



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER
DE CUELLO DE ÚTERO

Autor: Julia Palacios Herrero y Lorena San Lorenzo Escribano

Convocatoria: junio

Tutor: Manuel María Caamaño Somoza

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	2
2	INTRODUCCIÓN	2
3	OBJETIVOS	6
4	MATERIAL.....	7
5	DISCUSIÓN.....	7
5.1	PREVENCIÓN PRIMARIA.....	7
5.2	PREVENCIÓN SECUNDARIA	9
5.3	DETECCIÓN A NIVEL GLOBAL	11
5.4	CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO (CCU)	12
5.5	TRATAMIENTO.....	13
5.6	TRATAMIENTO COSTE-EFECTIVO	15
6	CONCLUSIONES.....	16
7	BIBLIOGRAFÍA.....	17

1 RESUMEN

El virus del papiloma humano es el agente etiológico responsable de la infección de transmisión sexual más frecuente, así como del cáncer de cuello de útero. Entre las opciones de prevención encontramos las vacunas y la detección precoz. Existen tres tipos de vacunas: la vacuna bivalente VPH 16 y 18, la tetravalente VPH 6, 11, 16 y 18 y la nonavalente VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Dentro de la detección precoz podemos encontrar diferentes pruebas como son el examen pélvico, la citología, la prueba del VPH, la colposcopia y el legrado endocervical.

El tratamiento dependerá del tipo de VPH. Los VPH de bajo riesgo causan verrugas genitales y plantares, estableciéndose el tratamiento en función del tipo de verruga. En el caso de los VPH de alto riesgo, serán los causantes de lesiones cancerosas y del posterior desarrollo a cáncer de cuello de útero y su tratamiento dependerá del estadio en el que se encuentre.

Palabras clave: virus del papiloma humano, infección, transmisión sexual, vacunas, verrugas, cáncer de cuello de útero.

2 INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) constituye un grupo de virus ADN pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*. Se trata de un grupo heterogéneo de virus caracterizados por tener un genoma circular de ADN de doble hélice con unos 8.000 nucleótidos.

Todos los genomas del virus del papiloma humano incluyen tres regiones generales (figura 1): zona reguladora, región temprana y región tardía.

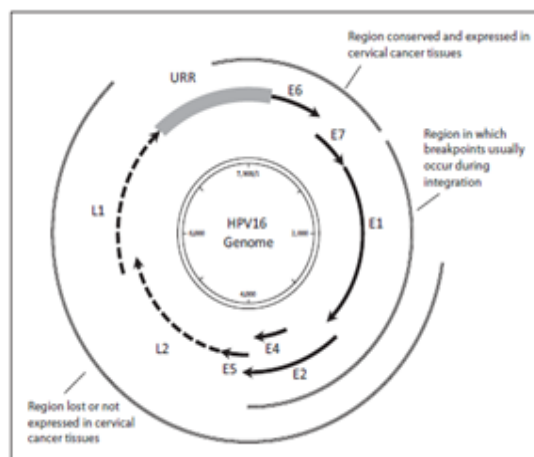


Figura 1. Estructura y organización del genoma del VPH ¹.

La zona reguladora (URR) contiene secuencias que controlan la transcripción viral y replicación.

La región temprana presenta marcos de lectura abiertos (ORF, por ejemplo, E1, E2, E4, E5, E6 y E7) que participan en múltiples funciones como la transcripción, transformación, la replicación, y la adaptación viral a diferentes ambientes celulares.

Por último, la región tardía codifica para L1 y L2. Se trata de proteínas de la cápside que forman la estructura del virión y facilitan el empaquetamiento y maduración del ADN viral.

Existen más de 150 tipos de VPH, de ellos unos 42 tipos son genitales y se transmiten por vía sexual, por contacto piel con piel o con mucosas. Aproximadamente 12 tipos de VPH causan verrugas genitales o plantares. A estos se les llama “tipos de bajo riesgo” y la mayoría de los casos son debidos al tipo 6 y tipo 11. Por otro lado, hay al menos 13 tipos de VPH denominados “tipos de alto riesgo”.

Las infecciones causadas por tipos de alto riesgo tienden a ser de tipo persistente y generan alteraciones neoplasias cervicales de grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intrapiteliales de bajo grado (LSIL). En menor proporción, estas infecciones pueden dar lugar a lesiones intrapiteliales de alto grado (CIN 2/3) y cáncer de cuello uterino (CCU) o tumores en otras localizaciones ano-genitales. La mayoría de los casos son debidos a los tipos 16 y 18.

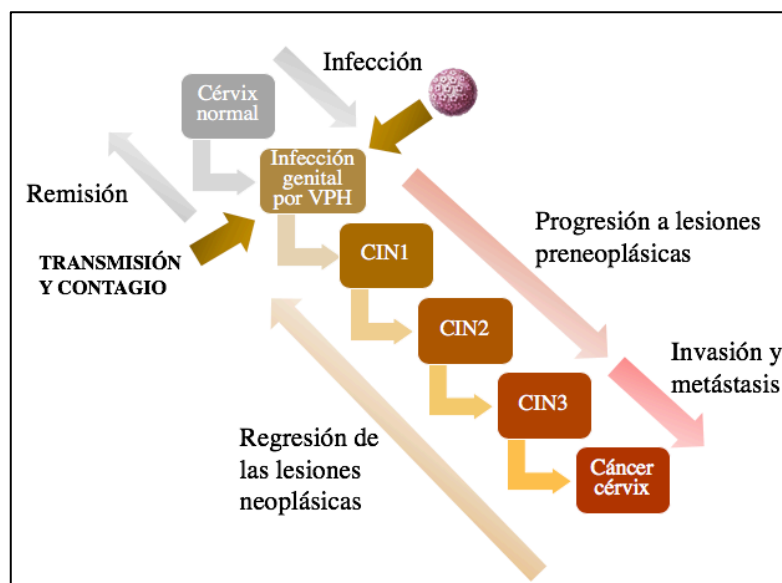


Figura 2. Esquema que simula la historia natural del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello de útero. (CIN: lesiones cervicales intraepiteliales)

El VPH un patógeno humano; es decir, no infecta animales. Se puede transmitir por vía sexual, por contacto piel con piel o a través de las mucosas. En algunas ocasiones, las infecciones por VPH se pueden transmitir de la madre al recién nacido en el útero a través de la placenta o en el momento del parto. En el bebé la infección oral es responsable de infecciones respiratorias conocidas como papilomatosis laríngea que pueden llegar a comprometer la vida de este.

Se ha de tener en cuenta que tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH.

Los factores asociados con la infección por VPH están relacionados principalmente con el comportamiento sexual como la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo.

