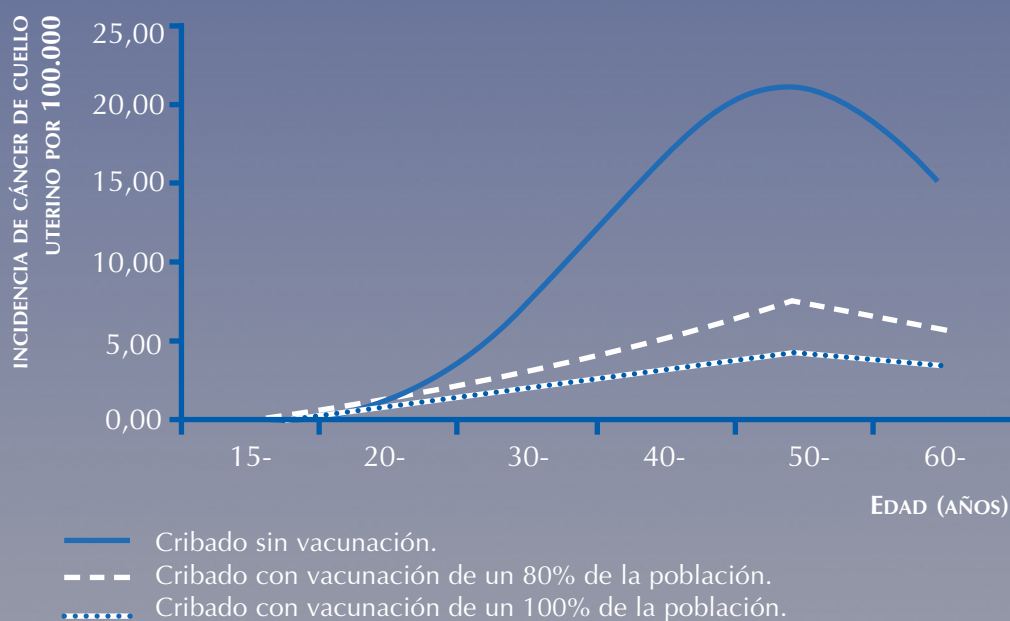


# 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER: EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

### PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA\*



\*Ver leyenda en contraportada

Silvia de Sanjosé Llongueras  
Ana M. García García



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
EPIDEMIOLOGÍA

---

**Virus del  
papiloma humano y cáncer:  
epidemiología y prevención**

**Silvia de Sanjosé LLongueras**  
*IDIBELL, Institut Català d'Oncologia*

**Ana M. García García**  
*Universidad de Valencia*

**Editoras**

---

Corrección lingüística: Cristina Rajo Anadón  
© Sociedad Española de Epidemiología  
Edita: EMISA  
Impresión: Gráficas Enar, S.A.  
Depósito Legal: M-37796-2006  
ISBN: 690-0811-0

# Índice

## Presentación

Presentación. . . . . 9

*Silvia de Sanjosé Llongueras, Ana M. García García*

## Capítulo 1

Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones.

- 1.1. Introducción. . . . . 15
- 1.2. Cambios en la clasificación de las lesiones premalignas del cáncer de cuello uterino. . . . . 16
- 1.3. Registro y codificación de las lesiones premalignas . . . . . 18
- 1.4. Situación en los registros españoles . . . . . 20
- 1.5. Incidencia . . . . . 22
- 1.6. Mortalidad . . . . . 24
- 1.7. Discusión. . . . . 24
- 1.8. Bibliografía. . . . . 27

*Jaume Galceran Padrós, Rafael Marcos-Gragera, Ángel Izquierdo Font, Joan Borràs Balada.*

## Capítulo 2

Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH): Riesgo de carcinoma cérvico-uterino y otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas.

- 2.1. Introducción. . . . . 31
- 2.2. Impacto numérico de las infecciones por VPH . . . . . 31
- 2.3. Historia natural de las infecciones por VPH. . . . . 33
- 2.4. Impacto numérico de los tumores genitales femeninos . . . . . 35
- 2.5. Infecciones por VPH y riesgo subyacente de cáncer de cuello uterino. . . . . 37
- 2.6. Patogénesis viral del carcinoma de cuello uterino. . . . . 40
- 2.7. Cofactores e interacciones ambientales con el VPH en la carcinogénesis cervical . . . . . 41
- 2.8. VPH y otros cánceres ano-genitales . . . . . 44
- 2.9. Nuevas opciones en la prevención y tratamiento de los tumores asociados al VPH. Prueba de detección del VPH en el cribado de lesiones citológicas de naturaleza ambigua . . . . . 45
- 2.10. Prueba de detección de ADN de VPH en el cribado primario . . . 45

2.11. Conclusiones . . . . .	47
2.12. Bibliografía. . . . .	48

**F. Xavier Bosch José, Mireia Diaz Sanchis, Silvia de Sanjosé Llongueras, Rebeca Font Marimon, Xavier Castellsagué Piqué, Ginesa Albero Abril, Belén Lloveras Rubio, Joellen Klaustermeier Lloveras, Víctor Moreno Aguado.**

### Capítulo 3

El virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer de cavidad oral y orofaringe.

3.1. Introducción. . . . .	51
3.2. Magnitud actual del cáncer de cavidad oral y orofaringe como problema de Salud Pública. . . . .	52
3.2.1. Incidencia . . . . .	52
3.2.2. Mortalidad. . . . .	53
3.3. Asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe. . . . .	54
3.3.1. Prevalencia del VPH en cánceres de cavidad oral y orofaringe. . . . .	54
3.3.2. Magnitud de la asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe. . . . .	56
3.3.3. Nuevas líneas de investigación de la asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe . . . . .	59
3.4. Riesgo de cáncer de cavidad oral y orofaringe relacionado con el tabaco y el alcohol . . . . .	59
3.4.1. Efecto independiente del tabaco. . . . .	60
3.4.2. Efecto independiente del alcohol. . . . .	60
3.4.3. Interacción tabaco-alcohol . . . . .	61
3.5. Otros factores asociados al cáncer de cavidad oral y orofaringe . . . . .	61
3.5.1. Factores dietéticos: el papel protector de frutas y verduras. . . . .	61
3.5.2. Efecto de otros hábitos. . . . .	62
3.5.3. Lesiones previas en la cavidad oral . . . . .	63
3.5.4. Marcadores de susceptibilidad. . . . .	64
3.5.5. Influencia del índice de masa corporal . . . . .	64
3.6. Necesidades futuras de investigación. . . . .	65
3.7. Bibliografía. . . . .	66

**María Adoración Nieto García, María José Sánchez Pérez.**

## Capítulo 4

La infección por virus del papiloma humano (VPH) en poblaciones a alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España.

4.1. Introducción. . . . .	71
4.2. Estudios de epidemiología de la infección por VPH en España. . . . .	72
4.3. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres de la población general en España . . . . .	73
4.3.1. Estudios de prevalencia. . . . .	73
4.3.2. Estudios de incidencia y resolución de la infección viral. . . . .	77
4.4. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres de la población general procedentes de países de alta prevalencia . . . . .	78
4.5. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres en prisión. . . . .	80
4.6. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres que ejercen la prostitución . . . . .	81
4.7. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). . . . .	83
4.8. Conclusiones y recomendaciones . . . . .	83
4.9. Bibliografía. . . . .	84

***Julia del Amo Valero, Cristina González Blázquez, Javier Losana Baro.***

## Capítulo 5

Determinación del virus del papiloma humano (VPH): aspectos técnicos.

5.1. Introducción. . . . .	89
5.2. Métodos de detección del genoma del VPH . . . . .	90
5.2.1. Recogida de muestras, conservación y procesamiento. . . . .	90
5.2.2. Métodos de amplificación de señal . . . . .	92
5.2.3. Métodos de amplificación de secuencias diana. . . . .	94
5.2.4. Métodos de detección de los productos amplificados . . . . .	96
5.2.5. Comparación de los diferentes métodos de detección de tipos del VPH . . . . .	98
5.3. Métodos de detección de anticuerpos frente al VPH . . . . .	99
5.4. Control de calidad de los ensayos de detección del VPH . . . . .	99
5.5. Bibliografía. . . . .	103

***Marta Ortiz Rivera, Montserrat Torres Hortal, Alfredo García Sáiz.***

## Capítulo 6

Prevención primaria: vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) para la prevención del cáncer de cuello uterino.

6.1. Introducción. . . . .	107
6.2. Los VPHs . . . . .	107
6.3. Historia natural de las infecciones por VPH. . . . .	108
6.4. El VPH y el cáncer de cuello uterino . . . . .	109
6.5. Nuevas opciones en la prevención y detección precoz del cáncer de cuello uterino. . . . .	111
6.6. Vacunas profilácticas contra la infección por VPH. . . . .	112
6.6.1. Las partículas similares al virus ( <i>Virus Like Particles</i> – VLPs) . .	112
6.6.2. Estudios en modelos animales . . . . .	114
6.6.3. Estudios iniciales de fase I-II . . . . .	114
6.6.4. Primer ensayo de eficacia de una vacuna monovalente frente al VPH 16 . . . . .	114
6.6.5. Primer ensayo de eficacia de una vacuna bivalente frente a los VPHs 16 y 18 . . . . .	117
6.6.6. Primer ensayo de eficacia de una vacuna tetravalente frente a los VPHs 6, 11, 16 y 18 . . . . .	118
6.6.7. Seguridad y reactividad de las vacunas VLP de L1 de VPH . . . . .	121
6.6.8. Últimos datos interinos sobre inmunogenicidad y eficacia. .	122
6.7. Cuestiones pendientes . . . . .	124
6.8. Conclusiones . . . . .	125
6.9. Bibliografía. . . . .	126

**Xavier Castellsagué Piqué, Ginesa Albero Abril, Dolors Martí Cardona, M<sup>a</sup> Jesús Plà Farnós, Paz Fernández Ortega, Cinta Belloví Fava, Monica Salinas Masdeu, Montserrat Domínguez Arsedá, Esther Roura Fornells, F. Xavier Bosch José.**

## Capítulo 7

Prevención secundaria: situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España.

7.1. Introducción. . . . .	131
7.2. Situación de los programas de cribado en España . . . . .	132
7.3. Cobertura del cribado cervical en España . . . . .	134
7.4. Bibliografía. . . . .	138

**Luís M. Puig-Tintoré, Silvia de Sanjosé Llongueras, Cristina Méndez Díez, Xavier Cortés Bordoy, Aureli Torné Bladé, Esther Roura Fornells, Xavier Castellsagué Piqué.**

## Capítulo 8

La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España.

8.1. Introducción. . . . .	141
8.2. Líneas de investigación . . . . .	144
8.3. Bibliografía. . . . .	146

***Silvia de Sanjosé Llongueras.***



## Presentación

Cuando hace unos meses iniciamos la organización de esta monografía sobre el virus del papiloma humano (VPH) y su asociación con el cáncer, sabíamos que estábamos ante una tarea difícil e importante. Nos enfrentábamos a una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes del mundo y a una asociación causal muy particular principalmente con el cáncer de cuello uterino, el segundo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial. El rápido desarrollo de la investigación en este campo ha resultado en un constante cambio en los niveles de conocimiento sobre el tema. Este hecho nos ha obligado a actualizar las referencias del tema casi en el día a día de la producción de la monografía, particularmente en el capítulo sobre la vacunación contra el VPH.

Esta rápida y satisfactoria evolución emerge de un marco pocas veces observado en Salud Pública. Una temprana y constante colaboración entre la investigación virológica básica y la investigación epidemiológica ha permitido identificar la causa más importante de la enfermedad, la infección por determinados tipos del VPH. Igualmente, la estrecha colaboración entre epidemiólogos, virólogos y profesionales de la industria farmacéutica ha permitido un avance rapidísimo en la evaluación de las vacunas profilácticas. Por otra parte, la implicación de los equipos sanitarios pertinentes en la realización de estudios randomizados ha permitido una constante evaluación de nuevas intervenciones profilácticas y terapéuticas, así como la identificación de las mejores estrategias de prevención y seguimiento. Finalmente, la colaboración entusiasta de muchas mujeres en proyectos de investigación y ensayos clínicos ha facilitado enormemente el éxito de esta línea de investigación.

Es pues un reto importante para los científicos españoles continuar abriendo nuevos horizontes en este terreno que permitan mejorar la salud de nuestra población, y lo es aún más si pensamos en las posibilidades reales de éxito que se vislumbran al final del trayecto.

Al concluir esta monografía nos gustaría señalar que el conjunto de capítulos ha sido elaborado con la intención de aportar una visión del trabajo realizado por distintos grupos dentro del estado español vinculados a la Sociedad Española de Epidemiología. Todos los capítulos han sido revisados por evaluadores externos, lo cual ha permitido tener una visión más objetiva del resultado final. Deseamos que esta monografía estimule el interés y la contribución a este campo de investigación de otros colegas y profesionales.

## Autores

Ginesa Albero Abril. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Cinta Bellobí Fava. Servicio de Enfermería. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Joan Borràs Balada. Registre del Càncer de Tarragona. Fundació Lliga per la Investigació i Prevenció del Càncer. Universitat Rovira i Virgili. Reus, Tarragona.

F. Xavier Bosch José. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Xavier Castellsagué Piqué. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Xavier Cortés Bordoy. Ginecología. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.

Silvia de Sanjosé Llongueras. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Julia del Amo Valero. Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan. San Juan, Alicante.

Mireia Díaz Sanchis. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Montserrat Domínguez Arsedà. Servicio de Enfermería. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Paz Fernández Ortega. Servicio de Enfermería. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Rebeca Font Marimon. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Jaume Galceran Padrós. Registre del Càncer de Tarragona. Fundació Lliga per la Investigació i Prevenció del Càncer. Reus, Tarragona.

Alfredo García Sáiz. Servicio de Diagnóstico y Referencia de Retrovirus y Papilomavirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

Ana María García García. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de València. Valencia.

Cristina González Blázquez. Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan. San Juan, Alicante.

Ángel Izquierdo Font. Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Girona.

Joellen Klaustermeier Lloveras. Laboratorio VPH. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Javier Losana Baro. Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan. San Juan, Alicante.

Belén Lloveras Rubio. Laboratorio VPH. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Rafael Marcos-Gragera. Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Girona.

Dolors Martí Cardona. Servicio de Ginecología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Cristina Méndez Díez. GlaxoSmithKline. Madrid.

Víctor Moreno Aguado. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

María Adoración Nieto García. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla. Sevilla.

Marta Ortiz Rivera. Servicio de Diagnóstico y Referencia de Retrovirus y Papilomavirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

M<sup>a</sup> Jesús Plà Farnós. Servicio de Ginecología, Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Luís M. Puig-Tintoré. Servicio de Ginecología. Hospital Clínic, Barcelona.

Esther Roura Fornells. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IIDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Monica Salinas Masdeu. Servicio de Enfermería. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

María José Sánchez Pérez. Registro de Cáncer de Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.

Aureli Torné Bladé. Servicio de Ginecología. Hospital Clínic. Barcelona.

Montserrat Torres Hortal. Servicio de Diagnóstico y Referencia de Retrovirus y Papilomavirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

## CAPÍTULO 1

# Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones

**Jaume Galceran Padrós.** *Registre de Càncer de Tarragona, Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer. Reus, Tarragona.*

**Rafael Marcos-Gragera.** *Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Girona.*

**Ángel Izquierdo Font.** *Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Girona.*

**Joan Borràs Balada.** *Registre del Càncer de Tarragona, Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer. Universitat Rovira i Virgili. Reus, Tarragona.*

### 1.1. Introducción

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias más frecuentes y letales en las mujeres. Se estima que cada año se diagnostican aproximadamente 500.000 casos nuevos de este cáncer, de los cuales el 83% [410.000 casos] se dan en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. La baja incidencia en países desarrollados se debe, al menos en parte, a la efectividad de los programas de cribado organizados y al cribado oportunista basados en la citología cérvico-vaginal (prueba de Papanicolaou). El cribado tiene como objetivo detectar lesiones precursoras en el epitelio cervical que serían el antecedente del cáncer invasor.

La larga duración de las lesiones que lo preceden - denominadas con las iniciales CIN/SIL por *cervical intraepithelial neoplasia/squamous intraepithelial lesion* - y el hecho de que puedan detectarse mediante la citología y ser tratadas de forma adecuada, permiten la prevención del carcinoma invasor. El cribado de la población de riesgo de forma organizada ha demostrado ser efectivo en la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino en diferentes países<sup>2</sup>. Sin embargo, por varias razones, en ningún programa se ha conseguido erradicar totalmente la enfermedad; una de ellas, porque la práctica de la citología cérvico-vaginal tiene una alta especificidad pero una sensibilidad mediana<sup>3,4</sup>. Para mejorar la sensibilidad de la prueba, algunos programas han introducido nuevos métodos de recogida y procesamiento de muestras - tales como la citología líquida - aunque la citología convencional sigue siendo la más utilizada<sup>5,6</sup>. Otros factores influyentes son la frecuencia del cribado<sup>7</sup> y su cobertura. Cuando se analizan comparativamente los costes del cribado y la relación coste/beneficio en relación con la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en programas organiza-

dos, la variable más significativa es el acceso al programa<sup>8</sup>. En este sentido, la mejor estrategia es aumentar la participación.

En España una parte importante de la población tiene acceso a un cribado oportunista financiado con fondos públicos. Asimismo, existe un cribado oportunista realizado en la medicina privada. Sin embargo, se desconoce su impacto sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Aunque tenemos información sobre la incidencia del cáncer invasor de cuello uterino a través de los datos aportados por los registros de cáncer de base poblacional (RCBPs), no existen datos de la incidencia poblacional de las lesiones precursoras de este cáncer. La mayoría de RCBPs recogen información sobre los carcinomas *in situ* (CIS) pero, debido a los diferentes cambios en los últimos años en el concepto y la terminología de las lesiones premalignas, en muchos casos no se siguen los mismos criterios para definir qué tipo de lesiones se incluyen dentro del término CIS.

Para el período 1993-1997 y en el conjunto de RCBPs españoles, la tasa ajustada por edad a la población estándar mundial del cáncer invasor de cuello uterino fue de 7,11 casos por 100.000 mujeres-año<sup>9</sup>; para el mismo período y en los registros de los que disponemos de información sobre las tasas de incidencia por 100.000 mujeres-año del CIS, éstas fueron de 15,1 en Tarragona, 22,8 en Mallorca y de 24,0 en Girona.

En España el cáncer invasor de cuello de útero se sitúa en el sexto lugar en frecuencia y supone el 4,8% de todos los cánceres en la mujer (excepto piel no melanoma e *in situ*)<sup>10</sup>. Si considerásemos la patología del cuello uterino en su conjunto (carcinoma invasor + CIS), esta patología pasaría a situarse entre la segunda y la tercera neoplasia más frecuente.

## **1.2. Cambios en la clasificación de las lesiones premalignas del cáncer de cuello uterino**

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se usó el término “carcinoma *in situ*” para designar a las lesiones que se limitaban al epitelio cervical. En 1949 Papanicolaou introdujo el término “displasia” para designar cambios epiteliales menos acusados. Posteriormente - en 1953 - Reagan JW<sup>11</sup> consagró este término en histopatología cervical. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el CIS condujo, a principios de los setenta<sup>12,13</sup>, a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), el cual los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. El término neoplasia cervical intraepitelial de grado III (CIN 3) incluye los CIS y las dis-

plasias severas. La mayoría de patólogos coinciden en que la CIN 3 puede ser comparable con el CIS, sea la displasia severa mencionada o no.

La clasificación de las neoplasias cervicales intraepiteliales tiene una baja reproducibilidad diagnóstica, tanto en material citológico como histológico, y sobre todo en las lesiones menos graves. Este hecho junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical hicieron que en 1989 se propusiera el Sistema Bethesda<sup>14</sup> para describir las alteraciones citológicas, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por virus del papiloma humano (VPH). En el año 2001 se revisó y modificó ligeramente dicha clasificación. A pesar de que la correspondencia entre las diferentes categorías de las tres clasificaciones no es absoluta, a efectos prácticos se aceptan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones que se muestran en la Tabla 1.1.

**Tabla 1.1.— Clasificaciones de las lesiones premalignas de cuello uterino.**

Años 1950-69 (Reagan JW y cols.) <sup>11</sup>	Años 1970-1989 (Richart RM) <sup>12,13</sup>	Años 1990 – (Bethesda) <sup>14</sup>
Displasia leve	CIN 1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN 2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	CIN 3	
Carcinoma <i>in situ</i>		

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. LSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado.  
SIL: Lesión escamosa intraepitelial. HSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado.

En el Sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia intraepitelial por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia que las LSIL corresponden a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL equivalen a verdaderos cambios premalignos que se corresponden con los siguientes términos utilizados en clasificaciones anteriores: *displasia moderada* (CIN 2), *displasia severa* (CIN 3) y carcinoma *in situ*. La determinación del tipo de VPH en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo<sup>15</sup>.

Adicionalmente, la terminología Bethesda obliga a incluir en el informe citológico la calidad de la muestra (adecuada o inadecuada) e incorpora un



término nuevo (*atypical squamous cells of unknown significance*, ASCUS) para clasificar aquellas alteraciones citológicas equívocas que no permiten descartar totalmente la presencia de una lesión intraepitelial, pero tampoco son suficientes para diagnosticarla. En la actualidad en la mayoría de laboratorios de anatomía patológica se sigue la clasificación denominada *The 2001 Bethesda System (2001TBS)*<sup>16</sup> (Tabla 1.2). Uno de los cambios más significativos respecto a la nomenclatura anterior (*The 1991 Bethesda System*)<sup>17</sup> es la división del diagnóstico ASCUS en dos categorías: ASC-US y ASC-H, en función de la probabilidad que se corresponda con lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado. La atipia mínima o indeterminada ha sido siempre un reto en el área del diagnóstico citológico<sup>18</sup>: plantea problemas de definición, reproducibilidad y sensibilidad y, sobre todo, de seguimiento y manejo de los casos, lo que llevó a establecer un consenso sobre el tema<sup>19</sup>.

En esta evolución histórica de las clasificaciones podemos comprobar la tendencia marcadamente simplificadora de las mismas, ya que de los cuatro grados de la primera se ha llegado a las dos categorías del Sistema Bethesda pasando por los tres grados de Richart RM, con una duración media de unos 20 años de cada una de las anteriores clasificaciones a la actual.

Para codificar los diagnósticos anatomopatológicos la mayoría de patólogos utilizan la clasificación del SNOMED (*Sistematized Nomenclature of Medicine*), de la cual hay varias ediciones. La más utilizada es la del año 1977<sup>20</sup>, la cual contiene códigos para los términos de la clasificación de Reagan JW. La más reciente, el SNOMED *Clinical Terms*<sup>®</sup> (SNOMED CT<sup>®</sup>)<sup>21</sup>, contiene códigos para todos los términos de las clasificaciones de Reagan JW, Richart RM y Bethesda. Esta nueva versión del SNOMED no está introducida en casi ningún hospital. De esta manera, los patólogos que utilizan la terminología más modernas no incluidas en la primera versión del SNOMED, siguen codificando con los códigos de esta versión adaptando su diagnóstico al diagnóstico equivalente (por ejemplo: a la CIN 2 le ponen el código 74007 de displasia moderada y a la CIN 3 le ponen el código 80702 de CIS o el código 74008 de displasia severa). Puede que haya algún hospital que haya creado códigos especiales para los nuevos términos no incluidos en la primera edición del SNOMED.

### 1.3. Registro y codificación de las lesiones premalignas

En la actualidad la gran mayoría de los RCBPs recogen información sobre los CIS independientemente de su localización. Aunque la frecuencia relativa de los CIS de cuello uterino va disminuyendo debido al incremento de los CIS de colon y recto y sobre todo de mama, la mayoría de los casos de CIS que se registran son de cuello uterino.

**Tabla 1.2.— Clasificación citológica de Bethesda, 2001<sup>16</sup>: resultados e interpretaciones.**

---

**1. Negativo para lesión intraepitelial o malignidad:**

Cuando no existe evidencia celular de neoplasia, aunque existan otros hallazgos no neoplásicos como microorganismos.

**2. Células epiteliales anormales**

2.1 Células escamosas

**2.1.1 Células escamosas atípicas (ASC) (*atypical squamous cells*).**

- de significado indeterminado (ASC-US) (*atypical squamous cells of undetermined significance*).
- que no pueden excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H) (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).

**2.1.2 Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (*low grade squamous intraepithelial lesion*).** Incluye infección por VPH / displasia leve / CIN 1 (*cervical intraepithelial neoplasia de grado 1*).

**2.1.3 Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (*high grade squamous intraepithelial lesion*).** Incluye displasia moderada y severa / CIN 2 (*cervical intraepithelial neoplasia de grado 2*) y CIN 3 (*cervical intraepithelial neoplasia de grado 3*) / carcinoma escamoso *in situ*.

**2.1.4 Con características sospechosas de invasión.**

Si se sospecha invasión.

**2.1.5 Carcinoma escamoso.**

2.2 Células glandulares

**2.2.1 Células glandulares atípicas (AGC) (*atypical glandular cells*): células endocervicales, células endometriales o células glandulares sin especificar origen.**

**2.2.2 Células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas.**

**2.2.3 Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS).**

**2.2.4 Adenocarcinoma endocervical, endometrial, extrauterino o sin especificar.**

---

Para la codificación de las neoplasias, la mayoría de registros de cáncer utiliza la *Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología* (ICD-O), de la que de la que existen tres ediciones hasta la fecha. Esta clasificación permite codificar la localización, la morfología y el comportamiento tumorales. Las neoplasias *in situ* se identifican con el código de comportamiento “/2”. En la primera edición de esta clasificación (ICD-O-1, de 1977)<sup>22</sup> existen los códi-

gos 8010/2 y 8070/2 para codificar los CIS y los carcinomas escamosos *in situ* independientemente de la localización tumoral y el código 8076/2 para codificar los carcinomas escamosos *in situ* con dudosa invasión del estroma. No existe un código específico para codificar las displasias severas. En las ediciones segunda (ICD-O-2, 1990)<sup>23</sup> y tercera (ICD-O-3, 2000)<sup>24</sup> se incorpora el código 8077/2, que se utiliza para la codificación de las neoplasias intraepiteliales de grado III (CIN 3), ya sea de cuello uterino, vagina, vulva o ano (Tabla 1.3). La categoría HSIL de la clasificación Bethesda no está incorporada en estas clasificaciones, aunque dentro de las lesiones de alto grado (HSIL) se incluyen las siguientes lesiones: displasia moderada, CIN 2, displasia severa, CIN 3 y carcinoma *in situ*.

**Tabla 1.3.— Códigos del carcinoma *in situ* y de la neoplasia escamosa intraepitelial en las diferentes ediciones de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (ICD-O).**

ICD-O-1 <sup>22</sup> 1977	ICD-O-2 <sup>23</sup> 1990	ICD-O-3 <sup>24</sup> 2000	Descripción
8070/2	8070/2	8070/2	Carcinoma escamoso <i>in situ</i> , SAI
8076/2	8076/2	8076/2	Carcinoma <i>in situ</i> con dudosa invasión del estroma
	8077/2	8077/2	Neoplasia escamosa intraepitelial, grado III CIN 3, SAI CIN 3 con displasia severa Neoplasia intraepitelial de vagina, VAIN 3 Neoplasia intraepitelial de vulva, VIN 3 Neoplasia intraepitelial de ano, AIN 3

SAI: Sin otra especificación.

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.

ICD-O: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología.

#### 1.4. Situación en los registros españoles

Con el objetivo de conocer qué tipo de información sobre las lesiones premalignas del cáncer de cuello uterino recogen los RCBPs españoles, se envió un cuestionario a todos los registros que publicaron sus datos de incidencia para el período 1993-1997 en la última edición de la serie *Cancer Incidence in Five Continents* (Albacete, Asturias, Canarias, Cuenca, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza)<sup>9</sup>. Diez de estos once registros respondieron al cuestionario. Todos registran información del cáncer de cuello uterino invasor y siete de ellos también del CIS (Tabla 1.4).

Respecto a la cuestión sobre qué tipo de lesiones premalignas se incluían dentro de la categoría CIS, el tipo de lesiones incluidas como CIS ha ido cam-

biando en el tiempo paralelamente a los cambios en las clasificaciones y nomenclatura. Actualmente, todos los RCBPs que registran la categoría CIS incluyen en ella las lesiones premalignas displasia severa, CIN 2/3, CIN 3 y HSIL, excepto el registro de Navarra, que no recoge información sobre las displasias severas.

**Tabla 1.4.— Patologías premalignas y malignas del cuello uterino que se registran en los registros de cáncer de base poblacional (RCBPs) españoles.**

Registro	Carcinoma invasor	Carcinoma <i>in situ</i> <sup>a</sup>	Otras lesiones premalignas	Período
Albacete	Sí	Sí	No	1991-actualidad
Canarias	Sí	Sí	No	1993-actualidad
Cuenca	Sí	No	No	1993-actualidad
Girona	Sí	Sí	No	1980-1989 <sup>b</sup> 1994-actualidad
Granada	Sí	No	No	1985-actualidad
Mallorca	Sí	Sí	No	1988-actualidad
Murcia	Sí	Sí	No	1983-actualidad
Navarra	Sí	Sí	No	1970-actualidad
Tarragona	Sí	Sí	No	1980-actualidad
Zaragoza	Sí	No	No	1960-actualidad

<sup>a</sup> Puede incluir los diagnósticos de displasias severas, CIN 3 y/o HSIL, según el RCBP.

<sup>b</sup> Registro monográfico de cáncer de mama y genital femenino.

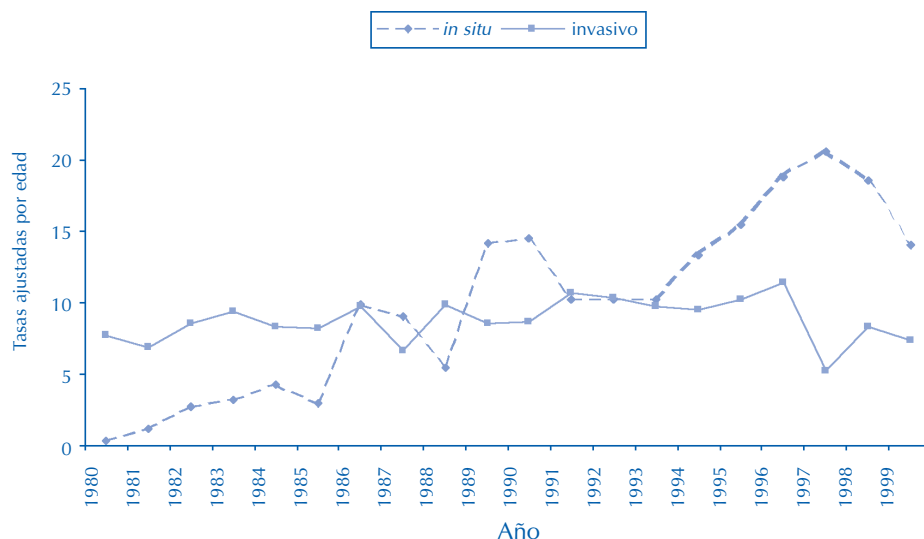
El primer registro de base poblacional que se fundó en España fue el de Zaragoza, creado en 1960. Este registro no recoge información sobre las neoplasias *in situ*. En 1970 se creó el registro de Navarra, que recoge información de los carcinomas *in situ* y de las CIN 3, pero no de las displasias severas. En el resto de los registros, instaurados en las décadas de los 80 y 90, las lesiones consideradas CIS incluyen los diagnósticos carcinoma *in situ*, displasia severa y CIN 3. A partir de la década de 1990, a medida que los citopatólogos utilizaron la nueva clasificación Bethesda en los diagnósticos, los RCBPs incorporaron progresivamente la mayoría de las HSIL dentro de la categoría de los CIS.

Existen patólogos que suelen dictaminar el diagnóstico según Bethesda, pero añadiendo su equivalencia de las lesiones anteriores; así por ejemplo, en diagnósticos de HSIL se especifica si se trata de una CIN 2 o una CIN 3, o bien displasia moderada o severa. En estos casos, algunos registros sólo recogen los casos HSIL que van acompañados de la especificación de CIN 3 o displasia severa.

Por último, de todos los registros consultados ninguno de ellos recoge información del resto de lesiones premalignas de menor grado (CIN 1, displasia leve, LSIL).

## 1.5. Incidencia

En España el carcinoma invasor de cuello uterino tiene una incidencia relativamente baja, con unas tasas ajustadas por edad a la población estándar mundial de entre 3,4 y 12,2 casos por 100.000 mujeres-año, según los datos de los diferentes RCBPs<sup>9</sup>.



**Figura 1.1**

*Evolución de las tasas ajustadas por 100.000 de incidencia del carcinoma in situ e invasor de cuello uterino en el Registro de Cáncer de Tarragona, 1980-1999.*

*Elaboración propia.*

La Figura 1.1 muestra la evolución de las tasas ajustadas de incidencia del carcinoma *in situ* y del carcinoma invasor de cuello uterino en Tarragona. Mientras que la tendencia del carcinoma invasor se mantiene constante (porcentaje de cambio anual - PAC - de  $-0,1\%$ , no estadísticamente significativo), la incidencia del carcinoma *in situ* muestra un aumento estadísticamente significativo con un PAC del  $11,8\%$  [datos no publicados]. Muy probablemente este aumento se deba a diversos factores, entre los que cabe citar como principales el aumento de la prevalencia de las citologías cérvico-vaginales en las mujeres a riesgo a lo largo del tiempo y la inclusión de los diagnósticos de CIN 3 y displasia severa dentro de la categoría CIS. La aparición de la clasificación de Bethesda y su progresiva utilización por parte de los citopatólogos puede

haber influido también en este incremento. En cada uno de los RCBPs existentes estos factores pueden haber influido de forma distinta en el tiempo de acuerdo con la prevalencia de la citología cérvico-vaginal en las distintas poblaciones, los criterios de los distintos laboratorios y los métodos de trabajo de cada registro. En todo caso, la inversión de la razón entre las tasas de incidencia del CIS y del carcinoma invasor (Tabla 1.5) es un fenómeno extendido. Actualmente en la mayoría de áreas geográficas de España la incidencia del CIS es superior a la del carcinoma invasor.

**Tabla 1.5.— Evolución de la razón (ratio) de las tasas ajustadas por 100.000 a la población estándar mundial del carcinoma *in situ* e invasor de cuello uterino en Tarragona, 1980-1999.**

<b>Año</b>	<b>Carcinoma <i>in situ</i></b>	<b>Carcinoma invasor</b>	<b>Ratio<sup>a</sup></b>
1980	0,40	7,69	0,05
1981	1,14	6,88	0,17
1982	2,71	8,61	0,31
1983	3,26	9,45	0,34
1984	4,23	8,32	0,51
1985	2,96	8,27	0,36
1986	9,91	9,76	1,02
1987	9,02	6,72	1,34
1988	5,44	9,88	0,55
1989	14,22	8,61	1,65
1990	14,47	8,71	1,66
1991	10,25	10,72	0,96
1992	10,19	10,38	0,98
1993	10,18	9,74	1,05
1994	13,29	9,55	1,39
1995	15,43	10,20	1,51
1996	18,83	11,41	1,65
1997	20,58	5,22	3,94
1998	18,61	8,36	2,23
1999	13,99	7,44	1,88

<sup>a</sup>Ratio: tasa carcinoma *in situ* / tasa carcinoma invasor.  
Elaboración propia.

En España, la incidencia del carcinoma escamoso invasor de cuello uterino se ha mantenido constante en los últimos 15 años (1983-1997), sin haberse dado cambios en la tendencia según el período. Sin embargo, cuando se analiza la tendencia de la incidencia según la edad de las pacientes (cohorte de nacimiento), se observa un incremento de la incidencia para las cohortes de mujeres nacidas a partir de 1930-40. Este mismo fenómeno se da en otros países europeos excepto en Francia y en Suiza<sup>25</sup>.

## 1.6. Mortalidad

El análisis de la mortalidad por cáncer de cuello uterino presenta la limitación que en una parte considerable de los boletines estadísticos de defunción (BED) de pacientes que mueren por este cáncer la causa de la muerte se codifica como cáncer de útero no especificado<sup>26</sup>. Un estudio de revisión de los BEDs de pacientes diagnosticadas de cáncer de cuello uterino (1985-1989) pone de manifiesto que el 24% de los cánceres de útero no especificados (CIE-9: 179) correspondían a cáncer de cuello uterino, el 29% a cáncer del cuerpo de útero y el resto a otras localizaciones. Es por ello que en España frecuentemente no se analiza la tendencia de la mortalidad del cuello y cuerpo uterinos por separado y se estudia como una única localización (útero)<sup>27</sup>. Según los datos disponibles para Cataluña, la mortalidad por cáncer de cuello uterino se ha mantenido estable en esta comunidad en los últimos 20 años<sup>28</sup>, aunque si se corrigiese por los tumores de útero no especificados (CIE-O: 179) se habría tal vez observado un descenso.

## 1.7. Discusión

La sistemática de recogida de la información de las lesiones premalignas de cuello uterino por parte de los RCBPs no está estandarizada. El criterio en el registro de estas lesiones no sólo es distinto según el registro, sino que también cambia a lo largo del tiempo dentro de un mismo registro, debido principalmente a los cambios en las clasificaciones de este tipo de lesiones. De los diez RCBPs españoles de los que se obtuvo información, siete registran los casos de CIS de cuello uterino y la mayoría de ellos incluyen dentro del término CIS los diagnósticos de carcinoma *in situ*, CIN 3, displasia severa y HSIL. En uno de estos registros no se recoge información de las displasias severas y en otros no se incluyen los HSIL si no especifican que se trate de una CIN 3 o una displasia severa. En ningún registro se recoge información sobre el resto de lesiones premalignas del cáncer de cuello uterino (displasia leve, CIN 1, LSIL).

En la evaluación de la incidencia poblacional de las lesiones premalignas a través de los datos de los RCBPs se tendrían que tener en consideración los siguientes aspectos:

- Los patólogos utilizan diferentes clasificaciones y terminología para designar a las lesiones premalignas de cuello uterino.
- La relación de lesiones incluidas dentro de concepto de CIS no es homogénea entre registros.
- Las clasificaciones internacionales de las enfermedades para oncología (ICD-O) no incorporan los diagnósticos citológicos de la clasificación Bethesda. La mayoría de RCBPs incluyen las HSILs en la categoría CIS.

Por lo tanto, delante de un diagnóstico histológico de lesión de alto grado y sin más información, los registros tendrían que consensuar la inclusión o no de estos casos como CIS utilizando, en caso afirmativo, el código 8070/2 de la ICD-O-1 o bien con el código 8077/2 de la ICD-O-2 y de la ICD-O-3, según la clasificación utilizada por cada registro.

