

REVISIÓN

PREVENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INTEGRAL PREVENTION OF CERVICAL CANCER

Vidart JA.¹; Cortés J².¹ Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Catedrático emérito de la UCM² Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de las Islas Baleares**Palabras clave:**Cáncer;
Cérvix;
Prevención.**Keywords:**Cancer;
Cervix;
Prevention.**Resumen**

Se revisa la evidencia que sustenta la recomendación formulada por la Organización Mundial de la Salud orientada a la erradicación en el medio plazo del cáncer de cérvix a través de la aplicación sinérgica con altas coberturas de la vacunación frente al virus papiloma humano y del cribado rediseñado.

Abstract

We review the evidence supporting the recommendation made by the World Health Organization aimed at the eradication of cervical cancer in the medium term through synergistic application with high coverage of vaccination against human papillomavirus and redesigned screening.

INTRODUCCIÓN

El año 1974 el grupo de Friburgo liderado por Harald zur Hausen describió el virus papiloma humano (VPH) aislándolo de verrugas cutáneas (1) y posteriormente lo relacionó con el cáncer de cuello uterino (2): “La infección del virus y la expresión génica viral emergen como necesarios pero obviamente no suficientes factores para la inducción de cáncer”. Por estas novedosas e importantes contribuciones sobre la etiología del cáncer ano-genital, recibió el Premio Nobel de Medicina el año 2008. Un grupo multidisciplinar y multinacional publicó un trabajo (3) en el que concluía que el VPH era causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix (CC) en cualquier lugar del mundo: por ello, no debe esperarse, se decía en el texto, que una mujer VPH negativa desarrolle CC.

Si el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del CC, evitar su presencia primero y, si no ha sido posible hacerlo, determinar la misma en el tracto genital femenino inferior será en consecuencia la mejor manera de evitar el desarrollo del CC. Prevención primaria y prevención secundaria están basadas en evitar la infección por VPH o en detectar su presencia en el tracto genital inferior de la mujer. La vacunación frente al VPH y el cribado rediseñado. La suma sinérgica de ambas estrategias preventivas, bien diseñada y ejecutada con altas coberturas del conjunto de la población, constituye la que hemos llamado “Prevención Integral del Cáncer de Cérvix”, posible y factible, hasta el punto de que en su reunión de Mayo 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al cáncer de cérvix un tumor maligno erradicable, primera vez que en relación a cualquier tipo de cáncer se producía semejante declaración, se planificaba semejante objetivo (4).

PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

La primera estrategia para luchar contra una infección es la vacunación. Es notoria la gran efectividad poblacional que ha tenido la vacunación frente a enfermedades infecciosas muy lesivas e incidentes (poliomielitis, viruela, varicela, rubeola, sarampión, difteria...), hasta el punto de que se ha conseguido su erradicación. Por esta razón, ya a partir de los primeros años ochenta del siglo pasado, establecida la causa infecciosa por VPH del CC, grupos de trabajo iniciaron esfuerzos investigadores para ensayar y desarrollar vacunas frente al VPH. Fue el grupo de la Universidad de Queensland, Australia liderado por Ian Frazer y Jian Zhou, el que publicó en 1988 un trabajo en el que comunicaba que en su laboratorio se habían “fabricado” algo que ellos llamaron “*viral-like particles*”, partículas semi virales, de VPH: habían eliminado la capacidad oncogénica del VPH pero habían mantenido su capacidad inmunógena (5). Dos compañías farmacéuticas de primer nivel se lanzaron a un procedimiento investigador, controlado rigurosamente por las principales Agencias Reguladoras Nacionales e Internacionales, que culminó con la puesta a disposición de la comunidad médica de dos vacunas: Cervarix® y Gardasil®, bivalente frente a los tipos de VPH 16 y 18 y tetravalente frente a tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente. La introducción de la vacunación frente al VPH en los calendarios de vacunación recomendados y aplicados por el sistema Nacional de Salud en España se inició en 2008, aplicada a chicas entre 12 y 14 años. El procedimiento contó con el apoyo indubitativo de todas las Sociedades Españolas concernidas por el nuevo procedimiento preventivo, expresado en el primer Documento de Consenso al respecto, publicado el año 2007 (6). Las tasas de cobertura fueron in-

Autor para la correspondencia

José Antonio Vidart Aragón

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jvidarta@sego.es

crementándose hasta alcanzar en 2017 un muy satisfactorio 81.8 de media, con una horquilla que abarca desde el 62.4 en Andalucía al 93.3 en el País Vasco (7). En la práctica asistencial, las coberturas en España son casi anecdóticas, difícilmente se alcanza el 6% de mujeres fuera de las cohortes de Salud Pública (8). Las casusas de este déficit de prescripción han sido exploradas en una encuesta entre ginecólogos de Mallorca, en donde se encontró que el precio de la vacuna y dudas sobre su eficacia y seguridad son las más frecuentes (9).

