores debiendo finalizarse a la edad de 65 años si los controles de los últimos 10 años fueron adecuados y negativos, si no se tienen antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial o si ésta fue tratada hace más de 20 años. Esta edad es la aceptada en la mayoría de las guías. Ampliar la edad de cribado no resultaría coste-efectivo y estudios demuestran que el cribado de 1000 mujeres de entre 65 y 90 años sólo conseguiría prevenir 1,6 cánceres, 0,5 muertes y aumentar un año la esperanza de. Algunos de los motivos de la no-eficiencia de esta estrategia serían:

- La mayoría de las mujeres mayores de 65 años que sufrieran nuevas infecciones serían capaces de aclararlas.

- La disminución del tamaño de la unión escamo-columnar y su localización en el canal endocervical en las mujeres de este grupo de edad hacen que sean menos susceptibles a la infección por el VPH.
- Debido a la atrofia cervical, el número de citologías insatisfactorias sería mayor y las valoraciones endoscópicas menos fiables.
- La ampliación de la edad de cribado podría además, añadir daños potenciales para las pacientes como molestias en la exploración o la toma de muestras.

Cribado en mujeres entre 25 y 30 años

En los protocolos anteriores se aprobaba la realización de 2 citologías anuales y en caso de que las mismas arrojaran resultados negativos se podía pasar a realizar citologías cada 3 años. Actualmente el intervalo de cribado se ha ampliado a 3 años, únicamente utilizando citología. La ACS también aprueba este intervalo de tiempo en la actualización de su guía (en la guía anterior el intervalo era de 2 años).

Se acepta este intervalo de tiempo como óptimo, teniendo en cuenta el número de cánceres así como la mortalidad evitada y el número de colposcopias y coste asociado, siendo el que muestra una mejor relación entre mortalidad, costes, incidencia y morbilidad asociados al número de colposcopias.

La justificación de la sola realización de citología como método de screening en este intervalo de edad se debe a la alta incidencia de infecciones transitorias por VPH, prácticamente un tercio de todas las mujeres de estos grupos de edad.

Cribado en mujeres entre 30 y 65 años

El cribado en este grupo de edad debe realizarse mediante una prueba de detección de VPH clínicamente validada cada 5 años.

Las pruebas de detección de VPH han demostrado, como ya se ha comentado anteriormente unos niveles mayores de sensibilidad con respecto a la citología, un alto valor predictivo positivo (cercano al 99% en mujeres mayores de 30 años) así como unas mayores tasas de reproducibilidad con la consiguiente menor variabilidad inter-laboratorio.

Se ha estimado que la probabilidad de desarrollar un CIN3+ en los siguientes 6 años tras la prueba de detección del VPH es de un 0,27%, porcentaje similar al obtenido

mediante la realización de co-test (0,28%), sin embargo, el riesgo en el mismo periodo tras una citología ascendería al 0,97%.

Además, la prueba de detección de VPH incrementa la tasa de detección de adenocarcinoma cervical y sus lesiones precursoras, disminuyendo su incidencia, la cual ha aumentado en aquellos países en los que el cribado se realiza exclusivamente con citología.

Por tanto, se ha demostrado que existe una menor incidencia de cáncer de cuello uterino 5 años tras el test del VPH que 3 años tras una citología negativa y por ello se acepta la realización de test VPH cada 5 años como método exclusivo de cribado en este grupo de edad como opción preferente.

La ACS en la guía actualizada en el año 2012 defiende la realización de co-test cada 5 años o en su defecto, la realización únicamente de citologías cada 3 años, no recomendando la realización de test de detección de VPH como prueba única.

El cribado únicamente con citología cada 3 años podría ser aceptado en el caso de que se cumplan los controles de calidad necesarios y en el caso de que no exista una infraestructura sanitaria y recursos adecuados para realizarlo únicamente con prueba de detección de VPH, nunca acortando el intervalo de cribado por debajo de 3 años. Así mismo, otra opción aceptable de cribado sería el co-test cada 5 años, como recomienda también la ACS, sin embargo este no ha demostrado presentar una mayor sensibilidad que la prueba única de detección de VPH ni un aumento del intervalo de cribado.