- El Papanicolaou es una prueba de cribado destinada a identificar pacientes en las cuales puede haber una lesión premaligna o maligna que requiere posteriores estudios (estudio colposcópico y/o biopsia). Antes de valorar la incidencia de las lesiones premalignas, los RCBPs tendrían que tener en cuenta, como índice de calidad, qué proporción de casos están informados únicamente a través de una citología. Debe considerarse el hecho que un diagnóstico definitivo de neoplasia intraepitelial o carcinoma sólo puede hacerse a través de la biopsia de una lesión sospechosa observada mediante la colposcopia.
- Los datos de incidencia del cáncer de cuello uterino de los RCBPs incluyen conjuntamente todos los subtipos histológicos que se dan en esta localización tumoral. Según se describe en la literatura<sup>29</sup>, en algunos países la tendencia del cáncer de cuello uterino está aumentando en los últimos años a expensas de los adenocarcinomas, lesiones que, por otra parte, no son tan fácilmente detectadas por la prueba de Papanicolaou. El análisis por grupos histológicos en 62 RCBPs de 24 países durante el período 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos), concluyó que el incremento en la incidencia observado en algunos países era atribuible al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos. A la hora de analizar la incidencia y la tendencia de este cáncer sería recomendable evaluarlo en función de los grupos histológicos.

A pesar de su éxito, la citología tiene importantes limitaciones siendo la más destacada su sensibilidad. En un estudio sobre la revisión de las citologías en pacientes diagnosticadas de carcinoma *in situ* o invasor de cuello uterino, se puso de manifiesto la existencia de falsos negativos en las citologías y la falta de citologías de cribado en pacientes que desarrollaron un cáncer de cuello uterino<sup>30</sup>. Para aumentar la sensibilidad de la citología cérvico-vaginal se recomienda testar el VPH junto al Papanicolaou en el cribado del cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 30 años. Recientemente, se está planteando como una interesante herramienta de prevención primaria la detección de los VPHs de alto riesgo oncogénico debido a su alta sensibilidad y coste-efectividad<sup>31</sup>. Por otro lado, estudios recientes<sup>32</sup> demuestran que la prueba de detección del VPH es efectiva (valor predictivo negativo muy alto) para la selección de pacientes con un resultado en la citología cérvico-vaginal de



células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). Por lo tanto, la prueba de detección de ADN de VPH se considera potencialmente útil en tres aplicaciones clínicas: como prueba de cribado primario solo o acompañado de la citología en mujeres mayores de 30 años, selección de mujeres con atipias indeterminadas y seguimiento de mujeres tratadas por lesiones de alto grado con ablación local o excisional.

A pesar de la problemática comentada anteriormente, la evaluación de la incidencia de las lesiones precursoras del cáncer invasor de cuello uterino nos permite conocer el impacto real de esta patología en la población. Sin embargo, sería de gran interés que todos los RCBPs siguieran los mismos criterios en el registro de estas lesiones.

La monitorización de la incidencia tanto del carcinoma invasor de cuello uterino como del carcinoma *in situ* (CIS, CIN 3, displasia severa, HSIL) y, por lo tanto su registro en los RCBPs, será útil para la evaluación de la efectividad de las futuras vacunas contra el VPH que puedan aplicarse en programas de prevención primaria a nivel poblacional. Aunque también sería útil monitorizar lesiones antecedentes al CIS como las displasias leves, las CIN 1, las lesiones de bajo grado (LSIL), las displasias moderadas y las CIN 2, supondría un gran esfuerzo poco compensado por unos resultados demasiado pobres debido a la dificultad para conocer con precisión la incidencia de estas lesiones.

## Agradecimientos

A las siguientes personas de los registros de cáncer de base poblacional de España que han aportado información sobre los criterios de registro de los tumores de cuello uterino: Eva Ardanaz del Registro de Cáncer de Navarra, Carmen Martos del Registro de Cáncer de Zaragoza, Loli Rojas del Registro de Cáncer de Canarias, Carmen Martínez del Registro de Cáncer de Granada, María Dolores Chirlaque del Registro de Cáncer de Murcia, Enrique Almar del Registro de Cáncer de Albacete, José María García del Registro de Cáncer de Cuenca e Isabel Garau del Registro de Cáncer de Mallorca.

A Joan Josep Sirvent del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII por sus comentarios sobre la codificación de las lesiones premalignas de cuello uterino por parte de los patólogos. A Belén Lloveras del Servicio de Anatomía Patológica de la Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge y a Silvia de Sanjosé del Servicio de Epidemiología y Registro de Cáncer del Institut Català d'Oncologia (Barcelona) por sus comentarios y sugerencias.

## **1.8. Bibliografía**

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC; 2004.
2. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293: 659-64.
3. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 680-9.
4. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD y cols. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 810-9.
5. ACOG committee opinion. New Pap test screening techniques. Number 206, August 1998. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 63: 312-4.
6. Sawaya GF, Washington AE. Cervical cancer screening: which techniques should be used and why? *Clin Obstet Gynecol*. 1999; 42: 922-38.
7. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J y cols. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1501-9.
8. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer*. 1976; 17: 602-12.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Scientific Publication No 155. Lyon: IARC; 2002.
10. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I y cols. Cancer Incidence and Mortality in Spain- Patterns and Trends. IARC Technical Report No 36. Lyon: IARC; 2000.
11. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953; 6: 224-34.
12. Richart RM. A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv*. 1969; 24(7 Pt 2): 874-9.
13. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*. 1973; 8: 301-28.
14. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA*. 1989; 262: 931-4.

15. Puig-Tintoré LM, Alba Menéndez A, Bosch X, Castellsagué X, Coll Capdevila C, Cortés Bordoy X, Torné Bladé A, Vidart Aragón JA, Vilaplana Vilaplana E. La infección por papilomavirus. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Citología (SEC) y Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). En: Documentos de Consenso SEGO 2002. Madrid: Meditex; 2003.
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M y cols. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287: 2114-9.
17. Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: an overview. *Int J Gynecol Pathol*. 1991; 10: 323-5.
18. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 973-6.
19. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002; 287: 2120-9.
20. Cote RA. Systematized nomenclature of medicine. College of American Pathologists (CAP). Northfield, Illinois; 1977.
21. College of American Pathologists (CAP). Systematized nomenclature in medicine (SNOMED Clinical Terms®). Northfield, Illinois: CAP; 2002.
22. International Classification of Diseases for Oncology, first edition. Geneva: World Health Organisation; 1976.
23. Percy C, Van Holten V, Muir CS. International Classification of Diseases for Oncology, second edition. Geneva: World Health Organisation; 1990.
24. Fritz A, Jack A, Percy C, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M y cols. International Classification of Diseases for Oncology, third edition. Geneva: World Health Organisation; 2000.
25. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H y cols. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 677-86.
26. Sánchez Garrido MV, Izquierdo FA, Beltrán FM, Bosch José FX, Viladiu QP. Tendencias temporales de la mortalidad por cáncer de cérvix en Cataluña 1975-1992: Análisis del Boletín estadístico de defunción y del Registro de cáncer de Girona. *Gac Sanit*. 1996; 10: 67-72.
27. López-Abente G, Pollan M, Aragonés N, Pérez B, Llácer A, Pérez J y cols. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de cohorte de nacimiento y del período de muerte. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2002.

28. Evolució de la mortalitat a Catalunya, 1983-1997. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya; 2000.
29. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001; 164: 1017-25.
30. Castro P, Marcos R, López E, Sabriá J, Izquierdo A, Barcelo C. Historial de cribado oportunista mediante citología cervical en 277 casos de carcinoma escamoso in situ/invasivo de cérvix. *Prog Obstet Ginecol*. 2004; 47: 214-21.
31. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D y cols. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003; 362: 1871-6.
32. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsh P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol*. 2005; 99(3 Suppl 1): S7-S11.

## CAPÍTULO 2

# Epidemiología de las infecciones por virus del papiloma humano (VPH): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y de otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas.

*F. Xavier Bosch José<sup>1</sup>, Mireia Diaz Sanchis<sup>1</sup>, Silvia de Sanjosé Llongueras<sup>1</sup>, Rebeca Font Marimon<sup>1</sup>, Xavier Castellsagué Piqué<sup>1</sup>, Ginesa Albero Abril<sup>1</sup>, Belén Lloveras Rubio<sup>2</sup>, Joellen Klaustermeier Lloveras<sup>2</sup>, Víctor Moreno Aguado<sup>2</sup>.*

1. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
2. Laboratorio de VPH. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

### 2.1. Introducción

**E**l virus del papiloma humano (VPH) representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes, aunque todavía poco conocida. La familia de los VPHs cuenta con más de 150 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. El paradigma de los primeros lo constituyen los VPHs de tipo 16 y 18 y el de los segundos los VPHs de tipo 6 y 11. Las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de las neoplasias cervicales de grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En una proporción menor, las infecciones por VPHs de alto riesgo pueden progresar a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3, HSIL) y a cáncer de cuello uterino. Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones ano-genitales. Una fracción considerable de las infecciones por VPH es autolimitada, particularmente las que se asocian a variaciones morfológicas de tipo CIN 1/2. Los VPHs de tipo 6/11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles, denominadas condilomas acuminados (CA). Ocasionalmente, las infecciones por VPH se transmiten de la madre al recién nacido abocando a infecciones del tracto respiratorio superior y ocasionando una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea.

### 2.2. Impacto numérico de las infecciones por VPH

Es difícil establecer estimaciones en torno al volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y al espectro de lesiones asociadas. Mediante

técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad (por ejemplo, la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de tipo), puede considerarse que una aproximación plausible a la prevalencia del ADN de VPH en la población femenina es inferior al 10% en los países desarrollados y ligeramente superior al 15% en los países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. Las prevalencias de CA y LSIL podrían ser para cada diagnóstico del 1-2% en países desarrollados y del 1,5 – 3% en países en vías de desarrollo. La prevalencia para las lesiones de alto grado se estima que es del 1,1% mientras que el total de las citologías anormales se calcula del 4,4%. La incidencia estimada de carcinoma *in situ* en los Estados Unidos es de 55 casos por cien mil mujeres/año y la de carcinoma invasor en el conjunto de países desarrollados (tasa cruda) se estima en 15 casos nuevos por cien mil mujeres/año. La incidencia de carcinoma invasor (tasa cruda) en países en desarrollo se estima en 16,6 casos por 100.000 mujeres/año. Finalmente, la supervivencia media de los casos de carcinoma invasor es de 10 años en los países desarrollados y de 5 años en los países en desarrollo. Si aplicamos de forma conservadora estas cifras a las estimaciones de la población mundial en mujeres mayores de 15 años (500 millones para países desarrollados y 1.600 millones para regiones en vías de desarrollo), obtendremos: a) una cifra estimada de portadoras de ADN de VPH de 310 millones (271 en los países en vías de desarrollo y 39 en los desarrollados), b) 27 millones de pacientes con lesiones condilomatosas genitales, c) una cifra equivalente de mujeres afectadas por LSIL, d) 1,5 millones de mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), y d) cerca de 400.000 casos de carcinoma invasor.

Para la población de los 25 países integrantes de la comunidad europea en 2005, las cifras correspondientes serían de 195 millones de mujeres mayores de 15 años dando curso a: a) 15,5 millones de mujeres portadoras de ADN de VPH, b) 2 millones de mujeres con CA, c) 2 millones con lesiones LSIL, d) 95.000 mujeres con lesiones HSIL, y e) 33.000 casos nuevos de carcinoma invasor. En otros parámetros, y en una aproximación muy cruda, podríamos estimar que aproximadamente 20 millones de mujeres mayores de 15 años de los 195 millones censados en la Unión Europea (10,3% de la población en este grupo de edades) tienen, en un momento determinado de sus vidas, una afección genital, clínica o subclínica, atribuible a infecciones por VPH o a alguna de sus secuelas neoplásicas.

En la población española, las estimaciones generadas a partir de muestras poblacionales de la región de Barcelona indicarían un rango en la prevalencia de ADN viral del 1,3-5%, lo cual correspondería a unas 350.000 - 900.000 mujeres portadoras. Entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de CAs, un número equivalente serían portadoras de LSILs y existirían entre 8.500 y 9.000 casos de mujeres afectadas por HSILs. La incidencia de

carcinoma invasor en España está estimada en 2.103 casos nuevos para el año 2002 con una mortalidad aproximada de 739 casos por año.

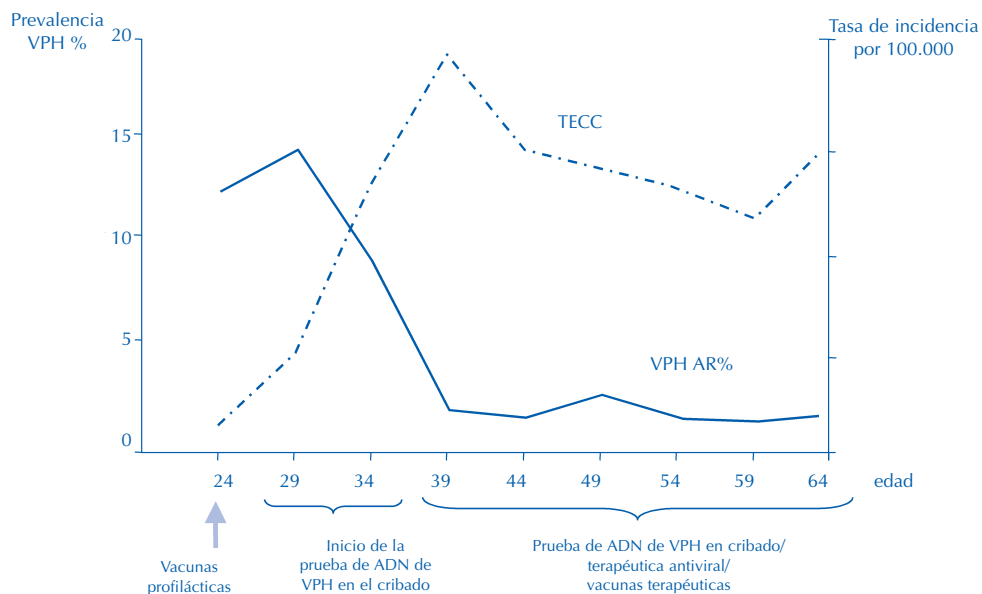
### **2.3. Historia natural de las infecciones por VPH**

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sábanas, en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello uterino, vulva, vagina, canal anal, pene y escroto. Socialmente, pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población que ejerce la prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para mayor información sobre poblaciones de alto riesgo en España rogamos se refieran al Capítulo 4 de esta monografía.

Una de las razones por las que este tipo de infecciones ha cobrado un gran interés reside en la asociación etiológica de algunas de estas infecciones con el carcinoma de cuello uterino y con otros tumores del tracto ano-genital masculino y femenino<sup>2,3</sup>. Este hallazgo ha abierto nuevas posibilidades en la prevención del cáncer cérvico-uterino, tanto en la mejora de los programas de cribado como en la preparación de vacunas profilácticas y en inmunoterapia.

La prevalencia de ADN de VPH está asociada a la edad. Generalmente, la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. En las poblaciones donde el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia puede ser tan elevada como del 30-40% en los grupos de 15 a 25 años de edad (Figura 2.1)<sup>2</sup>. Este primer pico de prevalencia va seguido por una disminución muy marcada, de modo que en las edades intermedias (25-40 años) la detección viral se estabiliza a niveles de entre el 3 y el 10%. Esta fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral y del grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. En algunas poblaciones, se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres post-menopáusicas cuya interpretación es todavía objeto de investigación. La curva de prevalencia específica por edad es consistente con la incidencia específica por edad aportada por estudios de cohortes<sup>4</sup>. En relación a la menor probabilidad de nuevas infecciones en este grupo de edad, este segundo pico podría reflejar la reactivación de una infección latente que hubiera pasado indetectable en el curso de las edades intermedias de la vida y que se hace aparente aso-

ciada a la reducción fisiológica de la inmunidad natural en las mujeres de edad avanzada. La resolución espontánea de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.



TECC: Tasas específicas de carcinoma cervical.  
 VPH AR%: Virus del papiloma humano de alto riesgo %.  
 Fuente: Bosch FX y cols. 2002.<sup>2</sup>  
 Figura reproducida con permiso de BMJ Publishing Group.

### Figura 2.1

Prevalencia específica por edad del ADN de VPH y tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino en Holanda.

Los determinantes conocidos de la progresión neoplásica son el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular. Las infecciones por VIH constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los períodos que cursan con inmunosupresión. Factores ambientales adicionales de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, la alta paridad y el tabaquismo. Factores posibles son la coinfección con otras infecciones transmitidas sexualmente, en particular por *Chlamydia Trachomatis* o por el virus de herpes simplex tipo 2.

La distribución característica por edades es informativa en relación a las posibilidades de intervención preventiva. La Figura 2.1 presenta, además de



la información sobre la prevalencia de ADN viral, la incidencia de carcinoma invasor en la población holandesa. Las opciones preventivas pueden indicarse en relación a la distribución relativa de ambas gráficas. Las vacunas profilácticas deberían utilizarse de forma prioritaria en los grupos de edad previos al grueso de las infecciones, cuando la mayor parte de las mujeres no han estado expuestas a infecciones por VPH. La utilización de pruebas de detección de ADN de VPH en el cribado debería iniciarse en grupos de edad más avanzados, para conseguir un equilibrio entre el objetivo de evitar el diagnóstico de las infecciones virales destinadas a resolverse de forma espontánea (incrementar la especificidad de la prueba) y el objetivo de no perder los primeros casos de carcinoma invasor que se empiezan a producir en edades muy tempranas (retener la sensibilidad de la prueba). Se estima que la utilización de las pruebas virales en el cribado debería iniciarse después de los 30 años de edad.

Las características de la historia natural de la infección por VPH están también relacionadas con el tipo viral. El grupo de VPHs asociados a alto riesgo neoplásico (unos 15 tipos virales) tiende a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia que el grupo de tipos de bajo riesgo. La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses. Las infecciones por VPHs de tipo 16 ó 18 tienden a persistir por períodos más prolongados, entre 16-24 meses. Los estudios de cohortes con seguimientos sistemáticos prolongados (más de 10 años) han definido diferencias en la capacidad de progresión a HSIL/CIN 3 asociadas al tipo viral. En un estudio de grandes dimensiones realizado en Guanacaste (Costa Rica), las infecciones por VPHs de tipo 16 y 18 progresaron a lesiones de CIN 3+ en un 17,2% y en un 13,6% respectivamente, mientras que las infecciones por otros tipos virales de alto riesgo (utilizando la prueba de la captura de híbridos de segunda generación - HC2, progresaron a un 3,0%. Las diferencias son estadísticamente significativas. Las mujeres negativas para VPH progresaron a CIN 3+ en un 0,8%<sup>5</sup>. Estas observaciones han sido confirmadas por otros estudios en países desarrollados<sup>6</sup> y sugieren un potencial oncogénico significativamente superior de los VPHs de tipo 16 y 18. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son todavía inciertas.

## **2.4. Impacto numérico de los tumores genitales femeninos**

Los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer según estimaciones mundiales. El tumor más frecuente es el de cáncer de cuello uterino (9,9%), seguido del cáncer de ovario (1,0%), endometrio (4,0%), y de los cánceres de vagina y de vulva (1%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad.

En España disponemos de estimaciones de la incidencia del cáncer para el período 1993-1996. Este análisis ha sido realizado integrando datos de los nueve registros de cáncer poblacionales (incidencia) y datos del Instituto Nacional de Estadística (censo y mortalidad). Según estas estimaciones, la incidencia global del cáncer para las mujeres fue en este período de 55.480 casos nuevos por año, (tasa ajustada de 161,50 casos por 100.000 mujeres por año) de los cuales: a) 13.490 corresponderían a cáncer de mama (24,3% de los casos en mujeres; tasa ajustada de 44,6 casos por 100.000 por año), b) 3.230 casos a cáncer de endometrio (5,8%; tasa ajustada de 9,7 por 100.000 por año), c) 2.863 a cáncer de ovario (5,2%; tasa ajustada de 12,1 por 100.000 por año), y d) 1.408 a cáncer de cuello uterino (2,5%; tasa ajustada de 5,3 por 100.000 por año)<sup>7</sup>.

Las tendencias temporales en la mortalidad indican que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad atribuible al cáncer de cuello uterino desciende de forma sostenida desde prácticamente la segunda mitad de siglo. A este patrón general se le superpuso en los últimos años de la década de los 80 una tendencia creciente de la mortalidad en el Reino Unido, algunas zonas de los Estados Unidos, algunas zonas de Australia y en Nueva Zelanda. Un análisis por grupos histológicos de datos procedentes de 62 Registros de Tumores de 24 países durante el período 1973-1991 incluyendo cerca de 180.000 casos, concluyó que el incremento observado en la incidencia en algunos países era atribuible en gran parte al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos. Esta observación ha sido confirmada en otros estudios específicos<sup>8,9</sup>. Una posible explicación es que los adenocarcinomas, por un crecimiento frecuente en el canal endocervical, escaparían más fácilmente al muestreo con espátula y, por tanto, a la lectura citológica<sup>10</sup>. La reciente utilización del muestreo con cepillo endocervical podría haber reducido esta falta de sensibilidad y contribuir a una mejor detección de casos.

En términos de incidencia el carcinoma cervical es el cuarto más frecuente en Europa, mientras que en términos de mortalidad es el séptimo. Esta diferencia refleja de forma indirecta la capacidad del cribado para la realización de diagnósticos precoces y de tratamientos curativos.

La incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino se comportan de forma desigual con relación a la edad. Tomando como base datos de Globocan<sup>11</sup>, la distancia entre la incidencia y la mortalidad es máxima en los grupos en edades fértiles en los que la cobertura y la frecuencia del cribado es mayor y probablemente más eficiente. En los grupos de edad más avanzados (en general se observa esta tendencia a partir de los 55 años siendo máxima la confluencia a los 65 o más años), la incidencia y la mortalidad tienden a confluir, reflejando por un lado el peor pronóstico de los tumores en las eda-

des avanzadas y, por otro lado, la relativa ausencia de diagnósticos precoces en estos grupos de edad. Este último fenómeno estaría asociado a la menor frecuencia con la que las mujeres de edad avanzada acuden a visitas de carácter preventivo y a la relativa insensibilidad de la citología convencional en las mujeres de edad avanzada. El patrón observado es reproducible para la mayoría de poblaciones europeas con programas de cribado establecidos u oportunistas.

Las tendencias temporales en la mortalidad por cáncer cervical por grupos de edad en algunos países sugieren la relativa pobre sensibilidad del cribado convencional en edades avanzadas. Según los datos españoles, las tendencias recientes de la mortalidad sugieren un aumento en todos los grupos de edad. Sin embargo, cuando estas tasas se corrigen por las diferencias en la codificación de los certificados de defunción por neoplasias uterinas en el período y, en particular, por la disminución de las certificaciones como “útero no especificado”, se obtienen descensos en la mortalidad en todos los grupos de edad.

## **2.5. Infecciones por VPH y riesgo subyacente de cáncer de cuello uterino**

La Tabla 2.1 refleja las estimaciones de los tumores asociados a las infecciones por VPH. A escala mundial, el VPH es responsable de un 5,2% de todos los tumores humanos, correspondiendo un 2,2% de los cánceres a los países desarrollados y un 7,7% de los cánceres a los países en vías de desarrollo<sup>12</sup>.

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad.

**Tabla 2.1.— Estimación del número de tumores asociados a las infecciones por VPH en la población mundial.**

<b>Localización</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Fración atribuible al VPH (%)</b>	<b>Número de casos atribuibles</b>	<b>Proporción sobre todos los cánceres</b>
Cuello uterino	492.800	100	493.243	4,5%
Pene	26.300	40	10.520	0,1%
Vulva vaginal	40.000	40	16.000	0,2%
Ano	30.400	90	27.360	0,2%
Cavidad oral	274.289	3	8.229	0,1%
Orofaringe	52.100	12	6.252	0,1%
Todas las localizaciones	10.843.600		561.155	5,2%

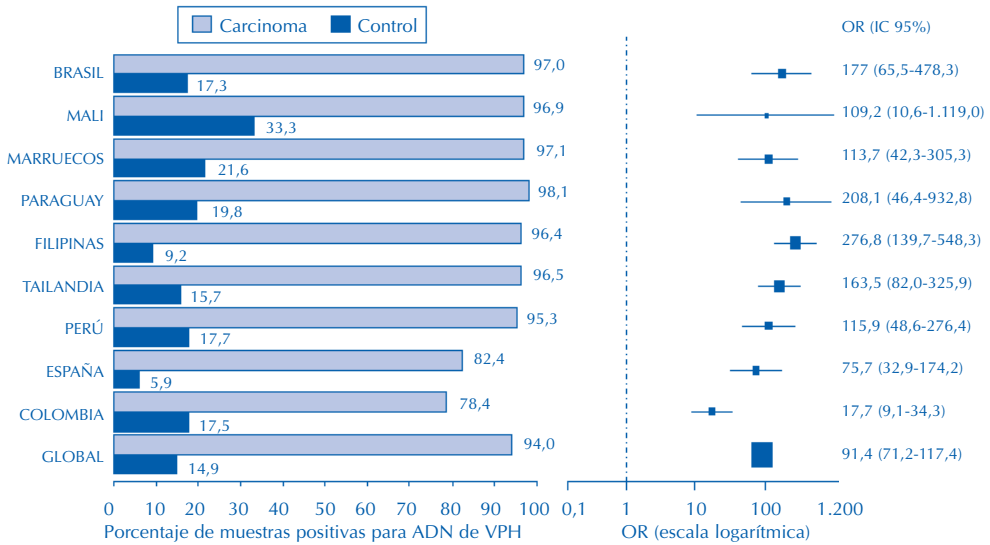
Parkin DM, 2006<sup>12</sup>

Formalmente, ha llegado a descartarse la existencia de cánceres cervicales no asociados al VPH<sup>4,13</sup>. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o HSIL<sup>14</sup> y, en una menor proporción (50-70%), en las LSIL<sup>15</sup>. Las HSIL incluyen a las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales o CIN 2 (displasia moderada) y CIN 3 (displasia grave y carcinoma *in situ*). Las LSIL incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección por VPH y a las CIN 1 o displasias leves. Estas últimas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que raramente van a progresar. Finalmente, en la primera de las clasificaciones citológicas de Bethesda se definió una categoría de lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS – Células Escamosas de Significado Incierto) en las que la detección del VPH es cercana al 50% en una lectura citológica experta. La variabilidad para las cifras encontradas en la literatura es en gran parte atribuible a la dificultad para reproducir el diagnóstico citológico en programas poblacionales que incluyen múltiples lectores y grandes volúmenes de citologías.

Los estudios de casos y controles de carcinoma invasor indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia) superiores a 50 para la detección de ADN de VPH y riesgos de entre 100 y 150 para los tipos 16 y 18. En algunos estudios estas cifras alcanzan valores superiores a los 500. Las fracciones de cáncer cervical atribuibles al VPH (proporción de casos en una población en los que el VPH está considerado como un agente causal) calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90-95%. Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad).

En la Figura 2.2 se presentan los resultados de un grupo de estudios caso-control completados en diferentes países coordinados por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), en los que se incluyen datos españoles. La figura presenta la prevalencia de ADN viral en casos y controles, la estimación del riesgo relativo de carcinoma escamoso y el intervalo de confianza (IC). El riesgo global de cáncer de cuello uterino asociado a la detección de VPH en células cervicales fue de 91,4 (IC 95% = 71,2-117,4). Los datos fueron muy consistentes a través de todos los estudios. Datos similares con un riesgo de 81,3 (IC 95% = 42,0-157,1) fueron observados para los tumores de cuello uterino con histología de adenocarcinoma<sup>16,17</sup>.

*Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas*

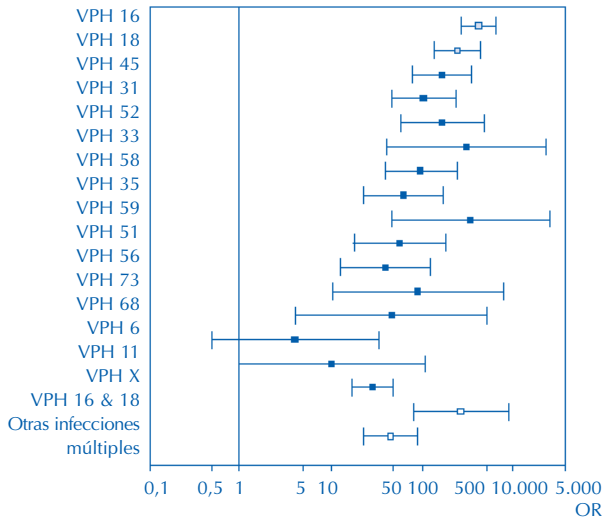


OR ajustada por país y grupo de edad.  
Fuente Muñoz N y cols. 2003<sup>16</sup>.

OR: Odds ratio  
IC: Intervalo de confianza

**Figura 2.2**

*Prevalencia del ADN viral en casos de carcinoma escamoso cervical y en controles y estimación del riesgo relativo (RR).*



Fuente Muñoz N y cols. 2003<sup>16</sup>.

OR: Odds ratio

**Figura 2.3**

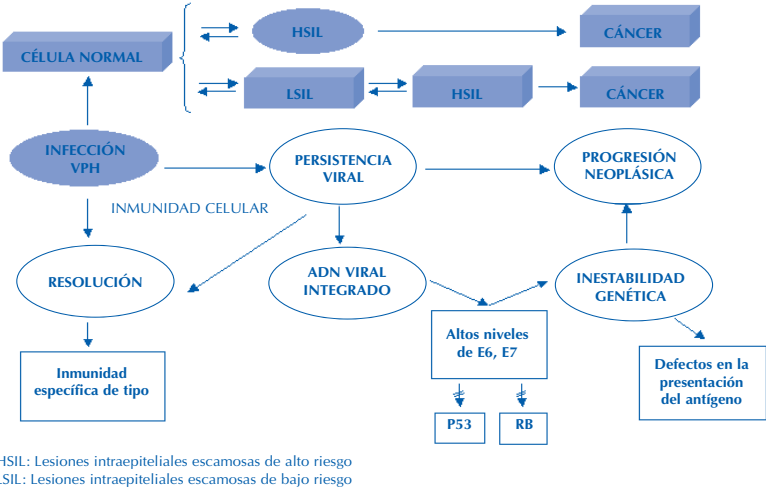
*Estimación del riesgo relativo específico de tipo para los tipos virales más frecuentes en el carcinoma invasor de cuello uterino.*

La Figura 2.3<sup>16</sup> presenta el riesgo estimado para los tipos virales más frecuentes en los tumores cervicales. El riesgo para los VPH de tipo 16 y 18 es extraordinariamente elevado. Los riesgos estimados para los restantes tipos de VPH de alto riesgo no difieren significativamente del riesgo estimado para el VPH 16. Esta observación sugiere que el pronóstico de una infección persistente con cualquiera de estos tipos es equivalente y sustenta la propuesta de realizar pruebas de detección de VPH con un conjunto de sondas de alto riesgo en programas de cribado primario. La tecnología que propone cócteles de tipos virales de alto riesgo basada en la captura de híbridos entre ADN y RNA de VPH marcado (HC2<sup>®</sup>) es, hasta el año 2006, la única que ha realizado validaciones clínicas y que ha sido reconocida por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América.

Las observaciones recientes de un potencial de progresión superior para las infecciones persistentes por los VPHs 16/18 podrían llevar a la recomendación de realizar pruebas de tipo específico para el seguimiento de pacientes con diagnósticos de VPHs positivos<sup>5</sup>.

### 2.6. Patogénesis viral del carcinoma de cuello uterino

Los estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por virus de alto riesgo precede a la aparición de las CIN y es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de estas lesiones. La historia natural de la oncogénesis cervical por VPH podría seguir el modelo representado esquemáticamente en la Figura 2.4<sup>2</sup>.



**Figura 2.4**  
Mecanismos teóricos de la carcinogénesis cervical por VPH.

Al iniciar su actividad sexual, la mujer puede ser contagiada por un virus de alto riesgo, que en la gran mayoría de los casos dará lugar a una infección transitoria, haciéndose indetectable en 6-12 meses. Ocasionalmente, esta infección desarrollará una lesión CIN visible mediante el microscopio óptico. Estas lesiones regresan espontáneamente en la mayor parte de casos. Cuando el virus no es eliminado y persiste la infección por VPH de alto riesgo, la lesión precursora se mantiene y cierto número de estas lesiones progresarán hasta CIN 3, la lesión más grave con mayores posibilidades de progresar a cáncer invasor. Algunos autores han propuesto un modelo alternativo de progresión neoplásica. Según esta nueva propuesta, las lesiones CIN 1 y, en gran parte, CIN 2 serían manifestaciones morfológicas auto-limitables, atribuibles mayoritariamente a infecciones por VPHs de bajo riesgo o de alto riesgo transitorias. Las lesiones CIN 3 y los carcinomas invasivos tendrían una historia natural distinta atribuida a aspectos mal definidos de la interacción huésped/VPH. En ciertas circunstancias este tipo de lesiones podrían inducirse directamente, sin progresar a través de estadios intermedios. A la luz de estas propuestas se podría redefinir la historia natural de las lesiones precursoras.

Al contrario que los virus de bajo riesgo, los cuales permanecen en el núcleo de la célula infectada en situación episómica, los VPHs de alto riesgo ejercen su actividad oncogénica, aunque no exclusivamente, tras integrarse en el genoma celular. El mecanismo mejor conocido de inducción neoplásica por VPH se produciría a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y Rb respectivamente, degradándolas e inutilizándolas funcionalmente. Esta interacción en células proliferativas, como son las del cuello uterino y especialmente de la zona de unión escamo-cilíndrica con un epitelio inestable, impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas, esenciales para la progresión a cáncer invasor. Ocasionalmente, hay lesiones malignas en las que el virus no está integrado en el genoma celular sugiriendo la presencia de mecanismos oncogénicos múltiples<sup>18</sup>.

## **2.7. Cofactores e interacciones ambientales con el VPH en la carcinogénesis cervical**

La infección persistente por VPHs oncogénicos es el primer requisito para la carcinogénesis cervical, aunque otros cofactores (ambientales o congénitos) pueden modular la persistencia y la progresión neoplásica. De entre los conocidos, cabe citar a las deficiencias inmunes adquiridas (infección VIH, tratamientos inmunosupresores en receptores de trasplantes) o congénitas

(respuestas inmunológicas anormales, tipos HLA, polimorfismos en p53 y otros no documentados), b) factores hormonales endógenos (hormonas esteroideas) o exógenos (anticoncepción oral), c) otras infecciones de transmisión sexual, d) el consumo de tabaco, e) y quizás algunos componentes de la dieta.

Las tablas 2.2, 2.3 y 2.4 muestran las asociaciones más consistentes entre cofactores ambientales y cáncer cervical observadas en análisis restringidos a mujeres portadoras de ADN de VPH. Este tipo de análisis tiene en cuenta el carácter de factor necesario para la carcinogénesis cervical del VPH y, por tanto, preestablece este criterio. En estudios de casos y controles este enfoque incluye en los cálculos de riesgo a prácticamente todos los casos (VPH positivos) y a la fracción de controles que también son VPH positivos en las condiciones del estudio. La Tabla 2.2 muestra la asociación con la paridad, la Tabla 2.3 con la utilización de contraceptivos hormonales por períodos prolongados y la Tabla 2.4 con el consumo de tabaco<sup>17,19</sup>.

Las asociaciones del cáncer cervical con la alta paridad (más de 5 embarazos a término) y el consumo prolongado de contraceptivos orales (cinco años o más) sugieren una interacción positiva entre el VPH y los esteroides. El meta-análisis de la literatura confirma la asociación entre el consumo prolongado de contraceptivos orales y el cáncer de cuello uterino, aunque el riesgo tiende a desaparecer en los 5 años subsiguientes a la interrupción del consumo.

**Tabla 2.2.— Asociación entre la paridad, lesiones cervicales y cáncer de cuello uterino en mujeres portadoras de VPH.**

	Dinamarca	Reino Unido, Manchester	Costa Rica	Estados Unidos de América, Portland	IARC <sup>a</sup>
<b>ENFERMEDAD /EXPOSICIÓN<sup>b</sup></b>	HSIL	CIN 3	HSIL & CC	CIN 3 & CC	CIS & CC
<b>Alguna vez embarazada<sup>c</sup></b>	ND	ND	4,6 (1,1-20)	ND	ND
<b>Número de embarazos<sup>d</sup></b>	[≥1]1,8 (0,3-2,3)	[≥3]1,9 (0,9-3,9)	[6-8]2,2 (1,0-5,0) <sup>e</sup>	[≥3]0,7 (0,3-1,6)	[≥5]3,9 (1,9-7,6)

<sup>a</sup> Ver descripción de estudios en Castellsagué X y Muñoz N, 2003<sup>19</sup>. IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

<sup>b</sup> HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; CIN 3: neoplasia cervical intraepitelial de grado 3; CC: carcinoma cérvico uterino; CIS: carcinoma *in situ*.

<sup>c</sup> Riesgo relativo / odds ratio () intervalo de confianza del 95%; ND: no determinado.

<sup>d</sup> [ ] Número de embarazos; riesgo relativo / odds ratio en relación a nulíparas excepto en el estudio de Costa Rica; () intervalo de confianza del 95%.

<sup>e</sup> Referencia a mujeres con ningún o un embarazo a término.



**Tabla 2.3.— Asociación entre la utilización de anticonceptivos orales, lesiones cervicales y cáncer de cuello uterino en mujeres portadoras de VPH.**

	Dinamarca	Estados Unidos de América, Costa Este	Reino Unido, Manchester	Costa Rica	Estados Unidos de América, Portland	IARC <sup>a</sup>
<b>ENFERMEDAD /EXPOSICIÓN<sup>b</sup></b>	HSIL	CIS & CC	CIN 3	HSIL & CC	CIN 3 & CC	CIS & CC
<b>Algún uso de AO<sup>c</sup></b>	ND	5,4 (0,7- 43,4)	NEG	NEG	NEG	1,4 (1,0-2,0)
<b>Tiempo de duración del uso de AO<sup>d</sup></b>	Decreciente con la duración	[≥7] 6,2 (0,7-52,7)	NEG	NEG 1,3 [0,7-2,3]	ND	[≥10]4,0 (2,1-7,8)

<sup>a</sup> Ver descripción de estudios en Castellsagué X. y Muñoz N., 2003<sup>19</sup>. IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

<sup>b</sup> HSIL: lesión escamosa intraepitelial de grado; CIS: carcinoma *in situ*; CC: carcinoma cérvico-uterino; CIN 3: neoplasia cervical intraepitelial de grado 3.

<sup>c</sup> AO: anticonceptivos orales; riesgo relativo / odds ratio ( ) intervalo de confianza del 95%; ND: no determinado; NEG: negativo.