Desde 2017 se aplican dos dosis en la administración de Cervarix® o de Gardasil9®, la nueva vacuna con nueve tipos de VPH, 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Esta recomendación de administración bi-dosis hasta los 14 años se recoge en las fichas técnicas actualizadas de Cervarix® (10) y Gardasil9® (11).

Es importante subrayar la gran eficacia y seguridad de estas vacunas, así como los iniciales datos disponibles sobre efectividad y eficiencia.

Eficacia: El objetivo vacunal es prevenir el CC mediante la prevención de las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE.AG) paso previo necesario para el desarrollo de un cáncer invasor. En las fichas técnicas de Cervarix® (10) y Gardasil9® (11) se detallan los siguientes niveles de eficacia frente a estas lesiones:

- Cervarix®:
 - Frente a LIE.AG VPH 16, 18: 94.9%
 - Frente a LIE.AG VPH
 - 31 87,5
 - 33 68,3
 - 39 74,9
 - 45 81,9
 - 51 54,4

Esta protección frente a lesiones causadas por tipos no vacunales (protección cruzada), se ha documentado (12) que persiste por al menos siete años.

- Gardasil9®:
 - Frente a LIE.AG VPH 31, 33, 45, 52, 58: 97,4%
 - Frente a LIE.AG VPH 16, 18: 98,2%

Son niveles de eficacia altísimos que hacen prever una muy considerable efectividad – eficacia en aplicación clínica – de protección poblacional frente a LIE.AG. Disponemos ya de datos iniciales al respecto, liderados por la opinión de la OMS que afirma, textualmente (13), que “en relación al impacto de los programas de vacunación a nivel poblacional, hay evidencia de reducción de las anomalías cervicales de alto grado en mujeres jóvenes”. Muy recientemente se han publicado datos desde Escocia y Japón al respecto (14,15), que han venido a confirmar los primeros publicados procedentes de las cohortes suecas (16).

La seguridad de la vacuna frente al VPH – y de las vacunas en general – ha sido el caballo de batalla de los movimientos anti-vacunas, que desde la publicación por Andrew Wakefield de la posible relación entre autismo y antecedente de vacunación triple vírica, han tenido una gran repercusión. La relación fue demostrada indudablemente como inexistente y Wakefield fue expulsado de la Asociación Médica Británica, por falsear o manipular los datos de su publicación. Pero en todo el mundo y también en España el daño causado ha sido grande, creando estados de opinión en contra de la vacunación y, concretamente, de la vacunación frente al VPH (17). Pero no hay dudas al respecto: El Comité Global Asesor de la OMS en seguridad vacunal (GAVCS) ha revisado los datos disponibles de vigilancia post comercialización de las vacunas VPH y confirmado que los datos procedentes de todas las fuentes reafirman el alto perfil de seguridad de las tres vacunas frente al VPH y denuncia que decisiones basadas en evidencia débil pueden perjudicar la adecuada aplicación de la vacuna con peligros de salud asociados. El GAVCS concluye comunicando que la evidencia disponible no sugiere ningún peligro asociado al uso de las vacunas VPH (13).

La eficiencia de la aplicación en programas de Salud Pública de la vacunación frente al VPH, ¿está probada? Es sabido (18) que en Salud Pública la eficiencia de los procedimientos es el criterio básico para decidir su inclusión en agendas, en contraposición a la eficacia requerida en la práctica asistencial privada. En relación a la vacunación VPH y su posible eficiencia, el último comunicado de la OMS (13) confirma su alta eficiencia, afirmación que surge de los resultados publicados de trabajos realizados en los países líderes en la aplicación poblacional de la vacunación VPH y del análisis económico subsiguiente en términos de gasto vs ahorro. En España el grupo del Instituto Catalán de Oncología aportó conclusiones similares, alto coste/beneficio asociado a la fuerte reducción de los costes derivados del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de toda la patología VPH causal (19).

A remarcar que la administración de la vacuna VPH como adyuvante en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado ha documentado un impacto muy significativo en el riesgo de recidiva de la lesión (10,11).

En definitiva puede afirmarse que estamos ante un procedimiento preventivo primario altamente eficaz, efectivo, eficiente y seguro que debe ser recomendado de forma firme tanto en la práctica asistencial privada como incluida en los programas de Salud Pública, tal como requiere en su posicionamiento público la Asociación Española contra el Cáncer (20).