Del mismo modo, se han asociado algunos factores determinantes a la progresión de las lesiones. Algunos de estos factores son el tipo viral y variaciones intratipo de VPHs de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y carga viral. Otros factores adicionales incluyen la alta paridad, tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales.

Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres ².

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas y no se asocian a cáncer humano. En estas lesiones, la expresión de los genes virales está cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial.

Tras una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no serán protectores³. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Debido a ello, la vigilancia inmunológica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, está limitada o abatida. Una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para superar la respuesta inmune necesaria para la eliminación de la infección⁴.

Cuando ocurre una infección por VPH, anticuerpos como el VPH-16 L1 y las proteínas virales E6 y E7 del VPH-16 aparecen en el suero. Estas proteínas virales son capaces de producir una transformación maligna de las células de las vías respiratorias superiores, anales y genitales⁵.

El sistema inmunitario combate la mayoría de las infecciones de alto riesgo y bajo riesgo del virus del papiloma humano y las elimina del cuerpo. Las infecciones que el cuerpo no elimina se llaman infecciones persistentes.

Se considera infección cervical persistente aquella en la que hay detección del virus más de una vez, en un intervalo igual o mayor a 6 meses. Es producida por tipos virales de alto riesgo y es el más importante factor de riesgo para progresión a displasia de alto grado⁶.

La duración media estimada de la infección para los virus de alto riesgo es de 8 a 12 meses, aunque los tipos 16 y 18 tienden a persistir por períodos más prolongados, entre 16 y 24 meses⁷. El 90% de las infecciones por VPH son benignas, subclínicas y autolimitadas, y gran proporción de infecciones se asocian con displasias de bajo grado que regresan espontáneamente

Del mismo modo, los papilomavirus humanos también pueden permanecer de manera latente en las células epiteliales y permitir una reactivación futura. La reactivación de las infecciones latentes de VPH se produce en paciente inmunocomprometidos. Se ha de tener en cuenta, por tanto, que cuando el VPH no es detectado en una muestra, hay la posibilidad de que el virus se encuentre en estado de latencia.

La progresión de la infección al cáncer es un evento poco frecuente que casi siempre implica la integración accidental del genoma del VPH en el ADN de la célula huésped ⁸. Esta integración es un evento terminal para el ciclo de vida del virus. Por lo tanto, es importante distinguir entre los mecanismos utilizados por el virus y los utilizados por las células tumorales para evadir el ataque inmunológico.

La infección por papilomavirus humanos (VPH) es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cérvix en la mujer.

El mecanismo de acción de los HPV de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical se debe a la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. El ciclo comienza cuando el DNA viral se acumula en los queratinocitos alcanzando estos un alto grado de inestabilidad cromosómica por acción de las oncoproteínas virales.

Para que ocurra una transformación maligna causada por VPH, el ADN viral debe penetrar en las células epiteliales del huésped. A continuación, se produce una sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 debido a la pérdida de la E2 que se encarga de su regulación. La proteína viral E6 desactiva la p53 y la oncoproteína E7 inactivaría la pRb (ambas son proteínas supresoras de tumores), produciendo un incremento de la actividad mitótica de la célula afectada ^{9,10}. Por tanto, tiene lugar una inestabilidad genómica, ausencia de reparación del ADN, defectos en la apoptosis y en la regulación del ciclo celular.

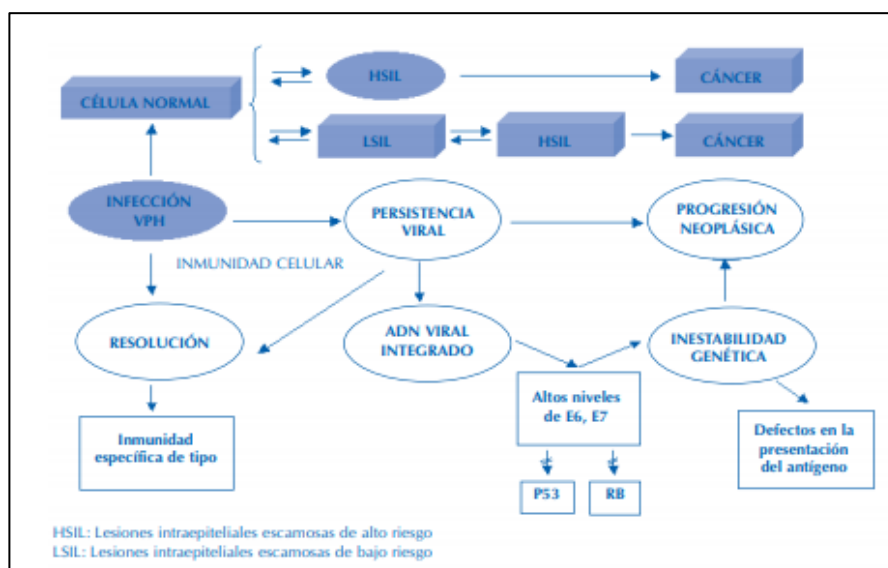


Figura 3. Mecanismos teóricos de la carcinogénesis cervical por VPH ¹¹.

El riesgo de contraer la infección de VPH en toda la vida puede ser hasta del 80%, sin embargo, tan solo el 5% de las mujeres infectadas desarrollan cáncer cervical. La enfermedad puede remitir sin intervención o degenerar en cáncer.

La infección por VPH representa un problema de salud importante tratándose de la infección de transmisión sexual (ITS) más común en estos días con una incidencia de alrededor de 5,5 millones en todo el mundo. Se ha estimado que el 75% de los hombres y mujeres sexualmente activos han estado expuestos al VPH en algún momento de sus vidas⁵.

Los tipos 16 y 18 del VPH son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino, vagina y anal, y de aproximadamente el 30% a 40% de los casos de cáncer de vulva, pene y orofaringe⁵.

Mediante técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad se ha estimado una prevalencia de VPH en la población femenina inferior al 10% en los países desarrollados y ligeramente superior al 15% en los países en vías de desarrollo¹².

En los países desarrollados se estima una incidencia de cáncer invasor de 15 casos nuevos por 100.000 mujeres/ año. La supervivencia media de este tipo de cáncer es de 10 años en los países desarrollados y de 5 años en los países en desarrollo¹¹.

En la población española, las estimaciones generadas establecen una prevalencia de ADN viral del 1,3-5%, es decir, unas 350.000 – 900.000 mujeres portadoras. Entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de CAs, un número equivalente serían portadoras de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSILs) y existirían entre 8.500 y 9.000 casos de mujeres afectadas por lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSILs)¹¹.