Estas opciones aceptables se podrían justificar porque el cambio de protocolo de cribado con distinta prueba y con una ampliación del intervalo del mismo conlleva una remodelación de los laboratorios de citopatología, cambios económicos importantes, así como la necesaria confianza y adaptación del personal sanitario en un cribado que a día de hoy sigue siendo básicamente oportunista y llevándose a cabo casi una tercera parte de él en el ámbito privado. Por este motivo, se pueden aceptar estas opciones alternativas mientras se producen todas las adaptaciones necesarias para la implantación del nuevo protocolo, no debiendo recomendarse una vez conseguido un cribado poblacional o un sistema con una adecuada adaptación y disponibilidad de recursos.

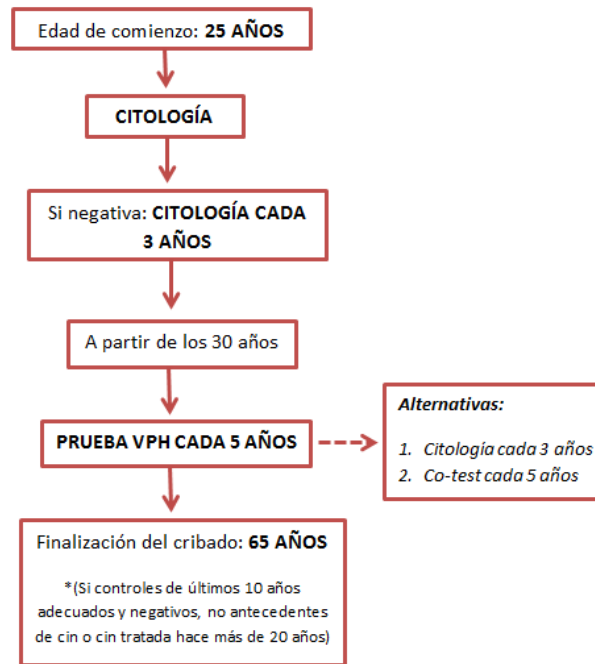


Figura 1: algoritmo protocolo de cribado CCU

Situaciones especiales

Como ya se ha comentado anteriormente, este nuevo protocolo es aplicable a la población general, debiendo diferenciarse ciertas situaciones que pueden provocar pequeñas modificaciones en el mismo.

Cribado en mujeres inmunodeprimidas

Las mujeres con inmunosupresiones congénitas o adquiridas o las mujeres VIH positivas tienen un mayor riesgo de infección por VPH así como de persistencia y progresión de la misma, encontrándose altas incidencias (cerca del 30%) y altas tasas de alteraciones citológicas. Es por este motivo por el que se recomienda un cribado más estricto, aceptándose como recomendación la realización de citologías anuales a partir de los 21 años de edad (a diferencia de las mujeres no inmunodeprimidas en las que no se recomienda, en ningún caso, comenzar el screening antes de los 25 años). En mujeres VIH positivas está bien demostrado que el factor más potente de infección por VPH es el número bajo de linfocitos CD4, por ello, en VIH positivas con menos de 200 CD4 o sin tratamiento antirretroviral se recomienda un intervalo anual de co-test, mientras que si la paciente presenta más de 200 CD4 se puede alargar este intervalo a 3 años ya que se ha observado que el riesgo de desarrollar CIN en mujeres sometidas a tratamiento antirretroviral es similar al de las mujeres VIH negativas.

Cribado en mujeres histerectomizadas

Las mujeres sometidas a histerectomía por patología benigna deben finalizar el cribado tras la realización de la misma, independientemente de su edad, ya que el cáncer de vagina es el menos frecuente a nivel ginecológico. Diversos estudios han demostrado que la detección de alteraciones citológicas en mujeres previamente histerectomizadas sin antecedentes de CIN2+ es inferior al 1% y en ningún caso fueron debidas a cáncer de vagina. Esta recomendación es la misma que propone la ACS en la actualización de su guía en 2012 y realmente no difiere de las recomendaciones de las guías previas.