PREVENCIÓN SECUNDARIA: CRIBADO, DIAGNÓSTICO PRECOZ

En 1941 George Nicholas Papanicolaou publicó un artículo (21) en el que sostenía que la citología por toma cérvico-vaginal, una técnica de práctica sencilla y bajo coste económico que él había descrito trece años atrás

(22), podía tener valor para el diagnóstico de lesiones cancerosas del cuello uterino. Dos informes posteriores de amplios trabajos de base citológica facilitaron la evidencia de que la aplicación sistemática de la citología cervico-vaginal – llamada desde entonces Pap Test – producía en la comunidad que la había recibido un significativo descenso de la incidencia y la mortalidad del CC (23, 24). El segundo de ellos, conocido como “El Informe Walton”, fue decisivo para que los países del primer mundo sanitario fueran incorporando programas de detección precoz del CC basados en el uso sistemático de la citología.

Algunas limitaciones a la sensibilidad de la citología en la detección de las LIE.AG y del adenocarcinoma de cérvix han sido informadas en un pasado relativamente reciente. La primera, en un meta-análisis que concluía que la sensibilidad de la citología cervical para detectar LIE.AG sobrepasa ligeramente el 50%, según una encuesta realizada en laboratorios citológicos de referencia en Europa y Norteamérica (25); datos reproducidos de forma prospectiva en una muestra de más de diez mil mujeres de entre 30 y 64 años (26), lo que redundaba en la necesidad de su reiteración, penalizando la eficiencia; la segunda, objetivando el fracaso del procedimiento citológico en la detección del adenocarcinoma de cérvix (27), segunda forma histológica más incidente en esta localización.

El conocimiento de la relación causal necesaria VPH – CC impulsó el diseño y la ejecución de programas de cribado del CC en los que se ensayaba como objetivo principal cual era el nivel de eficacia de la determinación de VPH en el diagnóstico de la LIE.AG y, en consecuencia, en la prevención del CC. Fue el trabajo publicado por Ronco en 2014 (28), sumando la experiencia controlada con calidad máxima en los programas de cuatro países europeos, Italia, Reino Unido, Holanda y Suecia, el que aportó la evidencia clave: El cribado con prueba de VPH produce una protección 60 –70% mayor frente a CC comparado con el realizado con citología, se concluía. A reseñar que en una reciente revisión de la Cochrane Library se han confirmado absolutamente estas conclusiones (29).

Además, desde la experiencia del programa de cribado inglés (30), sabemos desde hace tiempo con certeza que el impacto poblacional depende no solamente de la técnica usada, sino también y decisivamente de la estructura del programa, que no debe ser oportunista – revisión de las mujeres que consultan a su médico – sino poblacional, con envío de carta con invitación a todas las mujeres con edad comprendida en la horquilla etaria que se decida.

En 2014 se publicó la “Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014” (31), un esfuerzo multidisciplinar de actualización, promovido por las Sociedades Españolas de Ginecología, Patología Cervical y colposcopia, Anatomía Patológica y Citología, y avalado por las de Epidemiología, de Medicina Familiar y Comunitaria, de Atención Primaria y de Médicos Generales y de Familia. En ella se reclamaba la actualización de las estrategias de cribado en uso en España, muy dispares según cada

Comunidad Autónoma y muy mayoritariamente no adaptadas a la evidencia disponible. A día de hoy la situación permanece prácticamente igual (20), habiéndose documentado, para reforzar la necesidad de reconducir la estrategia, que alrededor del 30% de las mujeres españolas permanecen al margen del cribado de CC y que este grupo no revisado concentra alrededor de 8 de cada 10 cánceres de cérvix incidentes (32).

Afortunadamente, en una decisión que se espera tenga la trascendencia ejecutiva imprescindible, el Boletín Oficial del Estado de 27 de abril de 2019 publica (33) una resolución por la que se ordena que el cribado del CC deberá realizarse siguiendo las siguientes recomendaciones:

El cribado *poblacional* de cáncer de cérvix, con carácter general, se realizará aplicando los siguientes criterios:

- Población objetivo: Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 65 años.
- Prueba primaria de cribado e intervalo entre exploraciones:
 1. Mujeres con edades comprendidas entre 25 y 34 años: Citología cada tres años.
 2. Mujeres con edades comprendidas entre 35 y 65 años: Determinación del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR):

Si VPH-AR es negativo, repetir prueba VPH-AR a los cinco años. Si VPH-AR es positivo, triaje con citología. Si la citología es negativa, repetir VPH-AR al año.

Estas recomendaciones se ajustan absolutamente a los esquemas publicados con soporte de evidencia de máxima calidad. A añadir que la determinación de VPH, tal como se recomienda en la Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España (31), debe ser practicada usando una técnica de determinación validada (34).