En España, se estiman 2.103 mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix anualmente, tratándose del séptimo cáncer más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país, y el segundo en el rango de edad entre los 15 y los 44 años, produciéndose por esta causa 739 muertes al año. El 55,8% de los casos de cáncer de cérvix en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH⁴.

A nivel mundial, los tumores del tracto genital femenino se encuentran en la quinta posición. El más frecuente es el de cérvix o cuello de útero con un 11,6%.

Por todo ello, el VPH es motivo de preocupación sanitaria debido a sus características epidemiológicas, actividad oncogénica de algunos subtipos del virus, su clínica mayoritariamente asintomática y los numerosos casos de recidiva tras una primera infección. Su gran impacto sobre la salud a nivel mundial hace que sea necesario destacar su prevención, detección y tratamiento.

Prevenir la transmisión de la infección por virus del papiloma humano es el objetivo prioritario, mediante la inclusión de las vacunas comercializadas en el calendario vacunal, así como con la realización de educación sanitaria a la población de riesgo y la realización del cribado mediante citologías periódicas en las mujeres.

Las vacunas actuales utilizadas para la profilaxis de la infección por VPH son: Garsasil®, Cervarix® y Gardasil 9 ®. La primera es una vacuna cuadrivalente que incluye serotipos VPH 6, 11, 16 y 18, la segunda es bivalente e incluye serotipos VPH 16 y 18 y la tercera es cuadrivalente, incluyendo protección frente a los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11.

3 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica que nos permita comprender la relación establecida entre el virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer de cuello de útero. Para ello haremos una revisión de artículos sobre el estado actual de la transmisión, de los métodos de prevención y detección así como del tratamiento de la enfermedad.

4 MATERIAL

Para poder realizar este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos científicos relacionados con el virus del papiloma humano y su influencia en el desarrollo de cáncer de cuello uterino.

Las bases de datos digitales que hemos usado son: *Google académico*, *PubMed*, *SciELO* y *WOS*. Entre las palabras clave utilizadas destacan “HPV”, “*Human papillomaviridae*” y “Cervix cancer”. Además, filtramos para obtener en su mayoría artículos cuya publicación no fuera anterior a 10 años para así conseguir información actual y trascendente.

En formato electrónico también accedimos a la biblioteca digital de la Universidad Complutense de Madrid donde obtuvimos información de revistas científicas.

5 DISCUSIÓN

5.1 Prevención primaria

La intervención sanitaria más importante en la infección por el virus del Papiloma Humano es la prevención ya que puede disminuir el riesgo de infección por VPH empleando métodos de prevención primaria y secundaria. La prevención primaria tiene como objetivo evitar la infección en personas sanas empleando para ello medidas como la educación sanitaria y la vacunación.

La vacunación es una estrategia eficaz y segura que protege frente al 70% de los casos de cáncer de cuello uterino, siendo este porcentaje el que corresponde a los casos causados por los genotipos del VPH 16 y 18. Se ha de tener en cuenta, por tanto, que la vacuna no protege de la totalidad de cánceres de cuello uterino siendo importante vacunar a las adolescentes jóvenes antes de que se expongan a los virus mediante la actividad sexual.

En España, existen tres vacunas disponibles frente al cáncer de cuello de útero. Se encuentran dentro de los programas de vacunación de cada Comunidad Autónoma para su administración a niñas de entre 11 y 14 años en una serie de inyecciones intramusculares de 0.5 ml en un periodo de seis meses.

Las tres vacunas comercializadas son Cervarix®, Gardasil® y Gardasil 9®. Se trata de partículas similares al virus (VLPs) generadas mediante la síntesis y el auto ensamblaje in vitro de la proteína L1 de cápside del virus. Son vacunas antigenéticas casi idénticas al virión nativo pero carecen de ADN y por lo tanto no son infecciosas

La vacuna Cervarix® es bivalente, incluyendo protección frente a los tipos VPH 16 y 18 de alto riesgo. Previene, por tanto, la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3).

Se ha producido utilizando células de insecto infectadas con baculovirus recombinante formuladas con el coadyuvante patentado ASO4, compuesto por hidróxido de aluminio combinado con un ligando MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)¹³.

Los resultados de los ensayos de eficacia han indicado que las vacunas son bien toleradas, altamente inmunogénicas y capaces de generar altos títulos de anticuerpos neutralizantes para los tipos 16 y 18 de HPV.

Los anticuerpos inducidos tras la vacunación se mantienen al menos 10 veces más elevados en relación con los inducidos tras una infección natural durante al menos 5,5 años¹⁴.

En un ensayo reciente de fase III con Cervarix en voluntarios sanos de diferentes grupos de edad, se observaron niveles más altos de anticuerpos en el grupo de preadolescentes/adolescentes de 10 a 14 años en comparación con los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad¹³.

Para lograr un efecto óptimo, es crítico vacunar a los adolescentes contra la infección por los tipos 16/18 del VPH que causan cáncer mucho antes del inicio de la actividad sexual con una vacuna de eficacia sostenida. El grupo de edad de vacunación recomendado actualmente para Cervarix es de 10 a 25 años.

La vacuna requiere tres dosis intramusculares a los 0,1 y 6 meses. No está indicada en mujeres embarazadas.

La vacuna Gardasil® es cuadrivalente, incluyendo protección frente a los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11, es decir, frente a los de bajo y alto riesgo previniendo de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas. Gardasil contiene VLPs para los tipos VPH 6, 11, 16 y 18 formulados en levadura de *Saccharomyces cerevisiae* empleando como coadyuvante sal de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo¹⁵.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que genera altos niveles de anticuerpos específicos, muy por encima de los niveles generados por la infección natural, en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años, así como en mujeres de 16 a 26 años de edad¹⁵. La protección se mantiene durante al menos 5 años después de la vacunación.

En cuanto a su eficacia frente a enfermedades asociadas al VPH, es del 91% para los cuatro tipos vacunales, del 83% para las lesiones asociadas al VPH 16 y 100% para las asociadas al VPH 18¹⁶.

Se administran tres dosis por vía intramuscular a los 0,2 y 6 meses. Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año. No debe ser administrada durante el embarazo.

Gardasil 9 ® fue aprobada en España en el año 2017. Se trata de una vacuna nonavalente que protege frente a los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, de modo que cubre el 96% de las infecciones responsables del cáncer anal, el 87% de las responsables del cáncer de vulva y el 85% de los de vagina.

Se administra en dos dosis hasta los 14 años y en tres en personas de más de 15 años. Y en quienes ya hayan recibido alguna dosis de las vacunas antiguas, no es necesario que completen la pauta sino que pueden recibir esta nueva vacuna, cumpliendo con todas las dosis necesarias.