<sup>d</sup> AO: anticonceptivos orales; [ ]: número de años de utilización; riesgo relativo / odds ratio; ( ) intervalo de confianza del 95%; ND: no determinado; NEG: negativo.

**Tabla 2.4.— Asociación entre el tabaquismo, lesiones cervicales y cáncer de cuello uterino en mujeres portadoras de VPH.**

	Dinamarca	Noruega	Reino Unido, Manchester	Costa Rica	Estados Unidos de América, Portland	IARC <sup>a</sup>
<b>ENFERMEDAD /EXPOSICIÓN<sup>b</sup></b>	HSIL	CIN 2-3	CIN 3	HSIL & CC	CIN 3 & CC	CIS & CC
<b>Tabaquismo (Sí/No)<sup>c</sup></b>	1,9 (1,0-3,8)	4,6 (0,9-22,9)	2,2 (1,4-3,4)	2,3 (1,2-4,3)	2,1 (1,1-3,9)	2,2 (1,5-3,2)
<b>Duración<sup>d</sup></b>	ND	[≥10]7,5 (1,2-46)	[≥20]3,1 (1,6-6,2)	[≥10]2,0 (1,0-3,8)	ND	[≥20]1,9 (1,0-3,5)

<sup>a</sup> Ver descripción de estudios en Castellsagué X. y Muñoz N., 2003<sup>19</sup>. IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

<sup>b</sup> HSIL: lesión escamosa de alto grado; CIN 2: neoplasia cervical intraepitelial grado 2; CIN3: neoplasia cervical intraepitelial de grado 3; CC: carcinoma cérvico uterino; CIS: carcinoma *in situ*.

<sup>c</sup> riesgo relativo / odds ratio ( ) intervalo de confianza del 95%.

<sup>d</sup> [ ]: años de exposición al tabaco; riesgo relativo / odds ratio; ( ) intervalo de confianza del 95%; ND: no determinado.

La asociación del consumo de tabaco con el cáncer de cuello uterino en mujeres VPH positivas es biológicamente plausible en la medida en que sustancias carcinogénicas presentes en el tabaco se han aislado de forma consistente en el mucus cervical. La dinámica de la interacción entre el consumo de tabaco con el ciclo vital del VPH es poco conocida<sup>20</sup>.

## **2.8. VPH y otros cánceres ano-genitales**

La tecnología para detectar marcadores de exposición al VPH y la descripción de nuevas familias de VPH ha permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de localizaciones múltiples. Para algunas de estas localizaciones se han completado algunos estudios de casos y controles. La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados al desarrollo de un cáncer de cuello uterino se encuentra en cifras superiores al 85% en los tumores del canal anal<sup>21</sup>. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia del cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada para el cáncer de cuello uterino en poblaciones de mujeres no protegidas por programas de cribado establecidos.

Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva en la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, inicio de relaciones sexuales en edades tempranas, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual y antecedentes de citología anormal). El cáncer de vulva en la mujer de edad superior a 50 años sería en una proporción importante independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. Asimismo, la fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre un 30 y un 70% de los casos, con estimaciones recientes del 50%<sup>22</sup>.

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos y el cáncer de vagina en un 40-50% de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en estudios con pocos casos, con tecnología de detección viral variable y con mayor frecuencia en ausencia de controles adecuados.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción de los casos de cáncer de cavidad oral y de orofaringe. La evidencia es todavía inestable, pero los estudios más recientes sugieren que la intervención viral estaría pre-

dominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer, con poca implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral. Para más información rogamos se refieran al Capítulo 3 de esta monografía.

## **2.9. Nuevas opciones en la prevención y tratamiento de los tumores asociados al VPH.**

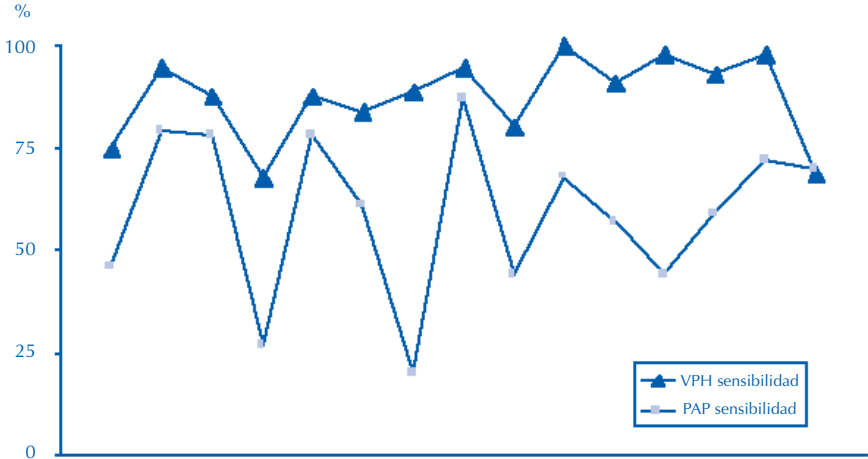
### **Prueba de detección del VPH en el cribado de lesiones citológicas de naturaleza ambigua.**

Describir el origen viral del cáncer de cuello uterino y la puesta a punto de las técnicas de diagnóstico clínicas ha abierto nuevas e interesantes opciones para la mejora de los programas citológicos de cribado. La detección de ADN de VPH se utiliza como discriminante pronóstico en los casos de citologías ambiguas (ASCUS, CIN1, discariosis leve...). Las conclusiones de estudios relacionados, incluyendo entre otros a un gran ensayo aleatorio controlado, indican que la detección viral en casos de ASCUS predice la coexistencia de una lesión de alto grado con mayor sensibilidad y con mejor relación coste-beneficio que la repetición de la citología<sup>23</sup>. Estudios controlados sobre la actitud a seguir en estos diagnósticos indican que el seguimiento pasivo con repetición de las pruebas de citología y de detección de VPH a los 12 meses asegura el diagnóstico de lesiones de alto grado subyacentes sin riesgos significativos para la paciente<sup>24</sup>.

En estudios que han completado seguimientos de 10 años, la detección única de ADN viral en el momento del ingreso en el estudio predijo el 60% de las lesiones de CIN 2+ que se diagnosticaron en los diez años siguientes. La capacidad de predicción de una prueba única de citología convencional fue del 30%<sup>25</sup>. Las sociedades científicas están aplicando estas conclusiones para la actualización de los protocolos clínicos rutinarios<sup>26</sup>.

## **2.10. Prueba de detección de ADN de VPH en el cribado primario**

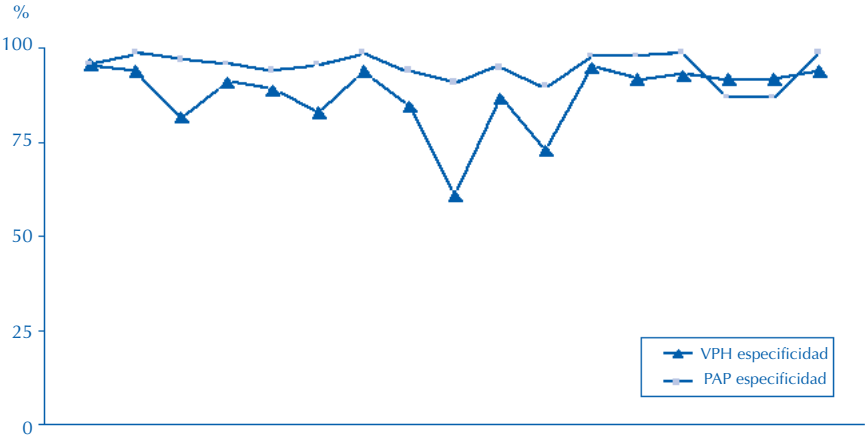
Las Figuras 2.5a y 2.5b reflejan la sensibilidad y la especificidad de la prueba de detección de ADN de VPH en relación con la citología en estudios diseñados para reproducir las condiciones de los programas de cribado primario. Las figuras muestran claramente que la sensibilidad de la prueba de detección de VPH es sistemáticamente superior a la de la citología para la detección de lesiones subyacentes de alto grado. De esta manera, el promedio de los estudios indicados en la Figura 2.5a indica una mejoría de la sensibilidad del 28%. En estas figuras se evidencia también que la sensibilidad de la prueba de VPH es muy consistente en diferentes escenarios y en estudios diferentes.



Promedio de ganancia en sensibilidad de la prueba de ADN de VPH sobre la citología: 28%.  
 PAP: Papinocolaou, citología

Fuente: HPV Today, 2005 [www.hpvtoday.com]<sup>27</sup>

**Figura 2.5a**  
 Sensibilidad de la prueba de detección de ADN de VPH en relación a la citología (Papanicolaou) en estudios comparativos de población general.



Promedio de pérdida de especificidad del test de VPH sobre la citología: 7%.

Fuente: HPV Today, 2005 [www.hpvtoday.com]<sup>27</sup>  
 PAP: Papinocolaou, citología

**Figura 2.5b**  
 Especificidad de la prueba de detección de ADN de VPH en relación a la citología (Papanicolaou) en estudios comparativos de población general.

La homogeneidad de resultados es significativamente superior a la de la citología, cuya calidad es más variable en escenarios diferentes. Por último, también se observa que la especificidad de la citología es sistemáticamente superior a la de la prueba de detección viral: el promedio de los estudios indicados en la figura 2.5b indica una superioridad de la citología del 7%<sup>27</sup>.

La IARC revisó en su programa de monografías la evidencia científica en relación a la prueba de VPH como técnica de cribado primario y concluyó que había evidencia suficiente que las pruebas de detección viral tienen la capacidad de reducir la incidencia y la mortalidad por carcinoma de cuello uterino como mínimo al mismo nivel que ofrece la citología convencional<sup>26</sup>. Esta conclusión permite iniciar grandes estudios de comparación directa entre ambas tecnologías en la medida en que la randomización no conlleva riesgo adicional en el grupo de estudio (VPH como prueba única) en relación al grupo control (citología convencional).

En poblaciones donde los programas de cribado citológico son deficitarios, la detección viral se está evaluando como prueba primaria de cribado. Están en desarrollo tecnologías adaptadas a las condiciones locales de los países en vías de desarrollo incluyendo bajo coste, resultados en una visita única y simplicidad de realización. En estos casos, la citología o la biopsia se utilizarían como pruebas secundarias de confirmación de la lesión. Los estudios realizados en poblaciones africanas, asiáticas y latinoamericanas sugieren que, en estas situaciones, la sensibilidad de la detección viral es superior a la de la citología especializada para detectar lesiones prevalentes. Algunas de estas poblaciones con desarrollos tecnológicos y sociales avanzados, particularmente en Europa del Este y en América Latina, deberían beneficiarse de manera importante con la adopción de tecnología altamente robotizada, capaz de generar grandes volúmenes de resultados de detección viral con infraestructuras de laboratorio centralizadas.

Los aspectos relacionados con la prevención primaria del cáncer de cuello uterino utilizando vacunas profilácticas se presentan en el Capítulo 6 de esta monografía.

## **2.11. Conclusiones**

La identificación de la etiología viral del cáncer de cuello uterino y de los principales elementos de la historia natural y de la patogénesis han abierto nuevas opciones para la prevención secundaria y ofrecen, por primera vez en cancerología, opciones de prevención primaria.

## **Agradecimientos**

Los autores agradecen la colaboración de Cristina Rajo y Meritxell Nomen por el soporte editorial y bibliográfico y de Sara Tous por su apoyo bioestadís-

tico. Este artículo ha sido parcialmente financiado en España por ayudas del Instituto de Salud Carlos III (FIS 03-0240, RCESP C03/09 y RTICCC C03/10 y de la Comisión Europea (QLG4-CT-2000-01238 y QLG4-CT-2001-30142).

## **2.12. Bibliografía**

1. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in 169-341 women from general population. A meta-analysis of the international literature; 2006 (enviado para publicación).
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(4): 244-65.
3. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 3-13.
4. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van Den Brule AJ, Ronderos M y cols. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004; 190(12): 2077-87.
5. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR y cols. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(14): 1072-9.
6. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(14): 1066-71.
7. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit.* 2001; 15(5): 380-8.
8. Vizcaíno AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998; 75: 536-45.
9. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer.* 2005; 113(6): 1005-9.

10. Krane JF, Granter SR, Trask CE, Hogan CL, Lee KR. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases. *Cancer*. 2001; 93(1): 8-15.
11. Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase N° 5 Version 2.0 Lyon: IARC Press; 2004.
12. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118 (12): 3030-44.
13. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV y cols. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1):12-9.
14. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 88(1): 63-73.
15. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(5): 1157-64.
16. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV y cols. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 518-27.
17. Castellsague X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Rolando Herrero SF, Ashley R y cols. The worldwide Human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (5): 303-15.
18. Chow LT, Broker TR. Mechanisms and regulation of papillomavirus DNA replication. In: Saveria Campo MS, editor. *Papillomavirus research from natural history to vaccines and beyond*. Norwich: Caister Academic Press; 2005. p. 53-71.
19. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31): 20-8.
20. IARC Technical reports N3. *Tabacco smoke and involuntary smoking*. Lyon: IARC Press; 2004.
21. Frisch M, Glimelius B, van Den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM y cols. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997; 337(19): 1350-8.
22. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 59-64.

23. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(4):280-93.
24. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D y cols. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003; 362(9399):1871-6.
25. Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(8):959-68.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Prevention Strategies. Cervix cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol.10. Lyon: IARC Press; 2005.
27. HPV Today Nº 6. Madrid: BYPASS Comunicación en Salud, SL; 2006. [Disponible en: [www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com)].



## CAPÍTULO 3

# El virus del papiloma humano (VPH) en el cáncer de cavidad oral y orofaringe

**María Adoración Nieto García.** Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla. Sevilla.

**María José Sánchez Pérez.** Registro de Cáncer de Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.

### 3.1. Introducción

Los cánceres de cavidad oral y orofaringe (CCO) están principalmente asociados al hábito de fumar y a la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas. Existen evidencias a partir del análisis de series de casos, de estudios de casos y controles y también de cohortes, que los virus del papiloma humano (VPHs) juegan un papel causal en una proporción de estos cánceres. El VPH 16 es el tipo más frecuentemente asociado al cáncer oral<sup>1</sup>, especialmente en las localizaciones de orofaringe y amígdala.

Las lesiones asociadas a la infección por VPH en la cavidad oral<sup>2</sup> son principalmente la papilomatosis oral (asociada a los VPHs 6 y 11), hiperplasia epitelial focal (VPHs 13 y 32) y eritroplaquia (VPH 16). En el transcurso de un estudio prospectivo de seguimiento, que implica a más de 300.000 estadounidenses, se ha encontrado un exceso de riesgo de cáncer de amígdala de más del triple de lo esperado en varones infectados por VPH<sup>3</sup>.

Existen evidencias en este mismo sentido obtenidas en trabajos de laboratorio a través de la detección de anticuerpos contra el VPH 16, anticuerpos contra las proteínas E6 y E7 y ADN viral en muestras de tejido tumoral, realizados principalmente en el contexto de estudios de cohortes y caso-control<sup>1</sup>. De esta manera, en una serie de 253 pacientes<sup>4</sup> se ha detectado VPH en el 25% de los tumores, con presencia de VPH 16 en el 90% de los tumores positivos por VPH que asentaban principalmente (57%) en la orofaringe. Se ha demostrado transcripción de E6 y E7 en la mayoría de los tumores positivos por VPH 16 y en asociación con una histología pobremente queratinizada<sup>5</sup>. Por otra parte, se ha detectado presencia de ADN y de ARN mensajero de VPH en células neoplásicas de cavidad oral y amígdala. Asimismo, con el objetivo de examinar el efecto de las exposiciones previas al VPH, se ha analizado la presencia de anticuerpos contra la cáp-

side proteica del VPH 16 en casos y controles, encontrando que su presencia implica una duplicación del riesgo de este cáncer e incrementos aún superiores del riesgo para las localizaciones en orofaringe, amígdala y base de la lengua<sup>6</sup>. Se han detectado anticuerpos contra las proteínas E6 y E7 en proporciones más altas de pacientes con cánceres de cabeza y cuello que en controles y esta proporción ha sido incluso mayor<sup>7</sup> en pacientes cuyo tumor contenía ADN de tipo VPH 16. Todos estos hallazgos apuntan fuertemente hacia la existencia de una asociación causal entre la exposición al VPH y la aparición de CCO.

### **3.2. Magnitud actual del cáncer de cavidad oral y orofaringe como problema de Salud Pública**

#### **3.2.1. Incidencia**

En el año 2000, el CCO fue la 11<sup>a</sup> localización oncológica más frecuente a nivel mundial, con 169.512 nuevos casos en varones y 97.000 en mujeres. En la mayoría de los países tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer oral y faríngeo se han mantenido estables o se han incrementado durante las cuatro últimas décadas. Se han constatado elevados incrementos en su incidencia en Alemania, Dinamarca, Escocia, Europa Central y del Este y han aumentado las tasas en Japón, Australia, Nueva Zelanda y en la población no-blanca de los Estados Unidos.<sup>8</sup>

El CCO predomina en el género masculino, siendo de dos a quince veces más frecuente en hombres que en mujeres dependiendo de la sublocalización anatómica. Las tasas más elevadas de cáncer oral se observan en varones en Bas-Rhin y Calvados, Francia, y en mujeres en la India. A nivel mundial, este cáncer fue, en el año 2000, el 8<sup>o</sup> más frecuente en varones, tras los cánceres de pulmón, estómago, próstata, colorrectal, hígado, esófago y vejiga, presentando la mayoría de estas localizaciones factores etiológicos comunes. En mujeres, el CCO ocupó la 13<sup>a</sup> posición, por detrás de los cánceres de mama, cérvix, colorrectal, pulmón, estómago, ovario, cuerpo uterino, hígado, esófago, linfoma no Hodgkin, leucemia y páncreas<sup>8</sup>.

El 65% de los casos en varones y el 74% en mujeres aparecieron en países en desarrollo, donde el acceso a un diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado es más dificultoso. Las cifras de incidencia del cáncer en 12 regiones mundiales muestran que las tasas (ajustadas por edad) de CCO lo sitúan entre las diez localizaciones más frecuentes en Europa Occidental, Asia Sur-Central y África Subsahariana, pero no en la zona de Europa Meridional, en la cual se incluye España<sup>8</sup>.

**Tabla 3.1.— Incidencia del cáncer oral y faríngeo (C00-C14) en registros poblacionales de cáncer en España.**

Registro de cáncer	Período	Varones	Mujeres	Tasas <sup>1</sup> (10 <sup>-5</sup> )	IC 95%
		Tasas <sup>1</sup> (10 <sup>-5</sup> )	IC 95%		
Albacete	1993-97	21,88	19,08-24,67	2,31	1,49-3,13
Asturias	1992-95	21,18	19,52-22,85	2,51	1,91-3,11
Canarias	1993-95	28,27	26,04-30,50	3,07	2,39-3,75
Cuenca	1993-97	21,17	17,80-24,55	2,70	1,55-3,85
Gerona	1994-97	18,36	15,74-20,98	2,12	1,32-2,92
Granada	1993-97	23,87	21,93-25,81	2,23	1,70-2,76
Mallorca	1993-96	23,34	20,93-25,76	3,37	2,48-4,26
Murcia	1993-96	21,15	19,34-22,97	2,79	2,17-3,40
Navarra	1993-97	19,19	17,17-21,22	2,64	1,91-3,36
País Vasco	1988-91	25,49	24,13-26,86	2,36	1,98-2,75
Tarragona	1993-97	19,73	17,75-21,70	2,43	1,77-3,09
Zaragoza	1991-95	17,83	16,28-19,37	1,95	1,48-2,42

<sup>1</sup> Tasas Estandarizadas por la población mundial.

IC: Intervalo de confianza.

Fuente: Parkin DM y cols., 2002<sup>9</sup>.

La Tabla 3.1 muestra las tasas de incidencia por cáncer oral y faríngeo (estandarizadas por edad usando la población mundial) más recientemente publicadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) para registros españoles poblacionales de cáncer, los cuales varían considerablemente según género, registro e intervalo temporal<sup>9</sup>. La incidencia mínima se aprecia en ambos géneros en Zaragoza con 17,83 y 1,95 casos por 100.000 varones y mujeres respectivamente. Por el contrario, la máxima incidencia se registra en Canarias con 28,27 casos por 100.000 varones y en Mallorca con 3,37 casos por 100.000 mujeres, cifras que casi duplican los valores mínimos antes citados.

### 3.2.2. Mortalidad

Las estimaciones de mortalidad por cáncer a nivel mundial en el año 2000, sitúan la localización de cavidad oral y faringe entre las 12 más frecuentes tanto en varones como en mujeres. Concretamente, se estiman 81.000 y 47.000 defunciones por esta causa en varones (10<sup>o</sup> lugar) y mujeres (11<sup>o</sup> lugar) respectivamente<sup>10</sup>.

En España, la mortalidad por CCO ha mostrado desde el año 1975 incrementos del 25% en varones y del 9% en mujeres, con mayores incrementos en la mortalidad en adultos maduros (50-69 años) que en ancianos<sup>11</sup>. Por otra parte, se observan grandes diferencias en la mortalidad entre varones y muje-

res, con razones de masculinidad en las tasas crudas que oscilan entre un 5,7 en 1992 y un 4,5 en 2002, para las cifras de la última década. Las tasas estandarizadas por edad<sup>12</sup> (población mundial) tienen su máximo valor por 100.000 habitantes para los hombres en el año 1994 con 7,24 y su mínimo valor en el año 2002 con 6,25, mientras que en mujeres el rango de valores oscila entre 0,96 en el año 1992 y 0,77 en el año 1999.

### **3.3. Asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe**

Durante las últimas dos décadas se ha investigado ampliamente si los VPHs, que actúan como factores causales de prácticamente la totalidad de los cánceres de cuello uterino<sup>13</sup>, podrían jugar también un papel etiológico importante en el CCO, según apuntan las evidencias científicas disponibles<sup>6,14</sup>.

#### **3.3.1. Prevalencia del VPH en cánceres de cavidad oral y orofaringe**

Como ya se ha comentado previamente, diferentes estudios han medido la prevalencia del VPH en los CCO<sup>4,15,16</sup> observándose que estos virus se detectan más frecuentemente en las sublocalizaciones oncológicas de orofaringe y amígdala que en el resto del área de cabeza y cuello. También se ha observado que el VPH 16 es el tipo predominantemente detectado en las lesiones tumorales de la cavidad oral.

Sin embargo, las estimaciones globales de prevalencia de infección por VPH en tumores malignos de cabeza y cuello son, hasta el momento, muy variables, oscilando según las series analizadas entre 8-100%. Dentro de esta área anatómica, son los cánceres de orofaringe y en particular amígdala los que muestran consistentemente las más altas cifras de prevalencia, las cuales triplican las de otras sublocalizaciones de cabeza y cuello<sup>8</sup>.

En una revisión sistemática se evaluaron<sup>17</sup> 5.046 muestras de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello procedentes de 60 estudios, en la que se analizaban biopsias del tumor empleando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar y genotipar VPH con el objetivo de medir la prevalencia y la distribución de tipos del intervalo de confianza (IC) VPH según localización anatómica. La prevalencia global fue de 25,9% (IC 95% = 24,7-27,2).

La prevalencia del VPH fue significativamente más alta en la orofaringe (35,6% de 969 casos; IC 95% = 32,6-38,7) que en la cavidad oral (23,5% de 2.642 casos; IC 95% = 21,9-25,1) o la laringe (24,0% de 1.435 casos; IC 95% = 21,8-26,3). En el análisis del tipo de VPH según localización anatómica, se observó que el VPH 16 estaba presente en la gran mayoría de los carcinomas de células escamosas de orofaringe positivos por VPH comparado con los de

localización en la cavidad oral y la laringe. Por el contrario, el VPH 18 se detectó con menor frecuencia en la orofaringe, en comparación con otras localizaciones en cabeza y cuello o en cavidad oral<sup>17</sup>.

La Tabla 3.2 presenta las cifras de prevalencia de los tipos de VPH más frecuentemente aislados (prevalencia  $\geq 1\%$ ) en las diferentes sublocalizaciones de cabeza y cuello<sup>17</sup>. Se observa una clara preponderancia del tipo VPH 16 en todas las sublocalizaciones, pero con una prevalencia dos veces superior en orofaringe respecto a cavidad oral o laringe. El siguiente tipo más frecuentemente detectado es el VPH 18, pero en este caso la prevalencia medida en cavidad oral duplica la cifra de laringe y es ocho veces más elevada que en orofaringe. El tercer tipo más prevalente es el VPH 6, considerado de bajo o moderado riesgo oncogénico en base a los resultados de las investigaciones realizadas sobre carcinomas de células escamosas de cuello uterino.

**Tabla 3.2.— Tipos de VPHs más prevalentes ( $>1\%$ ) en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello según sublocalización anatómica.**

Tipo de VPH	Cavidad oral		Orofaringe		Laringe	
	Positivos/ testados	Prevalencia	Positivos/ testados	Prevalencia	Positivos/ testados	Prevalencia
6 <sup>1</sup>	59/1.884	3,1	18/706	2,5	52/1.028	5,1
11 <sup>1</sup>	31/1.904	1,6	5/705	0,7	5/1.015	0,5
16	423/2.642	16,0	299/969	30,9	238/1.435	16,6
18	212/2.642	8,0	9/909	1,0	54/1.387	3,9
16 y 18	44/2.642	1,7	1/909	0,1	6/1.387	0,4
33	14/1.678	0,8	9/802	1,1	9/1.051	0,9

<sup>1</sup> Tipos que se consideran asociados a bajo o moderado riesgo en base a los resultados de las investigaciones sobre carcinoma cervical.

Fuente: Kreimer AR y cols., 2005<sup>17</sup>.

Una reciente investigación multicéntrica de casos y controles coordinada por la IARC en nueve países con la participación de 1.670 casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe y 1.732 controles, ha medido ADN de VPH en muestras biópsicas de los casos y también en células exfoliadas, así como anticuerpos contra VPH 16 L1, E6 y E7 tanto de casos como de controles, observando que la amígdala es la localización de mayor prevalencia de todos estos marcadores de infección por VPH. La prevalencia de ADN de VPH en muestras biópsicas de los casos fue de 3,9% en cánceres de la cavidad oral y de 18,3% en cánceres de orofaringe. La prevalencia de ADN de VPH en células exfoliadas fue de 4,7% en pacientes con cáncer de cavidad oral, del 8,9% en pacientes con cáncer de orofaringe y de 6,9% en controles<sup>18</sup>.

### 3.3.2. Magnitud de la asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe

En la relación causal entre el VPH y el cáncer cervical se postula que las oncoproteínas E6 y E7 son las responsables del fenotipo maligno, principalmente a través de la inactivación de proteínas supresoras de tumores como p53 y pRB, en las células del huésped. Se estima que la infección por tipos de alto riesgo oncogénico del VPH contribuye tanto a la oncogénesis como a la progresión del tumor, principalmente a través de la actuación de estos oncogenes virales E6 y E7, los cuales han sido investigados en diferentes grupos de pacientes y de los que se han clasificado más de 40 variantes que podrían estar relacionadas con la progresión de lesiones intraepiteliales escamosas. El factor de transcripción NFkappaB y sus secuencias de activación son dianas virales y la activación aberrante de NFkappaB se encuentra con frecuencia en tumores humanos de diferente origen tisular<sup>19</sup>.

Por otra parte, y puesto que los factores causales más fuertemente asociados al CCO son el consumo de tabaco -ya sea fumado o mascado- y también de bebidas alcohólicas, las investigaciones realizadas para dilucidar el posible papel etiológico de los VPH ajustan sus estimaciones de magnitud según estas exposiciones. Herrero R y cols.<sup>18</sup>, tras ajustar por edad, género, país, hábito de fumar, mascado de tabaco y consumo de bebidas alcohólicas (según lo apropiado para cada modelo), no observaron diferencias significativas según los factores citados en la detección de VPH en tejidos tumorales, con la excepción del hábito de fumar. Es decir, sí que se observó una detección inferior de ADN de VPH en muestras biópsicas de exfumadores y fumadores comparados con quienes nunca habían fumado y, en los casos procedentes de la India, se detectó ADN de VPH menos frecuentemente en mascadores de tabaco que en los que nunca habían tenido este hábito. Por otra parte, los pacientes con más de una pareja sexual tuvieron más probabilidad de detección de ADN de VPH que los que habían tenido una sola pareja sexual a lo largo de su vida, e igual se observó entre quienes practicaban sexo oral comparados con los que no. Estas asociaciones se presentaron de forma similar para cáncer de cavidad oral y de orofaringe, aunque algunas de las estimaciones no fueron estadísticamente significativas<sup>18</sup>.

Se detectaron anticuerpos contra el VPH 16 L1 en plasma en el 6,0% de los controles, el 8,9% de los casos en cavidad oral y el 13,4% de los casos en orofaringe. En la comparación entre las dos localizaciones, el riesgo de detección de anticuerpos de VPH 16 L1 fue doble para los cánceres de orofaringe respecto a los de cavidad oral. Se detectaron anticuerpos contra el VPH 16 E6 o E7 respectivamente en el 1,1 y el 0,6% de los controles, el 2,6 y el 3,4% de cánceres de cavidad oral, así como en el 9,9 y el 8,6% de cánceres de orofa-

ringe. El riesgo de detección de cada uno de estos dos anticuerpos (E6 o E7) fue más de 4 veces superior en los tumores localizados en orofaringe que en los de cavidad oral<sup>20</sup>.

La Tabla 3.3 muestra los riesgos de CCO asociados a la presencia de anticuerpos VPH 16 L1, VPH 16 E6 y VPH 16 E7. Para cada marcador de infección por VPH se calcula la *odds ratio* (OR) comparando la presencia del marcador con la ausencia del mismo. Los valores de OR oscilan entre 1,5 y 3,4 para el cáncer de cavidad oral y son considerablemente más elevados para el cáncer de orofaringe, con valores de entre 3,5 y 19,0. En las tres últimas filas de dicha tabla se presentan los valores de las OR asociadas, en primer lugar a la presencia ya sea de anticuerpos VPH 16 E6 o de anticuerpos VPH 16 E7, a continuación a la presencia de uno de estos dos anticuerpos o de los dos y, por último, a la presencia de los dos anticuerpos simultáneamente. En estas comparaciones, la categoría de referencia es la ausencia de los dos anticuerpos VPH 16 E6 y E7 y las cifras de OR oscilan entre 2,7 y 4,3 para el cáncer de cavidad oral y, de nuevo con valores más elevados, de entre 4,5 y 67,1 para el cáncer de orofaringe<sup>18</sup>.

**Tabla 3.3.— Riesgos de cáncer de cavidad oral y de orofaringe asociados al VPH.**

<b>Marcadores de infección por VPH</b>	<b>OR<sup>1</sup> cáncer de cavidad oral (IC 95%)</b>	<b>OR<sup>1</sup> cáncer de orofaringe (IC 95%)</b>
Anticuerpos VPH 16 L1	1,5 (1,1-2,1)	3,5 (2,1-5,9)
Anticuerpos VPH 16 E6	2,6 (1,4-5,0)	9,9 (4,7-20,7)
Anticuerpos VPH 16 E7	3,4 (1,6-7,3)	19,0 (7,5-47,8)
Anticuerpos VPH 16 E6 o E7	2,7 (1,6-4,7)	4,5 (2,0-10,1)
Anticuerpos VPH 16 E6 o E7 o E6 y E7	2,9 (1,7-4,8)	9,2 (4,8-17,7)
Anticuerpos VPH 16 E6 y E7	4,3 (0,8-23,2)	67,1 (12,9-348,2)

<sup>1</sup> ORs ajustadas por país, sexo, edad, consumo de alcohol y tabaco; la categoría de referencia es la ausencia del correspondiente marcador de infección por VPH.

Fuente: Herrero R y cols., 2003<sup>18</sup>.

OR: Odds ratio.

IC: Intervalo de confianza.

Mork J y cols.<sup>6</sup>, en su estudio de casos y controles anidado dentro de una investigación de cohortes con la participación de 292 casos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y 1.568 controles, encontraron una pre-

valencia de infección por VPH 16 doble en los casos respecto a los controles (12% *versus* 7%) mientras que la prevalencia de los VPHs de tipo 18, 33 y 73 fue similar en los dos grupos de pacientes (con y sin cáncer de cabeza y cuello). Tras ajustar por niveles séricos de cotinina, el riesgo de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello tuvo una magnitud de 2,2 (IC 95% = 1,4-3,4) para la presencia de VPH 16, mientras que no se observaron incrementos significativos del riesgo asociados a los VPHs 18, 33 y 73 anteriormente citados. El riesgo de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello asociado al VPH 16 no fue significativamente diferente en varones y mujeres. Sí se midió una heterogeneidad estadísticamente significativa en la magnitud de la asociación por localización topográfica, con una OR de 14,4 para orofaringe (IC 95% = 3,6-58,1), de 2,4 para laringe (IC 95% = 1,0-5,6) y de 2,8 en lengua (IC 95% = 1,2-6,6). La mayoría de los carcinomas de orofaringe se originaron en amígdala (21 de 26 casos), siendo la OR ajustada por niveles séricos de cotinina de 10,2 (IC 95% = 2,4-42,9) para esta sublocalización. Por otra parte, 17 de los 57 carcinomas de lengua se originaron en la base de ésta, siendo la OR ajustada de 20,7 (IC 95% = 2,7-160,1) para esta sublocalización<sup>6</sup>.

Herrero R y cols.<sup>18</sup> observan que, entre quienes nunca habían fumado o mascado tabaco, el riesgo de cáncer de la cavidad oral es de 1,3 y el de orofaringe de 6,7 para la presencia de anticuerpos VPH 16 L1 VLP. En este mismo grupo de participantes, el riesgo es de 6,7 en cáncer de cavidad oral y de 64,5 en cáncer de orofaringe para la presencia de VPH 16 E6 o E7 (uno de ellos o ambos). Sin embargo, entre quienes habían fumado o mascado tabaco, estos riesgos son considerablemente más elevados en las dos localizaciones anatómicas. Respecto a los anticuerpos VPH 16 L1 VLP para el cáncer de cavidad oral, el riesgo es de 6,6 en fumadores sin anticuerpos y de 11,4 en fumadores con anticuerpos y, para el cáncer de orofaringe, de 9,2 en fumadores sin anticuerpos y de 26,6 en fumadores con anticuerpos. En estas cuatro estimaciones de riesgo la categoría de referencia (OR=1) es la ausencia de anticuerpos VPH 16 L1 VLP entre quienes nunca habían fumado. En el caso de positividad por VPH 16 E6 o E7, el riesgo de cáncer de cavidad oral es de 6,7 para fumadores sin anticuerpos y de 13,0 para fumadores con anticuerpos. Similarmente, el riesgo observado en el estudio de cáncer de orofaringe es de 11,2 para fumadores sin anticuerpos y de 56,2 para fumadores con anticuerpos usando, igual que en el caso anterior, como categoría de referencia quienes nunca habían fumado y eran negativos a VPH 16 tanto E6 como E7<sup>18</sup>.

Smith J y cols.<sup>21</sup> encuentran un efecto sinérgico estadísticamente significativo sobre el riesgo de CCO, para la detección de VPH de alto riesgo oncogénico y el consumo excesivo de bebidas alcohólicas (OR = 18,8; IC 95% = 5,1-69,5), mientras que este efecto es aditivo entre la detección de VPH de elevado riesgo oncogénico y el hábito de fumar (OR = 5,5; IC 95% = 2,1-14,1).



### **3.2.3. Nuevas líneas de investigación de la asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe**

Sigue siendo difícil diferenciar entre infecciones por VPH etiológicamente asociadas al CCO e infecciones concurrentes con éste y actualmente se cree que la medición de la carga viral en las muestras biópsicas podría ayudar en esta diferenciación. Kreimer AR y cols.<sup>22</sup> observan que, comparando con los casos negativos a VPH (n=852), aquéllos con carga viral elevada de VPH 16 (n=26) tienen una probabilidad significativamente más alta de originarse en orofaringe (OR = 12,0; IC 95% = 5,2-27,5) y una vez ajustado por la localización tumoral, tener anticuerpos contra VPH 16 VLPs, E6 y E7, concluyendo que, en ausencia de datos sobre marcadores serológicos, la cuantificación de la carga viral podría ayudar a delimitar el subgrupo de cánceres de la cavidad oral y de orofaringe positivos por VPH 16 que pueden ser una consecuencia de la infección por VPH.

Sigue siendo necesario aclarar el mecanismo molecular implicado en el proceso de carcinogénesis asociado a la presencia del VPH, lo cual ayudaría a plantear estudios prospectivos sobre la asociación etiológica entre infección por VPH y aparición de cáncer de cavidad oral y orofaringe. Además, es necesario profundizar en el significado pronóstico de la presencia de infección por VPH, independientemente de otros factores etiológicos y también en conjunción con éstos, ya que los resultados publicados hasta el momento son contradictorios, apuntando tanto hacia una supervivencia incrementada<sup>23</sup> como hacia lo contrario<sup>24</sup>.

Se está trabajando también en experimentación animal para el desarrollo de una vacuna y se ha publicado en torno a algunas experiencias que sugieren que la inmunización basada en L1 podría prevenir el desarrollo de carcinomas orales asociados al VPH<sup>25</sup>.

### **3.4. Riesgo de cáncer de cavidad oral y orofaringe relacionado con el tabaco y el alcohol**

El tabaco y el alcohol siguen siendo los principales factores de riesgo para el desarrollo del CCO en la mayoría de los países occidentales. Sin embargo, en algunas áreas como la India, el consumo de betel es el factor de riesgo mejor establecido para este cáncer<sup>26</sup>. Si bien está claramente reconocido el efecto independiente del consumo de tabaco y alcohol, el riesgo es mayor cuando estas exposiciones se combinan<sup>27,28</sup>.

La asociación del CCO con estos dos factores de riesgo es de tal magnitud que la distinta prevalencia del consumo de tabaco y de alcohol en las poblaciones condiciona gran parte de las variaciones geográficas observadas en la

incidencia de CCO. De hecho, en los países desarrollados se ha estimado que más del 80% de los casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe podrían evitarse si se eliminara totalmente el consumo de tabaco y alcohol, lo que indica el verdadero papel carcinogénico de estas exposiciones en la cavidad oral y orofaringe<sup>28,29</sup>.

### 3.4.1. Efecto independiente del tabaco

Existe una fuerte evidencia de que el tabaco - tanto fumado como mascado - y el betel son importantes factores de riesgo para el CCO<sup>30-32</sup>, si bien la sinergia observada con el consumo de alcohol ha dificultado la cuantificación del efecto independiente del tabaco.

