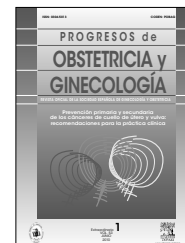




## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



# Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica

Javier Cortés<sup>a</sup>, Federico Martín-Torres<sup>b</sup>, José Manuel Ramón y Cajal<sup>c</sup>,  
Ángel Gil<sup>d</sup>, Julio Velasco<sup>e</sup>, Mercè Abizanda<sup>f</sup>, Pilar Miranda<sup>g</sup> y Rogelio Garrido<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Consultor Senior en Ginecología Oncológica. Palma de Mallorca. España

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Grupo Gallego de Genética, Vacunas e Investigación Pediátricas (G3VIP). Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. Galicia. España

<sup>c</sup>Servicio de Ginecología. Hospital de San Jorge. Huesca. España

<sup>d</sup>JCatedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España

<sup>e</sup>Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Agustín. Avilés. España

<sup>f</sup>Médico de Familia y Especialista en Ginecología y Obstetricia. Responsable del Grupo de Atención a la Mujer de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). PAMEM. Barcelona. España

<sup>g</sup>Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España

<sup>h</sup>Jefe de Servicio de Ginecología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España. España

Con los auspicios de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

### PALABRAS CLAVE

Cáncer;  
Cuello de útero;  
Vulva;  
Cribado;  
Vacuna

### Resumen

La demostración del papel etiológico del virus del papiloma humano (VPH) para todos los cánceres de cuello de útero y para una fracción alta de los de vulva permite establecer nuevas estrategias para su prevención primaria y secundaria. Esta revisión persigue adecuar la práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva a las mejores evidencias científicas disponibles, a través de recomendaciones prácticas siguiendo la estrategia basada en la evidencia con metodología GRADE y el método de consenso. La vacunación frente al VPH cuenta con evidencias de alto nivel que confirman su seguridad y eficacia. Su aplicación preferencial a niñas preadolescentes y a mujeres hasta los 26 años es una recomendación firme. La metodología del cribado sufre cambios, a partir de la confirmación de la eficacia del control trienal citológico hasta los 30 años y la incorporación a partir de esta edad de la determinación del VPH. De la aplicación conjunta de una vacunación con alta cobertura y de un cribado rediseñado, con el test de VPH en primera línea, surge la mejor protección frente al cáncer de cuello de útero. Para el cáncer de vulva, la vacuna tetravalente ha demostrado ya una alta eficacia en la prevención de sus lesiones precursoras. Una cuidada valoración de los síntomas y signos vulvares, especialmente en mujeres mayores, es la mejor manera de prevenir secundariamente la aparición del cáncer de vulva.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cortes@oce.es (J. Cortés)

**KEYWORDS**

Cancer;  
 Uterine cervix;  
 Vulva;  
 Screening;  
 Vaccine

## Primary and secondary prevention of cancers of the cervix and vulva: recommendations for clinical practice

**Abstract**

Proof of the etiological role of the Human Papilloma Virus (HPV) for all cervical cancers and for a high percentage of cancers of the vulva allows us to establish new strategies for their primary and secondary prevention. Vaccination against the HPV shows level I evidence confirming its safety and efficacy. Its preferential application on pre-teenage girls and young women up to 26 years old is strongly recommended. Cervical cancer's screening recommendations have reached a point of inflexion since the efficacy of cytological screening every 3 years for women under 30 years old was confirmed, and the very high efficacy of the HPV test on women over 30 years of age. As a result of the joint implementation of a high coverage vaccine and a redesigned screening programme, with front line HPV testing, we have better protection against cervical cancer. For cancer of the vulva, the tetravalent vaccine has already proved to be highly efficient in the prevention of its previous lesions. A careful valuation of vulvar symptoms, specially in older women, is the best way of secondarily preventing the apparition of a cancer of the vulva.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las recomendaciones publicadas en España, auspiciadas por las sociedades científicas más influyentes, no han tenido, desafortunadamente, el seguimiento esperado en su aplicación clínica. Para el cáncer de cuello de útero (CCU), ni los Consensos de Prevención Primaria<sup>1</sup> ni los de Secundaria<sup>2</sup> han conseguido modificar de forma sustancial la práctica habitual<sup>3</sup>. Es probable que el mensaje no haya llegado con suficiente potencia y claridad a los profesionales sanitarios. La gran afluencia de información que se está generando en los últimos años es a veces difícil de integrar y de transmitir al personal médico implicado. En el caso del cáncer de vulva (CV), la nueva descripción de su historia natural y una cierta alarma por el aumento —cierto o no— de las lesiones precancerosas ha derivado en conductas clínicas más agresivas y que precisan evaluación.

En este trabajo se presenta una revisión de las evidencias asociadas a la práctica preventiva bajo un modelo que pretende ser de fácil manejo para mejorar el conocimiento e implementación de las actividades preventivas del CCU y del CV. En esta línea de argumentación, hemos creído oportuno seguir el modelo de las Oncoguías que sobre tratamiento de los cánceres ginecológicos ha publicado la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia<sup>4</sup>. Por ello, en este trabajo hemos realizado un esfuerzo de síntesis expresado en forma de revisión y de cascada de decisiones ajustadas a las evidencias disponibles en la literatura científica de manera que faciliten al clínico el proceso de toma de decisiones que vaya a adoptar.

## Metodología. Sistema de trabajo

Este trabajo tiene un carácter multidisciplinario. Se ha incorporado al mismo al menos un experto de cada una de las siguientes áreas:

- Ginecología.
- Pediatría.
- Epidemiología.

- Medicina Preventiva y Salud Pública.
- Medicina Familiar y Comunitaria.

Los capítulos del trabajo incluyen:

1. Epidemiología del VPH. Volumen de enfermedad vinculada.
2. Prevención Primaria del CCU y del CV.
3. Prevención Secundaria del CCU y del CV.
4. Interacción de las Prevenciones Primaria y Secundaria del CCU.

Cada apartado que implique una toma de decisión consta del nivel de evidencia para cada una de las recomendaciones<sup>4</sup> (tabla 1, tomada de Oncoguía SEGO<sup>5</sup>) y su soporte bibliográfico. El grupo decidió:

- Disminuir el nivel de evidencia si:
  - Existían limitaciones importantes en la calidad de los estudios.
  - Existían inconsistencias importantes entre estudios.
  - Existían dudas sobre si la evidencia es directa o indirecta.
  - La información disponible era imprecisa o escasa.
  - Era muy probable que los resultados tuvieran sesgos importantes.
- Aumentar el nivel de evidencia si:
  - Existían pruebas de una asociación muy fuerte (riesgo relativo > 5 o < 0,2) basadas en evidencia directa, sin amenazas importantes para la validez.
  - Existían pruebas válidas de un gradiente dosis-respuesta.
  - Se había realizado un ajuste correcto de todos los factores de confusión posibles.

Esperamos que lo que se publica a continuación sea de la máxima utilidad para todos nuestros compañeros involucrados en la tarea preventiva del CCU y del CV.

**Tabla 1** Niveles de evidencia usados. Sistema Grade modificado

Grado de recomendación	Riesgos/beneficios	Calidad de la evidencia	Implicaciones
1A Fuerte recomendación. Evidencia de alta calidad	Los beneficios claramente superan los riesgos	Evidencia soportada por estudios aleatorizados o ensayos controlados. No se esperan modificaciones con nuevos estudios	Fuerte recomendación. Puede aplicarse en la mayoría de pacientes y circunstancias sin reserva
1B Fuerte recomendación. Evidencia moderada	Los beneficios claramente superan los riesgos	Evidencia soportada por estudios aleatorizados o controlados con limitaciones importantes. Futuros estudios pueden modificar la estimación del beneficio	Fuerte recomendación. Aplicable en la mayoría de pacientes
1C Fuerte recomendación. Evidencia baja	Los beneficios parecen superar los riesgos	Evidencia basada en estudios observacionales, en la experiencia clínica o en estudios aleatorizados con déficits severos. La estimación del beneficio es incierta	Recomendación relativamente fuerte. Puede modificarse cuando haya evidencia de más calidad
2A Débil recomendación. Evidencia alta	Beneficios equilibrados con los riesgos y costes	Evidencia soportada por estudios aleatorizados o ensayos controlados. No se esperan modificaciones con nuevos estudios	Débil recomendación. Otras alternativas pueden ser válidas en función del paciente
2B Débil recomendación. Evidencia moderada	Beneficios equilibrados con los riesgos y costes, con cierta incertidumbre en la estimación de los mismos	Evidencia soportada por estudios aleatorizados o controlados con limitaciones importantes. Futuros estudios pueden modificar la estimación del beneficio	Débil recomendación. Otras alternativas pueden ser de elección
2C Débil recomendación. Evidencia baja	Incertidumbre clara en la estimación del equilibrio entre beneficios y riesgos/costes	Evidencia basada en estudios observacionales, en la experiencia clínica o en estudios aleatorizados con déficits severos. La estimación del beneficio es incierta	Muy débil recomendación. Otras alternativas son igualmente válidas

Reproducido de Grading Recommendations Assessment<sup>4</sup>, con autorización.

**Tabla 2** Categorías de consenso interno del grupo de trabajo

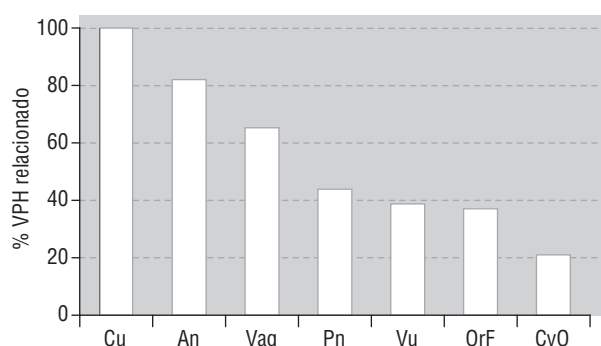
Categoría E	Estándar	Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo
Categoría OC	Opción de consenso	Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo
Categoría O	Opción	Cuando hay discrepancias mayores sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo

Reproducido de Grading Recommendations Assessment<sup>4</sup>, con autorización.

## Virus del papiloma humano: epidemiología. Volumen de enfermedad asociado

El CCU, escamoso o glandular, es el resultado final de una infección no resuelta por el virus del papiloma humano<sup>6,7</sup>. El

VPH es un pequeño virus ADN de transmisión sexual<sup>8</sup> del que han sido descritos más de 100 tipos, diferenciados básicamente en cutáneos o mucosos, por su tropismo, y de bajo o alto riesgo, por su capacidad de producir lesiones avanzadas precancerosas. Los VPH de tropismo mucoso fueron inicial-



**Figura 1** El VPH se relaciona causalmente con fracciones variables de precánceres y cánceres de vagina, vulva, ano, pene, orofaringe y cavidad oral.

Cu: cuello de útero; An: ano; Vag: vagina; Pn: pene; Vu: vulva; OrF: orofaringe; CvO: cavidad oral.

Fuente: <http://www.who.int/hpvcentre/en/>, modificado.

mente asociados a lesiones preinvasivas e invasivas de CCU en los que prácticamente en todos los casos se puede identificar el VPH. Hoy sabemos que el VPH también se relaciona causalmente con fracciones variables de precánceres y cánceres de vagina, vulva, ano, pene, orofaringe y cavidad oral (fig. 1)<sup>9</sup>. Su papel en la oncogénesis de cánceres de otras localizaciones (p. ej., piel no melanoma, conjuntiva, próstata, mama o lecho ungueal) está siendo investigado. Esta relación causal oncogénica con otras localizaciones que no sean CCU está principalmente relacionada con los tipos VPH 16 y 18, aunque también se describe la participación de otros tipos, tanto de alto como de bajo riesgo<sup>10</sup>.