Cribado en mujeres con antecedentes de CIN2+

Las pacientes tratadas por CIN2+ deben seguir el protocolo de cribado un mínimo de 20 años tras dos co-test previos negativos ya que tienen un riesgo entre 5 y 10 veces superior a mujeres sin estos antecedentes de desarrollar un carcinoma cervical. En muchos países se recomienda en este grupo de mujeres un screening más frecuente durante los primeros años post-tratamiento, pudiendo ampliar más adelante los intervalos a 3 años con citología o a 5 años con co-test hasta cumplir 20 años de cribado, aunque la mujer ya haya cumplido los 65 años de edad.

Cribado en mujeres vacunadas

La vacunación en ningún caso sustituye al cribado, por este motivo, las recomendaciones son las mismas que en mujeres no vacunadas.

Una vez aclaradas las últimas recomendaciones del cribado del cáncer de cérvix, conviene saber qué actitud tomar ante la aparición de resultados anormales.

La elevada sensibilidad que presentan las pruebas de detección del VPH hace que aparezcan muchos resultados positivos en mujeres que no presentan una lesión cervical. Por esta razón, se ha propuesto la realización de una citología en aquellas pacientes VPH+ con el fin de realizar una selección dentro de este grupo y derivar a colposcopia sólo a aquellas con ambas pruebas positivas. Aquellas mujeres con VPH+ y citología negativa constituirían un subgrupo especial, con un riesgo del 10% de desarrollar un CIN2+ en los próximos 5 años, y sería necesario realizar protocolos específicos.

Otra posibilidad que existe es la de realizar una prueba de VPH o co-test en un periodo de un año, lo cual ha demostrado una sensibilidad similar a la colposcopia en la detección de lesiones CIN2+, además, este procedimiento evitaría la realización de colposcopias innecesarias y el consiguiente gasto, sobrediagnóstico y sobretratamiento, sin embargo, esto también conllevaría ciertos aspectos negativos como la generación de ansiedad en las pacientes o el retraso diagnóstico y por tanto terapéutico de un pequeño porcentaje de ellas.

Otros estudios proponen diferentes alternativas ante una prueba de VPH positiva. Por ejemplo, el genotipado del virus, cuya única indicación actual es esta, de manera que sólo las infecciones causadas por los tipos 16, 18 y 45 serían las enviadas directamente a colposcopia. Sin embargo, existen dudas acerca de si es mejor la realización del genotipado o la realización del co-test en el periodo de un año, pero parece que la tipificación del VPH sería más específica.

Otra posibilidad sería la realización de otros marcadores moleculares. Entre ellas se pueden destacar la detección de RNA mensajero de los genes virales E6 y E7, la detección dual de p16 y Ki67 o el análisis de la metilación de los promotores de CADM1 y MAL. Las dos primeras han demostrado altas tasas de sensibilidad y especificidad, sin embargo la última requiere de más estudios para poder demostrar sus beneficios y utilizad con respecto al resto.

A modo de resumen podríamos concluir que ante una prueba de VPH positiva con citología negativa las mejores recomendaciones serían las siguientes:

- Realización de prueba de VPH en el periodo de 1 año. (Nivel de evidencia moderado, fuerte recomendación a favor). Si al año la detección de VPH es negativa se remite a la paciente al cribado rutinario y si sigue siendo positiva se realiza colposcopia.
- Realización de prueba molecular (genotipado de VPH 16, 18 y/o 45, detección de RNAm E6, E7 o tinción dual p16 y Ki67) utilizando, preferentemente, el material de la toma previa en medio líquido. (Nivel de evidencia bajo, fuerte recomendación a favor). Si los resultados son negativos se realiza co-test en un año. Si alguna de estas pruebas resulta positiva se remite a colposcopia y si ésta arroja un resultado negativo se realizaría co-test al año.

Estas recomendaciones también son apoyadas por la ACS y ACOG.