Múltiples estudios de cohortes y de casos y controles han puesto de manifiesto que los fumadores tienen un riesgo más elevado de CCO que los no fumadores, oscilando estos riesgos entre 3 y 13, según la cantidad y la duración del hábito tabáquico. También se ha observado un efecto dosis-respuesta, de modo que el riesgo tiende a aumentar cuando aumenta la cantidad de tabaco fumada<sup>20,28</sup>.

En relación con el tipo de tabaco, fumar tabaco negro supone un mayor riesgo de desarrollar cánceres del tracto aerodigestivo superior<sup>33,34</sup>. A igualdad de cantidad y duración del hábito tabáquico, el riesgo de presentar un CCO es significativamente más elevado para los fumadores de tabaco negro que para los fumadores de tabaco rubio<sup>28</sup>. Sin embargo, en diferentes estudios los resultados no han sido consistentes<sup>35,36</sup>. Tampoco existe unanimidad en cuanto al menor riesgo asociado al consumo de puros o tabaco de pipa frente al de cigarrillos<sup>20</sup>.

Una clave importante para la prevención del CCO proviene de la evidencia que el riesgo de este cáncer disminuye con el cese del hábito de fumar, existiendo un efecto protector dosis-respuesta en relación con el tiempo, de modo que para un fumador el riesgo de presentar un CCO disminuye progresivamente a medida que aumenta el tiempo desde el abandono del hábito. De hecho, el riesgo de desarrollar un CCO entre los que han abandonado el consumo de tabaco durante al menos 10 años se aproxima al riesgo de los no fumadores<sup>20,28</sup>.

### 3.4.2. Efecto independiente del alcohol

En la actualidad hay evidencias consistentes de que el alcohol es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del CCO<sup>37,38</sup>. Sin embargo, la asociación del consumo de tabaco y alcohol en una gran parte de la población, así como el potente efecto cancerígeno del tabaco, ha dificultado el establecimiento de una relación causa-efecto entre el alcohol y el CCO.

Teniendo en cuenta los niveles de consumo de alcohol y el riesgo de CCO, se ha observado un efecto dosis-respuesta en relación con los años de consumo de alcohol y la cantidad de alcohol consumida. El riesgo aumenta con el incremento del consumo y con la duración del mismo y estas asociaciones persisten cuando se controlan otros factores de riesgo, como el tabaco<sup>27</sup>. Únicamente en algunos estudios realizados en la India, donde la prevalencia de consumo de alcohol es baja, esta asociación no fue significativa<sup>38</sup>.

Se ha descrito un efecto independiente del tipo de bebida alcohólica con el riesgo de CCO, de modo que los bebedores de licores presentan un riesgo entre 2-4 veces más elevado que aquéllos que únicamente beben vino o cerveza, independientemente de la cantidad y duración del consumo de alcohol<sup>27</sup>. Sin embargo, aún son escasos los estudios realizados sobre el riesgo de CCO asociado al tipo específico de bebida y persisten opiniones encontradas respecto al tema, opinando algunos autores que en comunidades con un frecuente consumo de vino éste puede, por sí mismo, incrementar fuertemente el riesgo de CCO y que es la bebida alcohólica más frecuentemente consumida en cada área geográfica la que tiende a estar asociada a un mayor riesgo de CCO en dicha zona<sup>39</sup>.

Aunque en algunos estudios se ha sugerido que el riesgo de cáncer de cabeza y cuello disminuye a los 5-10 años de abandonar el consumo de alcohol<sup>28</sup>, en otros no se ha descrito el efecto favorable del cese del consumo de alcohol<sup>39</sup>.

### **3.4.3. Interacción tabaco-alcohol**

La exposición simultánea al tabaco y al alcohol aumenta el riesgo de CCO, observándose una interacción sinérgica. Incluso consumos moderados de tabaco y alcohol se han asociado con incrementos estadísticamente significativos del riesgo de desarrollar un CCO<sup>27</sup>.

No está clara la naturaleza exacta de la interacción. En algunos estudios se ha confirmado que la asociación del consumo de tabaco y alcohol aumenta el riesgo de CCO en una cuantía superior a la que supondría la suma de sus efectos (efecto supramultiplicativo), mientras que en otros estudios esta interacción no es multiplicativa<sup>20,28,38</sup>.

## **3.5. Otros factores asociados al cáncer de cavidad oral y orofaringe**

### **3.5.1. Factores dietéticos: el papel protector de frutas y verduras**

La relación mejor establecida entre distintos factores dietéticos y el riesgo de CCO es, sin duda, el papel protector de una dieta que, en su conjunto, sea rica en frutas y verduras<sup>38</sup>. Por el contrario, los resultados de los estudios que miden la asociación del CCO con dietas con alto contenido en carnes, pes-

cados, huevos, cereales, legumbres, leche y productos lácteos, han mostrado resultados no consistentes. Se ha atribuido un efecto protector asociado al consumo de carne de ave y de pescado y, por el contrario, un aumento del riesgo asociado con el consumo de carne, huevos, alimentos ricos en almidón, dulces y legumbres<sup>38,40</sup>.

El mate, que se consume habitualmente en Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, posiblemente es también un factor de riesgo independiente para el CCO, habiéndose observado una asociación significativa dosis-respuesta entre la ingesta regular de mate y el riesgo de CCO después de controlar por el consumo de tabaco y alcohol<sup>38</sup>.

Se ha descrito una asociación inversa entre el consumo total de frutas y verduras y los cánceres del tracto aerodigestivo superior<sup>41</sup>. Sin embargo, los resultados de los estudios son inconsistentes cuando se analizan tipos específicos de frutas o verduras. Sí está claro que las personas que consumen dietas con bajo contenido en frutas y verduras presentan un mayor riesgo de desarrollar CCO, observándose una clara relación dosis-respuesta, incluso después de ajustar por otros factores tales como el tabaco y el alcohol<sup>38,40,41</sup>.

La protección que proporciona una dieta rica en frutas y verduras se ha relacionado fundamentalmente con determinados micronutrientes, incluyendo los antioxidantes, como la vitamina C, el betacaroteno y otros carotenoides<sup>38</sup>. No obstante, se ha sugerido que este beneficio puede proceder de la combinación del efecto directo de micronutrientes y del efecto intrínseco de limpieza mecánica.

Aunque se ha señalado el efecto protector de la ingesta total de frutas, la evidencia es más consistente para los cítricos<sup>40</sup>. También se ha descrito una asociación inversa del consumo total de verduras con el riesgo de CCO, pero algunos estudios muestran que la evidencia científica es más consistente para el consumo de zanahorias y verduras de hoja verde. Para el consumo de hortalizas crucíferas y legumbres no se ha encontrado ninguna asociación o ésta ha sido positiva<sup>38,41</sup>.

En los fumadores y en los sujetos que consumen cantidades excesivas de alcohol se ha descrito aún una mayor protección del consumo de frutas y verduras, observándose incluso una interacción multiplicativa<sup>40</sup>. En términos de prevención, se estima que el aumento del consumo de frutas y verduras podría evitar aproximadamente el 40% de los casos de CCO, independientemente del consumo de tabaco y alcohol<sup>38,40</sup>.

### 3.5.2. Efecto de otros hábitos

El riesgo de CCO asociado al hábito de mascar hojas de betel sin tabaco no está claro, pero los resultados de determinados estudios apuntan hacia la

existencia de un efecto independiente de este hábito sobre la aparición de CCO<sup>42</sup>.

El hábito de fumar con la zona encendida del cigarro hacia el interior de la cavidad bucal, experimentando un intenso calentamiento de la mucosa oral, es un factor de riesgo importante de CCO, especialmente en la sublocalización de paladar duro. Por otra parte, entre los adultos jóvenes estadounidenses se ha incrementado recientemente el empleo oral del rapé, que se ha convertido así en un factor de riesgo emergente de la aparición de CCO<sup>8</sup>.

### **3.5.3. Lesiones previas en la cavidad oral**

Los CCOs pueden verse precedidos o presentarse simultáneamente con otras lesiones de la mucosa oral como leucoplasias y fibrosis submucosas. La presencia de leucoplasias se asocia a un incremento del riesgo de CCO, pero aún no disponemos de hallazgos clínicos o histológicos fiables que nos permitan predecir cuáles de estas lesiones regresarán espontáneamente y cuáles evolucionarán hacia CCO.

Actualmente se investiga la presencia de marcadores moleculares que nos permitan caracterizar la posible malignidad de dichas lesiones<sup>43</sup>. Se ha encontrado que la caracterización del ADN de las lesiones leucoplásicas es un fuerte predictor del riesgo de transformación maligna en el área de la lesión. En un estudio de seguimiento realizado sobre 150 pacientes con leucoplasias displásicas, el 70% eran lesiones diploides de bajo riesgo de las que el 3% progresaron a CCO, 13% eran lesiones tetraploides de riesgo intermedio de las que el 60% evolucionaron a CCO, y 17% eran lesiones aneuploidias de alto riesgo de las que el 84% experimentaron una transformación cancerosa<sup>44</sup>. También se ha observado que en la mitad de las lesiones analizadas la falta de heterocigosidad del cromosoma 3p14, 9p21 o ambos se asocia a CCO.

En otra investigación<sup>45</sup> realizada retrospectivamente en la que se excluyeron las lesiones en las que se apreciaba displasia severa, los cromosomas implicados fueron 3p, 4q, 8p, 9p, 11q, 13q y 17p.

Además, sólo la mitad de los CCO que desarrollan los pacientes con leucoplasias aparecen en la misma localización de estas lesiones previas. El resto aparece en localizaciones distintas porque en estos casos el proceso carcinogénico es multifocal. Nos encontramos aquí con la dificultad que un marcador único puede no ser suficiente para predecir el resultado de todos los casos de leucoplasia debido a los complejos mecanismos moleculares implicados en la historia natural del CCO.

De esta manera, el hallazgo de aneuploidía no puede usarse para valorar el riesgo de cánceres orales diploides que suman hasta la mitad de todos los CCO; pérdidas específicas de heterocigosidad pueden no asociarse con incre-

mentos del riesgo de CCO que están condicionados por este mismo fenómeno, pero en otras localizaciones específicas; por último, el hallazgo de una mutación en p53 o de un cambio en la expresión de p53 podría no ser predictiva de un aumento de riesgo por sí misma<sup>43</sup>.

Se necesitan, por tanto, investigaciones adicionales que clarifiquen el papel de estas alteraciones a nivel molecular medidas en lesiones premalignas de CCO, el significado clínico de su presencia, tanto independiente como en conjunción con otros marcadores, así como la utilidad clínica de su detección y medición.

#### **3.5.4. Marcadores de susceptibilidad**

Determinadas condiciones médicas están asociadas a un riesgo incrementado de tumoraciones malignas en el área de cabeza y cuello. Así, nos encontramos con desórdenes de la diferenciación, incluyendo disqueratosis congénita, y también con síndromes que cursan con deficiencias en la reparación del ADN, tales como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia y el seroderma-pigmentosum.

Entre las alteraciones genéticas observadas en CCO se incluyen la activación de proto-oncogenes como ciclina D1, MYC, RAS, EGFR y la inactivación de genes supresores de tumores como p16 y p53. Se han observado cambios tempranos que incluyen la pérdida de genes supresores de tumores en los cromosomas p13 y p19, seguidos por p17. La sobreexpresión de p53 y las mutaciones de p53 se observan frecuentemente en la progresión desde lesiones preinvasivas a invasivas.

Curiosamente, se encuentran mutaciones de p53 más frecuentemente en muestras de investigaciones realizadas en países desarrollados (40-50%) que en países en desarrollo (5-25%). Los tumores procedentes de India y del sudeste asiático se caracterizan por una fuerte implicación de los oncogenes RAS, incluyendo mutación, pérdida de heterocigosidad (HRAS) y amplificación (KRAS y NRAS). También se asocia el CCO con la presencia de polimorfismos genéticos en genes como GSTM1 y CYP450A1<sup>8,46</sup>.

#### **3.5.5. Influencia del índice de masa corporal**

En la mayoría de las localizaciones oncológicas se observa un incremento del riesgo asociado a un índice de masa corporal (IMC) elevado. Sin embargo, los análisis llevados a cabo en el caso del CCO muestran una asociación en el sentido inverso.

Así, en el análisis de los resultados de los centros españoles participantes en el estudio multicéntrico de casos y controles de la IARC sobre VPH y CCO<sup>47</sup>, tras ajustar por edad, sexo, centro, educación, hábito de fumar, con-

sumo de alcohol e ingesta de bebidas alcohólicas, se miden riesgos de CCO de 1,84 para un IMC de 25-23 (IC 95% = 1,22-2,76) y de 3,64 para IMC inferior a 23 (IC 95% = 2,27-5,82) comparados con la categoría de referencia de IMC superior a 25.

Estas estimaciones podrían cuestionarse teniendo en cuenta que analizan el IMC al diagnóstico de CCO y desconocemos si éste se ha retrasado lo suficiente, dentro de la historia natural de la enfermedad, como para que se produzca un adelgazamiento del paciente que curse conjuntamente con la enfermedad y no que actúe como factor de riesgo de la misma. Sin embargo, existen otras publicaciones que apuntan que un elevado IMC está inversamente asociado con el riesgo de CCO<sup>48</sup> y un estudio sugiere que el adelgazamiento antecede al diagnóstico<sup>49</sup>.

De hecho, cuando se mide el riesgo de CCO asociado al IMC del paciente dos años antes del diagnóstico encontramos, en la misma investigación antes citada y tras ajustar por idénticos factores, que los riesgos son de 1,65 para IMC de 25-23 (IC 95% = 1,11-2,47) y de 3,31 para IMC inferior a 23 (IC 95% = 2,04-5,39) comparando, de nuevo, con la categoría de referencia de IMC superior a 25<sup>47</sup>.

Similares valores se observan para los datos globales de la investigación citada, en la que participaron centros de Italia, España, Polonia, Irlanda del Norte, India, Cuba, Canadá, Australia y Sudán, coordinados por la IARC. Se observan riesgos de entre 1,5 y 1,7 para un IMC medio y de entre 2,5 y 3,2 para un IMC bajo, comparando con el estrato de IMC alto. Todos estos estimadores están ajustados por edad, sexo, país, educación, consumo de tabaco y de alcohol (según lo apropiado), y se refieren tanto a la totalidad de los participantes como a los subgrupos de no fumadores, fumadores (actuales y exfumadores), abstemios y consumidores de bebidas alcohólicas, hallazgo que fortalece la plausibilidad de esta asociación, que podría deberse a un largo proceso de deficiencia nutricional en los casos de CCO<sup>50</sup>.

### **3.6. Necesidades futuras de investigación**

De todos los indicios científicos expuestos se deduce la participación etiológica de los VPH en una proporción de los casos de CCO. Aunque en España la incidencia del cáncer en esta localización es baja en comparación con otros países de nuestro entorno, conseguir reducir aún más dicha incidencia es una meta que está ampliamente justificada si tenemos en cuenta los escasos recursos terapéuticos efectivos de los que disponemos para combatir esta enfermedad una vez instaurada y, en consonancia con lo anterior, las bajas cifras de supervivencia medidas a los 5 años<sup>51</sup>.

Las medidas legislativas y sanitarias contra el tabaquismo ayudarán a reducir la morbilidad por CCO, pero sería deseable poder controlar también otros factores de riesgo como la exposición al VPH. En el contexto científico actual de desarrollo de una vacuna para reducir la morbilidad por cáncer de cuello uterino asociada a la infección por VPH (ver Capítulo 6) es imprescindible disponer de más información acerca de los factores que condicionan la asociación entre el VPH y el cáncer de cavidad oral y orofaringe para valorar si una vacuna contra los VPHs 16 y 18 (o incluyendo también los VPHs 6 y 11) ejercería un impacto en el CCO.

En España sería el momento de plantear una investigación en la que, mediante la colaboración de los centros que ya han participado en estudios de casos y controles sobre las causas del CCO, se llevara a cabo un estudio de seguimiento específicamente diseñado para evaluar prospectivamente la asociación entre infección por VPH y la aparición de CCO.

### 3.7. Bibliografía

1. Herrero R. Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *J Nat Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 47-51.
2. Praetorius F. HPV-associated diseases of the oral mucosa. *Clin Dermatol.* 1997; 15: 399-413.
3. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1500-10.
4. Gillison ML, Kock WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L y cols. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 709-720.
5. Wilczynski SP, Lin BT, Xie Y, Paz IB. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological pattern of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1998; 152: 145-56.
6. Mork J, Lie K, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P y cols. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1125-31.
7. Zumbach K, Hoffman M, Kahn T, Bosch F, Gottschlich S, Gorogh T y cols. Antibodies against oncoproteins E6 y E7 of HPV types 16 and 18 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 85: 815-8.
8. Steward BW, Kleihues P, editors. *World Cancer Report.* Lyon: IARC Press; 2003.



9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publications No.155. Lyon: IARC Press; 2002.
10. Parkin DM. Global cancer statistic in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 533-43.
11. Nieto A, Ruiz M. Rising trends in oral cancer mortality in Spain, 1975-94. *J Oral Pathol Med.* 2001; 31: 147-52.
12. Área de Epidemiología y Control del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer en España 1992-2002. Disponible en: <http://cne.isciii.es>.
13. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between HPV and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
14. Shah KV. Do human papillomavirus infection cause oral cancer? *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1585-6.
15. Franceschi S, Muñoz N, Snijders PJ, Walboomers WW. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 567-75.
16. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope.* 1998; 108: 1098-103.
17. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 467-75.
18. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P y cols. Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Nat Cancer Inst.* 2003; 95: 1772-83.
19. Nair S, Pillai MR. Human papillomavirus and disease mechanisms: relevante to oral and cervical cancers. *Oral Dis.* 2005; 11: 350-9.
20. Blot WJ, McLaughlin JK, Devesa SS, Fraumeni Jr. JF. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 666-80.
21. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH y cols. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 449-55.
22. Kreimer AR, Clifford GM, Snijders PJ, Castellsague X, Meijer CJ, Pawlita M y cols. HPV16 semiquantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 2005; 115: 329-32.

23. Syrjanen S. Human papillomavirus in head and neck cancer. *J Clin Virol.* 2005; 32 Suppl 1: S59-66.
24. Kozomara R, Jovic N, Magic Z, Brankovic-Magic M, Minic V. P53 mutations and human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas: correlation with overall survival. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005; 33: 342-8.
25. Maeda H, Kubo K, Miyamoto Y, Takeuchi S, Umebayashi T, Morikawa S, Kawanishi K, Kameyama Y. DNA vaccine against hamster oral papillomavirus-associated cancer. *J Int Med Res.* 2005; 33: 647-53.
26. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vacarella S, Herrero S, Nandakumar A y cols. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer.* 2002; 98 (3): 440-5.
27. Franco LE, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME y cols. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1989; 43: 992-1000.
28. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A y cols. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2004; 108 (5): 741-9.
29. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L y cols. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1999; 83: 1-4.
30. IARC. Tobacco habits other than smoking: betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 37. Lyon: IARC Press; 1985.
31. IARC. Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 38. Lyon: IARC Press; 1986.
32. IARC. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 83. Lyon: IARC Press; 2004.
33. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F y cols. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer.* 1988; 41: 483-91.
34. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolón PA y cols. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer.* 1999; 82: 657-64.

35. Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res.* 1989; 49: 4919-24.
36. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Negassa A, Kowalski LP, Oliveira BV y cols. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 1129-37.
37. IARC. Alcohol drinking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 44. Lyon: IARC Press; 1988.
38. World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (AICR). Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington: AICR; 1997.
39. Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Talamini R, Conti E, Negri E y cols. Cessation of alcohol drinking and risk of cancer of the oral cavity and pharynx. *Int J Cancer.* 2000; 85: 787-90.
40. Sánchez MJ, Martínez C, Nieto A, Castellsagué X, Quintana MJ, Bosch FX y cols. Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12: 49-56.
41. IARC. Fruits and Vegetables. IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol. 8. Lyon: IARC Press; 2003.
42. Merchant A, Husain SS, Hosain M, Fikree FF, Pitiphat W, Siddiqui AR y cols. Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer.* 2000; 86: 128-31.
43. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1323-6.
44. Sudbo J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1270-8.
45. Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J y cols. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade epithelial displasia. *Clin Cancer Research.* 2000; 6: 357-62.
46. Miller AB, Bartsch H, Boffeta P, Dragsted L, Vainio H, editors. Biomarkers in Cancer Chemoprevention. IARC Scientific Publications No. 154. Lyon: IARC Press; 2001.
47. Nieto A, Sánchez MJ, Martínez C, Castellsagué X, Quintana MJ, Bosch X y cols. Lifetime body mass index and risk of oral cavity and oropharyngeal cancer by smoking and drinking habits. *Br J Cancer.* 2003; 89: 1667-71.
48. IARC. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 6. Lyon: IARC Press; 2002.

49. Franceschi S, Dal Maso L, Levi F, Conti E, Talamini R, La Vecchia C. Leanness as early marker of cancer of the oral cavity and oropharynx. *Ann Oncol.* 2001; 12: 331-6.
50. Kreimer A, Randi G, Herrero R, Castellxagué X, La Vecchia C, Franceschi S. Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. *Int J Cancer.* 2006; 118: 2293-7.
51. Sants M, Aareleid T, Berrino F, Bielska L, Carli PM, Faivre J y cols. EURO-CARE-3: survival on cancer patients diagnosed 1990-94. Results and commentary. *Ann Oncol.* 2003; 14 Suppl 5: v61-v118.

## CAPÍTULO 4

# La infección por virus del papiloma humano (VPH) en poblaciones a alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España

*Julia del Amo Valero, Cristina González Blázquez, Javier Losana Baro*

*Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández.  
Campus de San Juan. San Juan, Alicante.*

### 4.1. Introducción

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la causa principal para el desarrollo de cambios precancerosos del cuello uterino y del cáncer cervical. El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, estando su poder oncogénico claramente establecido. Hasta el momento, se han identificado más de 100 tipos de VPHs que se han clasificado en función de su potencial oncogénico como de alto y bajo riesgo. En población general, el 80% de los cánceres genitales se atribuyen a 4 genotipos: VPH 16, VPH 18, VPH 45 y VPH 31 y sólo el tipo 16 es responsable de más del 50% de los casos de carcinoma de células escamosas<sup>1</sup>. Aunque el VPH de alto riesgo es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, existen otros cofactores que explicarían por qué sólo una pequeña proporción de las personas infectadas desarrolla el cáncer. Los determinantes de la persistencia de la infección por VPH son poco conocidos, pero la respuesta inmunitaria parece esencial para la regresión de la infección. Se han propuesto como factores determinantes de persistencia la mayor edad en el momento de la infección, la infección por los tipos 16 y 18, las infecciones múltiples, ciertas deficiencias nutricionales, bajos niveles de antioxidantes y estados de inmunodeficiencia, entre los que se encuentra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los determinantes individuales del cáncer de cuello uterino están, por tanto, fuertemente asociados a las conductas sexuales, pero lo están también al acceso sanitario a medidas de diagnóstico precoz y al tratamiento de lesiones precancerosas. Los determinantes poblacionales que explican gran parte de las diferencias entre países son de índole socio-económica y cultural, ya que el cáncer cervical afecta de manera desproporcionada a las mujeres de los países en vías de desarrollo *versus* a las mujeres de los países desarrolla-

dos. Tal y como se describe en el Capítulo 2 de esta monografía, España tiene una de las tasas de cáncer de cuello uterino más bajas del mundo, aunque la tendencia es ascendente. La incidencia anual de esta neoplasia en España, excluido el carcinoma *in situ*, es de 7,2 por 100.000 mujeres y la tasa de mortalidad es de 2,7 por 100.000 mujeres/año (datos accesibles en la página web [www.isciii.es/publico/cancer](http://www.isciii.es/publico/cancer)).

El objetivo de este capítulo es describir la epidemiología de la infección por VPH en poblaciones a alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España. Para ello, se hará una descripción de la situación epidemiológica en la población general y se revisarán aquellos grupos donde tradicionalmente se han descrito mayores tasas de cáncer de cuello uterino, como el colectivo de mujeres que ejercen la prostitución, las mujeres VIH positivas y las mujeres en situación de exclusión social, como las reclusas en centros penitenciarios. A estos grupos hemos añadido el de mujeres inmigrantes que provienen de países con elevadas tasas de cáncer de cuello uterino, por ser un colectivo reciente en nuestro entorno que está, hasta el momento, mal caracterizado.

#### **4.2. Estudios de epidemiología de la infección por VPH en España**

Hasta hace unos años, sólo se disponía de la citología de Papanicolaou para detectar las anomalías cervicales causadas por la infección por VPH. La clasificación actualmente en vigor es la del Sistema Bethesda de 1988, revisada en 1991 y 2001 (rogamos se refieran al Capítulo 1 de esta monografía para más información). Existe una correlación clara entre las distintas alteraciones celulares del cuello uterino y la infección por VPH. En los últimos años, los avances en el campo de la biología molecular, los cuáles se describen en el Capítulo 5 de esta monografía, han permitido diagnosticar la infección cervical por VPH e identificar los tipos causantes de la misma. Desde hace apenas unos años, se está proponiendo la combinación de las técnicas moleculares con las pruebas diagnósticas convencionales en el cribado de la neoplasia cervical, ya que la combinación de ambas sería una herramienta útil en la detección de lesiones precancerosas y en la reducción de la incidencia del cáncer de cuello uterino.

En España, los trabajos sobre epidemiología de la infección por VPH han sido realizados en Barcelona, Madrid y Alicante principalmente y, en menor medida, en Oviedo y Zaragoza. A continuación se resumirán los principales estudios que han estimado la frecuencia de la infección por VPH en España y han determinado los factores de riesgo para el desarrollo de la misma, separando entre estudios de prevalencia y de incidencia. Estos estudios se han realizado en diferentes poblaciones y momentos y con diferentes estrategias de muestreo, por lo que su interpretación y generalización debe tener en cuenta potenciales sesgos de selección y de información. En este sentido, se han espe-

cificado las estrategias de muestreo distinguiendo entre muestras probabilísticas y muestras de conveniencia en centros sanitarios o de otro tipo. Además, debido a que los distintos grupos presentan cargas de infección y factores de riesgo diferentes entre sí, se han subdividido en apartados aquéllos trabajos que se han realizado en mujeres de la población general y aquellos que recogen información de mujeres de la población general procedentes de otros países. Asimismo, se presentan datos de mujeres reclusas en centros penitenciarios, de mujeres que ejercen la prostitución y de mujeres VIH positivas.

### **4.3. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres de la población general en España**

#### **4.3.1. Estudios de prevalencia**

Existe una amplia variación en las prevalencias del VPH publicadas en mujeres de la población general de los distintos países del mundo que refleja, además de las diferencias de la epidemiología del VPH, diferencias en las estrategias de muestreo de la población y las técnicas diagnósticas utilizadas. Las muestras probabilísticas, a diferencia de las muestras de conveniencia en centros clínicos, son las que mejor reflejan la prevalencia en la población general. En general, la prevalencia del VPH es menor en las muestras probabilísticas poblacionales que en las muestras de conveniencia de mujeres identificadas en centros sanitarios o universitarios, ya que éstas últimas sobrerrepresentan a mujeres más jóvenes y con mayor actividad sexual.

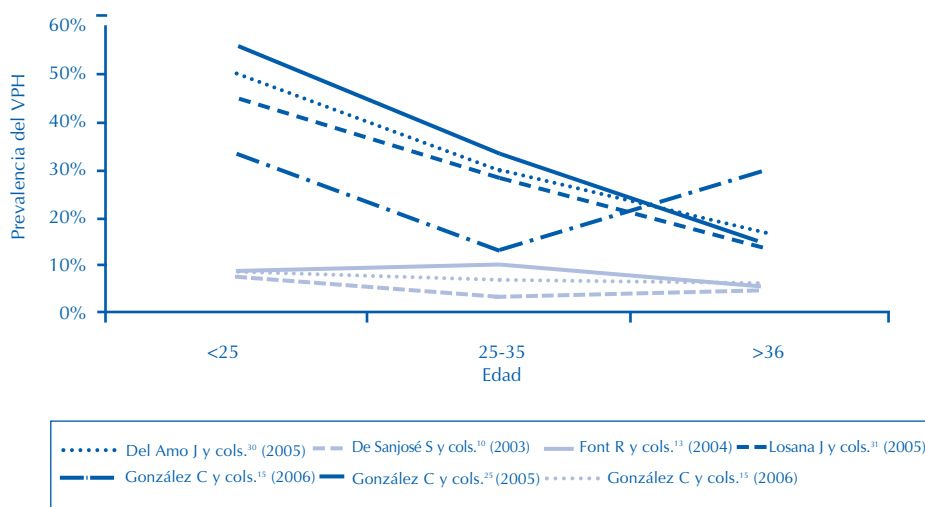
La mayoría de las estimaciones de la prevalencia realizadas a través de muestras probabilísticas parten de una iniciativa auspiciada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) en diferentes partes del mundo. Se aprecian diferencias por área geográfica siendo más elevadas en los países estudiados de Latinoamérica - Colombia (15%), Chile (14%), Argentina (17%) y Costa Rica (16%) - y África -Nigeria (28%) - que en Asia -Vietnam (11% y 2%) y Tailandia (6%), mostrando los países europeos estudiados las prevalencias más bajas - Suecia (7%), y España (3%)<sup>2-10</sup>.

Existe un mayor número de estudios publicados, tanto a nivel internacional como en España, de trabajos que han estimado la prevalencia del VPH en ámbitos clínicos o en centros universitarios. También en este caso se identifican diferencias por área geográfica en la dirección apuntada por las muestras probabilísticas, aunque estos estudios muestran mayor heterogeneidad.

Los primeros trabajos en torno a la prevalencia de la infección por VPH en España se publicaron a principios de los años 90. En el año 1992, Múgica-Van Herckenrode C y cols.<sup>11</sup> encontraron una prevalencia de VPH de alto riesgo del 17% (Intervalo de confianza (IC) 95% = 14-19) en 1.178 mujeres con citologías normales en el País Vasco, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentes.

Muñoz N y cols.<sup>12</sup> publicaron en 1996 los resultados de prevalencia de 810 mujeres con citología normal que acudían a un centro sanitario en España, Colombia, y Brasil. La prevalencia de VPH total fue del 10,5%, pero fue mayor en las áreas con alta incidencia de cáncer de cuello uterino (17% en Brasil y 13% en Colombia) que en España (4,9%).

En España, el único estudio realizado en una muestra de base poblacional fue llevado a cabo por de Sanjosé S y cols.<sup>10</sup>, en una muestra aleatoria de 973 mujeres adultas de la población general de 4 barrios del Área de Salud de la Costa de Poniente del área metropolitana de Barcelona entre Octubre 1998 y Junio 2000. Este trabajo estima una prevalencia del VPH en población general del 3,4% (IC 95% = 2,3-4,5), siendo una de las más bajas de Europa, en concordancia con las bajas tasas de cáncer de cuello uterino del país. De Sanjosé S y cols. identificaron como factores de riesgo para la infección por VPH en el análisis multivariante haber nacido fuera de España (Odds ratio (OR) = 8,1; IC 95% = 1,9-33,5), estar divorciada (OR = 6,7; IC 95% = 1,9-24,3), haber tenido más de 5 parejas sexuales a lo largo de la vida (OR = 2,6; IC 95% = 1,0-6,5) y fumar marihuana (OR = 5,2; IC 95% = 1,2-21,7), e identificaron como factores protectores el uso sistemático del preservativo con la pareja regular (OR = 0,14; IC 95% = 0,02-1,0). La prevalencia del VPH era más alta en las mujeres más jóvenes (7% en menores de 25 años frente a 3% en mujeres de 25-34 años), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Figura 4.1).



**Figura 4.1**

Prevalencia del VPH por edad en estudios publicados con casos de la población general, de mujeres reclusas en prisión y de población que ejerce la prostitución en España.



No obstante, el patrón decreciente a mayor edad coincide con la distribución por edades de la prevalencia del VPH descrita ampliamente en la literatura científica. Se observa una tendencia decreciente en función del nivel de formación alcanzado: a menor nivel de estudios mayor prevalencia del VPH, pero las diferencias tampoco alcanzan significación estadística. La distribución de subtipos del VPH entre las muestras positivas señalan al VPH 16 como el más frecuente (20,7%), seguido de las infecciones duales por los tipos 31 y 51 (13,8%) y del VPH 51 (10,3%) (Tabla 4.1).

**Tabla 4.1.— Estudios de prevalencia del VPH realizados en la población general en España.**

<b>Autores</b>	<b>Muestreo y ámbito</b>	<b>n</b>	<b>Técnica diagnóstica</b>	<b>Prevalencia del VPH</b>	<b>Factores de riesgo identificados</b>	<b>Tipos más frecuentes</b>
Múgica-Van Herckenrode C y cols. <sup>11</sup> , 1992	Mujeres con citología normal en CPF País Vasco	1.178	Slot-blot hybridization y PCR	17%	ND	6, 11, 16, 18
Muñoz N y cols. <sup>12</sup> , 1996	Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas	810	PCR	4,9%	-Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> -Nivel socio-económico -Nº de parejas sexuales	ND
De Sanjosé S y cols. <sup>10</sup> , 2003	Muestreo aleatorio de la población general de Barcelona	973	PCR	3%	-País de origen -Estar divorciada -Tener más de una pareja sexual -Fumar cannabis o derivados	16, 31, 35
Font R y cols. <sup>13</sup> , 2004	Muestreo sistemático de CPF Barcelona	1.383	Captura de híbridos II y PCR	8,3-9,2%	-Estado civil -Compañeros sexuales -Paridad -Resultado citológico	ND
Puig F y cols. <sup>14</sup> , 2005	Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino y consulta de anticoncepción en Zaragoza	298	PCR	10,6%	-Nº parejas sexuales/mes en el último año -Frecuencia de relaciones sexuales vía vaginal/mes en el último año	ND
González C y cols. <sup>15</sup> , 2006	Muestreo consecutivo de CPF de Alicante	1.011	Captura de híbridos II y PCR	10%	-País de origen -Nº parejas sexuales -Resultado citológico	16, 18

CPF: Centro de planificación familiar.

ND: No disponible.

PCR: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

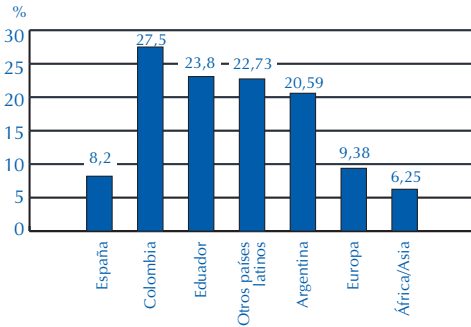
Font R y cols.<sup>13</sup> (2004), en una muestra consecutiva de 1.383 mujeres atendidas en 11 centros de planificación familiar del área metropolitana de Barcelona entre Octubre de 1999 y Octubre de 2001 seguidas durante 3 años, encontraron una prevalencia estable de 8,3% - 9,2% en las mujeres del estudio, de las cuales el 96% eran españolas. En el análisis multivariante se identifica una mayor prevalencia del VPH en mujeres con más de una pareja sexual (OR = 1,78; IC 95% = 1,04-3,05) y un riesgo tres veces mayor en aquellas mujeres solteras (OR = 2,55; IC 95% = 1,04-6,26), separadas o viudas (OR = 2,70; IC 95% = 1,15-6,34) en comparación con las casadas (OR = 1). Aunque se observa una tendencia descendente de la prevalencia por edad en el análisis univariado que es estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ) (Figura 4.1), la diferencia desaparece en el análisis multivariante (Tabla 4.1).

Puig F y cols.<sup>14</sup> (2005) encontraron una prevalencia de 10,6% de infección por VPH en 298 mujeres de una red de centros urbanos de detección precoz de cáncer de Zaragoza en el año 2002. En este estudio se excluyeron las mujeres con citología anormal en los 6 meses previos y se identificaron como factores predictivos de la infección por VPH el número de compañeros sexuales en el último año y la frecuencia de relaciones sexuales vaginales mantenidas en el último año (Tabla 4.1).

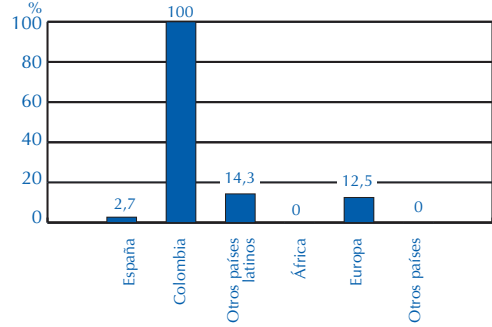
En un estudio de 1.011 mujeres realizado mediante muestreo consecutivo en un Centro de Planificación Familiar de Alicante entre Mayo de 2003 y Enero 2004, González C y cols.<sup>15</sup> observaron una prevalencia global del 10% (IC 95 % = 8,2-12), siendo de 8,2% (IC 95% = 6,43-10,26) en mujeres españolas, de 27,5% (IC 95% = 14,60-43,83) en mujeres colombianas, de 23,1% (IC 95% = 8,97-43,64) en mujeres ecuatorianas y de 22,7% (IC 95% = 7,82-45,37) en mujeres de otros países latinoamericanos (Figura 4.2). Los factores de riesgo para la infección por VPH en el análisis multivariante de este estudio fueron ser de origen latinoamericano (OR = 3,29; IC 95% = 1,17-9,19) y tener más de 3 parejas sexuales a lo largo de la vida (OR = 3,27; IC 95% = 2,11-5,08). Si bien en el análisis univariado se identificaron como factores de riesgo la edad de la primera relación sexual (menor de 17 años), acudir por primera vez a la consulta y haberse realizado la prueba del VIH, estas asociaciones desaparecen al ajustar por el país de origen de las mujeres. No se observa la tendencia decreciente de la prevalencia por edad descrita en otros trabajos, aunque estratificando por resultado citológico se observa como entre las mujeres con citología normal, aquéllas de menos de 24 años tienen prevalencias de infección por VPH mayores. Los tipos más comunes en mujeres con citologías normales fueron el VPH 18 (20%), el VPH 16 (14%) y el VPH 33 (11%) (Tabla 4.1).

## 2 (a) Población general

Alicante (González C y cols.<sup>15</sup>, 2006)

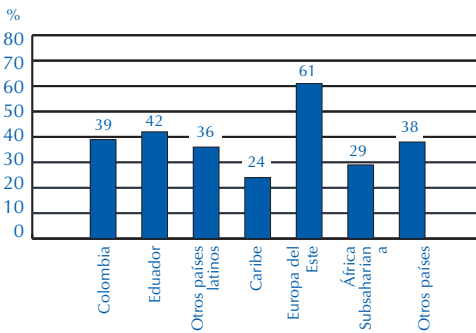


Barcelona (de Sanjosé S y cols.<sup>10</sup> 2003)

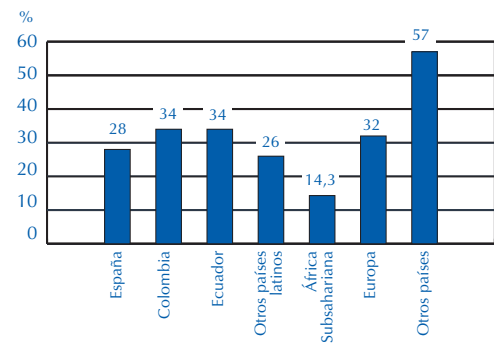


## 2 (b) Mujeres que ejercen la prostitución

Madrid (del Amo J y cols.<sup>30</sup>, 2005)



Alicante (Losana J y cols.<sup>31</sup>, 2005)



**Figura 4.2**

Prevalencia del VPH por país de origen en mujeres inmigrantes en distintos estudios realizados en España.