La *adquisición del VPH* al inicio de las relaciones sexuales es muy alta. Su tasa de transmisibilidad es la mayor de todas las infecciones de transmisión sexual no bacterianas, con un riesgo acumulado de ser VPH (+) a 5 años de alrededor del 50% para las mujeres que se inician sexualmente entre los 15 y los 19 años, riesgo que va disminuyendo con la edad pero que se mantiene en rangos altos: 21% para mujeres entre 30 y 44 años, 14% para mujeres de 45 años o más<sup>11</sup>. En España se estima que la prevalencia de VPH en mujeres de la población general es de aproximadamente el 9% en el conjunto de edades, con una prevalencia superior en las mujeres jóvenes y un descenso gradual con la edad hasta llegar a valores inferiores al 4% en edades perimenopáusicas (disponible en <http://www.who.int/hpvcentre/en/>). Los tipos más frecuentes en mujeres sin patología cervical son VPH 16, 18, 31, 33 y 11.

Los *factores de riesgo* más comúnmente asociados a la adquisición del VPH se pueden resumir en<sup>12-16</sup>:

- Inicio precoz de relaciones sexuales.
- Adquisición de un nuevo compañero sexual.
- Intervalo corto entre compañeros sexuales.
- Número de compañeros sexuales (a mayor número, mayor riesgo).
- Compañero sexual masculino de riesgo: antecedentes de sexo con hombres o frecuentación de prostitutas. Existe una potente relación inversa entre la adquisición de la infección y la circuncisión.
- Uso no sistemático de preservativos.

- Presencia de otras infecciones de transmisión sexual.
- Tipo viral: los tipos de alto riesgo, especialmente el 16, presentan riesgo de transmisión más alto que los de bajo riesgo.

En condiciones de inmunocompetencia, el VPH y su expresión citológica, la lesión de bajo grado (LSIL), que se traduce histológicamente como neoplasia intraepitelial leve (CIN 1), desaparecen espontáneamente de forma mayoritaria durante los primeros 24 meses, por lo que no deben considerarse necesariamente lesiones preneoplásicas. Las mujeres que no eliminan el virus configuran un grupo de portadoras crónicas de VPH (alrededor de un 5% de la población general<sup>17</sup>).

Una serie de factores han sido identificados como moduladores de esta *persistencia/progresión* de la infección por VPH. En muchos casos la información derivada de los estudios no permite distinguir si la asociación con un factor determinado se debe a que dicho factor ha favorecido la persistencia viral (sería el virus el último responsable de las alteraciones genéticas que derivan en cáncer) o si este factor induce daños añadidos a los producidos por el virus o en interacción con él. Dada la frecuente imposibilidad de discernir entre ambas situaciones en este texto, no las hemos diferenciado.

- Tipo de VPH: el tipo 16 presenta un riesgo acumulado de producir CIN 2 o superior, a 10 años, de algo más del 20%; frente al 17% del tipo 18. El resto de los tipos de alto riesgo de VPH, de entre el 1 y el 2%<sup>18</sup>.
- Carga viral: cargas virales bajas se asocian a un menor riesgo de progresión a lesiones preneoplásicas, pero algunas cargas virales muy altas se asocian a CIN 1, con alto potencial regresivo. La importancia pronóstica de la carga viral no está establecida<sup>19</sup>.
- Multiinfección: en 1 de cada 4 mujeres infectadas se detecta presencia de más de un tipo viral. No está claro si esta presencia múltiple interfiere en la persistencia de un tipo de VPH determinado o en su progresión<sup>19</sup>.
- Tabaquismo: el riesgo de CCU en mujeres VPH positivas que a la vez son grandes fumadoras aumenta de forma consistente del orden de 2 a 3 veces frente a las mujeres no fumadoras<sup>20</sup>.
- Anticoncepción hormonal (ACHO): el riesgo de CCU en mujeres VPH positivas que han utilizado ACHO por períodos extensos aumenta de forma consistente del orden de 2 a 3 veces comparado con las mujeres no usuarias. Se estima que 10 años de uso de ACHO entre los 20 y los 30 años produce un aumento de la incidencia acumulada de CCU a los 50 años de entre el 7,3 y el 8,3% en países menos desarrollados, y del 3,8 al 4,5% en países desarrollados<sup>21</sup>.
- Infecciones asociadas del tracto genital inferior (TGI): la infección simultánea por *Chlamydia trachomatis* duplica el riesgo de persistencia de los tipos de alto riesgo de VPH de forma independiente de otros factores asociados al comportamiento sexual, aunque esta asociación no es siempre consistente<sup>22</sup>.
- Multiparidad: en mujeres VPH positivas con antecedente de 5 embarazos o más se multiplica por 3 el riesgo de presentar CIN 3 o cáncer invasivo en relación con mujeres con paridad inferior a 5 embarazos<sup>23</sup>.

- Inmunosupresión:

- Las mujeres VIH positivas presentan riesgo incrementado de desarrollar ciertos cánceres, especialmente los relacionados con la infección por VPH, con menor intervalo de desarrollo del proceso oncogénico. No está claro el mecanismo de acción, pero posiblemente la infección VIH podría facilitar la persistencia del VPH<sup>24</sup>.
- La inmunosupresión en pacientes con trasplante renal se asocia a un mayor riesgo de cáncer cervical seguramente mediado por una respuesta inmune deficiente que, al igual que ocurre con el VIH, facilitaría la persistencia de las infecciones de VPH. Los datos conocidos relacionados con otro tipo de trasplantes son menos consistentes<sup>25</sup>.

Muchos de estos factores se han evaluado en numerosos estudios retrospectivos de casos y controles, con resultados consistentes; no obstante, a falta de estudios prospectivos, no es posible establecer conclusiones inequívocas. Los mecanismos íntimos por los que se produce la persistencia y/o la progresión, o si existe una interacción entre cada uno de estos factores, son temas poco conocidos. Por el momento existen incluso dudas de si el riesgo de progresión a lesión intraepitelial avanzada es mayor o no en mujeres a partir de los 40 años en relación con lo observado en mujeres más jóvenes<sup>26,27</sup>. Sí se sabe que un porcentaje de estas lesiones intraepiteliales de alto grado aún mantienen capacidad de regresión espontánea, pero la inmensa mayoría van a progresar a cáncer invasivo<sup>28</sup>.

La duración media del proceso oncogénico puede estimarse en la mayoría de casos entre 10 y 20 años.

Con una incidencia de 7 casos por 100.000 mujeres, se estima que en España se diagnostican aproximadamente unos 2.100 casos de CCU por año. En la tabla 3 se reproducen los datos obtenidos de los distintos registros de cáncer existentes en España, correspondientes al volumen IX y último de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>29</sup>. En ellos no se evidencia ningún aumento significativo de las tasas de CCU en los registros españoles en relación con los ya conocidos. Se estima que la tasa de mor-

talidad en España es de 2,2 por 100.000 mujeres/año, lo que representa 739 casos por año.

El cáncer de vulva (CV) es un tumor mucho menos frecuente que el CCU (tabla 3), aunque se ha descrito un posible aumento en países desarrollados de lesiones precursoras del CV<sup>30</sup>, probablemente debido a una mejor detección de estas lesiones en población muy cribada para el CCU. No disponemos de una estimación global de GLOBOCAN de la magnitud del CV en España. En la tabla 3, sin embargo, podemos ver la notificación de CV en los registros poblacionales. En un acumulado de 4,8 años se han registrado 601 casos, lo que supone una media de 12 casos por año en las zonas correspondientes a estos registros, y representa una incidencia estandarizada entre 0,7 y 1,3 por 100.000 mujeres/año. Las tasas sin ajustar, que nos permiten identificar la carga real en cada registro, varían entre 1,6 y 3 por 100.000 mujeres/año.

Los últimos datos disponibles, no publicados y en preparación, del Registro Poblacional de Mallorca relativos a la edad de presentación del CCU, invasivo e *in situ*, y del CV, correspondientes al año 2000, confirman para el CCU invasivo una distribución claramente bimodal: la tasa ajustada a la población mundial (TApM) asciende desde un 17,6 por 100.000 mujeres/año entre los 30 y los 34 años a un 27,8 entre los 45 y los 49 años, con un descenso posterior y un repunte al 33,1 entre los 60 y los 64 años, para una media del 10,3. Para el carcinoma *in situ* —mayoritariamente diagnosticado mediante la prevención secundaria— se recogen cifras diferentes, probablemente relacionadas con las coberturas que el cribado presenta en los diferentes grupos etarios, bien conocidas<sup>31</sup>: una media del 32,4 (TApM) × 100.000 mujeres/año, con una punta del 99,7 entre los 30 y los 34 años.

Una pequeña fracción (TApM 4,1 × 100.000 mujeres/año) de CV aparece entre los 40 y los 50 años, pero mayoritariamente las tasas más altas se identifican en mujeres de edad más avanzada (TApM de 40,9 en mujeres entre los 75 y los 79 años).

Los factores epidemiológicos del CCU y del CV son claramente distintos. Mientras la inmensa mayoría de los CCU están asociados a la presencia de la infección de VPH, sólo lo están algo menos de la mitad de los casos de CV. En una extensa revisión de la bibliografía se estima que un 40,4% de los CV estudiados

**Tabla 3** España: incidencia del cáncer de cuello de útero y de vulva anotada por los Registros Poblacionales activos el año 2002

Registro de	Cáncer invasivo de cuello de útero			Cáncer invasivo de vulva		
	Período	N.º de casos*	Tasa ajustada**	Período	N.º de casos*	Tasa ajustada**
Albacete	1998-2001	52	5,3	1998-2001	15	0,7
Asturias	1996-2000	323	7,1	1996-2000	83	1,1
País Vasco	1998-2001	324	5,0	1998-2001	115	1,0
Islas Canarias	1997-2001	415	8,8	1997-2001	57	0,9
Cuenca	1998-2002	36	5,3	1998-2002	19	1,2
Girona	1998-2002	132	6,6	1998-2002	36	1,1
Granada	1998-2002	167	6,0	1998-2002	51	1,1
Murcia	1997-2001	244	6,7	1997-2001	75	1,3
Navarra	1998-2002	86	4,3	1998-2002	56	1,7
Tarragona	1998-2001	129	7,4	1998-2001	29	1,1
Zaragoza	1996-2000	141	4,1	1996-2000	65	1,0

\*Casos acumulados durante el período.

\*\*Ajustada a la población mundial. Tasa ajustada media: 7,6.

están relacionados con VPH<sup>30</sup>. En un análisis preliminar de lo que posiblemente es el estudio más extenso de CV y VPH<sup>32</sup>, de 662 casos investigados se detectó el VPH en un 24%, con un claro predominio en los tumores con características condilomatoso (*warty*)-basaloide (> 65% VPH positivos), mientras que sólo en un 12% de los tumores escamosos se pudo identificar el VPH. En España se ha publicado una serie de CV y VPH<sup>33</sup> con una asociación con el VPH de 17,4 y 12,3%, respectivamente, que representa estimaciones inferiores a las publicadas para Europa<sup>30</sup>. Los tipos virales implicados fueron, sin embargo, los descritos en la bibliografía: VPH 16, 33, 6 y 51.

El carcinoma escamoso de vulva de tipo vírico relacionado con la infección por tipos de VPH oncogénicos representa en general un tercio de los CV y aparece en mujeres jóvenes con factores de riesgo sexuales y hábito tabáquico. Las características histológicas distintivas son el tipo basaloide y el condilomatoso (*warty*). Todos los casos se asocian o están precedidos por VIN de alto grado de tipo basaloide o condilomatoso que es su lesión precursora, y suele aparecer de promedio 10 años antes. Las lesiones suelen ser multifocales y con frecuencia en forma de pápulas pigmentadas (papulosis bowenoide). Los VIN de tipo vírico representan la mayoría de los VIN diagnosticados y, en contrapartida, el carcinoma escamoso de tipo vírico es el menos frecuente.