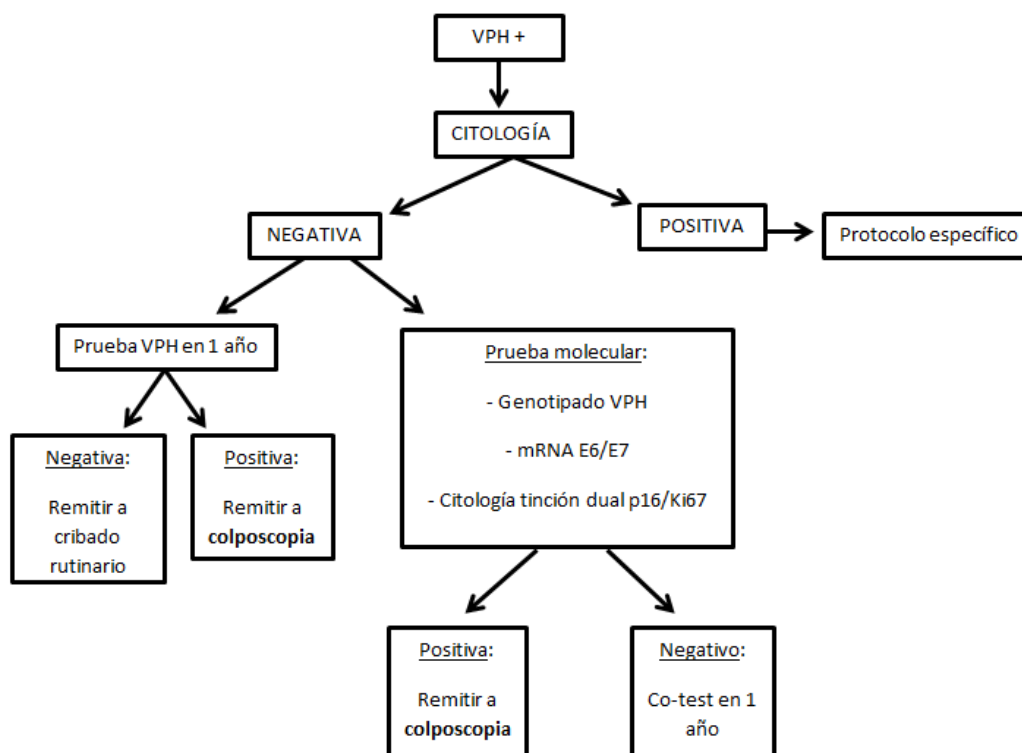


Figura 2: Algoritmo de actuación ante resultados anormales.

Está bien claro que debe realizarse el cribado de cáncer de cérvix, y que la aplicación de los protocolos para el mismo ha reducido la incidencia y la mortalidad por este tipo de cáncer, demostrando ser coste-efectivo con la realización de citologías como prueba principal de screening. La actual implantación de las pruebas de detección de VPH es posible que haga las estrategias de cribado todavía más coste-efectivas, sin embargo, se requiere tiempo para realizar los pertinentes estudios de estos aspectos.

CONDUCTA A SEGUIR ANTE RESULTADOS ANORMALES [11]

El objetivo del tratamiento de los resultados anormales en las pruebas de cribado es evitar la progresión a cáncer de las lesiones preneoplásicas utilizando los métodos terapéuticos más conservadores posibles, con menos secuelas y menos repercusiones reproductivas.

ASCUS

La atipia de células escamosas de significado incierto supone la alteración citológica más frecuente.

La presencia de lesiones >HSIL/CIN2 en mujeres con citología de ASC-US oscila entre 5-12%, y la de cáncer de cérvix entre 0,1- 0,2 %. Ante estos resultados existen tres conductas igualmente eficaces: detección de VPH réflex (opción preferente), citología anual durante dos años o colposcopia inmediata. La realización de la determinación de VPH réflex presenta cifras de sensibilidad similares a la colposcopia y además reduce a la mitad el número de colposcopias realizadas, por este motivo es la opción preferente de actuación. Si la determinación de VPH resulta positiva, remitiríamos a la paciente a colposcopia, actuando después en función de sus resultados (*ver figura 3*) y si resultara negativa realizaríamos un co-test en el periodo de 3 años. Sin embargo, si el resultado obtenido fuese ASC-H (atipia en células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado) la actitud sería la realización de una colposcopia inmediata ya que estas pacientes tienen un riesgo aumentado de >HSIL/CIN2+ y además, la prevalencia en estos casos de infección por VPH es de un 60-87% por lo que la selección mediante la prueba de VPH no es adecuada.