CONCLUSIÓN

Aplicar en el corto plazo una vacunación frente al VPH con altas coberturas no solamente en chicas preadolescentes sino también en mujeres jóvenes y complementando el tratamiento de las lesiones intraepiteliales, y sumar esta estrategia de prevención primaria del CC al rediseño y ejecución según la Orden Ministerial reciente de los programas de cribado, puede conseguir que España no se aleje del objetivo planteado por la OMS (3), la erradicación a medio plazo del CC de nuestro medio. Ya Australia ha publicado una estimación al respecto (35), estimando que si se ejecutan adecuadamente los procedimientos preventivos primario y secundario, la tasa de mortalidad por CC en el país en el año 2034 estará situada por debajo del 1 por 100.000 mujeres, lo que equivaldría realmente a su eliminación.

Si las generaciones siguientes de mujeres españolas siguen sufriendo la amenaza del CC será por en nuestro país no hemos hecho lo que es debido. Aplicarnos a proteger adecuadamente del CC a las mujeres españolas es necesario y factible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW.: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. 1974; 13: 650-656.
2. Zur Hausen H.: Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991; 184(1): 9-13
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189: 12-19.
4. Ghebreyesus TA.: WHO Meeting. Genève. 19 de Mayo 2018.
5. Peng S, Frazer IH, Fernando GJ, Zhou J.: Papillomavirus virus-like particles can deliver CTL epitopes to the MHC class I pathway. *Virology*. 1989; 240: 147-157.
6. Vacunas Profilácticas frente al Virus del Papiloma Humano: Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas. 31 de Enero de 2007. J. Cortés Coordinador. SP.MSD Ediciones.
7. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/salud-Publica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoBERTURASVacunacion/Tabla11.pdf> Acceso 29 de Abril de 2019.
8. Departamentos Médicos de Merck y GlaxoSmithKline. Comunicación Personal.
9. Cortés J.: ¿Por qué no prescribes la vacuna VPH? En preparación.
10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000721/WC500024634.pdf. Acceso 2 de Mayo 2019.
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf. Acceso 3 de Mayo 2019.
12. Pollock KG.: Sustained cross-protection of the bivalent HPV vaccine. *J Infect Dis*. 2018; 10: 1515-1516.
13. World Health Organization: Weekly Epidemiological Report. Human Papillomavirus vaccine: WHO Position Paper May 2017.; 82: 241-268.
14. Palmer T.: Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *Br Med J* 2019; 365 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>
15. Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y et al.: Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J Infect Chemother*. 2019 : S1341-321X(18)30302-7. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.012.
16. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L.: Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016; 138: 2867-2874.
17. Cortés J.: Vacunación and fake-news. *Salut i Força*. 2019; 391: 3.
18. Cortés J.: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl 1: 228 - 230.
19. Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, M Diaz M.: Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016; 25: 430-439.
20. Cortés J, Bosch FX, Concha A, et al.: Spanish Cancer Association: Cervical Cancer Prevention Position Statement. *Prog Obstet Ginecol*. 2019; 61: 510 - 544.
21. Papanicolaou GN, Traut HF.: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121: 211-214
22. Papanicolaou GN.: *New Cancer Diagnosis*. Third Race Betterment Conference. Battje Creek, Michigan, USA. 1928.
23. Christopherson WM, Parker JE, Drye JC.: Control of cervical cancer. Preliminary report on community program. *JAMA*. 1962; 182: 179-182.
24. Walton RJ.: Editorial: The task force on cervical cancer screening programs. *Can Med Assoc J*. 1976; 114(11): 981.
25. Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006; 119: 1095-1101.
26. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1579-1588.
27. van der Horst J, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Kok IM.: Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med*. 2017; 6: 416-423.
28. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al for the International HPV screening working group: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383: 524-532.
29. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N et al.: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; Aug 10;8: CD008587.
30. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E.: Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *Br Med J*. 1999; 318: 904-908.
31. Torné A, del Pino M, Cusidó M et al.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2014; 57 (Supl.1): 1-53.
32. Ibáñez R, Alejo M, Combalia N et al.: Under-screened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain: A Need to Rethink the Screening Interventions. *Biomed Res Int*. 2015; vol.2015: Article ID 605375. 9 pages.

33. <https://boe.es/boe/dias/2019/04/27/pdfs/BOE-A-2019-6277.pdf> Acceso 30 de Abril de 2019.
34. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE 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: 516-520.
35. Hall MT, Simms KT, Lew JB et al.: The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019; 4: e19-e27.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

JAV ha recibido becas de viaje y/o de investigación y/o honorarios por conferencias y/o asesorías de GSK, Merck, SP.MSD y Roche.

JC ha recibido becas de viaje y/o de investigación y/o honorarios por conferencias y/o asesorías de Genómica, GSK, Merck, SP.MSD y Roche.

Si desea citar nuestro artículo:

Vidart-Aragón J.A.

Prevención integral del cáncer de cuello uterino

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 287–291

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev09