El carcinoma escamoso queratinizante de vulva diferenciado no relacionado con el VPH es el más frecuente. Representa más de dos tercios de todos los carcinomas escamosos vulvares. Aparece en mujeres mayores y suele estar precedido por lesiones de VIN de tipo simple o diferenciado, lesión sutil caracterizada por atipia de los queratinocitos basales sin alteración madurativa. A pesar de que este tipo de VIN es muy poco frecuente, su riesgo de malignización es muy alto. Tanto en el carcinoma queratinizante como en el VIN diferenciado es frecuente la mutación de *p53* que se objetiva mediante inmunohistoquímica en aproximadamente el 70% de los casos<sup>34</sup>. Con frecuencia, el carcinoma escamoso queratinizante se asocia a trastornos epiteliales no neoplásicos del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas<sup>35</sup>.

## Prevención primaria de los cánceres de cuello de útero y de vulva

Disponemos de dos vacunas profilácticas frente al VPH (tabla 4)<sup>36</sup>. Estas vacunas están compuestas por partículas se-

mejantes a los virus nativos (VLP en sus siglas en inglés usadas habitualmente)<sup>37</sup>. Se trata de estructuras esféricas conformadas a partir de la propiedad de autoensamblaje de la proteína L1, gen estructural inmunógeno mayor de la cápside viral, obtenida por recombinación génica en el laboratorio. Las VLP son morfológica e inmunogénicamente similares a los viriones nativos, pero carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no poseer ADN viral. Cada VLP está constituida por 72 pentámeros de L1<sup>36,37</sup>. Las proteínas L1 utilizadas en cada una de las vacunas no son exactamente iguales y siguen procesos de elaboración distintos, lo que les confiere propiedades biológicas diferenciales, sin que hasta la fecha se haya demostrado el impacto real de dichas diferencias en el perfil de eficacia clínica de ambas vacunas<sup>38,39</sup>. Ninguna de las vacunas contiene antibióticos o tiomersal.

Se muestran a continuación las evidencias disponibles sobre las vacunas profilácticas frente a VPH y se establece su interpretación y recomendación práctica de aplicación según el nivel de evidencia y el grado de consenso interno (tabla 5).

## Resumen de las evidencias disponibles relacionadas con la aplicación clínica de las vacunas profilácticas frente al VPH

### Inmunogenicidad vacunal

No existía hasta ahora una única técnica validada para la medición y cuantificación de anticuerpos frente al VPH<sup>40,41</sup>. Cada compañía ha aplicado su propia metodología en la evaluación de la inmunogenicidad de sus respectivas vacunas<sup>38,39</sup>: Gardasil<sup>®</sup> mide anticuerpos neutralizantes con técnica cLIA (inmunoensayo competitivo Luminex<sup>®</sup>) y Cervarix<sup>®</sup> determina anticuerpos totales con técnica ELISA (ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzima). Tampoco se ha establecido ningún correlato inmune de eficacia clínica: ni cualitativo (qué parámetro medido de la respuesta inmune refleja mejor la protección clínica), ni cuantitativo (qué nivel de un parámetro concreto —p. ej., a partir de qué concentración de anticuerpos— confiere protección)<sup>42</sup>.

Ambas vacunas han demostrado generar memoria inmune, el marcador principal de protección a medio/largo plazo según el criterio de la OMS<sup>43</sup>. Una dosis de Gardasil<sup>®</sup> administrada en el mes 61 de seguimiento de mujeres vacunadas generó una subida rápida e intensa del nivel de anticuerpos para los

**Tabla 4** Composición de las vacunas frente a VPH actualmente disponibles en España

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetravalente
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories SanofiPasteur/MSD
Nombre comercial	Cervarix <sup>®</sup>	Gardasil <sup>®</sup>
Principio activo	VLPs: 16, 18 (20, 20 µg)	VLPs: 6, 11, 16, 18 (20, 40, 40, 20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de <i>Trichoplusia ni</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Cepa 1895)
Adyuvante	Formulación AS04: 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo

Adaptado de referencia Cortés J et al<sup>1</sup>.

**Tabla 5** Recomendaciones de vacunación frente al virus del papiloma humano

1. **Niñas de 9 a 14 años.** Máxima prioridad por su máximo potencial preventivo (Evidencia 1A, Consenso Interno E),
  - a) Elevada inmunogenicidad en este rango de edad, mayor que en edades posteriores.
  - b) No exposición previa al VPH y por tanto máximo potencial preventivo de la vacuna.
  - c) Alto riesgo de adquisición precoz de VPH desde el inicio de la actividad sexual
  - d) Mayor riesgo de lesiones cancerígenas cuanto más precoz es la exposición al VPH
  - e) Mayor accesibilidad y mejor cumplimiento de pauta vacunal en este grupo etario.
2. **Mujeres hasta 25/26 años.** Alta prioridad por evidencia de alto potencial preventivo (Evidencia 1A, Consenso interno E).
  - a) Elevada inmunogenicidad en este rango de edad y eficacia demostrada.
  - b) Aquellas sin relaciones sexuales no habrán contactado con el VPH
  - c) Algunas con relaciones sexuales pueden no haber estado aún expuestas al VPH
  - d) La mayoría de las que hayan estado expuestas al VPH, no habrán tenido contacto con todos los tipos de VPH frente a los que protege la vacuna.
  - e) En aquellas que son VPH+, no induce modificación del curso del tipo de VPH presente, pero pueden obtener alta protección sin interferencia frente a los otros tipos de VPH contenidos en la vacuna.
  - f) No hay necesidad de realizar determinación de VPH previo a la vacunación.
  - g) La realización de *catch-up* hasta esta edad mejora la eficiencia de la vacunación y acorta significativamente el tiempo que tiene que transcurrir para la obtención de los beneficios de la vacunación en términos de salud pública.
  - h) Puede reducir la reinfección o la reactivación de una infección latente.
3. **Mujeres de 27 a 45 años.** Datos objetivos positivos de inmunogenicidad y seguridad (hasta 45-55 años) (Cervarix®), y datos de eficacia clínica (hasta 45 años) con Gardasil®, que apoyan una indicación individualizada (Evidencia 1B, Consenso interno E).
  - a) La indicación de vacunación en mujeres sexualmente activas por encima de los 25-26 años no es eficiente desde la perspectiva de salud pública y por ello debe individualizarse.
  - b) La gran mayoría de las mujeres sexualmente activas de este grupo pueden beneficiarse de la vacunación.
4. **Varones.** Datos objetivos positivos de inmunogenicidad y seguridad para ambas vacunas en niños (Evidencia 1A, Consenso interno E), y datos de eficacia clínica con Gardasil® que apoyan una indicación individualizada (Evidencia 1B, Consenso interno OC).
  - a) Gardasil®: Aprobada en niños de 9-15 años y datos iniciales de protección frente a verrugas genitales en varones y verrugas genitales y AIN en varones homosexuales hasta 26 años.
  - b) Cervarix®: Datos publicados de seguridad e inmunogenicidad en niños de 10-18 años

cuatro tipos vacunales, sobrepasando el nivel obtenido después de la tercera dosis<sup>44</sup>. Recientemente se ha comunicado que una dosis de Cervarix® administrada a los 7 años de seguimiento de mujeres vacunadas generó una subida rápida e intensa del nivel de anticuerpos para los dos tipos vacunales y también para tipos no vacunales (31 y 45)<sup>45</sup>.

Existe un ensayo comparativo directo de inmunogenicidad entre las dos vacunas disponibles utilizando un mismo sistema de medición de anticuerpos, el test de neutralización de pseudoviriones. Cervarix® ha demostrado generar niveles superiores de anticuerpos para cada uno de los tres grupos etarios estudiados (18-25, 27-35 y 36-45 años) en el mes siguiente a la última dosis del esquema vacunal y después de 18 meses de seguimiento. Además, se objetiva una mayor frecuencia de liberación de linfocitos B de memoria inmune medida por el ELISPOT con Cervarix®. La reactividad local y los acontecimientos adversos generales fueron mayores con Cervarix®, aunque siempre fueron leves y de corta duración<sup>46,47</sup>.

A los 4 años de seguimiento tras la vacunación con Gardasil®, un análisis combinado de cuatro ensayos en fase II-III de relación entre porcentaje de mujeres seropositivas para anticuerpos frente al VPH 18 y protección frente a neoplasia intraepitelial de cuello de útero (CIN) 1(+) y adenocarcinoma *in situ* (AIS), demostró que aunque la tasa de serocon-

versión había descendido al 60%, la protección se mantenía en el 100%<sup>48</sup>.

También se ha publicado que no existe interferencia inmunológica entre tipos vacunales: los títulos de anticuerpos detectados para VPH 16 en las mujeres vacunadas con Gardasil® eran similares a los encontrados en las mujeres que recibieron vacuna monovalente tipo 16<sup>49</sup>. Por otro lado, se ha documentado el paso transplacentario de los anticuerpos inducidos por Gardasil®<sup>50</sup>, lo que puede predecir protección del recién nacido frente a la papilomatosis respiratoria recurrente, una patología de curso recidivante y pronóstico incierto, frecuentemente grave<sup>51</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos, la información sobre las vacunas frente a VPH es todavía limitada. Sólo se dispone hasta la fecha de los datos de un estudio con Gardasil® en 120 niños de 7-11 años de edad VIH (+). Se registró un 100% de seroconversión para los tipos 6, 11 y 16, y un 97% para el 18, con títulos menores de los encontrados en niños sanos de las mismas edades para 6 y 18, e iguales para 11 y 16. No se registraron acontecimientos adversos graves<sup>52</sup>.

#### Eficacia vacunal

Debido a la imposibilidad ética y metodológica de establecer el CCU como variable final de eficacia en los ensayos clínicos con las vacunas frente a VPH, la OMS definió a la

neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3 (CIN 2 o 3) y al adenocarcinoma in situ (AIS) histológicamente documentados, y a la infección persistente por VPH como variables subrogadas de eficacia<sup>43</sup>.

**Cervarix®.** Se han publicado los resultados del análisis de la fase III de Cervarix®, que incluyó a 18.644 mujeres de entre 15 y 25 años aleatorizadas a dos grupos (9.319 recibieron Cervarix® y 9.325 recibieron placebo), con un seguimiento de 39,4 meses<sup>53</sup>. En población *according to protocol* (ATP) (pauta de vacunación correcta, citología negativa o de bajo grado en reclutamiento, recuento de casos a partir del primer día tras la tercera dosis) la eficacia frente a CIN 2 (+) ha sido para lesiones por tipos vacunales 16/18 del 92,9% (intervalo de confianza [IC] del 96,1%: 79,9-98,3); por tipo 16, 95,7% (IC del 96,1%: 82,9-99,6) y por tipo 18, 86,7% (IC del 96,1%: 39,7-99,2).

En mujeres con historia de infección aclarada por VPH (PCR negativas) y seropositivas, se ha comunicado que Cervarix® presenta una eficacia frente a infección persistente del 80,6% a 6 meses (IC del 96,1%: 58,6-92,0), y del 91,5% a 12 meses (IC del 96,1%: 64,0-99,2)<sup>54</sup>.

En un subanálisis de su fase II-III en 2.189 mujeres entre 18 y 25 años, se demostró que en mujeres positivas para un tipo de VPH, la vacunación con Cervarix® no acelera la eliminación del VPH presente<sup>55</sup>.

Cuando este potencial preventivo de Cervarix® se aplica en el corto plazo a la reducción de resultados citológicos anómalos y de los tratamientos derivados de su evaluación, se obtiene una reducción del 88,2% de atipias inciertas escamosas (ASC.US), del 92,6 de lesiones de bajo grado (LSIL), del 93,4 de lesiones de alto grado (HSIL) y del 68,8 de tratamientos<sup>56</sup>.

**Gardasil®.** Se han publicado los resultados finales del análisis de la fase III de Gardasil®, que incluyó a 18.174 mujeres de entre 16 y 26 años aleatorizadas a dos grupos (8.754 recibieron Gardasil® y 8.801 recibieron placebo), con un seguimiento de 4 años<sup>57</sup>. En población *por protocolo* (PP) (pauta de vacunación correcta, VPH [-] a 14 tipos de alto riesgo antes de la primera dosis y al mes 7, recuento de casos a partir del primer día tras la tercera dosis) la eficacia frente a lesiones por tipos vacunales ha sido: CIN 2, 100% (IC del 95%: 94,7-100); CIN 3, 96,8% (IC del 95%: 88,1-99,6); AIS, 100% (IC del 95%: 30,9-100); neoplasia intraepitelial de vagina (VaIN) 2/3, 100% (IC del 95%: 55,4-100); neoplasia intraepitelial de vulva (VIN) 2/3, 100% (IC del 95%: 67,2-100).