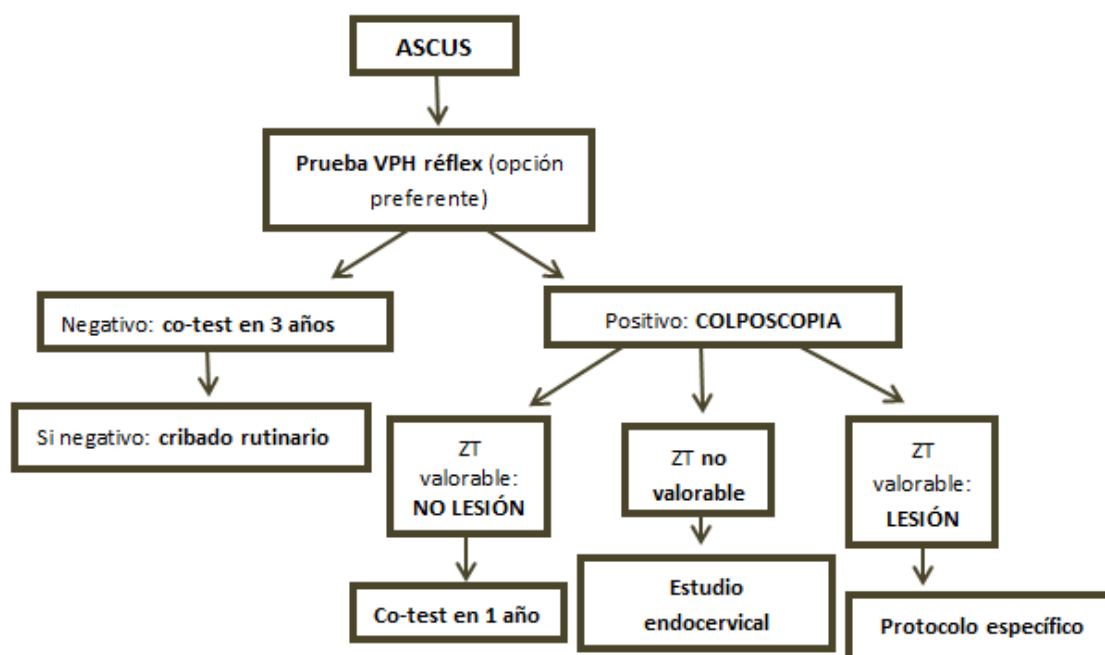


Figura 3: Algoritmo ASCUS

LSIL/CIN 1

El 60-80% de las pacientes con estos resultados citológicos conseguirán una resolución espontánea de la lesión y sólo progresarán aproximadamente un 5-10% de ellas. El riesgo de progresión está condicionado, en parte, por los resultados de las citologías previas y en los casos de confirmación por biopsia de LSIL/CIN1, la actitud cambia según el resultado citológico previo, por ello debemos diferenciar dos grupos de pacientes:

LSIL/CIN1 con citología previa ASCUS, LSIL o VPH persistente

La actitud preferente en estas pacientes, con una fuerte recomendación a favor es la realización de un co-test en el periodo de 12 meses. Esto se encuentra justificado porque el riesgo de desarrollar CIN3 es de un 3,8% a los 5 años. Si este co-test resultara negativo se debe repetir en 3 años (sólo citología si la paciente es menor de 30 años) y si volviera a ser negativo se podría remitir a la paciente al cribado rutinario.

En el caso de hallar durante estos controles citología \geq ASCUS o VPH persistente se realizará una colposcopia y si el hallazgo de LSIL/CIN1 persiste más de 2 años podremos adoptar dos conductas: realización de co-test anual o tratamiento (escisional o destructivo) de la lesión previa biopsia confirmatoria.

LSIL/CIN1 con citología previa HSIL, ASC-H o ACG

El riesgo de estas pacientes de desarrollar CIN3 en los 5 años posteriores es de un 5%

La conducta de elección en este subgrupo de pacientes es la realización de un co-test a los 12 y 24 meses si la colposcopia fue adecuada y la toma endocervical previa fue negativa. Sin embargo, debería plantearse el tratamiento escisional de estas lesiones en el caso de que no fuese así.

Si los co-test resultaran negativos, debería repetirse en 3 años y si se vuelve a hallar un resultado negativo se podría remitir a la paciente a cribado rutinario.

Si durante los controles se detectara en citología LSIL, ASCUS o VPH de alto riesgo positivo se debe realizar una colposcopia y si la detección de HSIL, ASC-H o ACG persistiera está indicada la conización cervical.