### 4.3.2. Estudios de incidencia y resolución de la infección viral

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

Van Doornum GJ y cols.<sup>16</sup>, en un estudio realizado en Ámsterdam estimaron la incidencia de la infección por VPH en 110 mujeres y 48 varones que acudieron a un centro de enfermedades de transmisión sexual (ETS), resultando ser de 47,1 por 100 personas-año y de 50,5 por 100 personas-año respectivamente. Ho GY y cols.<sup>17</sup> observaron una incidencia del VPH de 43%

(IC 95% = 36-49) durante 3 años de seguimiento de 608 mujeres jóvenes de la población general. Woodman CB y cols.<sup>18</sup> realizaron un estudio en 1.075 mujeres de edades similares en el Reino Unido, en el que estimaron que el riesgo acumulado de cualquier infección por VPH en 3 años es de un 44%, elevándose a un 60% en 5 años (siendo el VPH 16 el tipo más frecuente). Muñoz N y cols.<sup>19</sup> estudiaron a 1.610 mujeres colombianas de entre 15 y 85 años con citología normal a las que siguieron cada 6 meses durante una media de 4,1 años. La tasa de incidencia de VPHs de alto riesgo fue de 5 casos por 100 mujeres-año (IC 95% = 5,5-6,9). Winer R y cols.<sup>20</sup> (2003) citan una incidencia acumulada del 32,3% (IC 95% = 28,0-37,1) a los 2 años en 603 mujeres universitarias. En las mujeres que eran sexualmente activas a la entrada del estudio, la incidencia a los 24 meses fue del 38,8% (IC 95% = 33,3-45,0), y del 38,9% (IC 95% = 29,4-50,3) en las mujeres que eran vírgenes en el momento de su inclusión en el estudio.

Por otra parte, existe bastante consistencia en las estimaciones de diversos estudios realizados en mujeres VPH positivas, en las que la tasa de resolución de la enfermedad viral es alta a lo largo del primer año de infección. Molano M y cols.<sup>2</sup> describen una resolución de la enfermedad viral de un 77% en 12 meses de seguimiento y Muñoz N y cols.<sup>19</sup> una media de duración de la infección por VPH de alto riesgo de 14,8 meses. Los trabajos anteriores muestran que la media de duración de las infecciones por VPHs de bajo riesgo es menor que la de las infecciones por VPHs de alto riesgo.

Apenas existen estudios de seguimiento que permitan estimar tanto la incidencia como la tasa de resolución en mujeres en España. Font R y cols.<sup>13</sup>, en la muestra de 1.383 mujeres atendidas en 11 centros de planificación familiar del área metropolitana de Barcelona previamente descrita, observaron una incidencia de nuevas infecciones del 2% anual a lo largo de un seguimiento de 3 años. El 50% de las mujeres VPH positivas a la entrada dio resultados negativos transcurridos 367 días.

#### **4.4. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres de la población general procedentes de países de alta prevalencia**

En los últimos diez años hemos asistido en España a un cambio de tendencia en los movimientos migratorios de gran dimensión. Este cambio de tendencia se traduce en que se ha reducido la población que migraba al exterior y se ha empezado a recibir población extranjera de diversa procedencia y con diferentes finalidades a un ritmo de crecimiento constante y acelerado. Los datos del Padrón de julio de 2005, publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) ([www.ine.es](http://www.ine.es)), señalaban que el número de extranjeros empadronados en España ascendía a 4.166.024 personas, de las cuales aproxima-

damente un tercio proviene de países de América Latina. Tal y como se ha descrito previamente, existen importantes variaciones en la prevalencia de la infección por VPH entre distintos países. Las mujeres de América Latina tienen tasas elevadas de infección por VPH, lo que coincide con las elevadas tasas de cáncer de cuello uterino que se dan en esta región. Es, por tanto, lógico pensar que la epidemiología de la infección por VPH en las mujeres inmigrantes procedentes de diversas partes del mundo refleje la epidemiología de la infección en los países de origen en los países de destino.

De Sanjosé S y cols.<sup>10</sup>, en el estudio de base poblacional en la ciudad de Barcelona previamente presentado, describen una prevalencia del VPH en mujeres extranjeras del 14,3% en comparación con el 2,7% de las españolas, lo cual se traduce en un riesgo 8 veces mayor en el análisis multivariante (OR = 8,1; IC 95% = 1,9-33,5). Es importante señalar que, en este trabajo, de las 973 mujeres reclutadas sólo 21 eran extranjeras siendo una de ellas colombiana, siete de América Latina, nueve europeas y cuatro de otras procedencias. Aún así, el efecto es tan potente que, a pesar de la escasa precisión, las diferencias son estadísticamente significativas, aunque el escaso número no permite valorar diferencias en la prevalencia de VPH por país de origen. Es destacable, no obstante, que la mujer colombiana estaba infectada por VPH y la prevalencia en las otras mujeres latinoamericanas era del 14,3% (IC 95% = 0,36-57,87).

González C y cols.<sup>15</sup> describen la prevalencia y los determinantes de infección por VPH en población general en función del país de origen en una muestra consecutiva de 1.011 mujeres atendidas en un centro de planificación familiar de Alicante entre mayo de 2003 y enero de 2004. De ellas, 841 eran españolas, 40 colombianas, 26 ecuatorianas, 34 argentinas, 22 de otros países latinoamericanos, 32 de otros países europeos y 16 de África y Asia. Aunque la edad de las mujeres fue similar entre las latinas y las españolas, existían diferencias importantes entre ambos colectivos. En particular, una mayor proporción de las mujeres latinas no tenía un trabajo remunerado fuera del hogar, acudía al centro de planificación por primera vez, había utilizado el dispositivo intrauterino como método anticonceptivo, había tenido un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida y se había hecho con mayor frecuencia la prueba del VIH en comparación con las mujeres españolas. Por el contrario, una mayor parte de las mujeres españolas fumaba. La prevalencia del VIH fue muy baja, sin encontrarse diferencias por país de origen. La prevalencia global de infección en las 1.011 mujeres estudiadas fue del 10%, siendo tres veces mayor en las mujeres procedentes de países de América Latina, las cuales representaban un 12% de la muestra, que en las españolas. Tal como se observa en la Figura 4.2, la prevalencia del VPH fue del 8% en españolas, 27% en colombianas, 21% en ecuatorianas, 23% en argentinas, 23% en mujeres de otros países latinoamericanos, 9% en aquellas

procedentes de otros países europeos, y de 6% en aquellas mujeres procedentes de África y Asia. Estas diferencias se mantenían en el análisis multivariante ajustando por edad y número de parejas sexuales a lo largo de la vida.

Ortiz M y cols.<sup>21</sup> en un trabajo multicéntrico con 1.889 mujeres de cinco centros clínicos en Alicante y Madrid analizan la prevalencia global y tipo-específica del VPH y la distribución de variantes del VPH de tipo 16. Las poblaciones de estudio son tanto mujeres de la población general como mujeres con mayor frecuencia de prácticas sexuales de riesgo, como el colectivo que ejerce la prostitución y las mujeres reclusas en prisión. Los autores analizan la distribución de variantes del VPH 16 en 75 muestras y encuentran que, si bien el 79% son variantes europeas, se detectan variantes Asio-Americanas (AA) en un 16%, un 4% de variantes Africanas A<sub>1</sub> y un 1,3% de variantes Africanas A<sub>2</sub>.

#### 4.5. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres en prisión

Las mujeres internadas en prisión presentan múltiples factores de riesgo para el VPH, como la coinfección por VIH, el ejercicio de la prostitución y la exclusión social. Estudios realizados en diferentes países han descrito un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en estas mujeres, así como una menor cobertura de este colectivo en los programas de cribado del cáncer.

Existen, no obstante, escasos trabajos que hayan estimado la prevalencia del VPH en este colectivo. Bickell NA y cols.<sup>22</sup> observaron en 1991 una prevalencia del VPH de 35% en 114 mujeres de una cárcel de la ciudad de Nueva York, y Lopes F y cols.<sup>23</sup> una prevalencia de 16% en 262 mujeres de un centro penitenciario en Sao Paolo. En España, de Sanjosé S y cols.<sup>24</sup>, en una muestra de conveniencia de mujeres ingresadas en régimen preventivo en el centro penitenciario de mujeres de Barcelona entre febrero de 1996 y junio de 1996, describieron una prevalencia de VPH de 46% en 157 mujeres, de las cuales un 56% eran VIH positivas. El VPH 16 fue el tipo más común (8,9%), seguido del VPH 31 (7,1%). Las infecciones múltiples también fueron comunes. Ser VIH positiva se asoció con un mayor riesgo de infección por VPH (OR = 4,7; IC 95% = 1,96-11,4), así como haber consumido drogas durante más de 10 años (OR = 2,9; IC 95% = 1,0-8,2). González C y cols.<sup>25</sup> en una muestra de conveniencia de 189 mujeres ingresadas en la prisión de Alicante reclutadas entre Mayo de 2004 y Agosto de 2005, observaron una prevalencia del VPH de 29%. El 70% de las mujeres de este estudio eran españolas y el 17% de las mujeres eran VIH positivas. En estas mujeres, los factores de riesgo para el VPH en el análisis multivariante fueron la edad, la edad en el momento de la primera relación sexual y ser VIH positiva. Las mujeres coinfectadas por el VIH reflejaron una prevalencia del VPH significativamente mayor (41,4%) que las VIH negativas (24,6%), manteniéndose esta diferencia en el análisis multivariante ajustando por edad (OR = 3,5; IC 95% = 1,3-9,4) (Tabla 4.2).

**Tabla 4.2.— Estudios de prevalencia de VPH en España en mujeres en el ámbito penitenciario.**

Autores	Área geográfica	Tamaño muestral	Técnica diagnóstica	Prevalencia de VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
De Sanjosé S y cols. <sup>24</sup> , 2000	Barcelona	157	PCR	46%	- VIH+ - Consumo de drogas durante más de 10 años	16, 31
González C y cols. <sup>25</sup> , 2005	Alicante	189	Captura de híbridos II y PCR	29%	- VIH+ - Edad - N° de parejas sexuales	ND

ND: No disponible.

PCR: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

#### 4.6. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres que ejercen la prostitución

El colectivo de mujeres que ejerce la prostitución constituye una población a alto riesgo para la adquisición y persistencia del VPH, siendo la prevalencia de éste mayor que en las mujeres de la población general. Los estudios de prevalencia en este colectivo no pueden, por definición, utilizar muestras probabilísticas al no disponer de denominadores apropiados. La mayoría de estos trabajos obtienen muestras de conveniencia en dispositivos sanitarios, tanto gubernamentales como no gubernamentales.

Ishi K y cols.<sup>26</sup> estimaron una prevalencia de infección de 48% en 546 mujeres que ejercían la prostitución en Japón y de 6% en 233 controles. Marais DJ y cols.<sup>27</sup> estudiaron 112 mujeres en Sudáfrica, de las cuales el 85% de las VIH positivas estaban también infectadas por el VPH frente a un 42% de las VIH negativas. En la ciudad de México, Juárez-Figueroa LA y cols.<sup>28</sup> estimaron una prevalencia de 49% en 495 mujeres, de las cuales el 43% tenían algún subtipo de alto riesgo y el 25% de bajo riesgo<sup>28</sup>.

En España, Touze A y cols.<sup>29</sup>, analizaron las prevalencias en las ciudades de Oviedo y Barcelona, en 177 mujeres que ejercían la prostitución (mayoritariamente latinoamericanas) y 283 mujeres de la población general (el mayor porcentaje eran españolas), de edades comprendidas entre 19 y 49 años y encontraron prevalencias de 61,6% y 10,2% respectivamente. Además, la prevalencia para los subtipos de alto riesgo (VPHs 16, 18, 31 y 58) fue también bastante mayor en las mujeres que ejercían la prostitución. Un dato a destacar es que la presencia del subtipo 58, más frecuente en América Latina, repre-

sentó un 15,3% (IC 95% = 5,9% - 39,8%) de todos los hallados en el conjunto de la muestra (Tabla 4.3).

**Tabla 4.3.— Estudios de prevalencia del VPH en España en mujeres que ejercen la prostitución.**

Autores	Muestreo y ámbito	Tamaño muestral	Técnica diagnóstica	Prevalencia del VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
Touzé A y cols. <sup>29</sup> , 2001	Muestreo consecutivo en clínica de ETS en Oviedo	177	PCR	61,6%	ND	16,18,31,58
Del Amo J y cols. <sup>30</sup> , 2005	Muestreo consecutivo en un centro de ETS de Madrid	734	Captura de híbridos II y PCR	39%	-Edad -País de origen -Uso de anticonceptivos orales	ND
Losana J y cols. <sup>31</sup> , 2005	Muestreo consecutivo en un centro de ETS de Alicante	521	Captura de híbridos II y PCR	31%	-Edad -País de origen	ND

ETS: Enfermedades de transmisión sexual.

ND: No disponible.

PCR: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

Del Amo J y cols.<sup>30</sup>, en una muestra consecutiva de 734 mujeres inmigrantes que ejercían la prostitución en Madrid atendidas en el Centro Sanitario Sandoval entre enero y septiembre de 2002, estimaron una prevalencia de 39%. El 89% de estas mujeres procedían de América Latina, fundamentalmente de Colombia y Ecuador. La prevalencia del VPH fue significativamente mayor en las mujeres sudamericanas (Colombia: 39%, Ecuador: 42%, otros países Latinoamericanos: 36%) y en las del Este de Europa (61%), en comparación con las mujeres de África Subsahariana (29%) y Caribe (24%) (Figura 4.2). Este estudio no incluía mujeres españolas. Se encontró un marcado gradiente inverso de la prevalencia del VPH con la edad de las mujeres y un mayor riesgo en aquellas que habían utilizado anticonceptivos hormonales (Figura 4.1) (Tabla 4.3).

Losana J y cols.<sup>31</sup> describieron una prevalencia del VPH de 31% en 521 mujeres que ejercían la prostitución que fueron reclutadas en un Centro de Información y Prevención del SIDA (CIPS) de Alicante, estudiadas entre abril de 2003 y diciembre de 2004. Un 56% de estas mujeres procedían de América Latina, fundamentalmente de Colombia y Ecuador, un 16% de Europa, un 17% de España y un 11% de África/Asia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las prevalencias de infección por



VPH entre las mujeres españolas (28%) y las mujeres latinoamericanas (Colombia: 34%, Ecuador: 34%, otros países latinoamericanos: 26%) y de otros países Europeos (32%), aunque la prevalencia fue significativamente menor en las mujeres procedentes de África Subsahariana (14%). También se observó un marcado efecto de la edad en la prevalencia del VPH y un efecto inverso del tiempo de ejercicio de la prostitución. Se destaca la importancia del comportamiento sexual en el ámbito privado como una vía de infección poco estudiada, al mantener estas mujeres relaciones sexuales no protegidas con las parejas en contraposición con el sexo seguro que mantienen en la mayor parte de sus relaciones sexuales comerciales (Tabla 4.3).

#### **4.7. Epidemiología de la infección por VPH en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).**

Las personas infectadas por el VIH tienen más riesgo que las personas VIH negativas de experimentar infecciones persistentes por VPH, lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer. En mujeres VIH positivas, se han descrito mayores prevalencias de infección por VPH, mayor prevalencia de infecciones múltiples y mayor porcentaje de progresión de lesiones intrapiteliales de bajo a alto grado en relación con los valores de los linfocitos CD4. Ahdied L y cols.<sup>33</sup> mostraron que las mujeres VIH positivas tuvieron 1,8, 2,1, y 2,7 veces más riesgo de tener infecciones por VPHs de alto, intermedio y bajo riesgo, respectivamente, con respecto a las mujeres seronegativas. Además, la persistencia fue 1,9 veces mayor (IC 95% = 1,5-2,3) si tenían niveles de CD4+ por debajo de 200 células/microL en comparación con el grupo con niveles por encima de 500 células/microL.

En España, disponemos de escasísimos datos de prevalencia en la población VIH positiva y ninguno de incidencia del VPH. En los estudios previamente descritos en casos de mujeres reclusas ser VIH positiva se asoció a un mayor riesgo de infección por VPH, tanto en el trabajo de de Sanjosé S y cols.<sup>24</sup> (OR = 4,7; IC 95% = 1,96-11,4) como en el de González C y cols.<sup>25</sup> (OR = 3,37; IC 95% = 1,18-9,64).

#### **4.8. Conclusiones y recomendaciones**

Los datos revisados sugieren que la prevalencia del VPH en la población general en España es inferior a la de otros países del mismo entorno, identificándose tanto los factores de riesgo descritos en la literatura como una suave tendencia decreciente con la edad y un mayor riesgo asociado a un mayor número de parejas sexuales. Como era predecible, los estudios realizados en muestras probabilísticas identifican prevalencias inferiores a las observadas en los estudios realizados en centros asistenciales, los cuales sobrerrepresentan

tan a las mujeres sexualmente activas. El tipo más frecuente es el VPH 16, seguido del VPH 31 en el estudio de de Sanjosé S y cols.<sup>10</sup> y del VPH 18 y el VPH 16 en el estudio de González C y cols.<sup>15</sup>. Cabe destacar que en mujeres procedentes de Latinoamérica residentes en España se ha identificado una elevada prevalencia, similar a las descritas en sus países de origen, y que ésta está asociada a la edad y a los comportamientos sexuales.

En mujeres que ejercen la prostitución, la prevalencia es elevada tanto en españolas como en extranjeras y está fuertemente asociada a la edad y a las prácticas sexuales. Destaca la importancia del comportamiento sexual en el ámbito privado como una vía de infección poco estudiada, ya que las prostitutas mantienen altos niveles de sexo seguro en sus relaciones comerciales. En mujeres en prisión, se detecta una elevada prevalencia del VPH asociada fuertemente a la edad y a la coinfección con el VIH.

Existen, no obstante, pocos datos de la distribución del VPH en nuestro medio y escasísimos datos sobre la incidencia de la infección y de la coinfección por VIH. Se necesitan, por tanto, más datos de epidemiología descriptiva y molecular del VPH en España de cara a la elaboración de recomendaciones para la introducción de la vacuna frente al VPH en un futuro próximo.

#### 4.9. Bibliografía

1. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV y cols. Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 518–27.
2. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S y cols. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002; 87: 324-33.
3. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ y cols. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 2271-6.
4. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J y cols. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 593-9.
5. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J y cols. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 464-74.
6. Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, Ojemakinde K, Ajayi IO, Fawole A y cols. Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study. *Br J Cancer.* 2004; 90: 638-45.

7. Pham TH, Nguyen TH, Herrero R, Vaccarella S, Smith JS, Nguyen Thuy TT y cols. Human papillomavirus infection among women in South and North Vietnam. *Int J Cancer*. 2003; 104: 213-20.
8. Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, Munoz N, Kesararat V, Opasatian O y cols. Population-based human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. *J Infect Dis*. 2003; 187: 1246-56.
9. Forslund O, Antonsson A, Edlund K, van den Brule AJ, Hansson BG, Meijer CJ, y cols. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol*. 2002; 66: 535-41
10. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, y cols. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003; 30: 788-93.
11. Múgica-Van Herckenrode C, Malcolm AD, Coleman DV. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in Basque Country women using slot-blot hybridization: a survey of women at low risk of developing cervical cancer. *Int J Cancer*. 1992; 51(4): 581-6.
12. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, de Sanjosé S, Ascunce N y cols. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis*. 1996; 23(6): 504-10.
13. Font R, Pérez M, Coll C, Avecilla A, Vilamala M, Martínez F y cols. Utilización de modelos longitudinales para estimar el tiempo de regresión/progresión de la infección por el virus del papiloma humano en una cohorte de mujeres atendidas en centros de planificación familiar en Barcelona, España. *Gac Sanit*. 2004; 18(Supl 3): 148.
14. Puig F, Echavarren V, Yago T, Crespo R, Montañés P, Palacios M y cols. Prevalence of human papillomavirus in a random sample of an urban population in the city of Zaragoza (Spain). *Prog Obstet Ginecol*. 2005; 48(4): 172-8.
15. González C, Ortiz M, Canals J, Muñoz L, Jarrín I, García de la Hera M y cols. Higher prevalence of Human Papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain. *Sex Transm Infect*. 2006; 82: 260-62.
16. Van Doornum GJ, Prins M, Pronk L, Coutinho RA, Dillner J. A prospective study of antibody responses to defined epitopes of human papillomavirus (HPV) type 16 in relationship to genital and anorectal presence of HPV DNA. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994; 1: 633-9.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338(7): 423-8.
18. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P y cols. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001; 357: 1831-6.

19. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, Van den Brule, A, Ronderos M y cols. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004; 190: 2077-87.
20. Winer R, Lee S, Hughes J, Adam D, Kiviat N and Koutsky L. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(3): 218-26.
21. Ortiz M, Torres M, Muñoz L, Fernández-García E, Canals J, Carbonero AI y cols. Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Distribution and HPV Type 16 variants in two Spanish Population Groups with Different levels of HPV infection risk. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 428-34.
22. Bickell NA, Vermund SH, Holmes M, Safyer S, Burk RD. Human papillomavirus, gonorrhoea, syphilis, and cervical dysplasia in jailed women. *Am J Public Health.* 1991; 81(10): 1318-20.
23. Lopes F, Latorre MR, Campos Pignatari AC, Buchalla CM. HIV, HPV, and syphilis prevalence in a women's penitentiary in the city of Sao Paulo, 1997-1998. *Cad Saude Pública.* 2001; 17(6): 1473-80.
24. De Sanjosé S, Valls I, Paz Canadas M, Lloveras B, Quintana MJ, Shah KV y cols. Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections as risk factors for cervix cancer in women prisoners. *Med Clin (Barc).* 2000; 115: 81-4.
25. González C, Muñoz L, Jarrín I, Ortiz M, García-Sáiz A, Del Amo J y cols. Prevalencia y factores de riesgo de la infección por el Virus del Papiloma Humano en la cárcel de mujeres de Alicante. *Gac Sanit.* 2005; 19(Supl 1): 139.
26. Ishi K, Suzuki F, Saito A, Kubota T. Prevalence of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, and Neisseria gonorrhoeae in commercial sex workers in Japan. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000; 8: 235-9.
27. Marais DJ, Vardas E, Ramjee G, Allan B, Kay P, Rose RC y cols. The impact of human immunodeficiency virus type 1 status on human papillomavirus (HPV) prevalence and HPV antibodies in serum and cervical secretions. *J Infect Dis.* 2000; 182(4): 1239-42.
28. Juárez-Figueroa LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Zampilpa-Mejía LG, García-Cisneros S y cols. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm Dis.* 2001; 28(3): 125-30.
29. Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall R, Palacio V, Meijer C y cols. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microb.* 2001; 39(12): 4344-8.

30. Del Amo J, González C, Losana J, Clavo P, Muñoz L, Ballesteros J y cols. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. *Sex Transm Infect.* 2005; 81: 79–84.
31. Losana J, Muñoz L, Fernández E, Maciá MJ, Belda J, Gómez I y cols. Prevalence and risk factors for high risk human papillomavirus infection in female sex workers in an aids information and prevention centre in Alicante (Spain). XXII Internacional Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Vancouver 2005.
32. De Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res.* 2002; 89: 201-11.
33. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A y cols. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001; 184: 682-90.

## CAPÍTULO 5

# Determinación del virus del papiloma humano (VPH): aspectos técnicos

*Marta Ortiz Rivera, Montserrat Torres Hortal, Alfredo García Sáiz*

*Servicio de Diagnóstico y Referencia de Retrovirus y Papilomavirus. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Majadahonda, Madrid.*

### 5.1. Introducción

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la causa principal para el desarrollo de cambios precancerosos en el cuello uterino y del cáncer cervical. El VPH es el agente causal de una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, estando su potencial oncogénico claramente establecido. Hasta el momento se han identificado más de 118 tipos del VPH los cuales se han clasificado en función de su potencial oncogénico y desde el punto de vista filogenético. Tanto los VPHs que infectan la mucosa oral y genital como los VPHs cutáneos se han clasificado en tipos de alto y bajo riesgo en función de su asociación con el carcinoma de cuello uterino o sus lesiones precursoras. Los VPHs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 se consideran tipos de alto riesgo y los VPHs 26, 53 y 66 probablemente de alto riesgo. La clasificación de los VPHs desde el punto de vista epidemiológico y filogenético es concordante excepto para los tipos VPH 70 y VPH 73<sup>1,2</sup>.

Los VPHs 16 y 18 son los responsables del 70% de los casos de carcinoma de células escamosas. Un nuevo aislado del VPH es considerado un nuevo genotipo o tipo si su secuencia en la región L1 del genoma difiere en más de un 10% de un tipo de VPH previamente descrito. Dentro de los tipos de VPH se han descrito subtipos y variantes en base a su variación genética, entre el 2-10% en el primer caso y un 2% en el segundo caso.

La introducción de métodos moleculares en el diagnóstico del VPH y la caracterización de tipos y variantes han sido de gran utilidad en el conocimiento de la infección, dadas las limitaciones derivadas de la ausencia de sistemas de cultivos *in vitro* del VPH. En la aplicación de los métodos moleculares para la detección y caracterización del VPH hay que tener en cuenta la variación

genética entre los diferentes tipos y variantes. Los métodos aplicados a la identificación de la infección deben ser diseñados de forma que sean capaces de detectar con una elevada sensibilidad el mayor número de tipos. Paralelamente, los métodos aplicados al tipado y caracterización deben ser lo suficientemente específicos para discriminarlos.

El objetivo del presente capítulo es revisar los diferentes métodos moleculares aplicados en la actualidad al diagnóstico y a la caracterización del VPH, así como los aspectos técnicos a tener en cuenta en su aplicación.

## 5.2. Métodos de detección del genoma del VPH

La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH están basados en la detección del ADN del virus, aunque también se han desarrollado sistemas basados en la detección del ARN.

De manera ideal, un método para la detección del ADN del VPH debe ser capaz de detectar e identificar la presencia de múltiples tipos del VPH. Debe además realizarse con facilidad, con alta reproducibilidad y una elevada especificidad y sensibilidad.

La Figura 5.1 muestra el algoritmo de diagnóstico y caracterización del VPH mediante detección del genoma que va a ser analizado detalladamente a continuación.

### 5.2.1. Recogida de muestras, conservación y procesamiento

La calidad, cantidad y condiciones de almacenamiento de las muestras clínicas son factores que pueden afectar a la sensibilidad de los diferentes métodos de detección del genoma viral del VPH. Los métodos que no requieren la extracción de los ácidos nucleicos para su realización, como es el caso del test de la captura de híbridos 2 (*Hybrid Capture<sup>®</sup> hc2 HPV DNA Test* y *hc2 High Risk DNA Test* - de Digene Corporation, Estados Unidos de América), no son tan dependientes de estas variables. En la actualidad se han desarrollado diferentes medios de transporte de muestra que conservan la integridad de las células y, por tanto, de las proteínas, del ADN viral y del ARN. Entre ellos cabe destacar *PreserCyt<sup>®</sup>* (Cytoc Corporation, Estados Unidos de América) y el medio *Specimen Transport Medium<sup>TM</sup> - STM* (Digene Corporation, Estados Unidos de América), los cuales permiten, a partir de una misma muestra, realizar el análisis patológico y los análisis moleculares de detección del VPH.

Las técnicas de detección del genoma viral mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) requieren el aislamiento previo de los ácidos nucleicos, ADN y/o ARN. En la actualidad, existen múltiples sistemas de extracción de ácidos nucleicos, muchos de ellos disponibles comercialmente (*QIAmp DNA kit*, Qiagen, Hilden, Germany; *DNA isolation Kit*,

RECOGIDA DE MUESTRAS

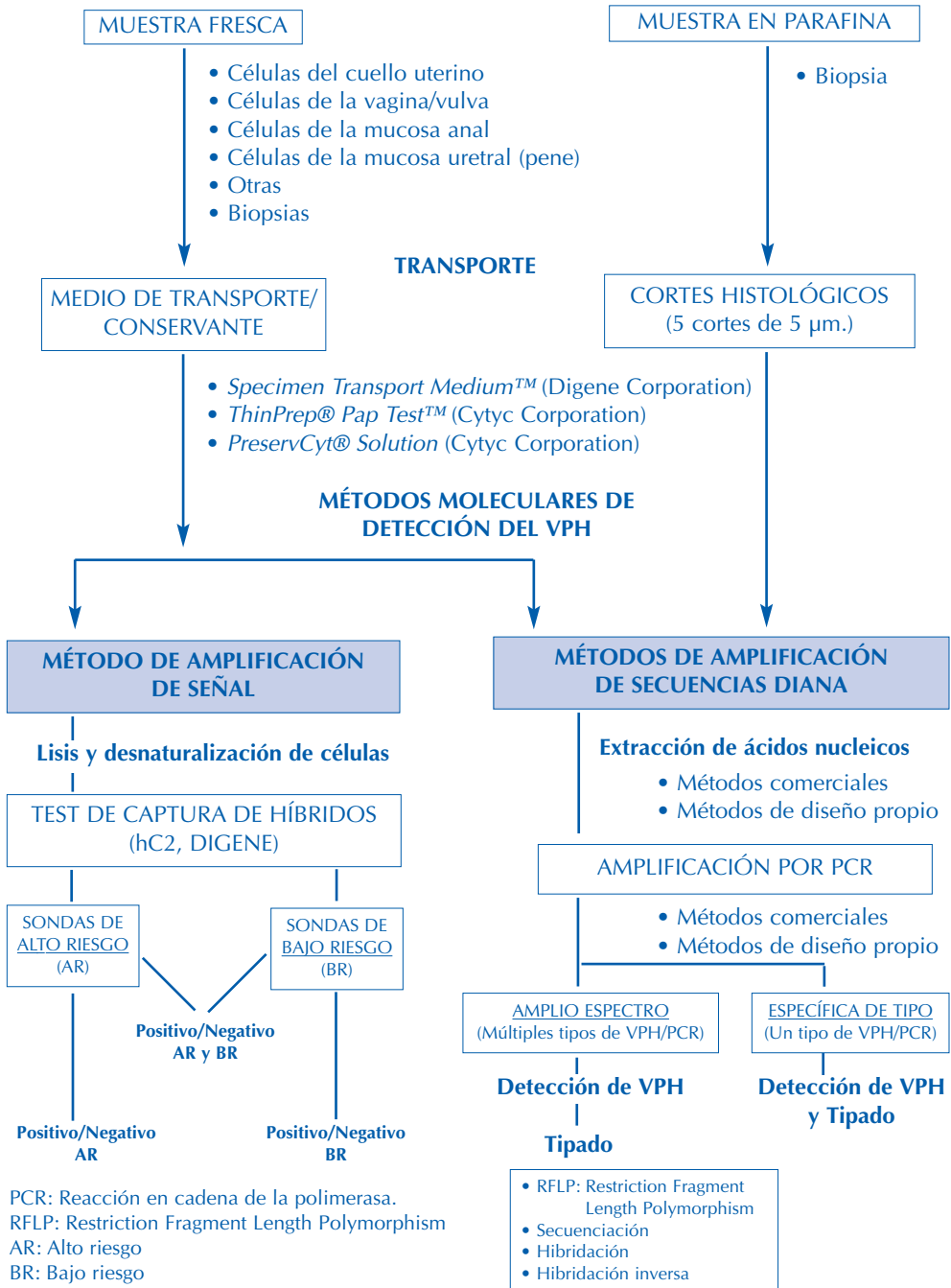


Figura 5.1

Algoritmo de diagnóstico y caracterización del VPH mediante métodos moleculares.



Roche Applied Science, Suiza, etc.). El método de extracción de ácidos nucleicos es un punto crítico, ya que un bajo rendimiento del método utilizado puede disminuir significativamente la sensibilidad de las técnicas moleculares, tanto desde el punto de vista de la detección del VPH como del análisis de infecciones por múltiples tipos del VPH. La comparación de los diferentes métodos de extracción aplicados al diagnóstico del VPH es compleja debido a la variedad de protocolos y de sistemas de amplificación descritos en la bibliografía.

La utilización de controles internos en las reacciones de amplificación, como la detección de genes constitutivos ( $\beta$ -globina,  $\beta$ -actina) para evaluar la calidad del ácido nucleico extraído, constituye una herramienta de gran utilidad.

La utilización de muestras de archivo, generalmente tejidos incluidos en parafina, es importante para la realización de estudios retrospectivos. Sin embargo, el proceso de fijación puede afectar considerablemente a la calidad de los ácidos nucleicos. Este tipo de muestras es adecuado para sistemas basados en la amplificación de pequeños fragmentos de ADN.

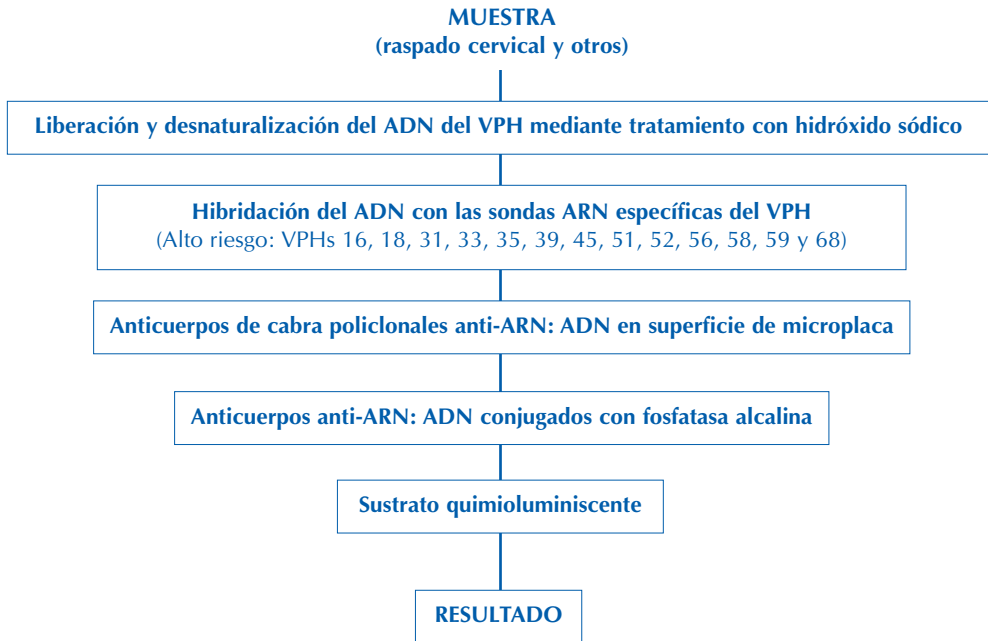
### 5.2.2. Métodos de amplificación de señal

El único sistema basado en esta tecnología para la detección del VPH es el test de captura de híbridos, comercializado por la empresa Digene Corporation, utilizando la metodología *Hybrid Capture® (hc)*. Esta prueba en la actualidad está disponible en dos formatos. El formato *hc2 HPV DNA Test* incluye dos mezclas de sondas, una para la detección de 13 tipos de VPHs de alto riesgo (VPHs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y otra para la detección de 5 tipos de bajo riesgo (VPHs 6, 11, 42, 43, 44). El ensayo puede realizarse con la sonda de bajo riesgo y/o de alto riesgo. Por su parte, el formato *hc2 High Risk DNA Test* incluye sólo la mezcla de sondas para la detección de los 13 tipos de VPHs de alto riesgo. Esta metodología fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en el año 2003.

La Figura 5.2 muestra de forma esquemática el principio de la técnica, que incluye los siguientes pasos:

- Desnaturalización de las muestras biológicas con el ADN diana.
- Hibridación con mezclas de sondas ARN, dando lugar a la formación de híbridos de ARN-ADN.
- Estos híbridos son capturados por anticuerpos universales que están unidos a la fase sólida.
- Los híbridos inmovilizados reaccionan con anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina, específicos para los híbridos de ADN-ARN.

- La reacción se detecta mediante la adición de un sustrato quimioluminiscente y la utilización de un luminómetro. Los resultados se expresan como unidades de luz relativas (RLU) y son proporcionales a la cantidad de ADN de VPH presente en la muestra biológica, lo que aporta una medida semicuantitativa de la carga viral.



**Figura 5.2**

Esquema de la metodología *Hybrid Capture® (hc)*.

La sensibilidad de la técnica es de 1 picogramo (pg.) de ADN de VPH 16 clonado por mililitros (ml.) de muestra, lo que equivale a 100.000 copias por ml. de muestra ó 5.000 copias por ensayo. El límite de detección para los dieciocho tipos de VPHs incluidos en las sondas de alto y bajo riesgo según las instrucciones del fabricante varía entre 0,62-1,39 pg. por ml. de muestra, con un valor promedio de 1,09 equivalente a 109.000 copias.

La prueba de determinación del VPH mediante *hc2 HPV DNA Test*, puede realizarse a partir de muestras cervicouterinas recogidas en:

- *HC Cervical sampler* o *DNAPap Cervical Sampler* (Digene Corporation, Estados Unidos de América), compuesto por una escobilla cervical Digene y medio de transporte de muestra (*Specimen Transport Medium, STM*, Digene Corporation, Estados Unidos de América).

- Muestras recogidas con un dispositivo tipo cepillo o con una combinación escobillón/espátula y situadas en solución, *PreservCyt*<sup>®</sup> (Cytoc Corporation, Estados Unidos de América).
- Biopsias recogidas en medio de transporte de muestra, *STM*.

Las muestras recogidas en medio de transporte *STM* pueden mantenerse un máximo de dos semanas a temperatura ambiente y enviarse al laboratorio sin refrigerar, donde se conservarán entre 2°-8°C si el ensayo se va a realizar en el plazo de una semana. Para períodos de conservación más prolongados, deberán almacenarse a -20°C por un período no superior a 3 meses. El medio de transporte específico contiene un conservante que garantiza la integridad del ADN y retarda el crecimiento bacteriano; sin embargo, no garantiza la viabilidad celular.