Se ha actualizado el análisis final del fase III de Gardasil® centrado en la protección frente a verrugas genitales, ya previamente publicada<sup>58</sup>. En la PP, la eficacia ha sido del 99% (IC del 95%: 96-100).

Cuando este potencial preventivo de Gardasil® se aplica a corto plazo a la reducción de resultados citológicos anómalos y de los tratamientos derivados de su evaluación, se obtiene en PP una reducción de ASC.US+ por VPH16 del 92% y por VPH18 del 96,9%. La reducción también en PP de cualquier tratamiento cervical por lesiones causadas por cualquier tipo de VPH es del 42,3%<sup>59</sup>.

En relación con los *hombres*, en un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo, que incluyó 4.065 hombres de 16-26 años de edad (3.463 heterosexuales y 602 ho-

mosexuales) con 3 años de seguimiento, Gardasil® mostró una eficacia en sujetos *naïve* (sin tratamiento previo) frente a lesiones genitales externas causadas por los tipos de VPH vacunales del 90,4% (IC del 95%: 69,2-98,1)<sup>60</sup>. Además, se han comunicado recientemente los primeros datos de eficacia vacunal del 77,5% (IC del 95%: 39,6-93,3) frente a neoplasia intraepitelial de ano (AIN) en varones homosexuales después de un seguimiento de 2,5 años<sup>61</sup>.

Se han comunicado y/o publicado resultados sobre la eficacia de Gardasil® en mujeres con perfiles diferentes a las incluidas en los análisis iniciales:

- En mujeres hasta 45 años se ha objetivado un 95,7% de eficacia (IC del 95%: 73,4-99,9) frente a CIN o lesiones genitales externas (VIN, VaIN, verrugas genitales) asociadas a VPH 6, 11, 16 y 18<sup>62,63</sup>.
- En mujeres con evidencia de infección por VPH<sup>64</sup>, la vacunación con Gardasil® ha sido 100% eficaz (IC del 95%: 79-100) en prevenir CIN 2-3 o AIS incidente causados por el tipo o los tipos de VPH a los que la mujer era negativa al entrar en el estudio. La eficacia en prevenir lesiones vulvares y vaginales ha sido del 94% (IC del 95%: 81-99)<sup>64</sup>.
- En mujeres con antecedente de infección, es decir, sin ADN viral detectable pero anticuerpos presentes (PCR negativas/seropositivas), se ha comprobado después de un promedio de 4 años de seguimiento un 100% de eficacia frente a CIN, AIS (IC del 95%: 28,7-100) y lesiones genitales externas (IC del 95%: 39,5-100)<sup>65</sup>.
- Se ha comunicado que Gardasil® presenta un 47% de eficacia (IC del 95%: 17-66) en evitar recurrencia o segundas lesiones por cualquier tipo de VPH en mujeres con antecedente de tratamiento de CIN 1+ y del 79% (IC del 95%: 53-92) con antecedente de tratamiento de VIN, VaIN o verrugas genitales por tipos vacunales<sup>66</sup>.

#### Efectividad vacunal

Se han publicado los primeros datos de efectividad de la aplicación clínica de una vacuna frente al VPH, midiendo el impacto poblacional en la presentación de verrugas genitales del programa australiano de aplicación de Gardasil® iniciado en abril de 2007 y financiado en mujeres hasta los 26 años, que ha alcanzado una cobertura poblacional cercana al 90%<sup>67</sup>. Se observó una reducción de consultas por verrugas genitales en 2008 en comparación con el período 2004-2007 tanto en mujeres (riesgo relativo [RR]: 0,62; IC del 95%: 0,54.-0,72) como en hombres (RR: 0,82; IC del 95%: 0,75-0,90); pero esta reducción se produjo sólo en mujeres menores de 28 años (vacunadas) (RR: 0,52; IC del 95%: 0,44-0,63) y, en menor medida, sugiriendo capacidad de protección indirecta (protección de grupo), en hombres heterosexuales (compañeros sexuales de las mujeres vacunadas) (RR: 0,83; IC del 95%: 0,74-0,92); por el contrario, no se encontraron diferencias ni en mujeres mayores de 28 años (no vacunadas) ni en hombres homosexuales.

#### Duración de la protección

La eficacia protectora de las vacunas se ha mantenido a lo largo de los períodos de observación de los estudios publicados hasta la fecha, prolongándose hasta los 9,5 años (vacuna monovalente frente a VPH 16)<sup>68</sup>, los 7,3 años (Cervarix®)<sup>69</sup> y los 5 años (Gardasil®)<sup>70</sup>.



La duración de la protección ofrecida por Cervarix® ha sido explorada aplicando 3 modelos diferentes de proyección a los resultados de inmunogenicidad obtenidos en la prolongación a 6,4 años de su ensayo en fase II. Se concluye que, para cada uno de ellos, los títulos de anticuerpos frente a los VPH 16 y 18 permanecen muy por encima de los obtenidos en la infección natural durante al menos 20 años<sup>71</sup>.

La vacuna monovalente 16 fue ensayada por Merck y la OMS la utilizó como la prueba de principio de la validez de los ensayos para la vacunación frente al VPH<sup>43</sup>. Se han publicado recientemente los resultados de inmunogenicidad y eficacia de esta vacuna en un seguimiento hasta 9,5 años (media: 8,5). El 83,6% de las mujeres vacunadas permanecían seropositivas, manteniéndose una eficacia del 100% frente a CIN<sup>68</sup>.

### Protección cruzada

En la infección natural por VPH, la inmunidad humoral inducida es tipo-específica. De igual manera, los anticuerpos neutralizantes tipo-específicos, a concentraciones muy superiores a las provocadas por la infección natural, parece que son la forma predominantemente generada por las VLP. Al haber una homología muy considerable en la secuencia de aminoácidos de L1 de los tipos de VPH relacionados filogenéticamente<sup>72</sup>, es razonable considerar la posibilidad de que se puedan generar anticuerpos neutralizantes cruzados. Esta posibilidad de protección frente a tipos no incluidos en la vacuna ha sido demostrada para ambas vacunas. En el caso de Gardasil®, se ha demostrado protección significativa frente a CIN 2+ causado por VPH 31 (70%; IC del 95%: 32-88) y también por VPH 31/45 (59%; IC del 95%: 14-82)<sup>73,74</sup>. En el caso de Cervarix®, se ha demostrado protección cruzada significativa frente a CIN 2+ causados por VPH 31 (100%; IC del 96,1%: 78,3-100) y 33 (72,3%; IC del 96,1%: 19,1-92,5) y no significativa (100%; IC del 96,1%: -19,5 a 100) para el tipo 45<sup>75</sup>. Están bajo discusión el mecanismo por el que esta protección cruzada se consigue, la duración de esta forma de protección y el impacto real sobre la carga de enfermedad final evitada<sup>76,77</sup>.

### Seguridad vacunal

Las reacciones leves y transitorias en el lugar de inyección fueron entre un 10 y un 20% más frecuentes entre aquellos que recibieron la vacuna frente a VPH que en el grupo control, pero no se han encontrado efectos adversos sistémicos relacionados causalmente con la vacunación<sup>38,39</sup>. Este perfil de seguridad se ha observado también en niños VIH positivos<sup>52</sup>, en mujeres de hasta 45 años<sup>62,63</sup> y en hombres<sup>60</sup> vacunados con Gardasil®. Se ha publicado una estimación de alta seguridad para Cervarix® en mujeres de hasta 55 años<sup>78</sup>.

En las mujeres vacunadas con Gardasil® y con Cervarix® que quedaron embarazadas durante el desarrollo clínico de la vacuna, no se observó una mayor proporción de resultados adversos que en embarazadas del grupo control<sup>38,39</sup>. Este perfil se ha confirmado también en la vigilancia tras la comercialización notificada hasta la fecha para Gardasil®<sup>79,80</sup>. Un análisis combinado de dos ensayos en fase III de Cervarix® detectó 3.599 embarazos en 26.131 mujeres vacunadas de 15 a 25 años. Se registró una tasa de partos prematuros y abortos situada dentro de la esperada<sup>81</sup>.

Sin embargo, no se dispone de suficientes datos para indicar la vacunación durante el embarazo, por lo que hoy en día se recomienda descartar el embarazo antes del inicio de la vacunación, y evitar el embarazo o utilizar métodos anticonceptivos hasta un mes después de la tercera dosis. También es factible retrasar las dosis siguientes hasta la finalización del embarazo en caso de quedarse embarazada con la vacunación ya iniciada<sup>79,80</sup>.

La administración durante el período de lactancia se ha evaluado específicamente para Gardasil®<sup>39</sup>, y no se han observado reacciones adversas, ni en la madre ni en el lactante, ni tampoco interferencias en su inmunogenicidad, por lo que puede administrarse durante la lactancia. Los beneficios de aplicación de Cervarix® durante la lactancia deben superar los posibles riesgos<sup>38</sup>.

A raíz de una publicación liderada por algunos de sus miembros más relevantes<sup>82</sup>, la Food and Drug Administration (FDA) y el Center for Disease Control (CDC) de Estados Unidos han emitido una comunicación oficial en la que reafirman el alto perfil de seguridad de Gardasil®, confirman que el control de sus sistemas de producción no ha detectado anomalía de ningún tipo, y aconsejan mantener totalmente sus criterios de prescripción y aplicación. Una importante recomendación incluida en este informe es la de que las personas vacunadas requieren control presencial durante al menos 15 minutos para controlar y tratar en su caso un posible síncope, un acontecimiento adverso que puede presentarse después de la administración de cualquier vacuna.

En un estudio de cohortes de más de 30.000 mujeres de 10 a 25 años vacunadas con Cervarix® no se ha detectado ningún aumento significativo en la cohorte vacunada, ni de acontecimientos adversos graves, ni de patología relacionada con el embarazo ni de nuevos diagnósticos de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades autoinmunes<sup>83</sup>.

Una revisión exhaustiva de todos los informes de seguridad emitidos por las principales Agencias Nacionales e Internacionales concluye de forma indudable que la vacunación VPH ofrece un óptimo perfil de seguridad<sup>84</sup>.

La OMS no ha modificado su criterio ya expresado de apoyar rotundamente estas conclusiones<sup>85</sup>.

### Compatibilidad vacunal

Ambas vacunas han demostrado su compatibilidad, es decir, ausencia de interferencias en el perfil de inmunogenicidad y seguridad vacunal, cuando son coadministradas en un lugar de inyección diferente con las vacunas de la hepatitis A y B, poliomielitis, difteria, tétanos y tos ferina<sup>38,39,86</sup>. En el caso de Gardasil®, se ha demostrado, además, su compatibilidad con la vacuna tetravalente antimeningocócica<sup>87</sup>.

### Eficiencia de la vacunación

El coste-beneficio (eficiencia) de una intervención sanitaria se mide en función de una recomendación formulada por la OMS: el coste por año de vida salvado por esta intervención debe ser inferior al producto interior bruto per cápita (PIB.C) de la comunidad en la que se efectúa la intervención<sup>88</sup>. Costes por año de vida salvado muy por encima del PIB.C deberían considerarse no eficientes; algo por encima, probablemente eficientes, y por debajo del PIB.C, eficientes. Las últimas cifras publicadas por el Instituto Nacional

de Estadística<sup>89</sup> sitúan para el año 2008 el PIB.C para el conjunto de España en 24.020 €, con un arco que va desde los 32.133 € del País Vasco a los 16.828 € de Extremadura. Se estima, en esta información, una reducción del 3,6% para el PIB.C del año 2009.