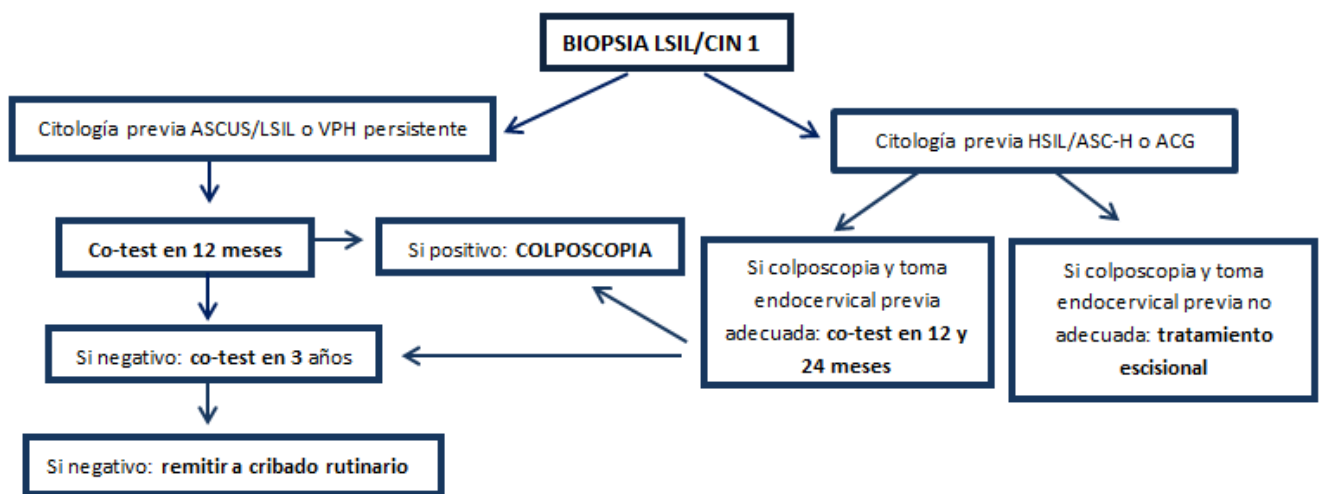


Figura 4: Algoritmo LSIL/CIN1

LSIL/CIN1 endocervical

Con citología previa ASCUS/LSIL o VPH persistente

Debe realizarse un co-test junto con estudio endocervical en el periodo de 1 año. Se plantea esta opción más conservadora con respecto a las anteriores debido a que está demostrado que el riesgo de > CIN2 o HSIL en este subgrupo de pacientes es equiparable al riesgo en pacientes con LSIL/CIN1 exocervical, además son frecuentes los falsos positivos debidos a una contaminación de la toma por la presencia de una lesión exocervical.

Si el co-test resulta negativo debe repetirse en el periodo de 3 años y si volviera a resultar negativo se derivaría a la paciente a cribado rutinario.

Con citología previa HSIL, ASC-H o ACG

Debe realizarse tratamiento escisional con conización cervical por el mayor riesgo de progresión a > CIN2/HSIL. El seguimiento posterior dependerá de los resultados obtenidos en la pieza histológica.

HSIL/CIN2-3

Ante un resultado HSIL mediante citología está indicado la realización de una colposcopia con biopsias dirigidas como opción preferente ya que en el 60% de los casos se encuentran lesiones histológicas >HSIL/CIN2 y carcinoma invasor en un 2% de los casos. En el caso de confirmarse la lesión HSIL, es indiscutible el tratamiento de todas las mujeres ya que aproximadamente el 30% de las pacientes a corto plazo y el 50% a largo plazo que no reciben tratamiento desarrollarán un cáncer de cérvix y existen evidencias de que el tratamiento de estas lesiones reduce la mortalidad por CCU.