El método de determinación del VPH mediante *hc2 HPV DNA Test* ha sido utilizado ampliamente en el diagnóstico de la infección, presentando una elevada reproducibilidad. El hecho de ser una técnica estandarizada, validada y con la posibilidad de automatización del proceso -*Rapid Capture System* (Digene Corporation, Estados Unidos de América)- hace que sea una técnica de elección para el cribado inicial y seguimiento de pacientes. Sin embargo, la prueba presenta una serie de limitaciones:

- Sólo discrimina entre tipos de alto y bajo riesgo, no permitiendo la identificación tipo-específica del VPH.
- Se han descrito hibridaciones cruzadas entre las dos mezclas de sondas y con tipos no incluidos en las mismas (VPHs 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 61, 66, 70, 73, 81, MM4, IS39, CP6108).
- Su sensibilidad es inferior a la PCR.

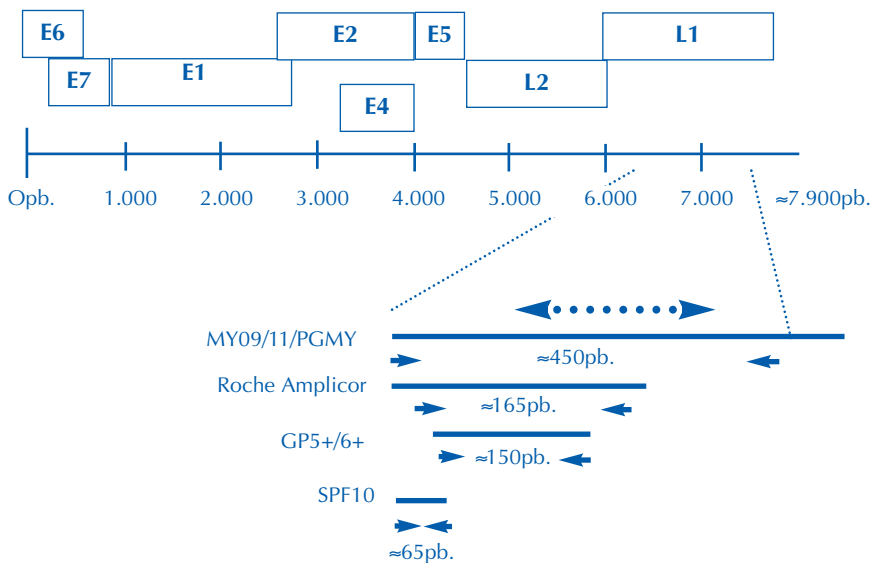
### 5.2.3. Métodos de amplificación de secuencias diana

La técnica de PCR es el método de amplificación de secuencias diana más frecuentemente utilizado. En la detección y tipado del VPH se han utilizado diferentes diseños de sistemas de PCR que incluyen los específicos de tipo y los sistemas denominados de amplio espectro.

Las **PCR específicas de tipo** utilizan cebadores que han sido diseñados para detectar un tipo determinado del VPH; por tanto, la detección de diferentes tipos implica la realización de múltiples reacciones de PCR. Los diseños de PCR múltiple (múltiples cebadores específicos de tipo en una única reacción) simplifican la realización de la técnica, pero la estandarización del método suele ser compleja.

Los sistemas de **PCR de amplio espectro** son los más utilizados en la detección del VPH y la mayoría están diseñados en la región L1, dado que es una

de las regiones más conservadas dentro del genoma de los VPHs<sup>3-10</sup>. La Figura 5.3 muestra los más utilizados. Existen tres diseños diferentes de cebadores consenso. En primer lugar, están aquellos que incluyen una pareja única de cebadores, diseñados sobre una región conservada, pero que sólo se “aparean” completamente con algunos tipos del VPH. Para compensar los desapareamientos, la PCR se realiza a bajas temperaturas de anillamiento. Los cebadores Primer General (GP) 5+/6+ son un ejemplo representativo<sup>10</sup>. El segundo tipo de cebadores consenso incorpora varias parejas de cebadores, que contienen una o más posiciones degeneradas para compensar las variaciones intertípicas en los lugares de la secuencia a los que se unen los cebadores. Entre ellos cabe destacar el sistema MY09/MY11. El tercer diseño consiste en combinar una serie de parejas de cebadores diferentes que se unen en las mismas posiciones del genoma. A menudo contienen inosina en sus secuencias. Ejemplos de este tipo de cebadores son PGMY y SPF10.



**Figura 5.3**

Localización de los diferentes sistemas de cebadores utilizados en la detección por PCR del VPH.

Otros sistemas de PCR de amplio espectro han sido diseñados en diferentes regiones del genoma como E1, aunque su uso no se ha generalizado en los laboratorios.

La técnica de **PCR en tiempo real** se ha introducido en los últimos años en el diagnóstico molecular del VPH como herramienta para la determinación cuantitativa de la carga viral así como para el diagnóstico de la infección. La

detección a tiempo real de los productos amplificados puede llevarse a cabo mediante la utilización de moléculas fluorescentes que se intercalan en el ADN de cadena doble como el *SYBR® Green* o mediante hibridación con diferentes tipos de sondas: sondas *Taqman*, cebadores fluorescentes o *Molecular Beacons* y sondas de hidrólisis. La utilización de sondas aumenta la especificidad de la reacción.

Tanto los sistemas de amplificación del VPH de amplio espectro como los sistemas específicos de tipo han sido adaptados a PCR en tiempo real. La identificación de tipos del VPH mediante esta técnica es compleja, ya que requiere la utilización de diferentes sondas específicas. Diferentes sistemas basados en esta tecnología están o estarán disponibles en el mercado, si bien es necesaria una validación adecuada de los mismos.

La detección del ARN viral mediante **transcripción inversa** (RT-PCR) es una herramienta que puede ser de gran utilidad desde el punto de vista clínico, ya que permite evaluar la expresión de los oncogenes del VPH. La empresa Norchip ha desarrollado un sistema de RT-PCR de VPH -*PreTect HPV Proofer*- que detecta la expresión de los oncogenes E6/E7 de los tipos de alto riesgo más frecuentes (VPHs 16, 18, 31, 33 y 45) utilizando la tecnología de amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA) combinada con detección a tiempo real.

#### 5.2.4. Métodos de detección de los productos amplificados.

##### *Análisis de los patrones de restricción*

Esta metodología, empleada clásicamente en biología molecular para la caracterización y tipificación de diferentes patógenos, ha sido aplicada al genotipado del VPH. El análisis de los productos amplificados por PCR se lleva a cabo mediante la digestión de los mismos con diferentes enzimas de restricción, originando patrones específicos para cada uno de los tipos del VPH. El protocolo descrito por Bernard HU y cols. en 1994<sup>11</sup> ha sido el más utilizado, y está basado en la digestión del fragmento amplificado (450 pb.) por el sistema de cebadores MY09/11 con siete enzimas de restricción: Bam HI, Dde I, Hae III, Hinf I, Pst I, Rsa I y Sau3AI.

Presenta la ventaja con respecto a la secuenciación de poder identificar la presencia de infecciones múltiples, si bien en muchos casos no es posible identificar los tipos concretos implicados en la mezcla, fundamentalmente cuando hay más de dos tipos en la misma. Esta metodología presenta algunas desventajas importantes:

- Difícil interpretación.
- Diferente sensibilidad en la detección de tipos minoritarios dependiente de la eficacia del sistema de PCR utilizado.

- Imposibilidad de detección de mutaciones puntuales.
- Posible asignación de tipo errónea en determinadas variantes del VPH con mutaciones puntuales que afecten a las dianas de restricción, lo cual ha sido descrito, por ejemplo, para las variantes de los tipos 53 y 58.

### *Secuenciación directa de los productos de PCR*

Existen diferentes métodos de secuenciación genómica: unos utilizan cebadores marcados y otros dideoxinucleótidos marcados que son empleados en la detección de las secuencias. Este último es el método más ampliamente utilizado, dado que el marcaje de un elevado número de cebadores aumenta significativamente el coste de la técnica. Actualmente, el avance en las técnicas de biología molecular y la disponibilidad de equipos de secuenciación automáticos, los cuales permiten el procesamiento de un elevado número de muestras simultáneamente, han simplificado de forma significativa la metodología de secuenciación.

La asignación del tipo del VPH se puede realizar mediante el análisis de homología de secuencia con bases de datos internacionales utilizando para ello diferentes programas informáticos (como por ejemplo el programa BLAST-información disponible en la página web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>), o bien mediante el análisis filogenético de la secuencia obtenida con secuencias de referencia de los distintos tipos del VPH.

El análisis de la secuencia es una tipificación directa e inequívoca que permite distinguir variantes y polimorfismos virales del VPH, pero no es un método adecuado para la detección de infecciones múltiples de VPH porque sólo será detectado el genotipo predominante.

En los últimos años se han desarrollado sistemas basados en secuenciación que utilizan múltiples cebadores en la reacción de secuencia, permitiendo el análisis de infecciones múltiples de VPH. Esta metodología requiere la utilización de equipos de detección específicos, no generalizados en la mayor parte de los laboratorios.

### *Hibridación de los productos de PCR*

La hibridación de los productos de PCR con sondas específicas es un método ampliamente utilizado para la detección y tipado del VPH. Se han desarrollado diferentes formatos de hibridación - tanto en microplaca como en tira - que facilitan su utilización en la práctica clínica.

La mayoría de los sistemas están basados en el marcaje de los productos de PCR con biotina durante el proceso de amplificación y la posterior hibridación con sondas específicas.

La empresa Roche Diagnostics ha desarrollado *Amplicor HPV DNA test<sup>TM</sup>* en microplaca para la detección de trece tipos de VPHs de alto riesgo. El método está basado en la detección de un fragmento de 165 pb. del gen L1, mediante hibridación con una mezcla de sondas específicas. Debido a las características del ensayo permite la detección del VPH, pero no el tipado.

La hibridación reversa en tira es el método más utilizado para el tipado y la detección de infecciones múltiples por VPHs. En este diseño se realiza la hibridación de los productos de PCR con múltiples sondas específicas de tipo, inmovilizadas en un soporte sólido (tira de nitrocelulosa). Los productos de amplificación, generalmente marcados con biotina, son desnaturalizados en condiciones alcalinas e hibridados con sondas específicas. Los híbridos son posteriormente detectados mediante una reacción colorimétrica. Las empresas Innogenetics y Roche Diagnostics han desarrollado dos sistemas representativos de esta tecnología: *INNO-LIPA HPV<sup>TM</sup>* y *Linear Array Genotyping HPV test<sup>TM</sup>*, respectivamente.

Los *microarrays* genéticos suponen un nuevo abordaje para la caracterización mediante técnicas de hibridación de productos de PCR. En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas basados en dicha tecnología, algunos de ellos disponibles en el mercado como *PapilloCheck<sup>®</sup>* (Greiner Bio-one, Alemania) y *Clinical Array-papillomavirus* (Genómica SAU, España).

### 5.2.5. Comparación de los diferentes métodos de detección de tipos del VPH

En las Tablas 5.1 y 5.2 se muestran los métodos de detección del VPH más ampliamente utilizados, sus características técnicas y los tipos que son capaces de detectar. Si bien todos ellos son capaces de identificar un elevado número de tipos, se han documentado diferencias en su sensibilidad frente a tipos específicos, fundamentalmente en muestras con más de un tipo de VPH. En este sentido, el sistema PGMY09/11 es más sensible en la detección de los VPHs 26, 35, 42, 45, 52, 54, 55, 59 y 83 que el sistema MY09/11<sup>12</sup>. De la misma forma, el sistema GP5+/GP6+ detecta tipos que el sistema MY09/11 o no detecta o lo hace con menor eficacia como es el caso de los VPHs 30, 42, 43, 51, 59, 67, 74, 90 y 91<sup>3,4,9</sup>.

Es importante considerar que, en los sistemas de PCR basados en la utilización de cebadores degenerados, la eficacia de la amplificación de los diversos tipos no es igual y va a depender del grado de identidad de la secuencia del VPH y del cebador. Así mismo, en muestras con múltiples tipos de VPH, la amplificación de los mismos va a depender de la carga viral de cada uno de ellos, pudiendo quedar enmascarados aquéllos con cargas virales bajas.

### 5.3. Métodos de detección de anticuerpos frente al VPH

Los métodos de detección de anticuerpos frente al VPH no se utilizan en el diagnóstico habitual, sin embargo son de vital importancia en el estudio de las vacunas frente al VPH. Las limitaciones de los métodos serológicos en el estudio de la infección por VPH están asociadas, desde el punto de vista clínico, con la gran variedad de tipos, las reacciones cruzadas frente a los diversos tipos y la variable respuesta inmunológica. Hasta el momento no hay ningún método comercial estandarizado ni validado.

Algunos de estos ensayos se basan en la utilización de partículas similares al virus (virus-like particles - VLPs) originadas por el autoensamblaje de la proteína de fusión L1 o L1/L2, unidas a soportes sólidos para detectar los anticuerpos presentes en el suero frente a las proteínas estructurales. Las VLPs del VPH inducen una elevada respuesta humoral específica de tipo, excepto en los tipos 6 y 11 que presentan reactividad cruzada y en los tipos 31 y 45 que presentan bajos niveles de reactividad cruzada con los tipos 33 y 18. También se ha observado reactividad cruzada entre los tipos 16 y 31 y entre los tipos 58 y 18, 45 y 59<sup>13</sup>.

Otra estrategia establece el uso de péptidos sintéticos y proteínas recombinantes del VPH, producidas en sistemas de expresión eucariotas como líneas celulares de insectos empleando como vectores baculovirus. La técnica *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) con antígenos VLP es específica de tipo y la más frecuentemente utilizada. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica varía entre el 50-60%, en función del antígeno y protocolo utilizado<sup>14,15</sup>. El desarrollo de ensayos competitivos en formato múltiple (*Luminex*) es un método que permite la detección de anticuerpos frente a diferentes tipos del VPH simultáneamente. Este ensayo es complejo de realización, pero su especificidad es muy elevada<sup>16</sup>.

Una limitación importante en la estandarización y validación de sistemas de detección de anticuerpos frente al VPH es la carencia de paneles de sueros y antígenos de referencia validados internacionalmente frente a los distintos tipos del VPH.

### 5.4. Control de calidad de los ensayos de detección del VPH

Los estudios epidemiológicos sobre la infección por VPH se basan en los resultados obtenidos mediante diferentes métodos de detección y, por tanto, la fiabilidad y reproducibilidad intra- e inter-laboratorios es un factor de vital importancia para la comparación de resultados obtenidos en distintas áreas geográficas y en diferentes poblaciones.

Diversos estudios han demostrado que la reproducibilidad de ensayos estandarizados y validados como el *hc2 HPV DNA Test* es elevada<sup>17,18</sup>. Sin embargo, en los métodos basados en diferentes sistemas de PCR (PGMY09/11,



GP5+/GP6+) ampliamente utilizados, se han observado diferencias en función de las enzimas, condiciones de amplificación y el tipo de muestra utilizada<sup>19</sup>. La utilización de protocolos de trabajo estandarizados y controles adecuados aumentan de forma considerable la correlación de los resultados interlaboratorio<sup>19</sup>. Este hecho pone de manifiesto la importancia en la práctica clínica de disponer de métodos estandarizados y validados, así como de reactivos de referencia disponibles en los laboratorios. En la actualidad existen pocos métodos que reúnan dichas características y no se dispone de reactivos internacionales de referencia.

En el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició un programa para desarrollar un panel internacional de reactivos de referencia, tanto para la detección genética como serológica del VPH. Recientemente se han publicado los resultados del primer estudio de colaboración internacional de la OMS sobre la estandarización en la detección de anticuerpos frente al VPH<sup>20</sup>. En dicho estudio se evaluó la sensibilidad y la especificidad de los diferentes métodos actualmente utilizados para la detección de anticuerpos frente a la proteína mayor de la cápsida L1. Se analizaron doce muestras de suero codificadas procedentes de mujeres no infectadas, de mujeres que habrían adquirido la infección de forma natural y de individuos inmunizados con diferentes prototipos de vacuna. En el estudio participaron diez laboratorios de ocho países, nueve utilizaron ensayos basados en VLPs de uno o más tipos del VPH y uno utilizó como antígeno proteína L1 recombinante expresada en bacterias. En dicho estudio se observó una variabilidad interlaboratorio considerable en el establecimiento de los niveles de anticuerpos.

En el año 2003 se inició un estudio internacional de colaboración de la OMS para evaluar los diferentes métodos de detección molecular del VPH, así como la posibilidad de elaborar un panel de referencia prototipo para la detección del ADN del VPH basado en la utilización de plásmidos recombinantes con el genoma completo del VPH clonado. Si bien la utilización de estos últimos no permite evaluar de forma completa todo el procesamiento de las muestras en el laboratorio como la extracción del ADN, es una buena aproximación dadas las limitaciones que existen en el caso del VPH para obtener suficiente material biológico para la elaboración de estándares ya que hasta el momento no existen modelos de cultivos ni líneas celulares adecuadas.

En el mencionado estudio se distribuyeron 24 muestras codificadas a 29 laboratorios de 12 países con el fin de evaluar la capacidad de los mismos para identificar y cuantificar ADN del VPH. Las muestras estaban constituidas por diferentes diluciones de los VPHs 16 y 18 solos o en combinación con cinco tipos de VPHs de alto riesgo (VPHs 31, 33, 35, 45 y 52), el tipo de bajo riesgo VPH 6 y un control negativo. Los laboratorios participaron con diferentes métodos tanto comerciales como de diseño propio. Los resultados

Tabla 5.1.— *Sistemas moleculares de detección del VPH.*

Sistemas de detección del VPH	Métodos	Sondas/ cebadores	Producto de reacción	Sensibilidad (copias/ensayo)	Sistema de detección	Tipado VPH	Infecciones múltiples	Disponible comercialmente
HC2 HPV DNA test	Amplificación de señal	Sondas ARN	Híbridos ARN/ADN	3.000-7.000	Quimioluminiscencia	NO (AR/BR)	AR/BR	SÍ (Digene Corporation)
MY09/11	Amplificación de diana, ADN (PCR)	Cebadores degenerados	450pb.	10-10.000	Dot Blot	SÍ	SÍ	NO
					RFLP	SÍ	SÍ	SÍ
					Secuenciación	SÍ	NO	NO
PGMY09/11	Amplificación de diana, ADN (PCR)	Mezcla de cebadores consenso	450pb	10	RFLP	SÍ	SÍ	SÍ
					Secuenciación	SÍ	NO	NO
					LBA	SÍ	SÍ	NO
					LA	SÍ	SÍ	SÍ (Linear Array HPV Genotyping Test, Roche Diagnostics)
GP5+/GP6+	Amplificación de diana, ADN (PCR)	Cebadores consenso	150pb.	50-1.000	EIA	NO	NO	NO
					Secuenciación	SÍ	NO	NO
					LBA	SÍ	SÍ	NO
SPF	Amplificación de diana, ADN (PCR)	Mezcla de cebadores consenso	65pb.	10-1.000	EIA	NO	NO	NO
					LIPA	SÍ	SÍ	SÍ (INNO-LIPA HPV, Innogenetics)
PVDp/PVDN	Amplificación de diana, ADN (PCR)	Mezcla de cebadores consenso	165pb.		EIA	NO	NO	SÍ (Amplacor HPV Test, Roche Diagnostics)

**Tabla 5.2.— Tipos del VPH detectados por los diferentes sistemas moleculares.**

Tipos del VPH	HC2 HPV DNA assay	MY09/11 Dot Blot	PGMY09/11 Reverse LBA	GP5+/GP6+ EIA	GP5+/GP6+ Reverse LBA	SPF-PCR Reverse LIPA	INNO-LIPA (Immogenetics)	Amplificador HPV DNA test (Roche)	Linear Array HPV Genotyping Test (Roche)
<b>ALTO RIESGO</b>									
16	x	x	x	x	x	x	x	x	x
18	x	x	x	x	x	x	x	x	x
26		x	x		x	x			x
31	x	x	x	x	x	x	x	x	x
33	x	x	x	x	x	x	x	x	x
35	x	x	x	x	x	x	x	x	x
39	x	x	x	x	x	x	x	x	x
45	x	x	x	x	x	x	x	x	x
51	x	x	x	x	x	x	x	x	x
52	x	x	x	x	x	x	x	x	x
53		x	x		x	x	x		x
56	x	x	x	x	x	x	x	x	x
58	x	x	x	x	x	x	x	x	x
59	x	x	x	x	x	x	x	x	x
66		x	x	x	x	x	x		x
67		x				x			x
68	x	x	x	x		x	x	x	x
69					x	x			x
70		x			x	x	x		x
73 [MM9]		x	x		x				x
82/MM4		x	x		x				x
82/IS39		x			x				x
<b>BAJO RIESGO</b>									
6	x	x	x	x	x	x	x		x
11	x	x	x	x	x	x	x		x
40			x	x	x	x	x		x
42	x		x	x	x	x	x		x
43	x			x	x	x	x		
44	x			x	x	x	x		
54		x	x		x	x	x		x
55		x	x		x	x			x
57		x	x		x				
61		x			x	x			x
62		x				x			x
64		x				x			x
71 [CP8061]		x			x				x
72		x			x				x
74						x	x		
81 [CP8304]		x			x				x
83 [MM7]		x	x		x				x
84 (MM8)		x	x		x				x
CP6108		x			x				x

mostraron que todos los laboratorios fueron capaces de identificar correctamente la muestra negativa y no se obtuvieron resultados falsos positivos para el VPH 18. Sin embargo, en la detección del VPH 16 se obtuvieron un 25% de resultados falsos positivos. Se pudo observar que los resultados discordantes generalmente se acumulaban en un determinado laboratorio, lo cual pone de manifiesto que los procedimientos estandarizados de trabajo pueden mejorar de forma considerable la calidad de un determinado laboratorio de análisis<sup>21</sup>.

La disponibilidad de un panel de referencia del ADN del VPH en los laboratorios de análisis permitiría la validación y estandarización de los diferentes protocolos utilizados, así como de los controles internos intralaboratorio tanto cualitativos como cuantitativos. De la misma forma, la posibilidad de establecer sueros de referencia frente a los distintos tipos del VPH para estandarizar y validar los diferentes métodos de detección de anticuerpos específicos frente al VPH, constituye otro de los objetivos planteados por la OMS.

Para otros agentes infecciosos como el virus de la Hepatitis B, el virus de la Hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana se han desarrollado programas nacionales e internacionales de control de calidad. Estos programas tienen como objetivo ofrecer a los laboratorios de microbiología una herramienta que sirva de apoyo y garantice la fiabilidad de los resultados obtenidos. Hasta el momento, los programas de control de calidad para técnicas de detección molecular del VPH se limitan a estudios piloto puntuales<sup>22</sup>.

Los laboratorios que participan en estudios epidemiológicos deberían disponer de manera ideal de protocolos de trabajo estandarizados y validados, con una elevada reproducibilidad intra- e inter-laboratorio, paneles de referencia internacionales que puedan ser utilizados como controles externos, así como controles internos del laboratorio validados que puedan ser utilizados en la práctica diaria.

## **5.5. Bibliografía**

1. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1): 17-27.
2. Muñoz, N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV y cols. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 518-27.
3. Coutlée F, Gravitt P, Konegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N y cols. Use of PGMV primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 902-7.

4. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A y cols. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 357-61.
5. Kay P, Meehan K, Williamson AL. The use of nested polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism for the detection and typing of mucosal human papillomaviruses in samples containing low copy numbers of viral DNA. *J Virol Methods.* 2002; 105: 159-70.
6. Kónya J, Veress G, Juhász A, Szarka K, Sápó T, Hernádi Z y cols. Additional human papillomavirus types detected by the Hybrid Capture Tube Test among samples from women with cytological and colposcopic atypia. *J Clin Microbiol.* 2000; 36: 408-11.
7. Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT, Hunt WC, Mielzynska I, Bratti C y cols. Comparison of PCR- and Hybrid Captured-Based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 3248-54.
8. Qu W, Hang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GYF, Klein RS, y cols. PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 1304-10.
9. Speich N, Schmitt C, Bollman R, Bollman M. Human papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the West German area. *J Med Microbiol.* 2004; 53: 125-128.
10. De Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol.* 1995; 76 ( Pt 4): 1057-62.
11. Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK., Villa LL, Delius H y cols. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by Polymerase Chain Reaction amplification, Restriction Fragment Length Polymorphisms, Nucleotide Sequence, and Phylogenetic Algorithms. *J Infect Dis.* 1994; 170: 1077-85.
12. Castellsague X, Menéndez C, Loscertales MP, Korngay JR, dos Santos F, Gómez-Olive FX y cols. Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet.* 2001; 358: 1429-30.
13. Giroglou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck R y cols. Immunological analyses of human papillomavirus capsids. *Vaccine.* 2001; 19: 1783-93.
14. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J y cols. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis.* 1996; 174(5): 927-36.

15. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1992; 89(24): 12180-4.
16. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N y cols. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus type 6, 11, 16 and 18 by a multiplex luminex assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10(1): 108-15.
17. Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R y cols. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *Am J Clin Pathol.* 2005; 124(5): 716-21.
18. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL; ALTS Group. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122(2): 238-45.
19. Kornegay JR, Roger M, Davies PO, Shepard AP, Guerrero NA, Lloveras B y cols. International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory and interlaboratory agreement. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(3): 1080-6.
20. Ferguson M, Heath A, Johnes S, Pagliusi S, Dillner J. Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses. *Int J Cancer.* 2006; 118(6): 1508-14.
21. WHO. Informal Consultation on the application of molecular methods to assure the quality, safety and efficacy of vaccines. Geneva: World Health Organization; 2005. Disponible en la página web: [http://www.who.int/immunization\\_standards/publications\\_media/en/](http://www.who.int/immunization_standards/publications_media/en/).
22. Cubie HA, Moore C, Waller M, Moss S, National Cervical Screening Committee LBC/HPV Pilot Steering Group. The development of a quality assurance programme for HPV testing within the UK NHS cervical screening LBC/HPV studies. *J Clin Virol.* 2005; 33(4): 287-92.

## CAPÍTULO 6

# Prevención primaria: vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) para la prevención del cáncer de cuello uterino

*Xavier Castellsagué Piqué<sup>1</sup>, Ginesa Albero Abril<sup>1</sup>, Dolors Martí Cardona<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Jesús Plà Farnós<sup>2</sup>, Paz Fernández Ortega<sup>3</sup>, Cinta Belloví Fava<sup>2</sup>, Monica Salinas Masdeu<sup>2</sup>, Montserrat Domínguez Arsedá<sup>3</sup>, Esther Roura Fornells<sup>1</sup>, F. Xavier Bosch José<sup>1</sup>*

1. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
2. Servicio de Ginecología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
3. Servicio de Enfermería. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

### 6.1. Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección por virus del papiloma humano (VPH). La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es en realidad una secuela a largo plazo de una infección persistente por ciertos genotipos del VPH, un virus de transmisión primordialmente sexual<sup>1</sup>. De esta manera, podemos afirmar que el cáncer de cuello uterino es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta y, como tal, la vacunación es una estrategia a considerar en la prevención primaria de los cánceres y patologías asociadas a la infección por VPH.

### 6.2. Los VPHs

Los VPHs son virus de ADN de doble cadena y de pequeño tamaño, aproximadamente 8.000 pares de bases. Los más de cien tipos diferentes de papilomavirus identificados expresan un tropismo característico. Algunos tipos son cutaneotrópicos (VPHs 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65) y se aíslan frecuentemente en verrugas cutáneas y plantares, en lesiones cutáneas en los pacientes con epidermodisplasia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos tras un trasplante y en algunos tumores epiteliales. Otro grupo de VPHs son mucosotrópicos (VPHs 6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) y se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital en ambos sexos. Ocasionalmente, estos tipos virales se aíslan en tejidos y

lesiones de la cavidad oral, orofaringe, laringe y esófago.

La expresión clínica más conocida de la infección viral la constituyen los condilomas acuminados o verrugas genitales, asociados en aproximadamente un 90% a infecciones por los VPHs 6 y 11.

Las lesiones neoplásicas cervicales (CIN), vulvares (VIN), vaginales (VaIN), de pene (PIN) y de ano (AIN) están ocasionalmente asociadas a los VPHs “benignos” o de “bajo riesgo” como el VPH 6 y el VPH 11, pero más frecuentemente a los VPHs típicamente carcinogénicos o de “alto riesgo” oncogénico como los VPHs 16, 18, 45 y 31. Más de 35 tipos de VPH se han aislado en lesiones neoplásicas del tracto anogenital.

### **6.3. Historia natural de las infecciones por VPH**

La infección por VPH es una enfermedad básicamente de transmisión sexual, de manera que tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica de la infección pudiendo ser al mismo tiempo portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por el VPH<sup>2</sup>. En este sentido, los factores de riesgo asociados a la infección por el VPH están claramente relacionados con la conducta sexual del individuo (para más información pueden referirse al Capítulo 2 de esta monografía). Los más importantes son edad precoz en el inicio de las primeras relaciones sexuales, elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida y contactos sexuales con individuos de alto riesgo (en hombres, contactos frecuentes con mujeres que ejercen la prostitución, y en mujeres, contactos frecuentes con hombres con múltiples parejas sexuales). La circuncisión masculina<sup>3</sup> y el uso estricto y sistemático del preservativo<sup>4,5</sup> son factores que pueden reducir, aunque sin prevenir totalmente, el riesgo de transmisión del VPH entre parejas sexuales. Socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de mujeres que ejercen la prostitución y en los grupos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (para más información pueden referirse al Capítulo 4 de esta monografía).

En las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH (presencia de ADN viral con morfología normal o de cambios mínimos) puede ser de hasta un 40% de la población femenina, con una tasa anual de infección de un 10-15%. En los grupos de edad de más de 30 años la prevalencia se reduce a un 5-10%. Las infecciones por VPH 16 son las que presentan duraciones más prolongadas con valores medios de persistencia de 16 meses en algunos estudios<sup>6</sup>. La resolución de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.



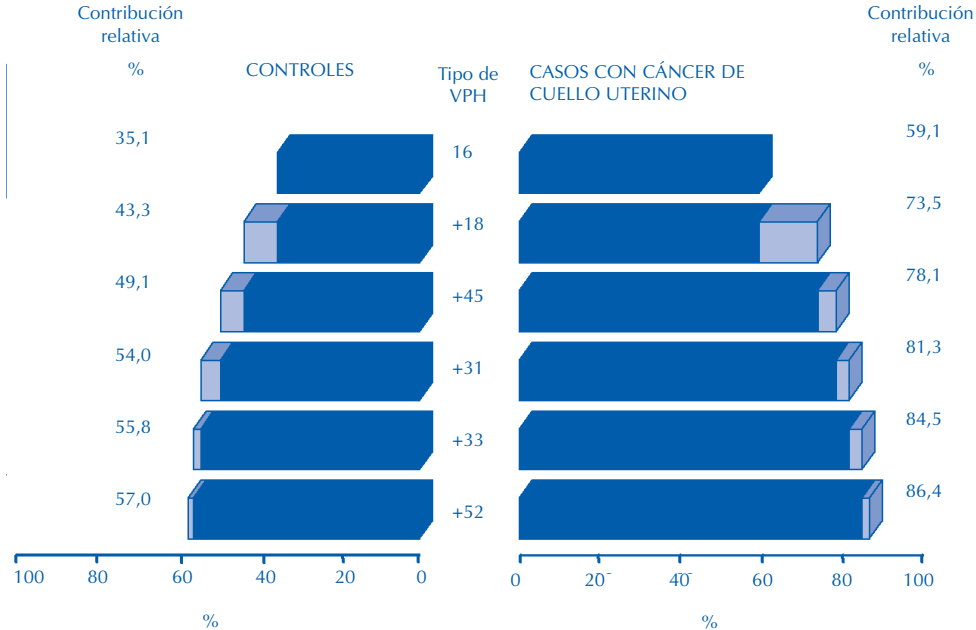
Es importante resaltar que en edades jóvenes y de mayor actividad sexual, a pesar de ser la infección por VPH muy frecuente, la gran mayoría de mujeres infectadas (más del 90%) resuelven la infección de forma espontánea y sólo en una pequeña fracción de mujeres la infección persiste<sup>7</sup>. Es este pequeño grupo de mujeres portadoras crónicas de VPHs de alto riesgo el que tiene un riesgo elevado de progresión y de desarrollar lesiones neoplásicas del tracto anogenital<sup>8</sup>.

Los determinantes conocidos de la progresión neoplásica son el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular, así como la integración del ADN vírico en el ADN celular. Las infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen un factor de riesgo para la adquisición y persistencia de la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los períodos que cursan con inmunosupresión. Factores adicionales establecidos de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, alta paridad y tabaquismo<sup>11,12</sup>. Factores posibles son la dieta - en concreto dietas pobres en frutas y verduras<sup>13</sup> - y la coinfección por otros organismos de transmisión sexual (ITS) - en particular por *Chlamydia Trachomatis*<sup>14</sup> y por virus de herpes simple tipo 2<sup>15</sup> (para más información pueden referirse al Capítulo 2 de esta monografía).

#### 6.4. El VPH y el cáncer de cuello uterino

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular de alta sensibilidad en muestras biológicas adecuadas detectan VPHs oncogénicos o de alto riesgo en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales. Formalmente, ha llegado a cuestionarse la existencia de cánceres cervicales no asociados al VPH. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o lesiones intraepiteliales de alto grado y, en una menor proporción (20-50%), en las lesiones de bajo grado. Las lesiones de alto grado incluyen a las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales o CIN II (displasia moderada) y CIN III (displasia grave y carcinoma *in situ*). Las lesiones de bajo grado incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección por VPH y la CIN I o displasia leve. Estas últimas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que raramente van a progresar.

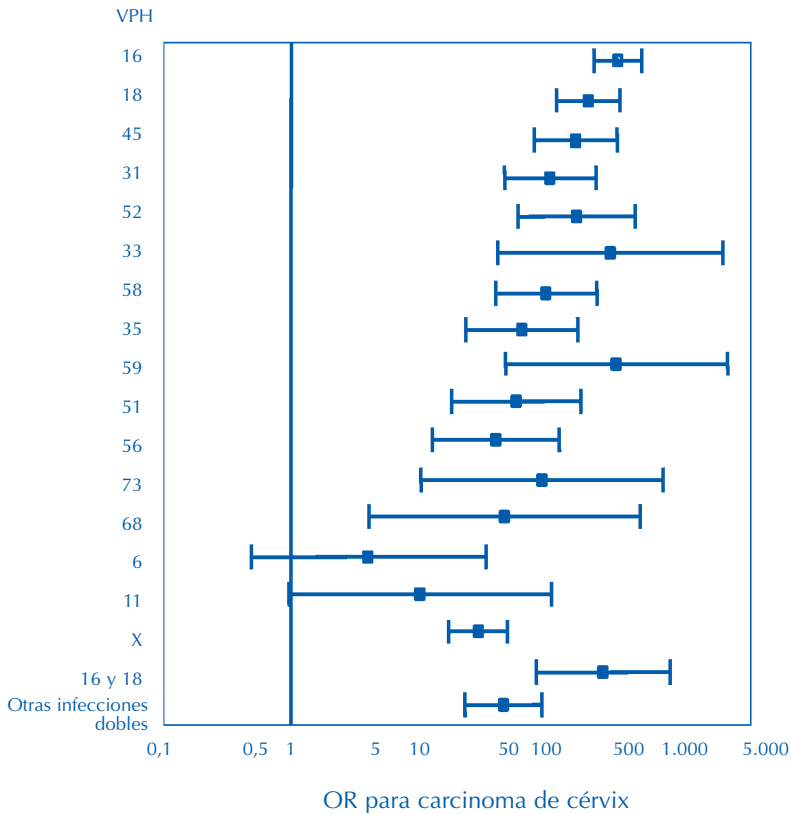
Los tipos virales más frecuentes en casos de carcinoma invasor y en mujeres con citología normal están reflejados en la Figura 6.1. Entre los casos, la prevalencia acumulativa de 4 tipos (VPHs 16, 18, 45 y 31) explicaría cerca del 80% de los afectados. Esta información es de interés para la definición de los antígenos tipo-específico a incluir en vacunas para la prevención del cáncer de cuello uterino.



**Figura 6.1**  
*Prevalencia acumulada por tipos del VPH en tejido tumoral o células cervicales exfoliadas de casos de cáncer de cuello uterino y de mujeres control sin cáncer de cuello uterino. Datos basados en mujeres participantes en estudios de casos y controles de cáncer de cuello uterino realizados en Brasil, Colombia, Mali, Paraguay, España, Argelia, Filipinas, Tailandia, Marruecos, Perú e India.*

Los estudios de casos y controles de carcinoma invasor indican riesgos relativos de entre 50 y 100 para la detección de ADN de VPH en general y de entre 100 y 500 para los VPHs 16 y 18. En la Figura 6.2 se presentan las estimaciones de las *odds ratios* para los 15 tipos virales más frecuentes en carcinoma invasor de cuello uterino<sup>16</sup>.

Los estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por virus de alto riesgo precede a la aparición de las CIN y es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de estas lesiones. Estudios epidemiológicos en poblaciones múltiples muestran consistentemente que el grueso de las infecciones por VPH precede siempre al grueso de las neoplasias en una o dos décadas<sup>1,17-19</sup>.



Fuente: Muñoz N y cols.<sup>16</sup>  
 OR: Odds ratio

**Figura 6.2**  
 Estimaciones de riesgo de VPH por tipos específicos.

### 6.5. Nuevas opciones en la prevención y detección precoz del cáncer de cuello uterino

Describir el origen viral del cáncer de cuello uterino y la puesta a punto de técnicas de diagnóstico clínicas ha abierto nuevas e interesantes opciones para mejorar los programas citológicos de cribado. Una de las primeras propuestas evaluadas ha sido la de incluir las pruebas de detección del VPH en el “triage” o protocolo de actuación ante los hallazgos patológicos de la citología cervical. En este esquema, la detección del VPH se utiliza como discriminante pronóstico en los casos de citologías ambiguas<sup>20-22</sup>.

En las mujeres mayores de 30-35 años la detección viral se está evaluando como prueba primaria de cribado, asociada a la citología en los países con

programas de cribado establecidos, o como prueba primaria en poblaciones en las que los programas de cribado citológico son muy deficitarios, en cuyo caso la citología o la biopsia se consideran como prueba secundaria de cribado y confirmación de la lesión. En todos los casos, se ha demostrado que la sensibilidad de la detección viral es superior a la de la citología especializada para detectar lesiones prevalentes<sup>23</sup>.

El desarrollo de vacunas profilácticas, terapéuticas o combinadas es una nueva opción para la prevención de las infecciones por VPH y quizás para el tratamiento de las infecciones establecidas. Existen algunas líneas de investigación que están evaluando nuevas moléculas para el tratamiento de las infecciones por VPH y lesiones asociadas, pero la evidencia es aún limitada. Algunos nuevos inmunomoduladores han mostrado eficacia en el tratamiento de condilomas acuminados y están en fase de desarrollo preparaciones adaptadas para el tratamiento de infecciones en superficies mucosas<sup>24</sup>.