Las variables vinculadas a la eficiencia de la vacunación VPH fueron estudiadas y debatidas en profundidad en una sesión destinada íntegramente a esta cuestión celebrada durante la Conferencia Internacional sobre Papi-lomavirus que tuvo lugar en Pekín, República Popular China, en noviembre del año 2007. Se establecieron las siguientes:

- Precio de la vacuna.
- Alcanzar coberturas superiores al 70%.
- Reordenar el cribado: inicio más tardío, nuevas estrategias, intervalos más prolongados.
- Efectividad de la vacuna y duración de la protección.

En función de estas recomendaciones, se han publicado numerosos estudios relativos a la eficiencia de la vacunación VPH, utilizándose dos modelos: el de cohortes y el de transmisión dinámica, siguiendo las recomendaciones establecidas específicamente por la OMS y el ECDC<sup>90</sup>.

Dos publicaciones de referencia resumen la situación a nivel global. La primera<sup>91</sup>, procedente de un grupo tan experto en prevención del cáncer como el de British Columbia, aporta el metaanálisis de 21 estudios con metodología de calidad, y en ella se concluye que, a pesar de que se han empleado estructuras de análisis y parámetros basales diferentes, la vacunación de mujeres es coste-efectiva comparada con las actuales políticas de cribado basadas en la citología. En la segunda, la OMS, desde su Oficina de Farmacoeconomía de Ginebra, afirma sin duda que la vacunación VPH combinada con un cribado rediseñado es la estrategia más eficiente, en cualquier escenario, para la prevención del CCU<sup>92</sup>.

En España, la vacunación con Cervarix<sup>®</sup> se coloca en el rango de “probablemente eficiente” según el criterio antes expuesto de la OMS, al constatar que el coste por año de vida salvado se sitúa en 27.700 €<sup>93</sup>. Vacunar con Gardasil<sup>®</sup> en España es muy eficiente: el coste por año de vida salvado es de 8.657 €<sup>94</sup>.

La razón de este alto coste-beneficio de la vacunación en España con Gardasil<sup>®</sup> es su alto potencial preventivo a corto plazo (primeros 5 años tras la vacunación) de una fracción importante de CIN 1 y, especialmente, de verrugas genitales<sup>95</sup>, una patología que genera en España costes elevados en su evaluación, tratamiento y seguimiento<sup>96</sup>.

Está siendo objeto de debate la eficiencia de incorporar a varones a las políticas de vacunación en Salud Pública. Demostrada la eficacia de Gardasil<sup>®</sup> en la prevención masculina de las verrugas genitales<sup>60</sup>, indicación firme ya en Estados Unidos de esta vacuna para varones entre 9 y 26 años, y con datos iniciales muy consistentes de protección frente a AIN en homosexuales masculinos recientemente comunicados<sup>61</sup>, disponemos ya de informaciones<sup>97</sup> que apuntan a la posibilidad de que estos nuevos datos puedan modificar en sentido positivo la actual posición, basada en modelos iniciales que no incluían los beneficios vacunales en varones, que afirma que vacunar a chicos en programas públicos es ineficiente si se obtienen coberturas altas

(> 80%) en las chicas<sup>98,99</sup>. La incorporación a los modelos de eficiencia de la reducción de la carga de enfermedad en varones que Gardasil<sup>®</sup> está empezando a documentar puede provocar una estimable modificación positiva del balance coste-beneficio para la vacunación de varones en políticas de Salud Pública.

## Prevención secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva

### Prevención secundaria del CCU

El cribado del cáncer cervical tiene por objetivo la disminución de la incidencia y de la mortalidad por este cáncer mediante la detección de anomalías celulares o de la infección por el VPH de alto riesgo (VPH-AR) indicativas de una lesión precursora para su posterior tratamiento.

El cribado mediante citología cervical, introducido hace más de 50 años, ha representado uno de los mayores éxitos en la historia de la prevención del cáncer. En países desarrollados, su implantación ha permitido una reducción, en las últimas décadas, del 70-80% de la incidencia del CCU<sup>100</sup>. Esto supone estructura poblacional, no oportunista, único modo de garantizar que la intervención preventiva posea equidad, eficacia y eficiencia<sup>101</sup>. Las recomendaciones al respecto son unánimes<sup>102</sup>. En España, la histórica estructura oportunista se mantiene en la casi totalidad del país, con la excepción de Castilla y León: ésta es una de las causas principales de la ausencia significativa del menor impacto que se ha obtenido sobre la incidencia y la mortalidad por CCU<sup>103,104</sup>.

En condiciones ideales, a un test para el cribado cervical se le exige una elevada sensibilidad que permita evitar la aparición de neoplasias a partir de la progresión del CIN y una elevada especificidad para evitar el sobretratamiento de LSIL que con elevada probabilidad regresarán espontáneamente.

### Citología cervical

Es un método basado en el estudio morfológico de las células exfoliadas procedentes de la mucosa exo y endocervical. Las células del epitelio cervical infectado por VPH o con cambios neoplásicos sufren importantes alteraciones en los ácidos nucleicos y en otros componentes del núcleo o del citoplasma que modifican el aspecto microscópico de las células exfoliadas. Actualmente se ha generalizado el uso de la clasificación de Bethesda 2001<sup>105</sup> o de sistemas que permitan su conversión para clasificar los hallazgos de las células escamosas y glandulares. El sistema Bethesda ha propiciado el uso de una terminología común a nivel mundial, ha aplicado los últimos conocimientos sobre el VPH y valora la calidad del espécimen, especificando si la muestra es satisfactoria o insatisfactoria.

**Citología cervical convencional (CC).** La CC transfiere la muestra exfoliada sobre un portaobjetos donde se fija, generalmente por medio de un pulverizador con contenido alcohólico.

La sensibilidad y especificidad de la CC varían según las características de la muestra y del diseño del estudio. A pesar de esto, hay pruebas convincentes de la eficacia del

cribado citológico, si se ofrece en un entorno muy bien organizado con controles de calidad adecuados en todos los niveles<sup>106</sup>.

**Citología cervical en medio líquido (citología líquida) (CL).** En la CL, las células exfoliadas se suspenden y fijan en un medio líquido, que las procesa eliminando artefactos antes de su extensión sobre un portaobjetos en monocapa. Adicionalmente, la interpretación de los extendidos procesados en CL requieren menos tiempo, con la posibilidad de usar el material para su estudio posterior (test de VPH u otros)<sup>107</sup>.

Actualmente no hay evidencias que indiquen una mayor precisión diagnóstica de la CL comparada con la CC para la detección de CIN 2+. Seis estudios con colposcopia y biopsia indicaron una sensibilidad y especificidad similares para las dos técnicas<sup>108</sup>, por lo que la introducción de la CL no debe fundamentarse en una mejora en la capacidad de detección de cáncer o de lesiones de alto grado.

**Citología automatizada.** La automatización permite que cada citotécnico pueda examinar un número mayor de citologías. Puede ser una opción para mejorar la eficiencia de la citología, pero la lectura automática de las citologías ofrece pequeñas ventajas comparada con la convencional. Como todas las nuevas técnicas, no alcanza su mejor rendimiento hasta transcurridos bastantes años, y añade costes al proceso sin mejorar sustancialmente, en este caso, la eficacia<sup>109</sup>.

Entre los equipos que se pueden adquirir actualmente están:

- AutoPap (NeoPath Inc., Redmond WA, EE.UU.), aprobado por la FDA para el control de calidad y para el cribado primario.
- Focal Point (TriPath Imaging Inc, Burlington, NC, EE.UU.).
- ThinPrep Imager (Cytyc, Boxborough, MA, EE.UU.).

#### Sistemas para detectar componentes del VPH

**Prueba de VPH.** La sensibilidad y la especificidad analíticas y clínicas de las técnicas de detección del VPH varían ampliamente. La sensibilidad analítica se refiere al número mínimo de los genomas virales por mililitro que contiene la toma, mientras que la sensibilidad clínica expresa la capacidad del test para detectar lesiones. Es necesario tener muy presente que los sistemas de detección de ADN de VPH con mucha sensibilidad analítica no aumentan necesariamente la detección de lesiones, puesto que la detección de una carga viral muy baja no está asociada con un mayor riesgo de CIN<sup>110</sup>.

**Captura de híbridos II (HC-II).** La HC-II es un método de amplificación de la señal basado en la hibridación del ADN del VPH con sondas de ARN marcadas. Los híbridos ADN-ARN se detectan con un anticuerpo monoclonal específico y un sustrato quimioluminiscente, lo que proporciona una medición semicuantitativa del ADN del VPH. Se usan dos cócteles diferentes de sondas, uno para VPH de bajo riesgo (VPH-BR): 6, 11, 42, 43 y 44, y otro que contiene sondas para 13 tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. El resultado se expresa en unidades

relativas de luz (URL), con un corte para positividad a partir de 1 URL.

En la práctica clínica para la prevención secundaria del CCU la prueba recomendable es la sonda de AR.

La HC-II ha sido utilizada en numerosos estudios clínicos y ha sido aprobada por la FDA para utilizarse junto a la citología en el cribado de CCU.

Está disponible la Digene HC2 High-Risk HPV DNA Test de Qiagen.

**PCR de consenso.** Las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) de consenso detectan varios genotipos de VPH en una sola sesión de amplificación. Los cebadores empleados en las PCR de consenso van dirigidos a una región altamente conservada dentro del genoma de los VPH, el gen L1, y varía en el tamaño. Las PCR de consenso habitualmente usadas son General Primer (GP) (5+/6+; 2), MY09/11, PGMY y SPF10.

**Cervista.** Third Wave Technologies (Madison, WI, EE.UU.) ha desarrollado Cervista™ HPV HR basado en la tecnología Invader, una prueba de amplificación isotérmica que utiliza la enzima cleavasa, endonucleasa que reconoce y digiere el extremo 5' de los anillamientos producidos en el ADN.

**Amplicor® Human Papillomavirus Test.** El test Amplicor® (Roche Molecular Diagnostics Basilea, Suiza) es el primer kit comercial de PCR disponible. Se utilizan varios cebadores no degenerados que se dirigen a un pequeño fragmento de 170 pb de los genes L1 de los mismos 13 tipos de alto riesgo de VPH incluidos en la prueba HC-II. El pequeño tamaño del fragmento amplificado garantiza una elevada sensibilidad analítica.

**Genotipado del VPH.** El genotipo de VPH se relaciona con la duración de la persistencia. El genotipado es una herramienta muy valiosa para predecir la duración de una infección por VPH y evaluar su riesgo<sup>111</sup>.

**Genotipado con PCR de consenso.** Para la hibridación de los productos de PCR con sondas específicas se han desarrollado diferentes formatos, la mayoría basados en el marcaje de los productos de PCR con biotina durante el proceso de amplificación y posterior hibridación con sondas específicas.

**Genotipado con microarrays.** La metodología de los HPV DNA chips o HPV-DNA microarrays consiste en fijar secuencias de oligonucleótidos de diferentes tipos específicos de VPH sobre una membrana de celulosa, incrustada en un cristal. Constituyen un método sensible, rápido y sencillo.

Clinical Arrays HPV®, desarrollado por Genomica (Coslada-Madrid, España), detecta la presencia de los 35 VPH con mayor importancia clínica tanto de alto como de bajo riesgo.

La empresa Biomedlab (Seul, Corea del Sur) produce unos microarrays en los que se fijan sondas de oligonucleótidos específicos y una sonda de control de beta-globina se fija a una diapositiva.

En la tecnología Luminex, el ADN del VPH se amplifica mediante una PCR consenso, PGMY09/11 o GP5+/6+. El ulterior genotipado se basa en la hibridación con sondas de oligonucleótidos tipo-específico con bolas de poliestireno en suspensión que se tiñen con fluoróforos.

El sistema PapilloCheck® (Greiner-Bio-One, Frickenhausen, Alemania) utiliza la amplificación de un fragmento del gen de la E1. La plataforma de microarrays detecta y genotipa simultáneamente 24 VPH de bajo, alto y probable alto riesgo.