Existen situaciones especiales en las que se podrían considerar otras conductas de actuación:

- Lesiones pequeñas (menos de 1 cuadrante): hay situaciones en las que la lesión resulta tan pequeña que la propia biopsia resulta escisional o bien la probabilidad de regresión espontánea es alta debido al pequeño tamaño. En estos casos y cuando se cumplan unos criterios estrictos se podría realizar una observación sin tratamiento durante un máximo de 2 años. Los criterios necesarios serían los siguientes: aceptación por la paciente, lesión totalmente visible, posibilidad de seguimiento, colposcopia adecuada con zona de transformación visible y no afectación endocervical.
- Mujeres < 25-30 años: en este grupo de pacientes las tasas de regresión lesional son aceptables de modo que siempre y cuando se cumplan los criterios anteriores se puede realizar también una observación sin tratamiento de 2 años como máximo y en el caso de que la lesión persistiera o progresara se debería realizar su tratamiento.
- Gestantes: en mujeres gestantes el tratamiento de estas lesiones está asociado a una alta tasa de complicaciones y además las probabilidades de regresión durante la gestación son altas, por ello está indicada la observación con citología y colposcopia cada 3 meses, realizando biopsia si se sospecha carcinoma y realizando un control citológico a las 6 semanas tras el parto. En el caso de que haya sospecha de invasión que no pueda ser confirmada se debe realizar una conización diagnóstica.

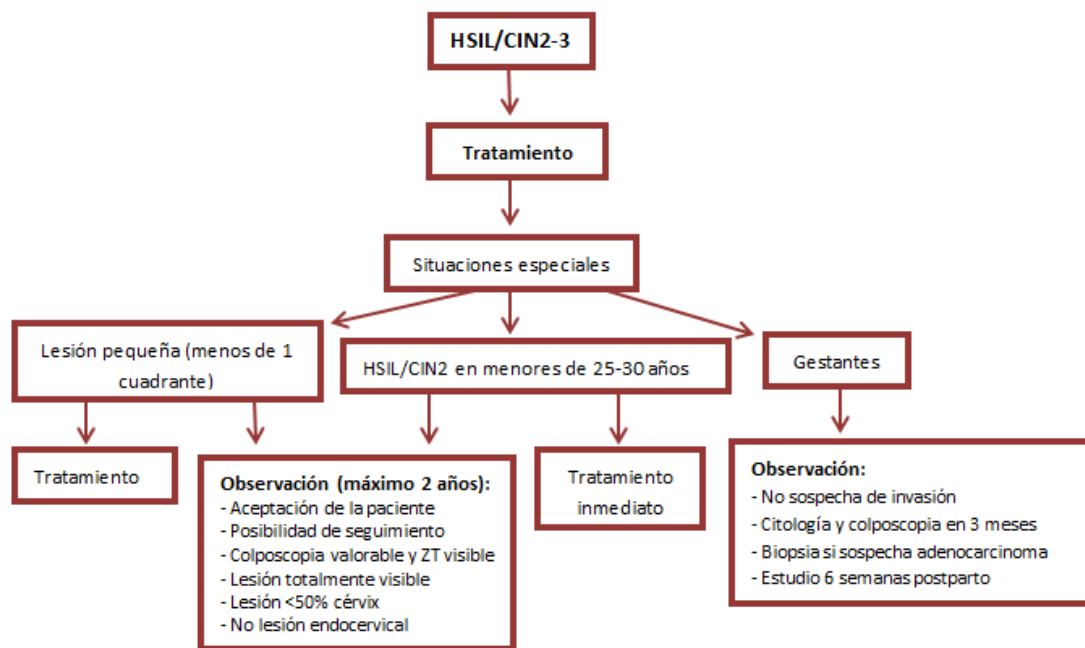


Figura 5: Algoritmo HSIL/CIN2-3

ADENOCARCINOMA IN SITU

En todos los casos se debe realizar una conización y a partir de aquí hay que diferenciar dos subgrupos de pacientes ya que la conducta a seguir será diferente:

- Paciente sin deseo gestacional: histerectomía simple tras conización previa que descarte lesión invasiva.
- Paciente con deseo gestacional: se puede realizar un seguimiento estrecho de estas pacientes y una vez que cumplan el deseo gestacional se debería valorar individualmente la realización de una histerectomía simple. En el caso de que los márgenes de la conización sean negativos se puede realizar un co-test con colposcopia y estudio endocervical en el periodo de 6 meses y si éstos resultaran negativos se podría plantear un seguimiento a más largo plazo.
- Sin embargo, si los márgenes de la conización se encontrasen afectados se tendría que valorar el realizar una histerectomía, una traquelectomía simple o una reconización o bien un seguimiento con co-test, colposcopia y estudio endocervical a los 4 meses y actuación según resultados.