Es muy importante garantizar la aplicación de los protocolos de conservación (cadena de frío), administración (zona anatómica, vía y técnica) y prevención de reacciones adversas (anamnesis previa y vigilancia post-vacunal).

Dichas vacunas presentan un rango de seguridad muy alto para el rango de edad evaluado en los ensayos (15-26 años). En cuanto a sus efectos adversos frecuentes (más del 10% de casos) se han notificado para Cervarix cansancio, mialgia y cefalea de carácter general y dolor, inflamación y rubor de carácter local. En el caso de Gardasil, se ha notificado fiebre de carácter general y dolor, inflamación y rubor de carácter local.

Debido a su máximo potencial preventivo, la vacunación tiene una máxima prioridad en niñas de 9 a 14 años. Esto es debido a la elevada inmunogenicidad en este rango de edad y a la falta de exposición previa al VPH. Del mismo modo hay una alta prioridad de vacunación en mujeres hasta los 25/26 años por evidencia de alto potencial preventivo ya que hay alta inmunogenicidad y eficacia demostrada en este rango de edad.

En el caso de mujeres mayores de 26 años, hay datos de inmunogenicidad y eficacia preliminares, por lo que la indicación debe individualizarse. Hay datos de eficacia hasta los 45 años para Gardasil y datos de inmunogenicidad hasta los 55 años para Cervarix.

En cuanto a los varones, hay recomendación de la AEV (Asociación Española de Vacunología) para vacunar aunque no esté financiada. Se pensó que los chicos se podrían beneficiar de la inmunidad de grupo de las chicas. Sin embargo, se ha de tener factores como que la tasa de vacunación para mujeres mayores de 25 años es baja, la tasa de vacunación de chicas en algunos países es baja o los varones homosexuales que están especialmente desprotegidos ya que no tienen relaciones con personas vacunadas.

5.2 Prevención secundaria

Una vez que se adquiere la infección por VPH se aplicará la prevención secundaria mediante el diagnóstico de lesiones precoces en población general mediante el cribado, confirmación y vigilancia de los casos dudosos y por último, tratamiento de los casos confirmados.

En el caso de las verrugas su diagnóstico se basa en su presentación clínica, su localización anatómica y su histología. En la mayoría de los casos no es necesaria la identificación del genotipo viral, ya que todos corresponden a tipos de bajo riesgo o benignos (VPH 11 en papilomatosis laríngea; verrugas vulgares: VPH 2, 27 y 57; verrugas planas: 3 y 10; manos y pies: VPH 1)¹⁷.

De forma general, las mujeres infectadas con el VPH y que han desarrollado CCU no suelen presentar síntomas o signos evidentes hasta ya tener un estado avanzado de enfermedad. Esto es debido a que los virus con capacidad de desarrollar cáncer son asintomáticos¹⁸.

El hecho de que el virus pueda tardar entre 10 y 15 años en desarrollar el cáncer no ayuda en la prevención de dicha patología ya que se trata de un periodo de tiempo muy extenso. Sin embargo, en algunas ocasiones se puede detectar a tiempo gracias a pruebas ginecológicas

simples lo cual es de suma importancia ya que no debemos olvidar que la posibilidad de recuperación o pronóstico está directamente relacionado con el momento de su detección.

Entre los síntomas o signos más comunes que pueden delatar la presencia de la patología encontramos: sangrados vaginales en cualquier momento, dolor durante las relaciones sexuales, dolor en la pelvis y flujo con aspecto inusual.

La detección y diagnóstico del cáncer de cuello uterino se basa en procedimientos y pruebas que puedan llevar a un resultado esclarecedor. Primeramente, se debe conocer los antecedentes del paciente así como su historia clínica y hábitos de vida. El examen físico debe estar incluido para poder identificar anomalías o bultos, así como cualquier otro signo de enfermedad.

El examen pélvico (figura 3) consiste en el análisis médico de los órganos genitales externos como la vulva, como internos como el útero, cuello uterino, vagina, trompas de Falopio, ovarios y recto. La prueba de Papanicolaou (figura 4), comúnmente conocida como citología vaginal exfoliativa, se engloba dentro del examen pélvico y forma parte del programa de tamizaje para detección de cáncer de cuello uterino. Consiste en un procedimiento cuyo objetivo es obtener una muestra de células del cuello del útero y vagina para su posterior análisis. Esto se realiza por medio de un raspado del cérvix con una varilla o algodón. Estas muestras se envían a laboratorio para analizarlas¹⁹.

La prueba del Virus del Papiloma Humano sirve conocer si el virus posee ADN o ARN y determinar si la cepa infectante es de alto riesgo y desarrolladora de cáncer de cérvix o si por el contrario es una cepa de bajo riesgo causante de verrugas genitales. Si los resultados son positivos en VPH de alto riesgo se deberá realizar una biopsia del tejido del cuello uterino de la paciente ¹⁹. Para realizar la prueba del VPH se debe tomar una muestra del cérvix o se puede utilizar la misma muestra obtenida de la citología vaginal.

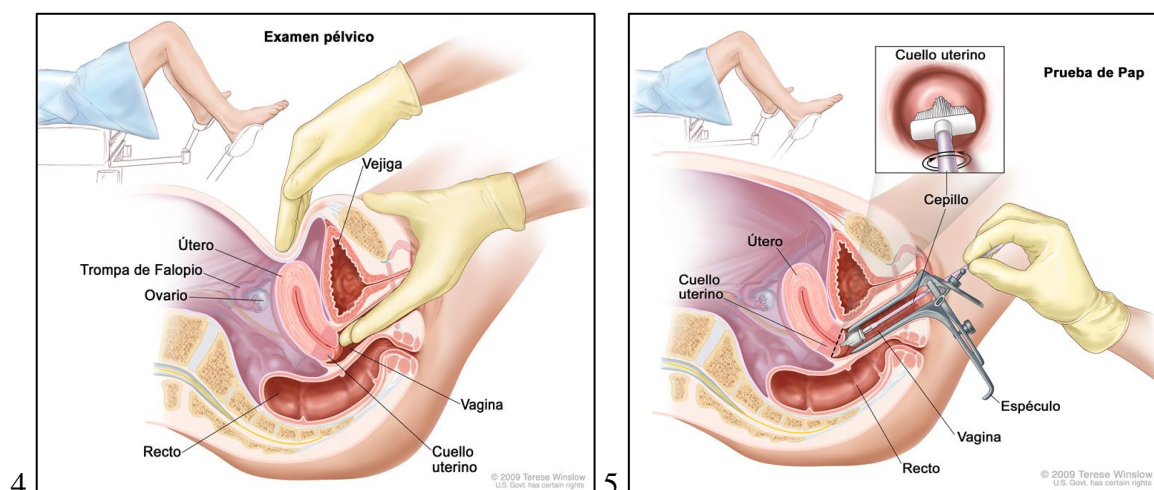


Figura 4. Examen pélvico¹⁹
Figura 5. Prueba de Papanicolaou¹⁹

Se ha comprobado que las pruebas de detección basadas en citología disminuyen las tasas de incidencia del cáncer cervical ^{17,18}. Sin embargo, la sensibilidad relativamente baja observada con un solo frotis de Papanicolaou deriva en falsos negativos y en realizar más pruebas de este tipo lo que aumenta el coste medio para la identificación de lesiones precancerosas ²⁰. Las

técnicas más sensibles ahora están basándose en la prueba de VPH como herramienta de detección primaria ya que tiene mejor identificación de lesiones precancerosas en comparación con los programas basados en citologías.