**Genotipado con PCR específica.** Las PCR específicas amplifican el ADN de un genotipo determinado. Existen varios tipos de cebadores para amplificar las regiones genómicas E1, E6 y E7 de los VPH. Pueden ofrecer una sensibilidad analítica muy alta pero se desconoce la sensibilidad clínica.

**Genotipado con Captura Híbrida.** La última generación de Captura Híbrida (Digene HPV 16/18/45 Probe Test) permite, utilizando sondas específicas, identificar los tipos 16, 18 y 45, con una técnica altamente sensible y de fácil uso e interpretación.

**PCR a tiempo a real.** En la PCR a tiempo real (RT-PCR), una fluoresceína vinculada al cebador es liberada por la actividad exonucleasa 5' de la Taq polimerasa de ADN. La intensidad de la fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de amplificación de ADN y se mide en tiempo real por un fluorímetro automatizado. Por lo tanto, permite una estimación precisa de la cantidad de ADN diana que está presente en una muestra.

**Transcritos de ARNm.** Los ARNm virales pueden ser detectados utilizando la tecnología de PCR a tiempo o por el método *nucleic acid sequence based amplification* (NASBA). Teóricamente, la presencia de transcritos de ARNm para las oncoproteínas E6 y E7 de VPH de alto riesgo debería predecir mejor el riesgo de infección persistente que la simple presencia de ADN de VPH. Existe un kit comercial que detecta transcritos de ARNm de E6 y E7 de los VPH 16, 18, 31, 33 y 45: PreTect VPH-Proofer (NorChip AS, Korkkustua, Noruega).

**Determinación de oncoproteínas por métodos inmunohistoquímicos.** Con el uso de anticuerpos monoclonales de ratón se pueden detectar las proteínas E6/E7 de los VPH 16 y 18, mediante técnicas inmunohistoquímicas en especímenes procedentes de lesiones cervicales de alto grado y cáncer cervical.

**Determinación de p16<sup>INK4a</sup>.** La p16<sup>INK4a</sup> se detecta cuando el pRb (proteína del gen del retinoblastoma) está mutada, delecionada o inactivada y se reduce o está ausente en células que contienen pRb con actividad normal. La sobreexpresión detectada por técnicas inmunohistoquímicas de esta proteína es un marcador excelente de HSIL. La p16<sup>INK4a</sup> se puede determinar por medio de ELISA o con técnicas inmunohistoquímicas en extendidos citológicos con el kit CINtec PLUS (mtm, Heidelberg, Alemania) que detecta en la misma célula de forma simultánea p16<sup>INK4a</sup> y ki67.

#### Cribado con citología

Un estudio cooperativo multinacional y un trabajo aleatorizado han coincidido en probar que la sensibilidad de la citología para la detección de lesiones de alto grado (CIN 2+) se sitúa sobre el 53% y la especificidad sobre el 97%<sup>112,113</sup>. La baja sensibilidad se ha suplido en parte con la reitera-

ción de la prueba en intervalos cortos de tiempo, lo que probablemente ha disparado los costes y penalizado la eficiencia del método, aunque su efectividad (reducción de la mortalidad a partir de su aplicación clínica) está bien documentada<sup>114</sup>.

El cribado citológico se ha mostrado inefectivo en reducir las tasas de incidencia y mortalidad por adenocarcinoma de cuello de útero<sup>115</sup>. El impacto reductor se ha producido estrictamente sobre los cánceres escamosos. Las enfermas con adenocarcinoma de cuello de útero tienen de forma significativa un mayor número de controles citológicos normales previos que las que presentan un carcinoma escamoso<sup>116</sup>. El desconocimiento preciso de la historia natural del adenocarcinoma y la falta de criterios citológicos y colposcópicos bien establecidos y reproducibles para su detección o la de sus lesiones precursoras pueden ser la causa de esta situación.

#### Cribado con prueba de VPH

Se han elaborado directrices con los requisitos que una prueba de VPH debe de poseer para su adopción como método de cribado primario<sup>117</sup>. La prueba elegida ha de demostrar un equilibrio óptimo entre la sensibilidad y la especificidad clínicas para la detección de CIN 2+. Es necesario desarrollar pautas de detección que maximicen los beneficios y disminuyan los riesgos de sobrecontrol. Los beneficios del cribado del cáncer (disminución de la incidencia del cáncer, de su morbilidad y su mortalidad) son bien conocidos y ampliamente difundidos, pero los efectos adversos del cribado están empezando a recibir atención y pueden ser minimizados mediante la adopción de unos protocolos más reales con el conocimiento actual de la historia natural de la infección cervical por VPH, incluyendo el retraso de la edad de inicio y un alargamiento de los intervalos de control<sup>118</sup>.

La International Agency for Research on Cancer (IARC) ha confirmado que existe suficiente evidencia sobre la utilidad de la prueba de VPH para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix y que es probable que sea al menos tan efectiva como la citología. El debate no se establece en si debe o no incorporarse la prueba de VPH a los programas de cribado, sino en cómo debe incorporarse<sup>119</sup>.

Es muy reciente la publicación de un trabajo prospectivo y aleatorizado que ha demostrado, en el ámbito de un país en desarrollo y por primera vez para una prueba de cribado de CCU, que la aplicación de la prueba de VPH como método inicial de cribado ha producido en un ensayo controlado un impacto significativo y relevante de la mortalidad por CCU en la población estudiada<sup>120</sup>.

Se ha documentado de manera consistente que la detección de VPH-AR es significativamente más sensible que la citología cervical para identificar mujeres con lesiones CIN 2+<sup>112,113,121</sup>.

Determinar el tipo de VPH-AR es un instrumento muy válido para marcar el riesgo de presentar CIN 2+ en el seguimiento. El tipo 16 de VPH está vinculado a un 22% de riesgo acumulado a 10 años de sufrir CIN 2+; el tipo 18, a un 17%; el resto de tipos de VPH, a un 1-2% aproximado. El riesgo de desarrollar CIN 2+ en 10 años en mujeres VPH negativas tiende a ser cero<sup>18</sup>.

La prueba de VPH es menos específica que la citología para mujeres jóvenes, pero en mujeres de 30 o más años las diferencias en la especificidad entre ambas técnicas son mí-

nimas<sup>122</sup> al haber desaparecido las presencias virales irrelevantes.

La utilización conjunta de la prueba de VPH y la citología en el cribado tiene su justificación en el elevado valor predictivo negativo. Las mujeres negativas para ambas tienen un riesgo inferior a 1 entre 1.000 de estar afectadas de un CIN 2+ no detectado<sup>123</sup>. El coste que significa añadir la prueba de VPH a un programa de cribado se compensa mediante el incremento del intervalo de cribado que puede espaciarse con seguridad entre los casos negativos a 5 años<sup>124</sup>. Únicamente las mujeres inmunodeprimidas, en las que es posible un acortamiento de la historia natural del proceso oncogénico, tendrían que ser controladas anualmente<sup>125</sup>.

Por otro lado, la vinculación etiológica establecida del VPH con el adenocarcinoma de cuello de útero permite suponer que la utilización de la prueba de VPH en el cribado podría provocar un incremento importante de la detección de adenocarcinomas y de sus lesiones precursoras, corrigiendo el déficit antes citado que la citología presenta al respecto.

La más reciente información que refuerza el uso de la prueba de VPH en cribado se refiere a la posibilidad de que la mujer practique una autotoma para su envío al laboratorio. Los déficits de cobertura de un programa penalizan gravemente su eficacia, dato muy bien descrito por el programa Latino Americano de cribado<sup>126</sup>. Ofrecer a una mujer que no acude a la llamada preventiva la posibilidad de protegerse sin tener que desplazarse es una posibilidad que ha demostrado multiplicar la cobertura del programa sin penalizar significativamente la sensibilidad para CIN 2+, especialmente útil en países en vías de desarrollo<sup>127</sup>, pero también en desarrollados<sup>128</sup>.

### Manejo de los resultados citológicos anormales

**Atipias indeterminadas (ASC.US, AGC).** La prueba de VPH en la selección de conducta (*triage*) en mujeres mayores de 21 años es tan eficaz como la colposcopia inmediata o el seguimiento citológico, pero es más eficiente<sup>129</sup>.

En mujeres menores de 21 años no debe utilizarse: el seguimiento citológico es adecuado, con control al año. Si la atipia persiste en dos controles sucesivos, debe recomendarse la colposcopia<sup>130</sup>.

**Lesión de bajo grado.** En mujeres menores de 21 años, seguimiento citológico, con control al año. Si la atipia persiste en dos controles sucesivos, debe recomendarse la colposcopia<sup>130</sup>.

En mujeres mayores de 21 años, colposcopia<sup>129</sup>.

En mujeres posmenopáusicas, *triage* con prueba de VPH<sup>129</sup>.

**Atipia incierta sin descartar lesión intraepitelial (ASC.H)/ Lesión de alto grado.** Colposcopia<sup>130</sup>.

### Cribado del cáncer cervical: perspectivas de futuro

Nuevas tecnologías en evolución en su fase de validación clínica prometen cambios en un futuro próximo orientados a mejorar la eficacia y, especialmente, la eficiencia del cribado, muy particularmente en sus estadios medios de evaluación, seguimiento y eventual tratamiento de los casos detectados. Serían la determinación de la carga viral,

la detección de oncoproteínas E6 y E7, la determinación de p16<sup>INK4a</sup> por ELISA, la detección de la integración del ADN del VPH, la evaluación de perfiles de metilación y la detección de anomalías cromosómicas.

De todas estas nuevas técnicas, la más desarrollada desde el punto de vista de validación clínica es la determinación de p16<sup>INK4a</sup>. El Grupo Cooperativo que ensaya las nuevas tecnologías para el cribado ha informado de un significativo aumento de la sensibilidad para CIN 2+ de esta determinación, con menos colposcopias, en comparación con la prueba de VPH y con la citología, especialmente relevante en el grupo etario 25-34 años, pero también significativo en mujeres hasta 60 años<sup>131</sup>.

## Bases para recomendaciones en prevención secundaria del cáncer de cuello de útero

### Estructura de cribado

Es necesario implementar programas de cribado organizado poblacional que inviten activamente a participar a las mujeres con protocolos de conducta bien definidos, intervalos apropiados, registro de todos los resultados y monitorización del programa.

### Citología

- La citología en el contexto de un programa de cribado organizado con control de calidad está asociada a un descenso de la incidencia y de la mortalidad por CCU.
- La citología es menos efectiva en el cribado del adenocarcinoma que en el del carcinoma escamoso.
- La citología líquida, respecto a la citología convencional, presenta una menor proporción de muestras insatisfactorias y permite prueba de VPH *réflex*, pero no muestra diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad para detectar HSIL.

### Prueba de VPH

- Existe una evidencia sólida para recomendar la utilización de la prueba de VPH en el cribado del CCU a partir de la edad adecuada: La prueba de VPH no es apropiada para el cribado de mujeres de menos de 30 años.
- En el cribado con prueba de VPH, los intervalos de control para las mujeres negativas pueden alargarse, sin penalizar la eficacia y mejorando la eficiencia. Las mujeres con prueba de VPH negativa tienen un riesgo extremadamente bajo de tener o desarrollar una lesión precursora de alto grado o un cáncer invasivo en los próximos años (elevado valor predictivo negativo).
- En mujeres mayores de 30 años, el cribado con prueba de VPH y la selección de los casos VPH positivos con citología es más específico que la citología convencional y disminuye el número de colposcopias.
- La prueba de VPH no debe repetirse en un intervalo inferior a 12 meses.

### Método de determinación de VPH

- La prueba de VPH para tipos de bajo riesgo no tiene ningún papel en el cribado.
- La determinación de VPH mediante HC2 es más sensible que la citología (tomando como punto de corte ASC.US). Sus especificidades se igualan al usarse a partir de los 30 años.

### Protocolo de cribado del cáncer de cuello de útero en mujeres no vacunadas

Primera citología a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales. (Evidencia 1C, Consenso interno E)

Anual durante los primeros 2 años (Evidencia 1C, Consenso interno E)

Cada 3 años hasta los 30 años (tras las 2 primeras citologías valorables y negativas) (Evidencia 1B, Consenso interno E)

Anual en mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas (Evidencia 1C, Consenso interno E).