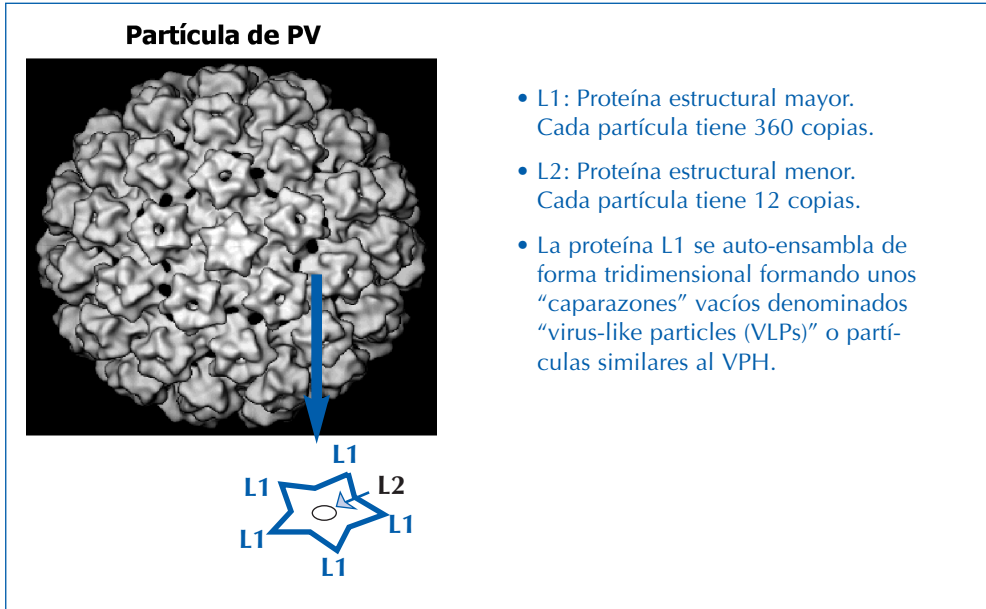
En cambio, las vacunas profilácticas están en una fase muy avanzada de desarrollo, habiéndose demostrado ya su seguridad, inmunogenicidad y eficacia para infecciones persistentes. Asimismo, actualmente se están obteniendo los primeros datos de eficacia para la prevención de lesiones neoplásicas. La siguiente sección aporta información detallada sobre el estado actual de las vacunas profilácticas frente al VPH.

## 6.6. Vacunas profilácticas contra la infección por VPH

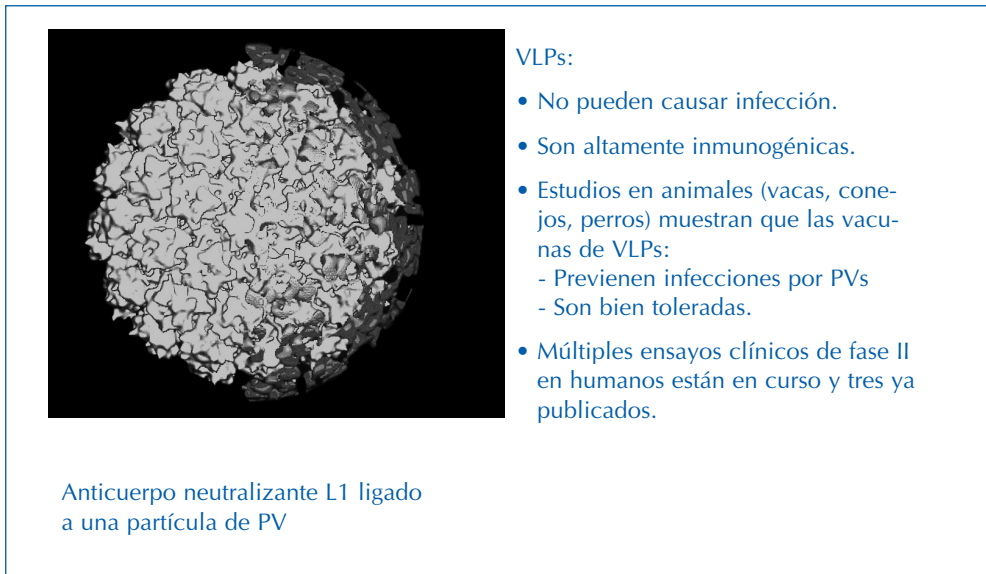
### 6.6.1. Las partículas similares al virus (*Virus Like Particles* - VLPs).

Aunque la mayoría de las vacunas antivirales se basan en el uso de viriones para inducir anticuerpos anti-viriones, es difícil producir cantidades suficientes de viriones VPH en cultivos celulares para inducir una respuesta adecuada en el huésped. Además, como los viriones VPH contienen ADN oncogénico, el uso de viriones VPH atenuados ha sido concebido como una estrategia de demasiado riesgo para el desarrollo de la vacuna VPH.

El desarrollo de las vacunas VPH se aceleró de forma importante cuando a principios de los años 90' se descubrió la sintetización de las partículas semi-virales o partículas similares al virus (*Virus Like Particles* - VLPs)<sup>25</sup>. Tal y como se ilustra en las Figuras 6.3 y 6.4, los papilomavirus (PVs) codifican dos proteínas estructurales de la cápside. La L1 es la proteína mayor, de la cual cada partícula tiene 360 copias y se estructura en pentámeros. La L2 es la proteína menor y cada partícula tiene 12 copias y se estructura en el centro del pentámero formado por las L1. El fundamento básico de la vacuna de VLPs es que cuando las proteínas L1 son expuestas entre ellas, mediante expresión en cultivos de células eucariotas, tienen la característica de autoensamblarse, formando unas estructuras tridimensionales vacías que se han denominado VLPs.



**Figura 6.3**  
Proteínas estructurales del papilomavirus.



**Figura 6.4**  
Partículas similares al virus o *virus-like particles*.  
VLPs: Partículas similares al virus  
PV: Papilomavirus

Las VLPs son morfológicamente idénticas a los viriones VPH nativos, siendo la única diferencia la falta de material genético del virus. Las VLPs purificadas se utilizan como antígenos y resultan ser altamente inmunogénicas cuando son presentadas al sistema inmunitario<sup>26,27</sup>. Al mismo tiempo, al no contener material genético, no pueden causar infección en el huésped.

### **6.6.2. Estudios en modelos animales**

Las vacunas VPH basadas en VLPs han sido probadas en múltiples modelos animales con excelentes resultados<sup>27</sup>. Estos estudios demuestran de forma consistente que conejos, perros y vacas vacunados con VLPs de PVs específicos de especie y posteriormente retados con el virus desarrollan una inmunidad total contra la infección. Por lo tanto, estos estudios en modelos animales aportan una evidencia convincente que los anticuerpos neutralizantes generados bloquean la infección por PVs. Para cuantificar esta respuesta se han desarrollado pruebas serológicas capaces de detectar y cuantificar en el hombre la respuesta inmune a las VLPs del VPH.

### **6.6.3. Estudios iniciales de fase I-II**

Después de los prometedores resultados conseguidos en modelos animales, se iniciaron los primeros estudios en humanos utilizando VLPs de la proteína L1 del VPH. Varios grupos han evaluado las vacunas de VLPs en ensayos clínicos para los VPHs 6, 11 y 16. Los primeros estudios demostraron que la vacunación con VLPs en humanos era bien tolerada e inducía títulos elevados de anticuerpos neutralizantes. Algunos estudios incluso aportaron evidencia de la existencia de respuesta de células T. Cabe resaltar que los títulos alcanzados después de la vacunación eran hasta 50 veces superiores a los títulos observados en la infección natural<sup>28-32</sup>. Después de demostrar seguridad y respuesta inmunitaria se iniciaron los primeros ensayos clínicos aleatorizados para cuantificar la eficacia de la vacuna en la prevención de la infección por VPH y lesiones cervicales asociadas.

### **6.6.4. Primer ensayo de eficacia de una vacuna monovalente frente al VPH 16**

En el año 2002 se publicaron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre la vacuna de VLPs de L1 del VPH 16<sup>33</sup>.

La vacuna, desarrollada por *Merck Research Laboratories*, está compuesta por partículas de VLP altamente purificadas de la proteína L1 de la cápsida del VPH 16. El polipéptido de L1 del VPH 16 es expresado en levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*). Las VLPs son aisladas con el uso de técni-

cas estándar para alcanzar una pureza de más del 97% y son posteriormente absorbidas a un adyuvante compuesto de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo sin conservante. La vacuna de VPH 16 administrada en este estudio contiene 40 microgramos ( $\mu\text{g.}$ ) de VLPs de L1 de VPH 16 formulado en 225  $\mu\text{g.}$  de adyuvante de aluminio en un volumen transportador total de 0,5 mililitros (ml.). El placebo contiene 225  $\mu\text{g.}$  de adyuvante de aluminio con el mismo volumen transportador que la vacuna. La vacuna y el placebo eran totalmente indistinguibles.

El ensayo clínico se diseñó para evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la infección persistente por VPH 16 en mujeres sanas jóvenes de entre 16 y 23 años. Se incluyeron inicialmente 2.392 mujeres de las cuales se excluyeron 859 por tener evidencia de infección existente antes de la última dosis de vacunación medida por anticuerpos anti-VPH 16 o por detección mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) de ADN de VPH 16 en muestras cervicovaginales. La pauta de vacunación consistía de tres dosis intramusculares administradas en los meses 0, 2 y 6. Después de la última dosis, las mujeres fueron seguidas en intervalos de 6 meses durante 48 meses para evaluar infección persistente por VPH 16. Se consideró que una mujer había desarrollado una infección persistente cuando en sus muestras cervicovaginales se detectaba ADN de VPH 16 por PCR en al menos dos visitas seguidas consecutivas, las cuales estaban espaciadas por un período de al menos 4 meses. Los principales resultados de este ensayo se resumen en la Tabla 6.1. En el grupo placebo ( $n=765$ ) se observaron 41 casos de infección persistente por VPH 16 y ninguno en el grupo vacunado ( $n=768$ ). La eficacia estimada fue del 100%, con un estrecho intervalo de confianza de 90 a 100 y una alta significación estadística ( $p<0,001$ ). Aunque el estudio no se diseñó para estimar eficacia en la prevención de lesiones cervicales, nueve mujeres desarrollaron neoplasia intraepitelial cervical (CIN) asociada al VPH 16. Todas ellas habían recibido placebo. Se observaron también 44 casos adicionales de CIN asociados a otros genotipos virales que no eran el VPH 16: 22 en el grupo placebo y 22 en el grupo de vacunadas.

Estos datos aportan evidencia sólida a favor de la hipótesis que las VLPs pueden inferir protección tipo-específica frente a la infección por el VPH y evidencia prometedora de que la vacuna podría también prevenir el desarrollo de lesiones cervicales neoplásicas. Los análisis del ensayo incluyeron también el estudio de las infecciones transitorias o no persistentes, es decir aquellas detectadas en una sola visita. Se observaron 33 mujeres con infección transitoria por VPH 16: 27 en el grupo placebo y sólo 6 en el grupo de vacunación. Ninguna de ellas desarrolló CIN. Aunque estos hallazgos se pueden interpretar de diversas maneras, una posible lectura de los mismos es que aunque la vacuna no induce a una inmunidad esterilizante en todos los casos,

dado que se observaron algunos casos de infección no persistente en el brazo de vacuna, sí puede reducir la carga viral, limitar la tasa de reinoculación y reducir la duración o persistencia de la infección<sup>34</sup>.

**Tabla 6.1.— Análisis de eficacia de la vacuna monovalente del VPH 16 para la prevención de la infección cervical por VPH 16 y CIN.**

Evento preventivo de interés	Tipo de análisis	Rama	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)	Valor p
<b>Infección persistente por VPH 16</b>	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	0	100% (90-100)	<0,001
		Placebo	765	41		
<b>Infección persistente por VPH 16</b>	Por intención de tratar	Vacuna VPH 16	800	0	100% (90-100)	- <sup>1</sup>
		Placebo	793	42		
<b>Infección transitoria o persistente por VPH 16</b>	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	6	91,2% (80-97)	- <sup>1</sup>
		Placebo	765	68		
<b>Casos de CIN positivos por VPH 16</b>	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	0	- <sup>2</sup>	- <sup>2</sup>
		Placebo	765	9 (5 CIN 1 y 4 CIN 2)		
<b>Casos de CIN no asociados a VPH 16</b>	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	22	- <sup>2</sup>	- <sup>2</sup>
		Placebo	765	22		

IC: Intervalo de confianza.

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial

<sup>1</sup> Los valores p fueron sólo calculados en los análisis para testar la hipótesis primaria del estudio (infección persistente por VPH 16 por análisis según protocolo).

<sup>2</sup> El estudio no se diseñó para estimar la eficacia para la prevención de lesiones cervicales. Consecuentemente, no se estimaron los estadísticos asociados a CIN.

Fuente: Koutsky L y cols., 2002<sup>33</sup>.

Los investigadores de este estudio concluyen que la vacuna de VLPs de VPH 16 disminuye la incidencia de infección por el VPH 16 y de CIN relacionada con el VPH 16. La vacuna es altamente inmunogénica con títulos hasta 40 veces superiores a los inducidos por inmunidad natural. La vacuna es, en general, muy bien tolerada y clínicamente segura. Este ensayo clínico aporta por primera vez evidencia de eficacia y seguridad de una vacuna profiláctica contra el VPH que podría reducir la incidencia del cáncer de cuello



uterino y probablemente de otros tumores y patologías asociadas a la infección por el VPH 16.

### **6.6.5. Primer ensayo de eficacia de una vacuna bivalente frente a los VPHs 16 y 18**

Recientemente se han publicado los primeros resultados de eficacia de una vacuna bivalente con VLPs de L1 de VPH 16 y de VPH 18<sup>35</sup>.

La vacuna, desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Bélgica), está compuesta por 20 µg. de VLPs de L1 de VPH 16 y 20 µg. de VLPs de L1 de VPH 18. Cada tipo de VLP fue producido en un sustrato celular de *Spodoptera frugiperda* Sf-9 y *Trichoplusia ni* Hi-5 con adyuvante ASO4 compuesto por 500 µg. de hidróxido de aluminio y 50 µg. de MPL® (3-deacylated monophosphoryl lipid A) y con un volumen total de 0,5 ml. por dosis. El placebo contenía 500 µg. de hidróxido de aluminio por dosis, con un volumen de 0,5 ml. siendo idéntico en apariencia a la vacuna VPH 16/18.

Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna para la prevención de la infección incidente y persistente por estos dos genotipos así como para la prevención de su patología cervical asociada como son las anomalías citológicas cervicales y las lesiones precancerosas de cuello uterino.

Se aleatorizaron 1.113 mujeres de entre 15 y 25 años de edad para recibir 3 dosis ya sea de la vacuna con adyuvante ASO4 o bien una formulación placebo siguiendo una pauta de administración de 0, 1 y 6 meses. El estudio fue multicéntrico y se realizó en los Estados Unidos, Canadá y Brasil. Las participantes fueron citadas cada 6 meses durante 27 meses para detectar infección por VPH en muestras cervicales y monitorizar seguridad e inmunogenicidad. Los resultados principales del estudio se resumen en la Tabla 6.2. La eficacia de la vacuna en las mujeres que siguieron estrictamente el protocolo del ensayo fue del 92% para infección incidente transitoria y del 100% para infección persistente por VPH 16/18. La eficacia estimada incluyendo a todas las mujeres aleatorizadas (análisis según intención de tratar) fue del 95% para infección cervical persistente por VPH 16/18 y 93% para las lesiones citológicas asociadas a la infección por los tipos vacunales. La vacuna fue en general segura, bien tolerada y altamente inmunogénica.

Los autores concluyen que la vacuna bivalente 16/18 resultó eficaz en la prevención de infecciones cervicales incidentes y persistentes causadas por los VPHs 16 y 18 así como en la prevención de alteraciones citológicas y lesiones cervicales asociadas a estos dos tipos virales. La vacunación contra

estas infecciones podría reducir sustancialmente la incidencia del cáncer de cuello uterino.

**Tabla 6.2.— Análisis de eficacia de la vacuna bivalente VPH 16/18 para la prevención de la infección cervical por VPH 16/18, ASCUS y CIN.**

Evento preventivo de interés	Tipo de análisis	Rama	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)	Valor p
<b>Infección persistente por VPH 16 ó 18</b>	Según protocolo	Vacuna VPH 16/18	366	0	100% (47,0-100)	0,007
		Placebo	355	7		
<b>Infección persistente por VPH 16 ó 18</b>	Por intención de tratar	Vacuna VPH 16/18	553	1	95,1% (63,5-99,3)	<0,0001
		Placebo	560	20		
<b>Infección transitoria o persistente por VPH 16 ó 18</b>	Según protocolo	Vacuna VPH 16/18	366	2	91,6% (64,5-98,0)	<0,0001
		Placebo	355	23		
<b>Casos con lesiones de ASCUS, SIL o CIN positivas por VPH 16 ó 18</b>	Por intención de tratar	Vacuna VPH 16/18	553	2 (1 CIN 1/2)	92,9% (70-98,3)	<0,0001
		Placebo	560	27 (6 CIN 1/2)		

IC: Intervalo de Confianza; ASCUS: Lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; SIL: Lesión escamosa intraepitelial; CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.

Fuente: Harper D. y cols. 2004.<sup>35</sup>

### 6.6.6. Primer ensayo de eficacia de una vacuna tetravalente frente a los VPHs 6, 11, 16 y 18

El primer prototipo de vacuna tetravalente, desarrollada por *Merck Research Laboratories*, incluye VLPs de L1 de los tipos de VPHs 6, 11, 16 y 18. Por lo tanto, esta vacuna tiene el potencial de prevenir el 90% de las verrugas genitales - causadas por los VPHs 6 y 11- y aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino - causados por los VPHs 16 y 18. En la Tabla 6.3 se resumen las características básicas de la vacuna bivalente producida por *GlaxoSmithKline* y de la vacuna tetravalente producida por *Merck Research Laboratories*.

Para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de esta vacuna profiláctica tetravalente se realizó un ensayo clínico de fase II, a doble ciego, y controlado con placebo en mujeres voluntarias sanas reclutadas

**Tabla 6.3.— Principales características de la vacuna bivalente de VLPs de VPHs 16/18 y de la vacuna tetravalente de VLPs de VPHs 6/11/16/18.**

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetravalente
<b>Laboratorio</b>	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories
<b>Nombre comercial</b>	<i>Cervarix</i> <sup>®</sup>	<i>Gardasil</i> <sup>®</sup>
<b>Principio activo</b>	VLPs: 16, 18 (20, 20 µg.)	VLPs: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 µg.)
<b>Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH</b>	<i>Baculovirus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Adyuvante</b>	ASO4D (500 µg. Al (OH) <sub>3</sub> y 50 µg. de MPL)	225 µg. Al (PO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>
<b>Pauta de vacunación</b>	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
<b>Volumen total de la dosis</b>	0,5 ml.	0,5 ml.
<b>Vía de administración</b>	Intramuscular	Intramuscular
<b>Indicaciones preventivas</b>	- Infección incidente y persistente por VPH - ASCUS, CIN, CIS - Cáncer de cuello uterino	- Infección incidente y persistente por VPH - ASCUS, CIN, CIS - Cáncer de cuello uterino - Condilomas/verrugas genitales
<b>Otras posibles indicaciones preventivas</b>	Cáncer anal, vulvar y vaginal y lesiones precursoras	- Cáncer anal, vulvar y vaginal y lesiones precursoras - Papilomatosis laríngea juvenil recurrente
<b>Potencial preventivo</b>	- ~70% de los cánceres de cuello uterino - ~35% de LSIL - ~50% de CIN 2/3	- ~70% de los cánceres de cuello uterino - ~45% de LSIL - ~50% de CIN 2/3 - ~90% de las verrugas genitales

MPL: 3-deacylated monophosphoryl lipid A; ASCUS: Lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: Neoplasia cervical intraepitelial; CIS: Carcioma *in situ*, *LSIL*: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

ml.: mililitros.

µg.: microgramos.

en Brasil, Europa y Estados Unidos<sup>36</sup>. La pauta de administración fue de tres dosis por vía intramuscular en el deltoides en el día 1 y meses 2 y 6. En total 277 mujeres (edad mediana: 20,2 años) recibieron la vacuna de VLPs y 275 mujeres (edad mediana: 20,0 años) recibieron placebo. Las mujeres fueron seguidas durante 36 meses realizándose exploraciones ginecológicas regulares y tomas periódicas de muestras cérvicovaginales (para citología cervical y detección de ADN del VPH) y de sangre (para determinaciones serológicas del VPH). El desenlace o resultado de interés del ensayo fue la incidencia combinada de infección por los VPHs 6, 11, 16 ó 18, enfermedad cervical, o lesión genital externa. Esta definición incluía infección persistente por cualquiera de los cuatro VPHs incluidos en la vacuna, detección de ADN del VPH en la última visita, y detección histopatológica de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), carcinoma de cuello uterino, o lesión genital externa (condiloma, neoplasia intraepitelial vulvar -VIN-, o neoplasia intraepitelial vaginal -VaIN) relacionada con cualquiera de los genotipos vacunales. Tal como se muestra en la Tabla 6.4, la eficacia para la prevención de la incidencia combinada de infección y/o enfermedad fue del 90% y del 100% para enfermedad asociada a los VPHs incluidos en la vacuna. La protección conferida frente a infección o enfermedad por cada tipo específico fue del 100% para el VPH 6, del 86% para el VPH 16 y del 89% para el VPH 18. Para el VPH 11, los autores consideraron que la estimación de eficacia no era estadísticamente fiable al observarse sólo tres eventos asociados a este genotipo (los tres en el grupo placebo).

Un mes después de la tercera dosis (en el mes siete del estudio), los títulos de anticuerpos para cada genotipo del grupo vacuna fueron extremadamente altos y superiores a los títulos de anticuerpos del grupo control con infección natural por VPH. Las ratios de las medias geométricas de los anticuerpos en el grupo vacuna respecto al grupo control con infección natural fueron de 7 para el VPH 11, de 11 para el VPH 6, de 19 para el VPH 18 y de 105 para el VPH 16. En el mes 36, los títulos de anticuerpos en las mujeres vacunadas fueron notoriamente inferiores que los correspondientes al mes 7 y las ratios de las medias geométricas de los anticuerpos en el grupo vacuna respecto al grupo control con infección natural fueron también menores: de 1 para el VPH 11, de 1,4 para el VPH 6, de 2,1 para el VPH 18 y de 17,6 para el VPH 16. Estas ratios ponen de manifiesto que a los 36 meses de estudio los títulos de anticuerpos para VPHs 6 y 11 inducidos por la vacuna caen hasta prácticamente los observados en la infección natural, pero aquéllos para los VPHs 16 y 18 se mantienen sustancialmente más elevados que los inducidos por infección natural, especialmente los anticuerpos inducidos por las VLPs de VPH 16.

Los autores concluyen que una vacuna contra los VPHs 6, 11, 16 y 18 podría reducir de forma sustancial la adquisición de la infección por VPH y enfermedad clínica causada por la infección por VPHs comunes.

**Tabla 6.4.— Análisis de eficacia de la vacuna tetravalente VPH 6/11/16/18 para la prevención de la infección cervical por VPH 6/11/16/18 o enfermedad clínica asociada.**

Evento preventivo de interés	Rama	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)	Valor p
<b>Incidencia combinada de infección persistente y/o enfermedad clínica por tipos vacunales</b>	Vacuna	235	4	90% (71-97)	<0,0001
	Placebo	233	36		
<b>Infección persistente por tipos vacunales</b>	Vacuna	235	4	89% (70-97)	<0,0001
	Placebo	233	35		
<b>Enfermedad clínica asociada a los tipos vacunales</b>	Vacuna	235	0	100% (16-100)	0,015
	Placebo	233	6 <sup>1</sup>		
<b>Infección o enfermedad clínica asociada al VPH 6</b>	Vacuna	214	0	100% (68-100)	<0,0001
	Placebo	209	13		
<b>Infección o enfermedad clínica asociada al VPH 11</b>	Vacuna	214	0	NA <sup>2</sup>	NA <sup>2</sup>
	Placebo	209	3		
<b>Infección o enfermedad clínica asociada al VPH 16</b>	Vacuna	199	3	86% (54-97)	<0,0001
	Placebo	198	21		
<b>Infección o enfermedad clínica asociada al VPH 18</b>	Vacuna	224	1	89% (21-100)	0,01
	Placebo	224	9		

Análisis según protocolo

IC: Intervalo de Confianza. NA: No aplica.

<sup>1</sup> Incluye 3 casos de CIN y 3 casos de lesiones genitales externas (condiloma, neoplasia intraepitelial vulvar -VIN-, o neoplasia intraepitelial vaginal -VaIN-).

<sup>2</sup> Número de eventos demasiado pequeño para la estimación fiable de estadísticos de eficacia. Fuente: Villa L y cols., 2005<sup>36</sup>.

### 6.6.7. Seguridad y reactogenicidad de las vacunas VLP de L1 de VPH

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente resultaron ser en general muy seguras y bien toleradas. En el ensayo de eficacia de la vacuna bivalente no se observó ningún evento adverso serio (EAS) relacionado con la administración de la vacuna en ninguno de los dos grupos. El grupo vacunado tuvo más síntomas locales (dolor, hinchazón y enrojecimiento) en el punto de inyección que el grupo placebo (94% *versus* 88% respectivamente;  $p < 0,001$ ),

pero estos síntomas fueron en general leves y de corta duración. Los síntomas generales más frecuentes observados en el grupo vacunado y placebo fueron, respectivamente: cefalea (62% *versus* 61%), fatiga (58% *versus* 54%), sintomatología gastrointestinal (34% *versus* 32%), picor cutáneo (25% *versus* 20%), fiebre (17% *versus* 14%) y erupción cutánea (11% *versus* 10%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Tres mujeres del grupo placebo abandonaron el estudio por eventos adversos no serios (EANS) y una mujer del grupo vacunado se retiró del estudio debido a un EAS (aborto espontáneo) no relacionado con la vacuna<sup>35</sup>.

En el ensayo de la vacuna tetravalente los efectos adversos en el punto de inyección fueron también más frecuentes en el grupo vacunado que en el grupo placebo (86% *versus* 77% respectivamente). El síntoma local más común fue el dolor. El mismo porcentaje de mujeres en los dos grupos - un 69% -, desarrollaron efectos adversos sistémicos, pero en el grupo de vacunadas el porcentaje de efectos adversos sistémicos relacionados con la vacuna fue ligeramente superior al del grupo placebo (38% *versus* 33%). El síntoma sistémico más común fue la cefalea. La inmensa mayoría (94%) de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Sólo una mujer del grupo placebo abandonó el estudio por una hipoestesia considerada no relacionada con la administración del placebo. Cuatro mujeres tuvieron EAS - dos (1%) en el grupo placebo y dos (1%) en el grupo vacuna - pero ninguno de estos eventos adversos estuvo relacionado con la administración de la vacuna o del placebo<sup>36</sup>.

### 6.6.8. Últimos datos interinos sobre inmunogenicidad y eficacia

Los varios ensayos clínicos sobre las vacunas bivalente y tetravalente actualmente en curso están aportando nuevos datos sobre diferentes aspectos de la vacuna que, aunque no han sido formalmente publicados en revistas científicas, se han presentado de forma preliminar en reuniones científicas:

**- Inmunogenicidad en niños y niñas.** Al ser los VPHs virus de transmisión sexual, la población diana ideal de los programas de vacunación contra los VPHs deberían ser las niñas y quizás niños antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales (a partir de los 10 años). Por lo tanto, es importante conocer el grado e intensidad de la seroconversión inducida por las vacunas VPH en estos grupos de edad. Recientemente se han presentado resultados de un ensayo clínico que ha cuantificado la inmunogenicidad (tasas de seroconversión y niveles de anticuerpos en sangre) de la vacuna tetravalente de VLPs de VPHs 6/11/16/18 en 510 niños y 506 niñas de entre 10 y 15 años comparán-

dola con la de un grupo de 513 mujeres de entre 16 y 23 años<sup>37</sup>. En el mes 7 (un mes después de la última dosis) en los tres grupos combinados las tasas globales de seroconversión anti-VPH 6, 11, 16 y 18 fueron del 100%, 100%, 100% y 99,6%, respectivamente. Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos en niñas y niños fueron de 1,7 a 2,7 veces superiores a la observada en mujeres adultas jóvenes. Las medias de los títulos de anticuerpos en niños fueron de entre 1,07 y 1,33 veces superiores a las de las niñas. La tasa de efectos secundarios adversos fue comparable entre los tres grupos. Estos datos apoyan la generalización de los datos de eficacia de la vacuna tetravalente observados en mujeres jóvenes a preadolescentes y adolescentes jóvenes.

- **Protección cruzada entre genotipos.** Existe actualmente evidencia preliminar que la vacuna bivalente 16/18 formulada con el adyuvante AS04 puede inducir protección cruzada contra otros tipos virales de alto riesgo (además de los VPHs 16 y 18) relacionados filogenéticamente con los VPHs 16 y 18<sup>38</sup>. En este estudio, basado en 1.113 mujeres aleatorizadas para recibir vacuna de VLPs de VPH 16/18 o placebo, se observó en los 12 meses de seguimiento una elevada eficacia en la prevención de lesiones ASCUS y CIN asociadas a estos otros genotipos. Los autores sugieren que el uso de un adyuvante que genera una fuerte respuesta inmunitaria tanto celular como sistémica puede contribuir de forma importante al desarrollo de este efecto de protección cruzada.

- **Prevención de CIN 2/3.** Recientemente se han comunicado los resultados de eficacia de la vacuna tetravalente después de tres años de seguimiento post-vacuna<sup>39</sup>. El análisis según protocolo incluyó a aquellas mujeres que habían recibido las tres dosis de la vacuna, habían seguido estrictamente el protocolo y fueron seronegativas por VPHs 16/18 en el día 1 y DNA negativas por VPHs 16/18 desde el día 1 hasta el mes 7 (un mes después de la última dosis) (n=10.559). Se hizo también un análisis por intención de tratar modificado que incluyó a mujeres que habían recibido al menos una dosis de la vacuna y fueron seronegativas por VPH 16/18 al menos en el día 1 (n=11.502). Los resultados se resumen en la Tabla 6.5. Las eficacias observadas fueron del 100% para el análisis según protocolo y del 97% en el de intención de tratar. Estos análisis interinos demuestran que la vacuna tetravalente reduce drásticamente el riesgo de desarrollar CIN 2/3 y adenocarcinoma *in situ* cervical después de una media de 24 meses de seguimiento post-vacuna.

**Tabla 6.5.— Análisis de eficacia de la vacuna tetravalente VPH 6/11/16/18 para la prevención de CIN 2/3 a 24 meses de media de seguimiento postvacunal.**

Evento preventivo de interés	Tipo de análisis	Rama	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)
CIN 2/3	Según protocolo	Vacuna VPH 6/11/16/18	5.301	0	100% (76-100)
		Placebo	5.258	21	
CIN 2/3	Por intención de tratar modificado <sup>1</sup>	Vacuna VPH 6/11/16/18	5.736	1	97% (83-100)
		Placebo	5.766	36	

IC: Intervalo de Confianza; CIN: Neoplasia intrapitelial cervical.

<sup>1</sup> Mujeres que habían recibido al menos una dosis de la vacuna y fueron seronegativas por VPHs 16/18 al menos en el día 1 del programa de vacunación.

## 6.7. Cuestiones pendientes

Los resultados globales de estos tres ensayos clínicos indican que la vacunación contra el VPH podría contribuir sustancialmente a reducir las tasas a nivel mundial del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados de inmunogenicidad, seguridad y eficacia de estos ensayos clínicos, existen una serie de cuestiones pendientes de resolver antes de promover una introducción efectiva de un programa de vacunación contra el VPH como medida de Salud Pública destinada a reducir la carga global del cáncer de cuello uterino:

1. ¿Qué porcentajes de cáncer de cuello uterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH en una región o país son atribuibles a los tipos del VPH incluidos en la vacuna?
2. ¿Qué fracción de cáncer de cuello uterino en general será prevenida por una vacuna contra los VPHs 16 y 18?
3. ¿Cuál será el comportamiento de los genotipos del VPH no incluidos en la vacuna una vez se vacune contra los VPHs 16/18? ¿Alterará la inmunidad inducida por la vacuna la distribución de los otros tipos del VPH no incluidos en la formulación vacunal?
4. ¿Requerirá la vacuna dosis de recuerdo? ¿Cuándo?
5. ¿Hará la introducción de la vacuna que adolescentes y adultos jóvenes se sientan más protegidos y relajen la práctica del sexo seguro?



6. ¿Cuál será el impacto de la vacuna respecto a las estrategias actuales de cribado?
7. ¿Se confirmará la posible protección cruzada inicialmente observada entre algunos genotipos filogenéticamente relacionados con los incluidos en las vacunas actuales?
8. ¿Cuál debería ser la edad óptima de vacunación?
9. ¿Cómo será el proceso de aceptación de una vacuna contra una enfermedad de transmisión sexual (ETS) y un cáncer para los adolescentes aún no sexualmente activos y sus padres?
10. ¿Deberían vacunarse también niños pre-adolescentes? ¿Y hombres jóvenes y adultos?
11. ¿Cuál será la aceptación por parte del varón de una vacuna que prevenirá básicamente un cáncer en la mujer?
12. ¿Cómo se presentará la vacuna, para prevenir una ETS (posiblemente causará ciertas resistencias en su aceptación), o para prevenir un cáncer (posiblemente habrá una aceptación más universal)?
13. ¿Cómo se llegará a la población diana? Esta vacuna es un nuevo reto para la Salud Pública pues las poblaciones diana habituales de los programas de vacunación son los niños pequeños, las personas mayores y los grupos de riesgo. La población diana principal de las vacunas VPH será probablemente niñas y mujeres a partir de los 10 años de edad.

## 6.8. Conclusiones

La infección por el VPH es una infección de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Aunque la mayoría de infecciones conlleven un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción de otros cánceres anogenitales. De los más de 30 genotipos del VPH que infectan la mucosa anogenital, los VPHs 16 y 18 son responsables a nivel mundial de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino y los VPHs 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales. Por lo tanto, la existencia de una vacuna que pudiera prevenir la infección persistente por uno o varios de estos genotipos podría reducir sustancialmente la incidencia del cáncer anogenital y de las verrugas genitales.

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

demostrado su capacidad de inducir títulos elevados de anticuerpos en modelos animales y humanos.

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

Hay que tener en cuenta que, debido a que el período de incubación entre la infección persistente por VPH de alto riesgo y el desarrollo de un cáncer de cuello uterino invasor es muy largo, la prevención de este cáncer a partir de posibles programas de vacunación contra el VPH no será una realidad hasta dentro de 15 ó 20 años. Mientras tanto, lo que sí se espera ver de forma más inmediata, si se introdujera un programa de vacunación con una cobertura aceptable, es que las tasas de citologías anormales y de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSILs) disminuyan sustancialmente. Consecuentemente, tanto el número de colposcopias y biopsias como la frecuencia de los controles citológicos podrían probablemente reducirse.

La comunidad científica y biomédica son muy optimistas y se postula que en los próximos 25-30 años veremos una reducción de las tasas de cáncer de cuello uterino en las poblaciones vacunadas. A pesar de ello, deberán desarrollarse nuevas estrategias para hacer que las vacunas VPH sean asequibles y fáciles de distribuir y administrar en los países en vías de desarrollo, donde el impacto del cáncer de cuello uterino es un problema grave de salud en la mujer, dado que un 80% de las 250.000 muertes por cáncer de cuello uterino que se producen anualmente en el mundo ocurre en estos países.

El 7 de junio de 2006, la Food and Drug Administration (FDA) anunció la aprobación de la vacuna Gardasil™ para administrarse a mujeres de 9 a 26 años.

## **6.9. Bibliografía**

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(4): 244-65.
2. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Pública Mex.* 2003; 45 Suppl 3: S345-S353.

3. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjosé S y cols. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1105-12.
4. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van Den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM y cols. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003; 107(5): 804-10.
5. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van Den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J y cols. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003; 107(5): 811-6.
6. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P y cols. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001; 357(9271): 1831-6.
7. Elfgrén K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(3): 561-7.
8. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA y cols. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Med Assoc.* 2001; 286(24): 3106-14.
9. Jacobs MV, Walboomers JMM, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Verheijen RHM, Franssen-Daalmeijer N y cols. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low types. *Int J Cancer.* 2000; 87: 221-7.
10. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, (editors). *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VII.* IARC Scientific Publications Nº 143 ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
11. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis - role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 20-8.
12. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89(2): 191-9.
13. García-Closas R, Castellsague X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer.* 2005; 117(4): 629-37.
14. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J y cols. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer.* 2004; 111(3): 431-9.
15. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J y cols. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(21): 1604-13.

16. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV y cols. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 518-27.
17. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J y cols. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 796-802.
18. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV y cols. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1): 12-9.
19. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, de Sanjosé S, Hammouda D y cols. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004; 111(2): 278-85.
20. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(4): 280-93.
21. Cox JT, Lörincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papilloma virus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 946-54.
22. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(4): 930-6.
23. Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Bratti C. Human Papillomavirus Testing as a Screening Tool for Cervical Cancer. *J Am Med Assoc*. 2000; 283(19): 2525-6.
24. Bernard HU. Established and potential strategies against papillomavirus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(2): 137-9.
25. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*. 1991; 185(1) 251-7.
26. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A y cols. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*. 1996; 219(1): 37-44.
27. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol*. 1996; 7(6): 373-82.
28. Zhang LF, Zhou J, Chen S, Cai LL, Bao QY, Zheng FY y cols. HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine*. 2000; 18(11-12): 1051-8.

29. Harro CD, Pang YS, Roden RBS, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ y cols. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 287-92.
30. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Demeter L, Suzich JA y cols. A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis.* 2001; 183(10): 1485-93.
31. Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM y cols. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis.* 2001; 184(9): 1183-6.
32. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu TM, Smith JF y cols. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol.* 2002; 76(15): 7832-42.
33. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Álvarez FB y cols. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002; 347(21): 1645-51.
34. Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(8): 469-75.
35. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A y cols. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9447): 1757-65.
36. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR y cols. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 271-8.
37. Nolan T, Block SL, Reisinger KS, Marchant CD, Rusche SA, Lledo LR y cols. Comparison of the Immunogenicity and Tolerability of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-like Particle (VLP) Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. Abstract presentado en el 23<sup>rd</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), mayo de 2005 - Valencia.
38. Dubin G, Colau B, Zahaf T, Quint W, Martin M, Jenkins D. Cross-Protection against persistent HPV infection, abnormal cytology and CIN

associated with HPV-16 and 18 related HPV types by a HPV 16/18 L1 virus-like particle vaccine. Abstract presentado en la 22<sup>nd</sup> International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 30 de abril - 6 de mayo de 2005 - Vancouver, Canadá.