Otro procedimiento en el diagnóstico del VPH es la realización de la prueba de la Colposcopia (figura 5). Esta consiste en observar el interior de la vagina y cuello uterino utilizando para ello un colposcopio. Este instrumento proporciona luz y aumento para poder identificar, en el caso de que las haya, áreas dañadas. Este procedimiento se suele acompañar con la prueba del legrado endocervical (figura 6) que consiste en extraer tejido o células del útero con un instrumento conocido como cureta ¹⁹.

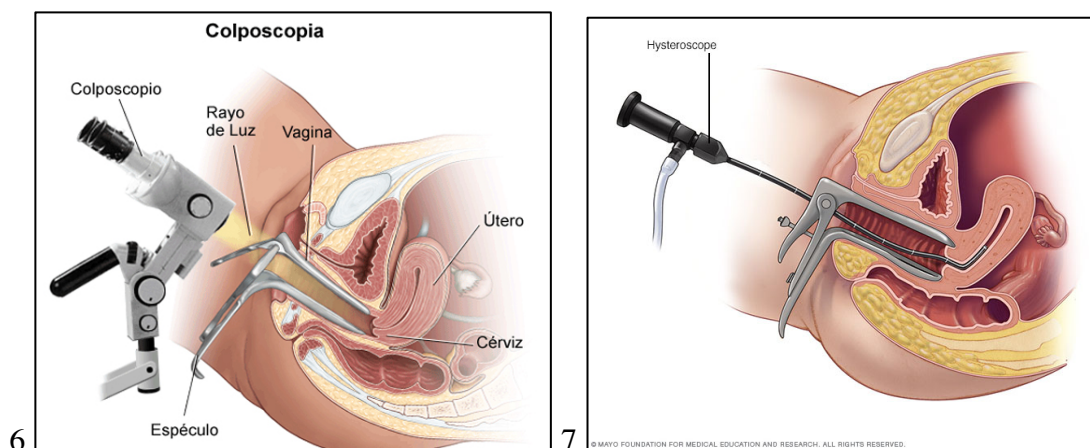


Figura 6. Colposcopia¹⁹
Figura 7. Prueba de legrado endocervical¹⁹

Según el Instituto de Urología y Medicina sexual de Zaragoza: “En hombres no hay una prueba, universalmente aprobada, para detectar el virus del papiloma humano. Actualmente en varones que presenten lesiones o que quieran saber si son portadores del VPH puede realizarse una prueba (hisopado) del pene. Esta muestra debe obtenerla un experto en VPH y debe ser remitida a un laboratorio que realice técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para detectar la presencia del virus del papiloma humano de forma fiable. Las pruebas que no utilizan técnicas de PCR no son fiables” ²¹.

5.3 Detección a nivel global

A pesar del gran avance en técnicas y métodos de detección del cáncer de cérvix esto no es homogéneo en todo el mundo. La ausencia de programas de detección en los países de ingresos bajos y medios da como resultado una incidencia dramáticamente mayor con una mortalidad 18 veces más alta que los países desarrollados²². Se ha podido observar grandes diferencias en la variación geográfica de la incidencia del cáncer cervical: en Europa del Este, Asia Central y África presentan las tasas de prevalencia más altas ($\geq 17.4\%$) en comparación con Europa occidental y meridional o América del Norte y Asia oriental ($< 10,7\%$)²³.

Debido a las diferencias en la disponibilidad de recursos que financien las medidas de salud pública, los programas de detección varían en todo el mundo. Si comparamos el África subsahariana económicamente pobre con Finlandia vemos que éste último tiene una de las tasas de incidencia más bajas de CCU del mundo en comparación con África subsahariana donde

este cáncer sigue siendo uno de los más comunes y letales para las mujeres. Estas situaciones se explican porque los programas de detección del cáncer cervical que tienen esos países africanos son pobres o directamente inexistentes.

En el caso de Europa, varios países utilizan un programa organizado de detección de cáncer cervical basado en la citología. Las recomendaciones actuales continúan fomentando la introducción de pruebas primarias de VPH en los programas de detección ya que las estimaciones de incidencia se reducen en gran medida^{22,23}.

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer”. Para ello se han elaborado una serie de guías entre las que podemos encontrar la de cribado del cáncer de cuello de útero en España.

Esta guía obliga a tener en cuenta las diferentes realidades sociales y de recursos e infraestructuras sanitarias. En los próximos años, la progresiva incorporación al cribado (prevención secundaria) de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) obligará a utilizar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y conseguir el máximo rendimiento (coste-beneficio).

Se han propuesto dos estrategias de cribado, la combinación de citología y prueba de VPH (prueba conjunta o co -test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años aplicadas a los diferentes subgrupos de edad (figura 8).

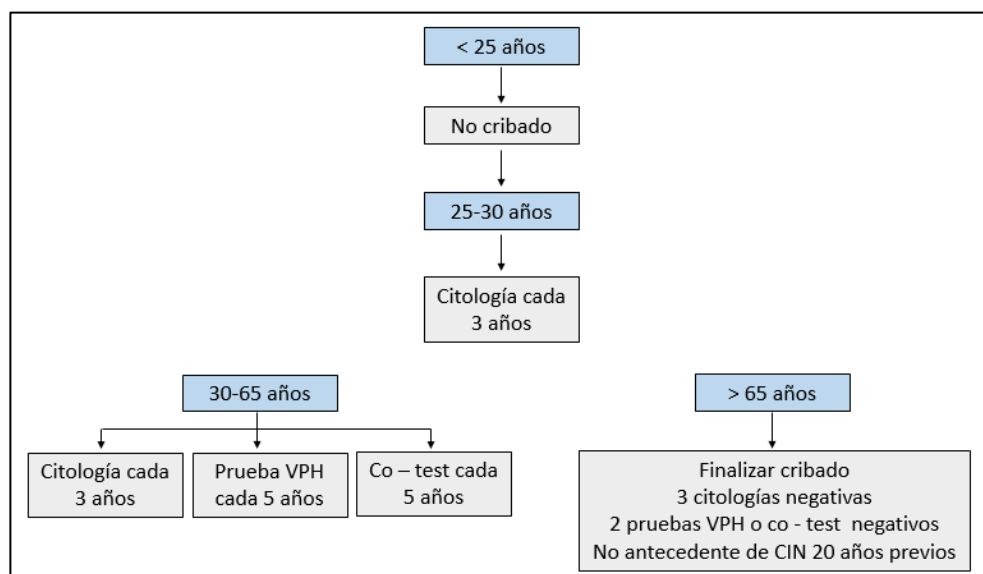


Figura 8. Estrategias de cribado en función del subgrupo de edad.