A los 30 años\*, citología y prueba de VPH (Evidencia 1B, Consenso interno OC)

Si ambos negativos, repetir cada 5 años (Evidencia 1A, Consenso interno E)

Prueba de VPH positiva y citología normal

#### ► Tipado VPH:

▷ 16/18: Colposcopia (Evidencia 2A, Consenso interno E)

▷ Otros tipos: control doble test al año (Evidencia 1B, Consenso interno E)

#### ► Citología positiva (Evidencia 1B, Consenso interno E):

▷ ASC.US/AGC\*\*

– < 21 años: citología al año

– > 21 años: prueba de VPH

#### • Negativa:

○ ASC.US: citología al año

○ AGC: exploración endometrial

#### • Positiva: colposcopia

▷ Lesión de bajo grado/ASC.H\*\*\*

– < 21 años: citología al año

– > 21 años: colposcopia

– + 50 años: prueba de VPH

▷ Lesión de alto grado/cáncer: colposcopia

Final del cribado a los 65 años (Evidencia 1C, Consenso interno E)

\*Corte de edad de aplicación hasta 40 años aceptable, en evaluación.

\*\*Atipia incierta escamosa (ASC.US) o glandular (AGC).

\*\*\*Atipia incierta, no se descarta lesión intraepitelial.

### Prevención secundaria del cáncer de vulva

La prevención del CV implica el reconocimiento de los síntomas asociados a las lesiones precursoras, su confirmación mediante el uso liberal de la biopsia y el adecuado tratamiento<sup>132</sup> (Evidencia 1C Nivel de Consenso E).

Aunque los síntomas asociados a las lesiones precursoras o al CV son poco específicos (el prurito es el más frecuente y el aspecto lesional es muy heterogéneo)<sup>133</sup>, es necesaria la exploración cuidadosa en pacientes con molestias vulvares, especialmente si son de curso crónico y en mujeres mayores de 60 años. La ausencia de control sintomático en pacientes con líquen escleroso, con prurito y rascado crónicos, constituye una variable de riesgo alto asociada al riesgo de presentar un CV y/o a una demora en su diagnóstico<sup>35</sup>.

La vulvoscoopia, examen de la vulva previa impregnación con ácido acético al 5%, es mandatoria, especialmente si hay diagnóstico previo o simultáneo de neoplasia intraepi-

telial de cuello de útero o de vagina o si el prurito o la molestia vulvar (escozor, quemazón, dolor) son focales (Evidencia 1C Nivel de Consenso E).

### Interacción de las prevenciones primaria y secundaria del cáncer de cuello de útero

El desafío actual es encontrar estrategias coste-efectivas que combinen una vacunación universal frente al VPH y nuevos métodos de cribado con el objetivo de trabajar con mayor eficiencia<sup>134</sup>. Es imprescindible que vacunación y cribado se apliquen como estrategias sinérgicas y complementarias, utilizando la solicitud de una de las dos para rescatar a mujeres sin acceso previo a los programas preventivos: “¿Cuándo se practicó Ud. su última citología?” y “¿Está Ud. vacunada?” son preguntas que deben incorporarse a la práctica asistencial, ya que los máximos beneficios podrán alcanzarse a través de una vacunación practicada con voluntad de máxima cobertura asociada a estructuras poblacionales de cribado que garanticen equidad<sup>101</sup> en un proceso controlado por el Sistema Nacional de Salud<sup>135</sup>.

### Razones para modificar el cribado en las cohortes vacunadas

Las razones por las que el cribado *no debe interrumpirse* son<sup>136</sup>:

1. La vacuna protege directamente frente a dos de los 14 tipos de VPH oncogénicos, aunque es posible un cierto grado de protección cruzada frente a tipos no vacunales ya documentada por ambas vacunas.
2. La cobertura de la vacunación no es previsible que alcance al 100% de la población.
3. Desconocemos la duración de la protección, aunque los datos disponibles la sitúan por encima de los 10 años.
4. Además, aunque es poco probable, existe la posibilidad de que se incremente la prevalencia de otros tipos de VPH en las poblaciones vacunadas<sup>137</sup>.

El cribado *debe modificarse* porque en poblaciones vacunadas la lesión en búsqueda, neoplasia intraepitelial de cuello de útero (CIN) grado 2 o superior va a ser menos prevalente, dada la gran eficacia vacunal frente a ella. En un escenario de baja prevalencia, las pruebas con problemas de sensibilidad estarán penalizadas. La citología, altamente específica pero con sensibilidad media bien establecida para CIN 2+ no superior al 55%, es previsible que no trabaje eficazmente en un espacio diagnóstico como el descrito<sup>138</sup>.

Ambas vacunas han actualizado recientemente su potencial preventivo de resultados citológicos anómalos y conductas derivadas de su evaluación. Esta marcada disminución de la tasa de resultados citológicos anómalos puede derivar en una sobrevaloración de anomalías benignas, con un falso incremento de atipias inciertas y lesiones de bajo grado y el consiguiente riesgo de sobre-control/tratamiento. La citología puede así ver penalizada también su especificidad<sup>138</sup>.

La prueba de VPH es más sensible que la citología para CIN 2+, aunque menos específica, pero estos problemas de especificidad se corrigen cuando se aplica en el corte de

edad adecuado, cuando la mayoría de las presencias de VPH irrelevantes han desaparecido. Los datos provisionales comunicados del estudio CLEOPATRE sitúan esta edad en España a partir de los 30 años<sup>139</sup>.

La Captura Híbrida II permite identificar de forma sencilla y reproducible 13 virus de alto riesgo. En la nueva versión disponible (Digene HPV 16/18/45 Probe Test) permite el tipado de los tipos de VPH 16, 18 y 45.

### Estrategia de cribado propuesta para cohortes vacunadas

En las condiciones descritas, la prueba de VPH presenta las condiciones ideales para ser usado como test de cribado. La citología se usaría en segundo escalón, reservada para los casos VPH positivos. Los resultados citológicos de HSIL serían remitidos directamente a colposcopia. Al haberse demostrado en estudios prospectivos observacionales realizados en mujeres portadoras de diferentes tipos de VPH de alto riesgo con seguimiento hasta 10 años que el patrón de progresión esta íntimamente ligado a los tipos 16-18<sup>18</sup>, se propone practicar tipado de VPH para las mujeres con resultado citológico de menor nivel (atipias inciertas, bajo grado). Las que fueran positivas para VPH 16/18 serían remitidas a colposcopia; el resto serían controladas con doble test (citología, determinación de VPH) al año.

### ¿A qué edad debe iniciarse el cribado en las mujeres vacunadas y qué intervalo entre controles debería recomendarse?

La incidencia del cáncer infiltrante en mujeres jóvenes vacunadas, por debajo de 30 años, es baja, 1,5/100.000 mujeres/año de entre 20 y 24 años, a pesar de la elevada actividad sexual y de la alta adquisición de VPH<sup>140</sup>. El beneficio de iniciar el cribado a esta cohorte de pacientes vacunadas por debajo de 30 años no estaría justificado, básicamente por la morbilidad asociada al sobrediagnóstico y sobretratamiento, por la ansiedad que se genera a estas pacientes y por los elevados costes por año salvado<sup>131</sup>. En consecuencia, la edad de inicio de cribado se establecería en 30 años, criterio igualmente adoptado por el American College of Obstetrician and Gynecologist en su última actualización de recomendaciones<sup>141</sup>.

Un intervalo de control de 5 años para mujeres con el test negativo es extremadamente seguro para el riesgo de desarrollar CIN 2+, que para estas mujeres, en este período de tiempo, se sitúa por debajo del 1%<sup>124</sup>. En el corte de edad propuesto, los datos del estudio CLEOPATRE<sup>139</sup> aportan una

tasa media de positividad sobre el 7%, lo que reforzaría la eficiencia de esta metodología: no menos del 90% de mujeres serían controladas cada 5 años.

En consecuencia, ésta es nuestra propuesta de estrategia de cribado para las cohortes vacunadas:

### Conflicto de intereses

Javier Cortés ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi Pasteur MSD, Qiagen y Glaxo Smith Kline.

Federico Martín-Torres, José Manuel Ramón y Cajal, Ángel Gil, Mercè Abizanda y Rogelio Garrido han recibido honorarios por conferencias de Sanofi Pasteur MSD y Glaxo Smith Kline.

Julio Velasco ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi Pasteur MSD, Qiagen y Roche.

Pilar Miranda ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi Pasteur MSD.

### Agradecimientos

A los Dres. Silvia de Sanjosé (Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona) y Aureli Torné (Hospital Clínic de Barcelona), por las importantes aportaciones que hicieron en la preparación y redacción final de este trabajo.

### Bibliografía

1. Cortés J, García de Paredes M, Muñoz E, Martín-Torres F, et al. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas: Vacunas Profilácticas frente al VPH. Prog Obstet Ginecol. 2009;52:32-44.
2. Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Gynecol. 2006;49 Supl 2:5.62.
3. Cortés J, Morillo C, Castellsagué X, Ramón y Cajal JM, et al. II Foro Español sobre VPH. Málaga, 29 de mayo 2009. SP.MSD Eds. 2009. ISBN: 978-84-8473-817-6.
4. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. GRADEpro. [Computer program]. Version 3.2 for Windows. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann, 2008. Disponible en <http://www.ims.cochrane.org/revman/grade>
5. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello de Útero 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. Octubre 2008.

#### Protocolo de cribado del cáncer de cuello de útero en mujeres vacunadas

- 30 años: prueba de VPH**
- **Negativo:** repetir en 5 años (Evidencia 1A, Consenso interno E)
  - **Positivo:**
    - **Citología** (Evidencia 1A, Consenso interno E):
      - ▷ **HSIL\*:** colposcopia (Evidencia 1A, Consenso interno E)
      - ▷ **Otros resultados, incluido el negativo: tipado VPH**
        - **Tipos 16-18:** colposcopia (Evidencia 2A, Consenso interno E)
        - **Otros tipos:** control doble test al año (Evidencia 1B, Consenso interno E)

#### 65 años: fin de cribado

\*Lesión intraepitelial de alto grado.