CONTROL POST-TRATAMIENTO CIN

Entre un 5-25% de las mujeres tratadas por CIN desarrollan una nueva lesión intraepitelial en el periodo de 2 años. Además, el riesgo de desarrollar un cáncer de cérvix en mujeres tratadas previamente por CIN es entre 3 y 12 veces mayor con respecto a la población general. Por este motivo se debe adoptar un protocolo de seguimiento específico para estas mujeres.

Si los márgenes de resección fueron negativos se recomienda la realización de co-test a los 6 meses, 1 y 3 años. Si los resultados son negativos se remite a la paciente a cribado rutinario y si por el contrario, en alguno de los controles se obtiene un resultado positivo se debe realizar una colposcopia.

Si los márgenes de resección fueron positivos la recomendación es realizar un co-test junto con estudio endocervical en el periodo de 4 meses y a continuación únicamente co-test a los 12 y 24 meses y a los 3 años, adoptando la misma conducta que en el caso anterior ante los resultados.

A las pacientes tratadas por CIN se les debe recomendar la vacunación frente al VPH ya que ha demostrado reducir la incidencia de > HSIL/CIN2 en un 64-88% con respecto a las mujeres no vacunadas.

CONCLUSIONES

- El Virus del Papiloma humano es el segundo carcinógeno más importante tras el tabaco, encontrándose mayor asociación con el cáncer de cuello uterino, donde los tipos 16 y 18 son responsables de más del 70% de los casos.
- Como prevención primaria, se dispone de dos vacunas, incluidas en el calendario vacunal infantil, una bivalente frente a los tipos 16 y 18 y otra tetravalente que cubre además los tipos 6 y 11. Actualmente hay una vacuna nonavalente en evaluación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos. Estas vacunas han demostrado altas tasas de eficacia incluso en mujeres tratadas de lesiones precancerosas.
- En cuanto a la prevención secundaria, ha sido modificado el protocolo de cribado. El objetivo actual es el comienzo a los 25 años de edad mediante citología trianual para continuar a partir de los 30 años con la realización de

test de detección de VPH cada 5 años, finalizando el programa a la edad de 65 años.

- El test de detección de VPH ha mostrado niveles más altos de especificidad y por ello se ha convertido en la prueba principal de cribado y ha permitido la ampliación del intervalo.
- Dependiendo de los resultados obtenidos con las pruebas de cribado adoptaremos diferentes actitudes siguiendo protocolos específicos.
- La implantación de un protocolo de cribado ha conseguido reducir la mortalidad del CCU un 70%.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cerdán J, Cisterna R, Moreno-Pérez D, Cortés J, González A, Esteban M, et al. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. Documento de consenso 2011 de Sociedades Científicas Españolas.
- [2] McGraw SL, Ferrante JM. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 October 10;5(4):744-752.
- [3] Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, et al. Predictor of human papillomavirus infection in women undergoing cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*. 2012 Jun 26;12:
- [4] Asociación Española Contra el Cáncer [Internet] [Actualizado 17 Mar 2015; citado 28 Abr 2015]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/Cancerdecervix/Paginas/Cancerdecervix.aspx>
- [5] Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. [Internet] [Actualizado 1 Enero 2015; citado 28 Abr 2015]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2015>
- [6] Joura E, Giuliano A, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED, et al. A 9-valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-723
- [7] Singh VB, Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, Suri V, Rajwanshi A. Liquid based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: Experiencie from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015 Jan-Mar;58(1):17-21.
- [8] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, et al. Screening for cervical cancer Precursors With p16/Ki-67. Dual-Stained cytology: results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Oct 16;105(20):1550-7.
- [9] Bornstein J , Bentley J , Bösze P , Girardi F , Haefner H , Menton M , et al. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. Aceptada en el Congreso Mundial de Río, 5 de Julio, 2011. *Obstet Gynecol* 2012 Jul; 120 (1) :166-172.
- [10] Torné A, Del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol*. 2014;57(Supl. 1):1-53.
- [11] Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014
- [12] Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European Countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Sep;14(9):2191-9.
- [13] Lynge E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eu J Cancer*. 2012 Mar;48(5):743-8.