5.4 Cáncer de cuello de útero (CCU)

Las infecciones por VPH son, en su mayoría, transitorias y se eliminan de forma espontánea en el organismo al cabo de un tiempo. Sin embargo, en determinados casos la infección no será autolimitada y evolucionará hasta resultar en un adenocarcinoma in situ endocervical o neoplasia intraepitelial cervical. Aunque lo común es que la evolución a carcinoma invasivo tarde muchos años cerca del 10% de los pacientes lo desarrollará en menos de un año¹⁸.

En caso de que el virus haya evolucionado hasta condiciones premalignas las pruebas que se realizan se centran en estudiar la diseminación de las células cancerígenas por otros órganos del sistema provocando metástasis. Este grado de extensión se analiza con la estadificación que consiste en un grupo de procedimientos y pruebas encaminadas a averiguar el lugar de origen de la enfermedad para determinar el estadio de la enfermedad.

La estadificación de la enfermedad permite conocer la extensión del cáncer gracias a que agrupa una serie de pruebas como: tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones (TEP), imágenes por resonancia magnética (IRM), radiografía, ecografía, cistoscopia, laparoscopia y cirugía. De estas pruebas se obtienen unos resultados que se analizan comparándolos con la biopsia original del paciente ¹⁹.

El estadio de la enfermedad dependerá del grado de diseminación de las células cancerígenas por el cuerpo ya sea a través de sangre (vasos sanguíneos), linfa (vasos linfáticos) y tejidos. La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) cuenta con un sistema de estadificación para los cánceres de los órganos genitales femeninos ²⁴. La clasificación de FIGO de los carcinomas cervicouterino es la siguiente: estadio I (IA_(IA1 y IA2) y IB_(IB1 y IB2)), estadio II (IIA_(IIA1 y IIA2) y IIB), estadio III (IIIA y IIIB) y estadio IV (IVA y IVB) aumentando la gravedad conforme prolifera la expansión del cáncer ¹⁹.

5.5 Tratamiento

La infección por VPH no es sinónimo de cáncer. La infección depende del tipo de virus de papiloma humano ya que este puede provocar lesiones tipo verrugas, si se trata de VPH de bajo riesgo, o lesiones cancerosas, si se trata de VPH de alto riesgo. El tratamiento variará, por tanto, en función del tipo de lesión que haya producido los distintos tipos de virus.

Dentro de las opciones de tratamiento para las verrugas tenemos²⁵:

- Verrugas cutáneas: se suele tratar principalmente con ácido salicílico. La segunda línea de tratamiento para verrugas cutáneas vulgares es la crioterapia.
- Verrugas genitales: la primera opción respecto a la relación coste-beneficio es el podofilino/podofilotoxino. De primera línea también incluye el tratamiento quirúrgico y el uso de imiquimod. La crioterapia y el ácido tricloroacético son generalmente terapias de tercera línea, salvo en el caso de verrugas del meato urinario y mujeres embarazadas, respectivamente.
- Verrugas recalcitrantes cutáneas: se incluye la crioterapia, electro-cirugía y la bleomicina intralesional, en conjunto con imiquimod oclusivo, inosine pranobex o dinitroclorobenceno.
- Verrugas recalcitrantes genitales: se recomienda emplear terapia de tercera línea, incluyendo cirugía, en combinación con imiquimod y cidofovir.

La infección por VPH del cuello uterino normalmente es eliminada en un 90% de los casos por el sistema inmunológico ²⁶. Sin embargo, en una minoría significativa de individuos, la infección es persistente y el genoma viral se integra en el ADN huésped lo que concluye en una desregulación genética provocada por los oncogenes E6 y E7 del VPH que en última instancia provoca cáncer cervicouterino.

El tratamiento del cáncer de cuello de útero está dictaminado por el estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que es un sistema de estadificación clínica²⁷.

En la actualidad existen diferentes tipos de tratamiento disponibles para pacientes con CCU. Por un lado están los tratamientos estándar; es decir, tratamientos aceptados como apropiados para un determinado tipo de enfermedad, muy usados y de manera amplia y otro tipo de tratamiento son los que se encuentran en periodo de evaluación dentro de los ensayos clínicos. En estos estudios analizan nuevos métodos de detección, prevención, diagnóstico o tratamiento para tratar de mejorar los tratamientos actuales¹⁹.

La elección del tratamiento de cada paciente va a basarse principalmente en la extensión de la lesión, pero también en otros factores como la edad, el deseo de conservar la fertilidad y presencia de otras condiciones médicas²⁸.

En la siguiente tabla se recogen las opciones de tratamiento estándar en función de la estadificación de FIGO según el Instituto Nacional del Cáncer²⁹.

Estadificación del CCU (según FIGO)	OPCIONES DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR
Carcinoma de cuello uterino in situ (la FIGO no reconoce este estadio)	Conización
	Histerectomía para pacientes en edad posreproductiva
	Radioterapia interna para pacientes médicamente inoperables
Estadio IA	Conización
	Histerectomía total
	Histerectomía radical modificada con linfadenectomía
	Cervicectomía uterina radical
	Radioterapia intracavitaria
Estadios IB y IIA	Radioterapia con quimioterapia simultánea
	Histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral con radioterapia pélvica total más quimioterapia
	Cervicectomía uterina radical
	Quimioterapia neoadyuvante
	Radioterapia sola
	Radioterapia de intensidad modulada (RTIM)
Estadios IIA, III y IVA	Radioterapia con quimioterapia simultánea
	Braquiterapia intestinal
	Quimioterapia neoadyuvante
Estadio IVB	Radioterapia paliativa
	Quimioterapia paliativa y otra terapia sistémica

Como podemos apreciar en la anterior tabla el tratamiento más recomendado en cánceres tempranos o de carcinoma in situ (clasificación no reconocida por la FIGO) es la cirugía²⁷ que incluye: conización, cirugía láser e histerectomía y, en caso de no poderse realizar una cirugía, radioterapia interna¹⁹. Para los pacientes en estadio IA1 las opciones de tratamiento más usadas son la histerectomía y la conización si se desea preservar la fertilidad²⁸ y en el estadio IA2 tenemos la histerectomía radical o la biopsia con márgenes quirúrgicos negativos²⁷. En el estadio IB1 y IIA se suele emplear la histerectomía radical junto con radioterapia pélvica externa o interna (intracavitaria)²⁸. Para los estadios más avanzados como son el IIB, III y IVA las opciones que se barajan son la radioterapia combinado con quimioterapia, la cirugía para extraer los ganglios linfáticos más radioterapia, radioterapia exclusiva interna y por último participar en un ensayo clínico de quimioterapia o radioterapia seguido de cirugía¹⁹.