39. Skjeldestad FE, Future II Steering Committee. Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine (Gardasil) Reduces Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2/3 Risk. Abstract presentado en el 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 6-9 de octubre de 2005 - San Francisco, USA.

## CAPÍTULO 8

# La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España

*Silvia de Sanjosé Llongueras*

*Servicio Epidemiología y Registro del Cáncer*

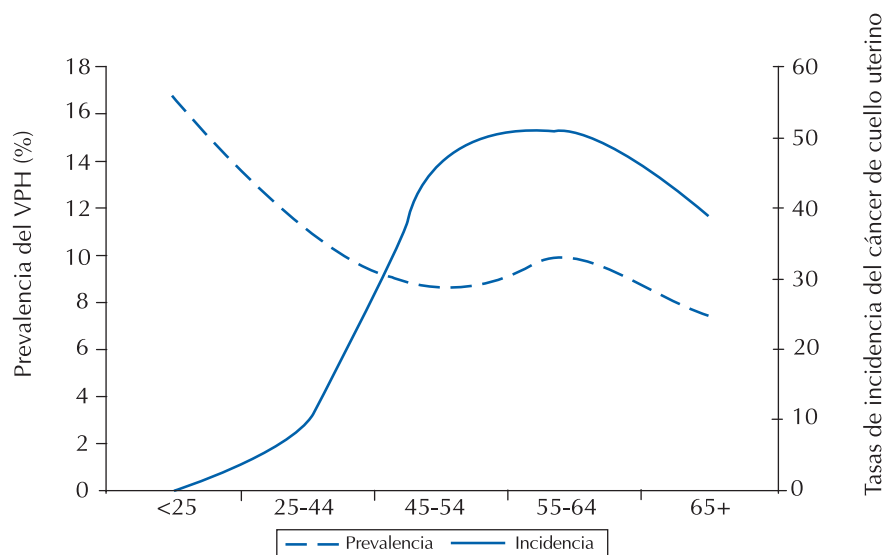
*IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

### 8.1. Introducción

Tal y como se ha ido presentando en los capítulos precedentes, la infección por virus del papiloma humano (VPH) constituye una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en humanos la cual, en una pequeña proporción de portadores crónicos, puede inducir al desarrollo de un cáncer de cuello uterino. La carga de la enfermedad a nivel mundial se puede intuir con los datos presentados en la Figura 8.1, donde se ilustra la prevalencia del VPH por grupos de edad en mujeres de la población mundial con citología normal. La curva contrasta con la de las tasas de incidencia del cáncer de cuello uterino en el mundo. Se estima que el volumen de mujeres infectadas por el VPH es de alrededor de 300 millones y que más de 490.000 desarrollarán un cáncer de cuello uterino. A esta casuística deberíamos añadir los 68.400 casos de cánceres de vulva, vagina, ano, pene y cavidad oral atribuibles al VPH<sup>1</sup>.

Desde hace más de 50 años disponemos de la posibilidad de detectar lesiones premalignas en células de descamación del cuello uterino mediante la prueba de Papanicolaou. La introducción masiva del cribado utilizando la prueba de Papanicolaou ha permitido prevenir multitud de muertes por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica para detectar casos es relativamente baja, lo cual obliga a llevar a cabo cribados muy repetidos y al mantenimiento de controles de calidad muy estrictos con costes relativamente altos. En la actualidad, se están desarrollando nuevas tecnologías para mejorar la sensibilidad del cribado, adecuarla al conocimiento científico y conseguir una buena relación coste-beneficio. De entre las nuevas tecnologías reconocidas por la Organización Mundial de la Salud como herramientas adecuadas para el cribado poblacional, cabe destacar la detección de

ADN de VPH de alto riesgo oncogénico y la citología en capa líquida<sup>2</sup>. El papel que tendrá cada una de estas tecnologías en cada escenario deberá ser evaluado en base a la carga de la enfermedad y a los medios disponibles. En España, con una estimación de 739 muertos anuales por cáncer de cuello uterino, las posibilidades para mejorar nuestra capacidad para prevenir el cáncer de cuello uterino son múltiples. Seguramente es posible mejorar la cobertura del cribado o mejorar el intervalo entre citologías, optimizar las herramientas propias del cribado y el seguimiento y el manejo de las lesiones de cuello uterino. La monitorización y evaluación de la incidencia, mortalidad, supervivencia y comorbilidad son fundamentales para justificar la necesidad de posibles cambios en las estrategias preventivas actuales.



Prevalencia del VPH: Datos obtenidos a partir de meta-análisis de la literatura y de población con resultados de citología normales, para el período 1999-2005. Los datos están estimados para la población mundial y estandarizados por la estructura de edad de la población de cada continente.

Incidencia del cáncer de cuello uterino: Datos extraídos de Globocan 2002<sup>3</sup> para la población mundial.

Elaboración propia

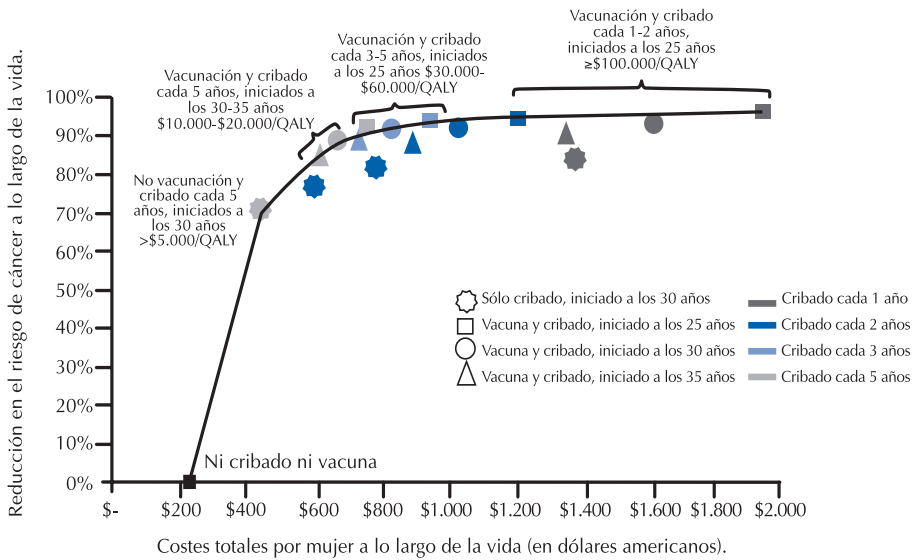
### Figura 8.1

*Prevalencia del VPH e incidencia de cáncer del cuello uterino en la población mundial femenina.*

La Figura 8.2 muestra un ejemplo de cómo se está utilizando esta información en los Estados Unidos de América. La figura refleja la reducción en el riesgo de padecer un cáncer de cuello uterino a lo largo de la vida



asociado al coste económico invertido para conseguir esta reducción. Para ello, se identifican diversas estrategias preventivas: a) ninguna intervención; b) realizar cribado citológico cada 5 años, empezando a los 30 años de edad y sin vacunar a la población a riesgo; c) vacunación contra los tipos del VHP 16 y 18 combinada con cribado cada 5, 3 ó 1-2 años. En este ejemplo Kim J y Goldie S estiman que la opción que mejor se ajustaría a los criterios de coste-efectividad sería la de vacunar a la población de 12 años de edad e introducir el cribado citológico cada 5 años a partir de los 25 años<sup>4,5</sup>. Sería de gran interés para el buen manejo de los recursos públicos españoles evaluar estas estrategias preventivas aplicadas a nuestra población.



QALY: Esperanza de vida ajustada por calidad de vida. Cortesía de Jane Kim y Sue Goldie. Harvard School of Public Health.

### Figura 8.2

Coste efectividad potencial de diferentes estrategias de control de cáncer de cuello uterino con vacunación contra los tipos de VPH 16 y 18 y con coexistencia o ausencia de cribado citológico llevado a cabo con distintas frecuencias.

Fuente: HPV Today ([www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com)) Reproducida con permiso.

La excelente evaluación de las vacunas profilácticas contra las infecciones por los tipos del VPH 16 y 18 permite pensar que su introducción en la población general es ya una realidad<sup>6</sup>. Sin embargo, la investigación de los posibles efectos de la vacuna en la incidencia de y mortalidad por carcinoma infiltran-

te de cuello uterino es aún una incógnita que sólo la observación a largo plazo permitirá resolver.

## **8.2. Líneas de investigación**

Ante el nivel de conocimiento del que disponemos en la actualidad sobre la historia natural del cáncer de cuello uterino, sus causas y su posible prevención hemos considerado que sería importante hacer un esfuerzo de síntesis que nos permita dibujar las líneas de investigación sobre el VPH y el cáncer de cuello uterino que podrían ser de interés específico para la población española:

### ***Infección por VPH***

Sería relevante aportar más información sobre la prevalencia de la infección en la población general española tanto en hombres como en mujeres, así como variaciones en la prevalencia de la infección asociada a cambios demográficos de la población en edades reproductivas y en edades avanzadas. En lo referente a este último grupo de edad, parece observarse en algunas poblaciones un nuevo aumento de la prevalencia de la infección sin que las causas estén claramente establecidas.

### ***Técnicas de detección del VPH***

La introducción de nuevas técnicas de detección del VPH de alto riesgo y su tipado debería validarse clínicamente con técnicas previamente evaluadas. La utilización de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplio uso clínico requiere del soporte de estudios de validación en el contexto del cribado. La propuesta de homologación de técnicas de detección del VPH coordinada por la Organización Mundial de la Salud puede ser de utilidad para nuevos laboratorios y/o para la incorporación de nuevas tecnologías<sup>7</sup>.

### ***Incidencia del cáncer de cuello uterino***

La incidencia del cáncer de cuello uterino en España es de las más bajas en comparación con el resto de países europeos. Sin embargo, existen indicios que su incidencia está aumentando en mujeres menores de 50 años. La causa de estos cambios no está esclarecida y se ha postulado que podría estar relacionada con los cambios demográficos que se están dando en nuestro

país, aunque no disponemos de buena documentación al respecto. La monitorización de los casos incidentes según la población de origen por parte de los registros poblacionales de cáncer permitiría detectar grupos de población en los que se podría realizar una mejor actuación preventiva. Sería útil registrar las lesiones de alto grado tal y como ya vienen realizando algunos registros poblacionales. Su registro puede ser un buen indicador de los cambios en el riesgo de la población que participa habitualmente en los programas de cribado.

### ***La mortalidad por cáncer de cuello uterino***

La tasa española de mortalidad por cáncer de cuello uterino es semejante al promedio europeo y posiblemente podría mejorarse si se consiguiera disminuir el número de casos detectados en estadios avanzados. La evaluación retrospectiva de los casos que evolucionan a muerte por carcinoma invasivo podría evidenciar si existen posibles medidas que permitan reducir dicha mortalidad. Por ejemplo: ¿Qué proporción de muertes se debe a una ausencia total de cribado previo? ; ¿Y a un resultado falso negativo de la citología? ; ¿Y a un mal seguimiento de la paciente o a un mal cumplimiento por parte de la misma?<sup>8</sup>.

### ***Cribado***

A pesar de la baja incidencia de la enfermedad en España, el número de casos de carcinoma infiltrante de cuello uterino podría reducirse a la mitad y alcanzar tasas de incidencia similares a Finlandia, donde las actividades preventivas cubren a una proporción muy alta de la población.

La tasa de participación de las mujeres españolas en estrategias preventivas de cribado de cáncer de cuello uterino es relativamente alta. Aproximadamente un 70-80% de las mujeres se ha realizado una citología en los últimos 5 años. Sin embargo, existe un grupo de mujeres a las que nunca se les ha realizado una citología de cribado. Probablemente encontraremos más mujeres en esta situación en el grupo de edad de más de 50 años y en clases sociales menos privilegiadas.

La monitorización de a quién, cómo y cuándo se realizan las actividades preventivas contra el cáncer de cuello uterino, así como los modos de difusión de estas actividades a la población general constituyen un claro objeto de investigación con el fin de identificar errores del sistema, evitar intervenciones innecesarias y mejorar el nivel de educación sanitaria de los profesionales de la salud y de la población general. La evaluación de las nuevas estra-

tegias de detección, tales como la práctica de la auto-toma de muestra o la combinación de herramientas de cribado (por ejemplo citología combinada con la prueba de la detección de ADN de VPH) para mujeres con acceso errático a los servicios médicos, puede aportar información útil sobre la aceptación y la utilidad de las nuevas estrategias de prevención<sup>9,10</sup>.

### ***Vacunación***

La introducción de nuevas vacunas contra el VPH es ya objeto de consideración en diversos ámbitos de la comunidad científica española, la cual deberá decidir en un futuro inmediato cuáles serían las indicaciones de la vacuna contra el VPH en España y transferir estas recomendaciones a las autoridades competentes en la materia. Adicionalmente a los estudios de ámbito internacional que evalúan, entre otros, aspectos relacionados con la respuesta inmune a largo plazo, hay elementos clave del impacto de la vacuna que, en el caso de introducirse en España, deberían monitorizarse adecuadamente. Sería altamente recomendable coordinar la utilización de la vacuna a la “demanda” individual y definir protocolos de seguimiento en mujeres adultas vacunadas contra el VPH que, a su vez, participan en los programas de cribado habituales.

### ***Modelos de coste-beneficio***

Finalmente, sería útil desarrollar modelos económicos en los que se evalúen diversas estrategias preventivas. Estos modelos deberían evaluar la introducción de la vacuna contra algunos tipos del VPH como complemento al cribado oportunista que se lleva a cabo en España en la actualidad.

### **Agradecimientos:**

A Mireia Díaz por la elaboración de los datos de prevalencia del VPH de la Figura 8.1.

### **8.3. Bibliografía**

1. Parkin DM . The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118(12): 3030-44.1.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005.

3. Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase N° 5 Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Goldie SJ, Freedberg KA, Weinstein MC, Wright TC, Kuntz KM. Cost effectiveness of Human Papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the Human Immunodeficiency virus. *Am J Med* 2001;111:140-9.
5. HPV Today (versión española) N° 7, octubre de 2005. HPV en 100 diapositivas. Madrid: Bypass Comunicación en Salud, SL, pp13. Disponible en <http://www.hpvtoday.com>.
6. Nota de prensa: FDA autoriza una nueva vacuna para la prevención del cáncer de cuello cervical y otras enfermedades causadas por el Virus del Papiloma Humano. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html>
7. World Health Organization. WHO vaccine research. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hpv/labnet\\_call/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/labnet_call/en/index.html)
8. de Sanjosé S, Alejo M, Comballa N, Culubret M, Tarroch X, Badal JM, Mendez I, Autonell J, Bosch FX. Historia de cribado de mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gac Sanit.* 2006; 20(2): 166-70.
9. Font R, Lloveras B, Olivera M, Falguera G, Planes A, Planes A et al. Estimación poblacional de la frecuencia de cribado por cáncer de cuello uterino. Modelo de captación e intervención rápida en mujeres mal cribadas. Región Centre, Cataluña. *Gac Sanit.* 2005; Suplemento 3; 19:82.
10. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, Font R, Kornegay JR, Bontis J, de Sanjosé S. Self-sampling versus physician-sampling for human papillomavirus testing. *Int J STD AIDS.* 2005 Nov; 16(11): 727-9.

\*Figura de la portada:

## PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA

Incidencia del cáncer de cuello uterino en España en relación a tres escenarios distintos: 1) El escenario actual (cribado sin vacunación); 2) Introduciendo una vacuna contra los Virus del Papiloma Humano (VPHs) 16 y 18 en niñas de 12 años asumiendo una cobertura del 80% de la población; y 3) Introduciendo una vacuna contra los VPHs 16 y 18 en niñas de 12 años asumiendo una cobertura del 100% de la población.

Elaborado por Innovus, en colaboración con GlaxoSmithKline y el Instituto Catalán de Oncología.

Datos del cribado en España según el capítulo 7 de esta monografía y datos de eficacia de la vacuna contra los VPHs 16 y 18 según el capítulo 6 de esta monografía.

## CAPÍTULO 7

# Prevención secundaria: situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España

*Luís M. Puig-Tintoré<sup>1</sup>, Silvia de Sanjosé Llongueras<sup>2</sup>, Cristina Méndez Díez<sup>3</sup>,  
Xavier Cortés Bordoy<sup>4</sup>, Aureli Torné Bladé<sup>1</sup>, Esther Roura Fornells<sup>2</sup>,  
Xavier Castellsagué Piqué<sup>2</sup>*

*1. Servicio de Ginecología. Hospital Clínic. Barcelona.*

*2. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

*3. GlaxoSmithKline. Madrid.*

*4. Ginecología. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.*

### 7.1. Introducción

La prevención secundaria del cáncer de cuello uterino mediante la detección precoz de lesiones cervicales preinvasoras se considera fundamental para el control de la enfermedad. La prueba de elección es la citología según la técnica de Papanicolaou, la cual se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por la exfoliación del epitelio cervical<sup>1</sup>.

Los programas organizados de cribado poblacional mediante la citología de Papanicolaou han demostrado su eficacia al disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países donde se han aplicado de forma masiva (por encima del 70-80% de la población), sistemática y continuada durante muchos años<sup>2,3</sup>. Existen sin embargo diversos factores que condicionan la efectividad y eficiencia de los programas de cribado poblacional, como son la incidencia del tumor, la historia natural de la enfermedad, la sensibilidad de la citología y las dificultades en la captación de los grupos de mayor riesgo de cáncer de cuello uterino<sup>3,4</sup>.

Existe gran variabilidad en las recomendaciones sobre los grupos de edad en que la mujer debe ser cribada mediante citología. Algunos programas, siguiendo las directrices de la Unión Europea, incluyen mujeres de 25 a 69 años de edad, mientras que otros se centran en el grupo de 25 a 59 años<sup>5</sup> de edad. La edad de inicio recomendada es a los 3 años después del primer coito vaginal, o a la edad de 25 años. La frecuencia más aceptada para la repetición de la prueba es cada 3-5 años tras 2 exámenes anuales con resultados normales. Realizar la citología más frecuentemente aporta escasos beneficios e incrementa notablemente los costes<sup>6</sup>.

## **7.2. Situación de los programas de cribado en España**

La utilidad de la aplicación de programas de cribado poblacional en España está limitada por las bajas tasas de incidencia del cáncer de cuello uterino, de las más bajas de Europa. Según Globocan 2002<sup>7</sup>, la incidencia en España sería de 7,1 casos nuevos por 100.000 mujeres (tasa de incidencia ajustada a la población mundial), y la mortalidad sería de 3,1 por 100.000 mujeres, si bien existen amplias variaciones entre los registros poblacionales de las diversas comunidades autónomas. Así, las tasas de incidencia más altas corresponden a Mallorca (12,05) y Tarragona (9,03) y las más bajas a Navarra (3,74) y Cuenca (3,36) (ver Tabla 7.1)<sup>8</sup>.

El tipo de cribado que existe en España es el que se ha denominado “oportunista” o de “hallazgo de caso”<sup>7</sup>. El término “cribado oportunista” se refiere al cribado en el que, no existiendo un programa organizado que identifique e invite activamente a las mujeres de la población diana a realizarse una citología de forma regular y las siga en el tiempo, aprovecha el contacto de la mujer con el sistema sanitario para realizar dicha citología. Podríamos definir el cribado oportunista como el cribado que se realiza a partir de la suma de dos iniciativas: 1) la de la mujer que solicita al sistema sanitario una revisión preventiva que incluye una citología de cribado; y 2) la del ginecólogo u otro miembro de los servicios sanitarios que proponen la realización de dicha citología aprovechando que la mujer asiste a una visita médica, sea cual sea el motivo de la misma<sup>7</sup>.

Se ha calculado que la disminución del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino con el cribado oportunista es de un 40%, mientras que con el cribado poblacional, cualquiera que sea el intervalo entre citologías (3, 4 ó 5 años), es superior al 80%<sup>9</sup>. Además, existen datos que muestran que el cribado oportunista lleva a la sobreutilización de la prueba en las mujeres más jóvenes, con más medios económicos, de bajo riesgo y a la infrautilización de la prueba en mujeres con un riesgo más elevado, de mayor edad y con menos medios económicos<sup>2,3,7,10</sup>. Por ello, en términos de eficiencia, el cribado oportunista es menos eficiente que cualquier estrategia de cribado poblacional<sup>9</sup>. Resulta más rentable practicar con baja frecuencia la prueba de cribado en una alta proporción de la población diana que efectuar con demasiada frecuencia la detección en una baja proporción de esta población<sup>11</sup>. En cualquier caso, independientemente de que se realice un cribado poblacional u oportunista es necesaria una organización que lo planifique y controle<sup>12</sup>.

Las diversas comunidades autónomas han adoptado las recomendaciones de los organismos internacionales, especialmente las de la Unión Europea, para establecer programas o protocolos de actuación con los profesionales sanitarios en el ámbito de su competencia. Actualmente, nueve comunidades



Tabla 7.1.— Tasas de incidencia del cáncer de cuello uterino según grupos de edad en España y en registros de cáncer representativos de las comunidades autónomas (por 100.000), 1991-1997.

Edad (años)	España (1993-97)	Albacete (1993-97)	Asturias (1992-95)	Canarias (1993-95)	Cuenca (1993-97)	Girona (1994-97)	Granada (1993-97)	Mallorca (1993-96)	Murcia (1993-96)	Navarra (1993-97)	Tarragona (1993-97)	Zaragoza (1991-95)
0-9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,09	0,00	0,00	0,65	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,81	0,00	1,23	0,53	0,00	3,35	0,57	2,07	0,00	0,00	0,91	1,25
25-29	3,01	2,8	1,93	5,34	2,85	6,80	2,34	3,03	1,66	1,95	4,66	1,92
30-34	8,08	3,0	8,65	11,02	5,74	16,26	4,45	14,46	4,05	4,95	12,90	6,54
35-39	14,94	10,6	14,76	11,57	3,26	18,43	14,83	29,22	16,58	7,50	17,60	14,00
40-44	17,33	23,2	17,03	18,81	12,40	13,22	16,92	28,21	18,58	6,95	27,89	8,75
45-49	16,76	0,00	20,08	10,47	4,16	12,35	14,90	28,21	24,01	10,82	23,88	16,10
50-54	19,28	23,6	23,71	24,09	7,95	9,61	17,29	30,96	19,29	6,96	19,89	17,06
55-59	15,61	6,8	23,82	20,71	10,08	22,74	8,71	26,05	13,68	4,58	20,16	11,25
60-64	13,07	14,1	14,99	14,76	5,63	13,64	8,68	16,89	16,10	11,00	17,32	8,99
65-79	18,64	16,5	23,26	22,35	8,23	11,55	21,15	48,51	20,59	11,12	11,52	7,83
70-74	16,88	12,2	17,47	22,51	6,38	15,43	11,68	27,41	15,60	15,57	18,91	17,76
75-79	18,26	6,7	20,32	34,65	4,02	20,58	21,22	18,45	27,97	9,80	17,25	11,96
80-84	14,82	9,4	19,09	15,89	16,30	19,53	18,46	15,84	7,02	7,86	18,55	13,72
>85	14,46	13,4	22,51	17,91	14,37	12,53	20,50	8,15	12,32	3,29	23,50	6,78
<b>Total</b>	<b>7,11</b>	<b>5,36</b>	<b>8,11</b>	<b>7,94</b>	<b>3,36</b>	<b>7,38</b>	<b>6,13</b>	<b>12,05</b>	<b>7,39</b>	<b>3,74</b>	<b>9,03</b>	<b>5,58</b>

Fuente: Parkin DM y cols. 2002<sup>8</sup>

autónomas disponen de programas o protocolos de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino; el resto, aplican los criterios del antiguo INSALUD (Tabla 7.2). Las estrategias definidas en estos programas o protocolos de diagnóstico precoz están basadas en el cribado oportunista. En la Comunidad de Castilla y León se planteó en cierto momento la posibilidad de instaurar un programa de base poblacional<sup>17</sup>. Sin embargo, dicho programa no incluía una invitación a participar en el mismo basada en el censo de la población<sup>13</sup> y además, según datos publicados en el año 2000<sup>(14)</sup>, la cobertura del programa en esta comunidad fue sólo del 41,5% durante el trienio 1995-1997 y del 53,3% según un estudio transversal (estudio Afrodita) realizado en el año 2005<sup>15</sup>.

En la práctica, y de acuerdo con el informe del Ministerio de Sanidad de noviembre de 2002<sup>1</sup>, existe una gran variabilidad tanto en la edad de inicio del cribado mediante citología como en la periodicidad entre las pruebas (Tabla 7.2). La mayoría de programas incluyen mujeres de entre 25 y 65 años de edad. Algunos cribados comienzan en edades más tempranas, desde la edad de inicio de relaciones sexuales, como es el caso de Extremadura, Canarias, Castilla León, Cataluña y el País Vasco. En Andalucía la población diana está constituida por mujeres en edad fértil desde los 15 a los 49 años de edad. La periodicidad entre las pruebas más habitual es de 3 ó 5 años, pero muchos programas recomiendan que las dos primeras citologías se realicen con un intervalo de un año. Prácticamente todos los programas coinciden en que las citologías deben realizarse en el ámbito de la atención primaria, programas de atención a la mujer y/o dentro de la planificación familiar<sup>17</sup>. En Cataluña la revisión del protocolo de cribado incluye la determinación del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres mal cribadas mayores de 40 años.

Algunas comunidades autónomas como Andalucía<sup>16</sup> establecen diferentes esquemas de intervalo para la realización de citologías según existan o no factores de riesgo de neoplasia cervical. Clásicamente se han considerado como factores de riesgo el inicio precoz de relaciones sexuales (menos de 20 años), múltiples compañeros sexuales, pareja con múltiples compañeros sexuales (varón de alto riesgo), inmunosupresión, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tabaquismo, anticoncepción hormonal actual y antecedentes de infección por VPH. Sin embargo, la dificultad en evaluar estos factores pone en entredicho su utilidad como parámetros moduladores de la frecuencia del cribado. La única excepción clara es la existencia de infección por VIH dado que su presencia puede acortar el tiempo de progresión de las lesiones intraepiteliales cervicales.

### **7.3. Cobertura del cribado cervical en España**

En España se realizan actualmente muchas citologías cervicales fundamentalmente en mujeres jóvenes<sup>7</sup> de tal manera que, según la Encuesta Nacional

**Tabla 7.2.— Descripción de los programas de cribado de cáncer de cuello uterino en España<sup>17</sup>.**

CCAA	Año de inicio	Tipo de programa	Ámbito de realización	Edad de la población diana	Periodicidad
Andalucía	1986	Oportunista	AP y PF	15 - 49	ND
Canarias	1995	Oportunista	AP y AE	18-65	Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 3 años hasta los 35 años y citología cada 5 años hasta los 65 años.
Castilla y León	1986	Oportunista	AP	25-65	Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 3 años hasta los 65 años.
Cataluña	1993-2005	Oportunista	AP y programas de atención a la mujer	20, 25-64	Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 3 años hasta los 35 años y citología cada 5 años hasta los 65 años.
Comunidad Valenciana	1995	Oportunista	AP y PF	35-65, 25-35, según riesgo	Citología cada 3 años.
Extremadura	1983	Oportunista	Equipos del programa	Desde el inicio de relaciones sexuales hasta los 65 años	Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 3 años hasta los 65 años.
Galicia	-	Oportunista	AP	35-65	Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 5 años.
Navarra	2000	Oportunista	AP y centros de atención a la mujer	25-65 de atención	Bajo riesgo: citología cada 3 ó 5 años. Alto riesgo: Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 3 años hasta los 65 años.
País Vasco	1999	Oportunista	AP y AE	25-59	Tras dos citologías anuales negativas, seguir con citología cada 3 ó 5 años en función del riesgo.
INSALUD	CCAA				Tras 2 citologías anuales negativas, seguir con citología cada 5 años.

AP: Atención primaria; AE: Atención especializada; PF: Planificación familiar; CCAA: Comunidad Autónoma; ND: no disponible.

Datos basados en la Encuesta Nacional de Salud 2003<sup>17</sup>.

de Salud de 2003, el 63% de las mujeres de 20 años o más reconoce que se ha hecho alguna vez una citología. Este porcentaje es de 81% en mujeres de entre 35 y 54 años<sup>17</sup>.

Con el objeto de conocer el grado de cobertura del cribado de cáncer de cuello de uterino en España, se han realizado recientemente dos estudios transversales poblacionales a fin de estimar el porcentaje de mujeres a las que se les ha realizado una citología cervical en los últimos 3 ó 5 años. El primero, llevado a cabo por el Instituto de Salud Carlos III<sup>18</sup>, se basó en la realización de una encuesta poblacional mediante entrevistas individuales orales, a una muestra de 2.409 mujeres representativa de las mujeres españolas de 40 a 70 años de edad. La recogida de información tuvo lugar en octubre del año 2000. De las 2.409 mujeres entrevistadas, casi la mitad (49,6%; IC 95% = 47,6–51,6) referían una citología cervical en los últimos 5 años. El uso de la prueba se relacionó especialmente con la actitud de la mujer (la intención de la mujer

**Tabla 7.3.— Realización de una citología vaginal en los últimos 3 años en mujeres de 40 a 70 años por comunidades autónomas.**

Comunidad Autónoma	Año 2000			Año 2005		
	Número de entrevistas	Citologías n	%	Número de entrevistas	Citologías n	%
Andalucía	400	185	46,3	508	324	63,8
Aragón	75	37	49,3	142	88	62,0
Asturias	73	39	53,4	98	73	74,5
Baleares	48	30	62,5	63	47	74,6
Canarias	88	56	63,6	59	51	86,4
Cantabria	33	18	54,5	56	40	71,4
Castilla y León	152	79	52,0	322	232	72,0
Castilla la Mancha	97	42	43,3	135	72	53,3
Cataluña	392	268	68,4	607	474	78,1
C. Valenciana	241	120	49,8	366	249	68,0
Extremadura	61	26	42,6	90	54	60,0
Galicia	177	77	43,5	233	177	76,0
Madrid	322	240	74,5	517	397	76,8
Murcia	61	23	37,7	85	64	75,3
Navarra	36	28	77,7	57	37	64,9
País Vasco	137	75	54,7	195	142	72,8
La Rioja	16	7	43,8	71	58	81,7
<b>Total</b>	<b>2.409</b>	<b>1.350</b>	<b>56,0</b>	<b>3.604</b>	<b>2.579</b>	<b>71,6</b>

de realizarse la prueba y el hecho de no dejar de hacérsela por miedo al diagnóstico). Otros factores relacionados fueron la clase socioeconómica (alta/media alta), la cobertura sanitaria privada o mixta, la edad (superior en el grupo de edad entre 40 y 50 años) y la residencia en una ciudad con más de 100.000 habitantes. Este estudio también dispone de datos sobre la cobertura del cribado mediante citología cervical en los últimos 3 años en mujeres de 40 a 70 años de edad, por comunidades autónomas<sup>1</sup> (Tabla 7.3). El 56% (1.350) de todas las mujeres refirieron al menos una citología en los últimos 3 años. El mayor porcentaje correspondió a las comunidades de Navarra, Madrid y Cataluña (78%, 75% y 68%, respectivamente). Las comunidades con menor cobertura fueron Murcia, Extremadura y Castilla La Mancha (38%, 43% y 43%, respectivamente).

El segundo estudio, realizado por Puig-Tintoré LM y cols. (estudio Afrodita)<sup>15</sup>, se basó en el envío de 11.086 cuestionarios postales para asegurar una muestra mínima de 5.765 mujeres entre 18 y 70 años, representativa por comunidades autónomas, edad, nivel socio-económico y tamaño del municipio. Un total de 6.852 mujeres (62%) respondieron al cuestionario (mayo de 2005). El 80% de las mujeres refirieron haberse realizado alguna vez una citología: el 42% en el último año, el 69% en los últimos 3 años y el 73% en los últimos 5 años. Los resultados de este estudio muestran que la cobertura del cribado citológico en los últimos 3 años oscila entre el 58% en Extremadura y el 85% en Canarias. Esta cobertura por grupo de edad es de 33% (<26 años), 77% (26-35 años), 84% (36-55 años) y 63% (>55 años). El 89% de las citologías fueron realizadas por el ginecólogo. Las citologías fueron realizadas principalmente en centros de asistencia primaria o de planificación familiar (39%), en consultas privadas (36%) y en hospitales (23%). El 6,5% de las mujeres cribadas refirieron estudio con colposcopia y/o biopsia tras la citología. El 52% de las mujeres cribadas refirieron desconocer la utilidad de la citología cervical en la prevención del cáncer de cuello uterino. La cobertura del cribado (< 3 años) en mujeres de entre 40 y 70 años de edad fue de 72%, oscilando entre el 53% de Castilla la Mancha y el 86% de Canarias (Tabla 7.3).

Esta cobertura es superior a la estimada por Luengo Matos S y Muñoz van den Eynde A<sup>18</sup> para este mismo grupo de edad en el año 2000 (56%). Es probable que parte de estas discrepancias puedan explicarse por diferencias en el muestreo de las poblaciones, pero también por un incremento real en la utilización de actividades preventivas por parte de la población censada de mujeres. A favor de esta última posibilidad, los datos de Puig-Tintoré LM y cols.<sup>15</sup> son consistentes con un estudio realizado en más de 23.000 mujeres atendidas en 11 áreas básicas en la Región Sanitaria Centre de Catalunya por el médico de cabecera. Los resultados de este estudio muestran que el 80% de las mujeres estaban adecuadamente cribadas según las recomendaciones

del Plan de Salud 2000-2005 en esta comunidad<sup>19</sup>. Si bien se conoce que alrededor de un 80% de las mujeres que han desarrollado un carcinoma invasor de cuello uterino no tienen una historia previa de citología<sup>20</sup> y queda por establecer cuál es la proporción de mujeres con un carcinoma invasor de cuello uterino que son usuarias habituales del Sistema de Salud y/o forman parte de los censos poblacionales desde donde se muestrean los estudios presentados.

Los datos disponibles permiten concluir que la cobertura del cribado del cáncer de cuello uterino en España es alta y que posiblemente haya aumentado en el último quinquenio. Sin embargo, la cobertura del cribado debería ser mejorada para las mujeres de más de 55 años, en las zonas rurales, en los niveles sociales menos privilegiados y en algunas comunidades autónomas. Asimismo, es necesario mejorar la difusión a la mujer de la información sobre la utilidad de la citología cervical para la prevención del cáncer de cuello uterino. Por último, es importante mantener una monitorización de la práctica del cribado en España para adecuar los programas de sensibilización al personal sanitario y a la población de mujeres de riesgo. La determinación del VPH (adyuvante o no a la citología) se vislumbra como una posible nueva opción en el cribado del cáncer de cuello uterino.

#### **7.4. Bibliografía**

1. Luengo Matos S, Muñoz Van Den A. Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer de mama y de cérvix uterino en España. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N<sup>o</sup> 34. Madrid, Noviembre de 2002. Consultado en enero de 2006. Disponible en:  
[http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones\\_agencia/34MamografiaP.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/34MamografiaP.pdf)
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: cervical cancer, April 1-3, 1996. National Institutes of Health Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst Monogr. 1996; (21): 7-9.
3. Puig-Tintoré LM, Alba A, Bosch FX, Castellsagué X, Cortés X, Torné A y cols. La infección por papilomavirus. Documentos de Consenso SEGO 2002. Consultado en octubre de 2005. Disponible en:  
<http://www.aepcc.org/congreso/pdf/CONS-VPH.pdf>
4. Suárez Castro N, Martínez Lao M, Muñoz Cabañero G, de Diego Sierra DG. ¿Realizamos adecuadamente la detección precoz del cáncer de cérvix uterino desde atención primaria? Aten Primaria. 2003; 31: 202-3
5. Torrejón R. Factores de riesgo de cáncer uterino. Estrategias de prevención. Salud Total de la Mujer. 2002; 4:23-31.
6. Gálvez-Ibáñez M, González-Enríquez J, Lubián-López M. Cribado de cáncer de cérvix. A quién y cuándo. Aten Primaria. 1998; 21: 234-9.

7. Cerdá Mota T, Salas Trejo D. Detección precoz del cáncer. Situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005. Consultado en octubre de 2005. Disponible en: <http://193.146.50.130/htdocs/cancer/cancer-msc.pdf>
8. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII, IARC Scientific Publications No. 155, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. Disponible en: <http://www.iarc.com.fr/ci5v8.htm>
9. Kim JJ, Leung GM, Woo PP, Goldie SJ. Cost-effectiveness of organized versus opportunistic cervical cytology screening in Hong Kong. *J Public Health (Oxford)*. 2004; 26(2): 130-7.
10. Antón Pascual JC, Salas Trejo D. Detección precoz del cáncer de cervix. Informe de Salud nº 72. Valencia: Dirección General de Salud Pública. Generalitat Valenciana; 2004.
11. Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer*. 2002; 38:321-6.
12. Anttila A. Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. European Cervical Cancer Screening Network. (Consultado en noviembre de 2005). Disponible en: <http://www.cancer-network.de/cervical/>
13. Junta de Castilla y León. Programa de detección precoz de cáncer de cuello de útero. Consultado el 1 de enero de 2006. Disponible en: <http://www.jcyl.es/jcyl-client/jcyl/cs/dgspc>
14. Fernández MT, Hernández A, Rosell I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 2250-4.
15. Puig-Tintoré L, Castellsagué X, de Sanjosé S, Cortés X, Torné A, Roura E y cols. Cobertura y factores asociados del cribado del cáncer de cuello de útero en España: resultados de una encuesta poblacional en 17 comunidades autónomas. En: Puig-Tintoré LM, Andia D, editores. *Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia en España 2005*. XVII Reunión Anual de la AEPCC. Bilbao 2005.
16. Junta de Andalucía. Plan Integral de Oncología de Andalucía 2002-2006 Consultado en octubre de 2005. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/principal/documentos.asp?pagina=Plan\\_Integral\\_Oncologia](http://www.juntadeandalucia.es/salud/principal/documentos.asp?pagina=Plan_Integral_Oncologia)
17. Encuesta Nacional de Salud 2003. Instituto Nacional de Estadística. Consultado en octubre de 2005. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi>
18. Luengo Matos S, Muñoz Van den Eynde A. Uso de la citología de cribado de cérvix y factores relacionados con el uso de la prueba en España. *Aten Primaria*. 2004; 33(5):229-36.

19. Font R, Lloveras B, Olivera M, Falguera G, Planes A, Planes A y cols. Estimación poblacional de la frecuencia de cribado por cáncer de cuello uterino. Modelo de captación e intervención rápida en mujeres mal cribadas. Regió centre, Cataluña. Gaceta Sanitaria 2005; 19 (Supl 3):82.
20. De Sanjose S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Badal JM, Mendez I, Autonell J, Bosch FX. Historia de cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. Gaceta Sanitaria, 2006; 20(2): 166-70.