6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, et al. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
7. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15.
8. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:52-61.
9. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:11-25.
10. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:1-10.
11. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, et al. 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.
12. Burchell AN. Comunicación SS 22-2 a Eurogin 2008, Nice, France, 12-15 Nov.
13. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behaviour: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1060-9.
14. Edelstein ZR, Madeleine MM, Hughes JP, Johnson LG, et al. Age of diagnosis of squamous cell cervical carcinoma and early sexual experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1070-6.
15. Lazcano-Ponce E. The male factor in the natural history of the human papillomavirus HPV Today, n.º 12, julio 2007, pág. 5.
16. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, et al. Male circumcision, penile HPV infection and cervical cancer risk in females partners. *N Engl J Med*. 2002;346:1105-12.
17. de Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-9.
18. Kahn MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, et al. The elevated 10-year risk of cervical pre-cancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and possible utility of type. Specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1072-9.
19. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
20. Kapeu AS, Loustarinen T, Jellum E, Dillner J, et al. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *Am J Epidemiol*. 2009;169:480-8.
21. Appleby P, for the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370:1609-21.
22. Samoff E, Koumans EH, Markovitz LE, Sternberg M, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol*. 2005;162:668-75.
23. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in Human Papillomavirus: Carcinogenesis. Chapter 3. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:20-8.
24. Krishnan A, Levine AM. Malignancies in women with HIV infection. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008;4:357-68.
25. Gitsch G, Kainz C, Pohanka E, Reinthaller A, et al. Human papillomavirus infection of the uterine cervix in immune suppressed women after kidney transplantation. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1992;52:764-6.
26. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res*. 2006;66:10630-6.
27. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:315-24.
28. Shah KV, Kessiss TD, Shah F, Gupta JW, et al. Human papillomavirus investigation of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3, some of whom progressed to invasive cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 1996;15:127-30.
29. Cancer Incidence in Five Continents. Vol IX. Edited by MP Curado, B Edwards, HR Shin, HS Storm, J Ferlay, M Henaue and P Boyle. IARC Scientific Publications. N.º 160. 2007. Printed 2009.
30. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;124:1626-36.
31. Bosch FX, Castellsagué X, Cortés J, Puig-Tintoré LM, et al. Estudio Afrodita: Cribado del Cáncer de Cuello Uterino en España y Factores Relacionados. GSK Eds. 2009. ISBN: 978-84-691-8490-5.
32. Monfuledda N. Worldwide HPV contribution and genotype distribution in vulva-vagina cancers. Comunicación P-03.24 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009.
33. Ordi J, Alejo M, Fusté V, Lloveras B, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simple (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1659-65.
34. Lerma E, Matias-Guiu X, Lee SJ, Prat J. Squamous cell carcinoma of the vulva: study of ploidy, HPV, p53, and pRb. *Int J Gynecol Pathol*. 1999;18:191-7.
35. Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, et al. Clinically identifying women with vulvar lichen sclerosus at increased risk of squamous cell carcinoma: a case-control study. *J Reprod Med*. 2004;49:808-11.
36. Cortés J, Martínón Torres F, Ferret G, García E, et al. Vacunas frente al virus del papiloma humano: Actualización. *Clin Invest Gin Obst*. 2010;37:63-74.
37. 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;185:251-7.
38. Ficha Técnica de Cervarix®-EPAR. Disponible en: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf)
39. Ficha Técnica de Gardasil®-EPAR. Disponible en: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf)
40. WHO position paper - Human papillomavirus vaccines. WER. 2009;15:118-30. Disponible en: [www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf](http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf)
41. Wilkinson DE, Baylis SA, Padley D, Heath AB, et al., on behalf of the Collaborative Study Group: Establishment of the 1st World Health Organization international standards for human papillomavirus type 16 DNA and type 18 DNA. *Int J Cancer*. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print]
42. Stanley M. Correlates of immune protection. Comunicación TC 4-5 a EUROGIN 2010. Monte Carlo.
43. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004;23:569-78.



44. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25:4931-9.
45. Moscicki AB. Anamnestic response elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women. *Comunicación SS 3-4, EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
46. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009;5:705-19.
47. Einstein MH, on behalf of the HPV-010 Study Group. Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus cervical cancer vaccines at month 18. *Comunicación PS 3-4 a EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
48. Ault K. Impact of quadrivalent HPV (type 6, 11, 16, 18) vaccine on HPV 18-related disease including adenocarcinoma of the cervix. *Presentado en EBCOG 2008, Lisboa*.
49. Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, Koutsky LA, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:792-5.
50. Matys K. Maternal transfer of anti-HPV antibodies following vaccination with Gardasil®. *Comunicación P-03.51 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009*.
51. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2009;168:267-73.
52. Moscicki AB. Safety and immunogenicity of Gardasil® in HIV-infected children. *Comunicación O -16.02 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009*.
53. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374:301-14.
54. Poppe W. Vaccine efficacy with/without evidence of prior HPV-16/18 infection: Analysis of PATRICIA, a phase III trial with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine. *Comunicación 1388 a XVI ESGO, Belgrade 2009*.
55. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particle vaccine among young women with pre-existing infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298:743-53.
56. Paavonen J, on behalf of the PATRICIA HPV Study Group: Efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against abnormal cytology, colposcopy referrals and cervical procedures. *Comunicación SS 4-1 a EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
57. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res*. 2009;2:868-79.
58. Dillner J, for the Gardasil phase III investigators. Quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine efficacy against low-grade genital disease. *Comunicación O-01.04 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009*.
59. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdson K, Iversen OE, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:325-39.
60. Palefsky J, for the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team: Efficacy of Gardasil® in men aged 16-26 years naïve to vaccine HPV types at baseline: the latest data. *Comunicación TC 4-2 a EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
61. Palefsky J, for the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team: Quadrivalent HPV vaccine efficacy against anal intraepithelial neoplasia in men having sex with men. *Comunicación SS 19-2 a EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
62. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Trekusol D, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373:1949-57.
63. Ferris D, for the FUTURE III Steering Committee: Quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine: End-of-study efficacy against HPV 6/11/16/18-related persistent infection and disease in women aged 24 to 45. *Comunicación SS 3-3, EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
64. Ferris D, for the FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis*. 2007;196:1438e46.
65. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009;5:694-701.
66. Joura E, for the FUTURE I and II Study Group. Impact of Gardasil® in women who have undergone definitive therapy. *Comunicación SS 4-3 a EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
67. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, et al. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect*. 2009;85:499-502.
68. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009;27:5612-9.
69. De Carvalho N. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years. *Comunicación P-29.15 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009*.
70. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.
71. David M-P. Modelling of long-term persistence of anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies induced by an AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. *Comunicación SS 2-4 a EUROGIN 2008, Niza*.
72. Chen XS, Garcea RL, Goldberg I. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Mol Cell*. 2000;5:557-67.
73. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:936-44.
74. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926-935.40.
75. Naud P, on behalf of the PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine against oncogenic HPV-31, -33 and -45. *Comunicación SS 3-1 a EUROGIN 2010, Monte Carlo*.
76. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis*. 2009;199:919-22.
77. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A. Efficacy and duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 1:A46-53.

78. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*. 2009;27:581-7.
79. Garland SM, Ault KA, Gall SA. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1179-88.
80. Dana A, Buchanan KM, Goss MA. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1170-8.
81. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c712. doi: 10.1136/bmj.c712
82. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, et al. Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009;302:750-7.
83. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009;5:332-40.
84. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine*. 2009;27:7270-81.
85. WHO position paper: Human papillomavirus vaccine. *Biologicals*. 2009;37:338-44.
86. Garcia-Sicilia J, for the HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network: Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health*. 2010;46:142-51.
87. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincón G, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine*. 2010 [Epub ahead of print], doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.045
88. WHO. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001.
89. Disponible en: [http://www.ine.es/prensa/pib\\_tabla\\_cne.htm](http://www.ine.es/prensa/pib_tabla_cne.htm)
90. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm, January 2008. ECDC. Disponible en: [www.ecdc.org](http://www.ecdc.org)
91. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, et al. Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine. A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:127-47.
92. Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer: A global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2009;27:6060-79.
93. Diaz M, Kim JJ, Ortendhal J, O'Shea M, et al. HPV-16/18 vaccination in Spain. Health and economic implications on screening. Comunicación O-11.02 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009.
94. Langeron N, Remy V, Oyee J, San-Martín M, et al. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas*. 2008;9:3-11.
95. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, et al. Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH 6,11,16,18) en las enfermedades asociadas a VPH en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51:520-30.
96. Castellsagué X, Cohet C, Puig Tintoré LM, Olmos L, et al. Epidemiology and cost treatment of genital warts in Spain. *EJPH*. 2009;19:106-10.
97. Giuliano A. Vaccination of males: Yes. Comunicación DE 1-4a a EUROGIN 2010, Monte Carlo.
98. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med*. 2006;3:e138.
99. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009;339:b3884.
100. Informe global de U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr/.htm#clinica>
101. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48 Suppl 1: 228-30.
102. Cancer Screening Policy in Europe. Recomendación del Consejo de la Unión Europea 02.12.2003. Diario Oficial de la Unión Europea L327/34, 16.12.2003.
103. Anttila A, Ronco G, for the Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union; within the European Network for Information on Cancer (EUNICE). Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45:2685-708.
104. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, et al. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45:2640-8.
105. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 2nd ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2004.
106. Arbyn M, Dillner J, Schenck U, Nieminen P, et al. Methods for screening and diagnosis. En: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. European Cancer Network (ECN). Coordination Office. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008(a). p. 78-80.
107. Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC. Cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on evaluation of LBC (December 2002). Institute of Cancer Research (Sutton); Institute of Health Sciences (Oxford) 2003. p. 1-96.
108. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111:167-77.
109. Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Tarkkanen J, et al. Randomized evaluation trial on automation-assisted screening for cervical cancer: Results after 777.000 invitations. *J Med Screen*. 2007;14:23-8.
110. Van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H, Quint W, et al. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol*. 2002;156:158-64.
111. Kim CJ, Jeong JK, Park M, Park TS, et al. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol*. 2003;89:210-7.
112. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119:1095-101.
113. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1579-88.
114. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE, et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the U.K. *Lancet*. 2004;364:249-56.
115. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009;125:525-9.
116. Pak SC, Martens M, Bekkers R, Crandon AJ, et al. Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:504-7.

117. Meijer CJL, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124:516-20.
118. Sawaya GF. Cervical Cancer Screening: New Guidelines and the Balance between Benefits and Harms. *N Engl J Med*. 2009;361:2503-5.
119. IARC Hand books on Cancer Prevention, Vol. 10: Cervix Cancer Screening. ISBN-10: 9283230108. Lyon, France, 2005.
120. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shasti SS, Jayant K, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med*. 2009;360:1385-94.
121. Ronco G, Rossi PG, Carozzi F, Confortini M, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010. Published on line January 19. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2
122. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomised studies. *Gynecol Oncol*. 2007;104:232-46.
123. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337: a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754.
124. Wright TC Jr., Schiffman M, Solomon D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004;103:304-9.
125. Chuang P, Tsai CM. Exploring the Issue of Cervical Cancer Prevention and Control in Women Living With HIV/AIDS. *Hu Li Za Zhi*. 2010;57:71-6.
126. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, et al. ICO Monograph Series on HPV and Cervical Cancer: Latin America and the Caribbean Regional Report. *Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean*. Vaccine. 2008;26S:L37-L48.
127. Bhatla N, Dar L, Patro AR, Kumar P, et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol*. 2009;33:446-50.
128. Sanner K, Wikström I, Strand A, Lindell M, et al. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer*. 2009;101:871-4.
129. Solomon D, on behalf of the Cytopathology Education and Technology Consortium (CETC). Statement on HPV DNA Test Utilization. *JLGTD*. 2009;13:135-6.
130. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy and HPV testing in adolescents. *J Adolesc Health*. 2008;43 Suppl 4:S41-51.
131. Carozzi F, for the New Technologies for Cervical Cancer Screening (NTCC) Working Group. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:937-45.
132. Maclean AB. Vulvar cancer: prevention and screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20:379-95.
133. Mc Lean AB, Jones RW, Scurry J, Veill S. Vulvar Cancer and the Need for Awareness of Precursor Lesions. *JLGTD*. 2009;13:115-7.
134. Grupo Español de VPH: Informe Foro Español 2009/Málaga 29 de Mayo. Ramón y Cajal JM, et al. 3.ª Mesa: Interacción Vacuna y Cribado. Eficiencia. SP.MSD Eds. 2009. ISBN: 978-84-8473-817-6.
135. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and Cervical Cancer: Screening or Vaccination? *BJC*. 2008;98:15-21.
136. Wright T. Cervical Screening in Populations Vaccinated Against HPV. Ponencia al Clinical Workshop de la 25th IPV Conference. Malmö 2009.
137. Roden R. Reemplazo de genotipos del VPH tras la vacunación. *HPV Today*. (ed. esp.) 2007;11:8-9.
138. Cortés J, Vilaplana E, Miranda P, Ferret G, et al. Vacuna Frente al Virus del Papiloma Humano y Cribado de Cáncer de Cuello de Útero. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52:361-9.
139. Castellsagué X, Vidart JA, Cortés J, Iftner T, et al. Estudio CLEOPATRE: Prevalencia del VPH en España. Datos preliminares. Comunicación P-30.14 a la 25th IPV Conference. Malmö 2009.
140. Van der Aa MA, de Kok IM, Siesling S, van Ballegooijen M, et al. Does lowering the screening age for cervical cancer in The Netherlands make sense? *Int J Cancer*. 2008;123:1403-6.
141. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Cervical Cytology Screening. *Obstet Gynecol*. 2009;114:1409-20.