5.6 Tratamiento coste-efectivo

Nos encontramos en una época de crisis económica y es fundamental priorizar los gastos de salud manteniendo políticas sanitarias que permitan la prevención de enfermedades graves con los mejores criterios de eficiencia y coste-oportunidad. Esto lleva a evaluar rigurosamente y con mayor precisión los costes reales de los servicios sanitarios de cada comunidad. De esta forma se podrán realizar propuestas que rentabilicen mejor los recursos disponibles, eligiendo las alternativas con mayor eficiencia³¹.

La crisis económica afecta también a la prevención primaria del cáncer de cuello uterino lo cual debe llevarnos a replantear tanto estilos de vida como programas de cribado. Transformar protocolos de cribado oportunistas en programas poblacionales con la suficiente garantía de calidad, permitirá mejorar la accesibilidad, la efectividad y, sobre todo, la eficiencia, evitando la realización de pruebas innecesarias^{31,32}.

En el año 2010, Díaz et al evaluaron el coste-efectividad en España de diferentes estrategias de cribado tanto en presencia como en ausencia de la vacunación del VPH. Los resultados más importantes del estudio fueron los siguientes³³:

- 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 prueba de detección del ADN del VPH³³.
- Si se incluye la vacunación por VPH, las reducciones en la incidencia son mayores que si solo 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 incidencia³³.
- Un intenso y largo seguimiento de las mujeres con resultado de ASCUS (Identificación de células anormales en el tejido que cubre la parte exterior del cuello uterino) no contribuye a una reducción de los casos de CCU, pero sí incrementa los costes hasta un 25%³³.
- La forma más eficiente y coste-efectiva de cribar a las mujeres en España sería un cribado organizado cada 4-5 años a partir de los 30 años hasta los 65 años, incorporando la prueba de detección del ADN del VPH como triaje para los resultados ASCUS o en combinación con la citología convencional que permita diferentes prácticas en mujeres jóvenes y en mujeres mayores³³.

La vacunación frente al VPH con coberturas subóptimas, la realización de cribado oportunista sin alcanzar la población no cribada y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas podrían conducir a un incremento del coste, sin conseguir el objetivo principal: reducir la incidencia y la mortalidad por CCU en España³².

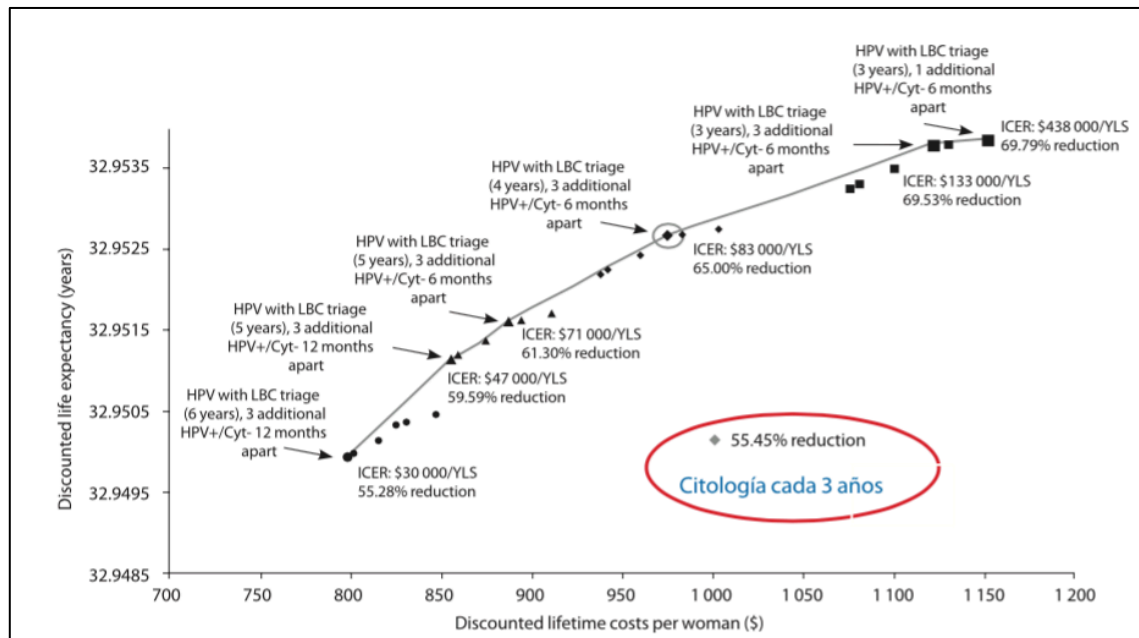


Figura 7. Curva de eficiencia que señala el equilibrio entre los costes y los beneficios. Se muestra la esperanza de vida descontada, los costes totales, la reducción del riesgo de cáncer y las razones de coste-efectividad incrementales de diferentes estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres de 34 años o mayores. Las estrategias más eficientes forman la curva de eficiencia y aquellas que se encuentran bajo la curva son menos efectivas y, además, o bien cuestan más o son menos coste-efectivas que las que se encuentran en la misma curva³³.

6 CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas tras la realización de el presente trabajo son las siguientes:

- La infección por virus de papiloma humano se considera un problema de salud pública a nivel mundial teniendo una incidencia altísima en la población, especialmente en las mujeres jóvenes. Esto se explica principalmente por el cambio que ha habido en la sociedad respecto a las parejas sexuales y los hábitos sexuales destacando el precoz comienzo de mantener relaciones.
- La vacunación tanto de mujeres y hombres es un aspecto clave en el control de la enfermedad. La población cada vez está más concienciada de la importancia de las vacunas para evitar que la patología evolucione a estadios más graves, en este caso el cáncer de cuello de útero. Del mismo modo los varones comienzan a asumir su responsabilidad en el papel de la vacunación profiláctica tanto para evitar transmitir el virus como para evitar sufrir algún tipo de cáncer asociado a su género.
- Existe una relación directa y bien establecida entre el virus del papiloma humano y desarrollo de cáncer de cérvix siendo éste el principal agente etiológico. La mayoría de

las infecciones por VPH se resuelven espontáneamente, pero otras puede evolucionar en este tipo de cáncer.

- La detección precoz es de vital importancia a la hora de abordar la enfermedad a tiempo e impedir que ya haya evolucionado en estadio más graves. Por eso los programas de prevención secundaria tienen tanto peso en la sociedad actual.
- La infección por el virus de papiloma humano no afecta de forma homogénea a las mujeres de todo el mundo. En el mundo desarrollado; es decir, países de ingresos medios y altos, el cáncer cervical está más controlada gracias a medidas como la vacunación eficaz y la detección precoz. Sin embargo, esto no ocurre así en países de recursos bajos donde la incidencia de cánceres uterinos es más alta y con peor pronóstico. El acceso de estos territorios al tratamiento adecuado está muy limitado dando como resultado mortalidades más altas. De forma progresiva se van introduciendo programas de vacunación, pero no podemos olvidarnos de las mujeres que estando ya infectadas por el VPH no pueden obtener un tratamiento eficaz.
- El gasto sanitario del tratamiento del cáncer de cérvix se reduciría si la incidencia de casos fuera en disminución. Esto se consigue con programas de detección precoz y cribado eficaces que permitan el diagnóstico a tiempo.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Robert D.B, Chen Z, Van Doorslaer K. Public Health Genomics. 2009; 12:281–290.
2. Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Lizano et al, Cancerología 4. 2009; 205-216.
3. Solares C. La infección del tracto genital femenino. En Alba A. La infección por VPH. Bypass 3º ed. 2012; 37-56.
4. Garcia S, Dominguez-Gil M, Gayete J, Rojo S, Muñoz J, Santos Salas J, Echevarria C, Blanco M, Ramos C, De Frutos M, López-Urrutia L, Viñuela L, Tamames S, Redondo P, Jiménez J, Eiros J, Ortiz de Lejarazu R. Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional. Rev Esp Quimioter 2017; 30(3): 177-182.
5. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández J, Cano J, Campo J, Del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 May 1;18 (3): 439-44.
6. Khan MJ. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and the possible utility of type specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1072-1079.
7. Diestro Tejeda D.M, Serrano Velasco M, Gómez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). Oncología, 2007; 30 (2):42-59.

8. Kanodia S, Fahey L, Martin Kast W. Mechanisms Used by Human Papillomaviruses to Escape the Host Immune Response. *Current Cancer Drug Targets*, 2007; 7, 79-89.
9. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:709-20.
10. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*. 2006; 24:736-47.
11. Sanjosé Llongueras S, García García A. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Sociedad Española de Epidemiología: EMISA; 2006
12. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch X. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 453–59.
13. Monie A, Hung C, Roden R, Wu T-C. Cervarix: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. 2008 Mar; 2(1): 107–113.
14. Schwarz, TF, Dubin, GO for the HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women, GlaxoSmithKline Biologicals.:An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 1008.
15. Einstein M, Baron M, Levin M.J, Chatterjee A, Edwards R, Zepp F, Carletti I., Dessy F.J, Trofa A.F, Schuind A, Dubin G. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years [Internet]. 2009 [Consultado 22 Mar 2019] 5:10, 705-719. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/hv.5.10.9518>
16. J. Luna J, Saah A, Hood S, Barr E. Safety, efficacy and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil™) in women aged 24-45. Comunicación a 24th International Papillomavirus Congress. Beijing, Nov 3-9, 2007.
17. William Small Jr, Monica A. Bacon, Amishi Bajaj, Linus T. Chuang, Brandon J. Fisher, Matthew M. Harkenrider. *Cancer: A Global Health Crisis*. 2017; 1-9.
18. PDQ® Tratamiento del cáncer de cuello uterino. National Cancer Institute. [Internet]. EEUU. [Consultado el 25 de abril 2019]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/paciente/tratamiento-cuello-uterino-pdq#_61
19. Z. De Guglielmo, A. Rodríguez. Methods used in the identification of human papillomavirus. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2010; 33(1): 71-77.
20. Instituto de urología y medicina sexual [Internet]. Zaragoza. [Consultado el 5 de abril 2019]. Disponible en: <https://www.institutouroandologico.com/instituto-de-urologia/>

21. Olpin J., Chuang L., Berek J., Gaffney D. Imaging and cancer of the cervix in low- and middle-income countries. Elsevier. 2018; 25: 115-121.
22. Ana Gradíssimo, Robert D. Burk. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention. Expert Rev Mol Diagn. 2017; 17(4): 1-25.
23. Estadificación del cáncer. American Cancer Society. [Internet].[Consultado el día 18 de abril 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
24. Marta Talise. Tratamiento de la infección por VPH. Webconsultas. [Internet] [Consultado el 9 de marzo 2019] Disponible en: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/vph/tratamiento-de-la-infeccion-por-vph-8911>
25. Mercedes Herrero. Charla sobre el Virus del Papiloma Humano. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Madrid. 2019.
26. Gauravi A. Mishra Sharmila A. Pimple Surendra S. Shastri. Prevention of Cervix Cancer in India. Karger. 2016; 91(1): 1-7.
27. Felipe Serman. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. Rev chil reovbsctheitl ogbinsetceotl . 2002; 67 (4):318-323.
28. Agrupación por estadios y definiciones FIGO. National Cancer Institute. [Internet]. EEUU. [Consultado el 24 de marzo 2019]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/tratamiento-cuello-uterino-pdq#link_405
29. Dra. C. Telma M. Ferrá Torres, Dr. C. Jorge Santana Álvarez, Dr. C. Gaspar Barreto Argilagos. An overview to human virus papilloma infection in the woman. 2011;. AMC. 15 (6): 1059-1072.
30. Ana Belén García-Garridoa, José Andrés Vázquez-Rodríguezb, Elena Grande-Gonzálezc y María Ángeles Ramos-Barrón. Cobertura y costes del cribado oportunista de detección precoz del cáncer de cuello uterino en Cantabria. Gac. Sanit. 2014; 28(1):14-19.
31. M.Á. Ramos-Barrón, J.A. Vázquez-Rodríguez y A.B. García-Garrido. Análisis coste-beneficio de un programa poblacional de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino diseñado para Cantabria. Semergen. 2014;40(6):296-304.
32. Asociación española de patología cervical y colposcopia. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014.[Internet]. España.[consultado el20 de mayo del 2019]. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf