

# INFORMES DE SALUD

## DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CÉRVIX

N.º 93



GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT

# DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CÉRVIX

**RESPONSABLES DE LA EDICION:**

Dolores Salas Trejo  
Araceli Málaga López

**RELACION DE AUTORES:**

D<sup>a</sup> Silvia Furió Bonet. Matrona. Centro de Salud . Sagunto  
D. Enrique García García. Jefe del Servicio de Ginecología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.  
D<sup>a</sup> Rosa González Candela. Representante de la Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Valencia.  
D. Constantino Herranz Fernández. Oncólogo.  
D<sup>a</sup> Amparo Juan Corrons. Dirección General de Salud Pública. Centro de Información y Prevención del Sida. Valencia.  
D. Vicente Guillem Porta. Jefe del Servicio de Oncología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.  
D<sup>a</sup> Araceli Málaga López. Dirección General de Salud Pública. Oficina del Plan del Cáncer. Valencia.  
D. Miguel Martorell Cebollada. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Valencia.  
D<sup>a</sup> Rosario Pac Sa. Dirección General de Salud Pública. Oficina del Plan del Cáncer. Valencia.  
D. Eliseo Pastor Villalba. Dirección General de Salud Pública. Unidad de Coordinación y Promoción de la Salud. Valencia.  
D. Ezequiel Pérez Campos. Jefe del Servicio de Ginecología. Hospital de Requena.  
D<sup>a</sup> Isabel Pérez García. Médico. Centro de Salud Sexual y Reproductiva. Torrente.  
D. Eduardo Pla Ernst.. Unidad de Salud Sexual y Reproductiva. Dirección General de Salud Pública. Valencia.  
D<sup>a</sup> Mireya Prieto Rodríguez. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital La Fe. Valencia.  
D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Pilar Rodríguez Agut. Representante de la Sociedad Valenciana de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).  
D<sup>a</sup> Dolores Salas Trejo. Jefe del Servicio de la Oficina del Plan del Cáncer. Dirección General de Salud Pública. Valencia.  
D<sup>a</sup> Patricia Saus Madrid. Matrona. Centro de Salud de Alcoy.  
D. Juan José Terradez Raro. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.  
D. Vicente Torres Gil. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr Peset de Valencia.

Para cualquier información agradeceríamos se dirigieran a:

Dirección General de Salud Pública  
Oficina del Plan del Cáncer  
C/ Micer Mascó,31-33  
Teléfono: 961 96 14 98  
46010 VALENCIA  
e.mail : pcancer\_val@gva.es

Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat.  
© de la presente edición: Generalitat Valenciana, 2006.  
1<sup>a</sup> edición.  
ISSN: 1139-6873  
ISBN: 84-482-4400-1  
D.L.: V-4768-2006  
Maquetación e impresión: GRAFIMAR COOP. V.

## PRESENTACIÓN

El cáncer, junto con las enfermedades cardiovasculares y los accidentes se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en muchos países desarrollados, hasta el punto de convertirse, por orden de frecuencia en la segunda causa de mortalidad en la Comunidad Valenciana.

Esta situación está en el origen de la elaboración del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. La finalidad es diseñar estrategias de actuación, que nos permitan incorporar cada uno de los ejes de nuestra política sanitaria a los planes y actuaciones que desarrollamos. En este caso, se trataba de prevenir la enfermedad, humanizar los tratamientos y ayudar a los familiares.

El Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana orienta y define la política sanitaria de la Generalitat Valenciana ante el cáncer, y aunque su horizonte temporal está limitado, se han establecido los mecanismos de flexibilidad necesarios para ir ajustándolo a las diferentes contingencias que se puedan producir. El plan es, por tanto, uno de los ejes fundamentales de la política social, y en concreto en el ámbito sanitario, impulsada desde la Conselleria de Sanitat, y para ello consta de tres importantes apartados: los referidos a la información, aquellos que se ocupan de la asistencia sanitaria, y los que se refieren a ámbitos como la formación y la investigación.

Este Plan Oncológico propone, entre las actividades de prevención, la realización de programas específicos de detección precoz que nos ayuden a reducir los índices de incidencia y de mortalidad por esta enfermedad. Una de sus acciones prioritarias incluye el incremento de las actuaciones de prevención primaria y secundaria en grupos de riesgo frente al cáncer de cérvix.

La realidad actual de nuestra sanidad nos permite conocer en sus primeros estadios y con tiempo suficiente muchas de las patologías que detectadas a tiempo, reducen enormemente los riesgos posteriores. Por esta razón la política de prevención que estamos impulsando busca también concienciar, en este caso, a las ciudadanas que con pequeñas y sencillas medidas se puede evitar esta enfermedad. Está demostrado que es en estos primeros estadios cuando la sanidad dispone de mejores herramientas para evitar la aparición de la enfermedad y lograr así la reducción de la mortalidad.

En este contexto la experiencia de los últimos años, y la plena participación de los profesionales tanto de los centros de salud como de los diferentes servicios sanitarios donde se atiende a la inmensa mayoría de la población, posibilitaron la elaboración del Informe de salud: detección precoz de cáncer de cérvix, en el que se recomendaban las medidas preventivas y de actuación frente al cáncer de cuello de útero.

La constante evolución del conocimiento científico, así como los avances en la investigación médica, obligan a una actualización de todo lo anteriormente descrito, para poder ajustar la evidencia científica y la experiencia actuales a las necesidades de un plan que en su concepción asumía la condición sine qua non de ser flexible y adaptativo.

Para la elaboración de este protocolo se ha contado con la colaboración de profesionales de los distintos sectores sanitarios. Ello garantiza, además de la profesionalidad, la experiencia de un personal que continuamente se esfuerza por mejorar la atención a nuestros ciudadanos en el ámbito de la sanidad.

Con este propósito la Conselleria de Sanitat presenta este nuevo Informe de salud, cuyo objetivo no es otro que ofrecer servicios sanitarios eficientes, científicamente avanzados y altamente humanizados.

**Rafael Blasco Castany**  
Conseller de Sanitat

# ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
1. Epidemiología .....	9
2. Factores de riesgo .....	12
3. Estrategias de intervención frente al cáncer de cuello de útero .....	12
3.1. Prevención primaria .....	13
3.2. Prevención secundaria .....	14
3.3. Tratamiento de la enfermedad .....	15
4. Recomendaciones internacionales .....	16
<b>PROTOCOLO</b> .....	19
5. Metodología .....	21
5.1. Objetivo general y específicos .....	21
5.2. Población diana .....	21
5.3. Tipo de prueba .....	21
5.4. Intervalo entre pruebas .....	21
5.5. Protocolo de cribado .....	22
6. Organización del Programa .....	23
6.1. Relación entre niveles asistenciales .....	23
6.2. Captación y criterios de priorización .....	23
6.3. Toma de muestras. Transporte y recogida .....	24
6.4. Resultados de la citología .....	24
6.5. Pautas de actuación desde Atención Primaria según los resultados de la citología .....	26
7. Recogida de información y evaluación del proceso .....	26
7.1. Evaluación del Proceso .....	26
7.2. Evaluación de Resultados .....	27
<b>ANEXOS</b> .....	29
ANEXO I: Realización de citología y control de calidad .....	31
ANEXO II: Virus del Papiloma Humano y carcinoma de cérvix .....	33
ANEXO III: Técnicas de diagnóstico del Virus del Papiloma Humano .....	37
ANEXO IV: Vacunas frente al HPV : situación actual .....	41
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	45



# INTRODUCCIÓN





## 1. INTRODUCCION

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello de útero ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad tras el de mama, en las mujeres a nivel mundial. En países en vías de desarrollo es la causa mayor de muerte en mujeres en edad reproductiva (1)

La Agencia Internacional de Investigaciones sobre Cáncer (IARC) (2) estimaba el año 2002, 493.243 casos nuevos en *todo el mundo* (tasa estandarizada de incidencia de 16,20 por 100.000 mujeres), lo que supone el 9,7 % de todos los canceres en mujeres. Se calcularon tam-

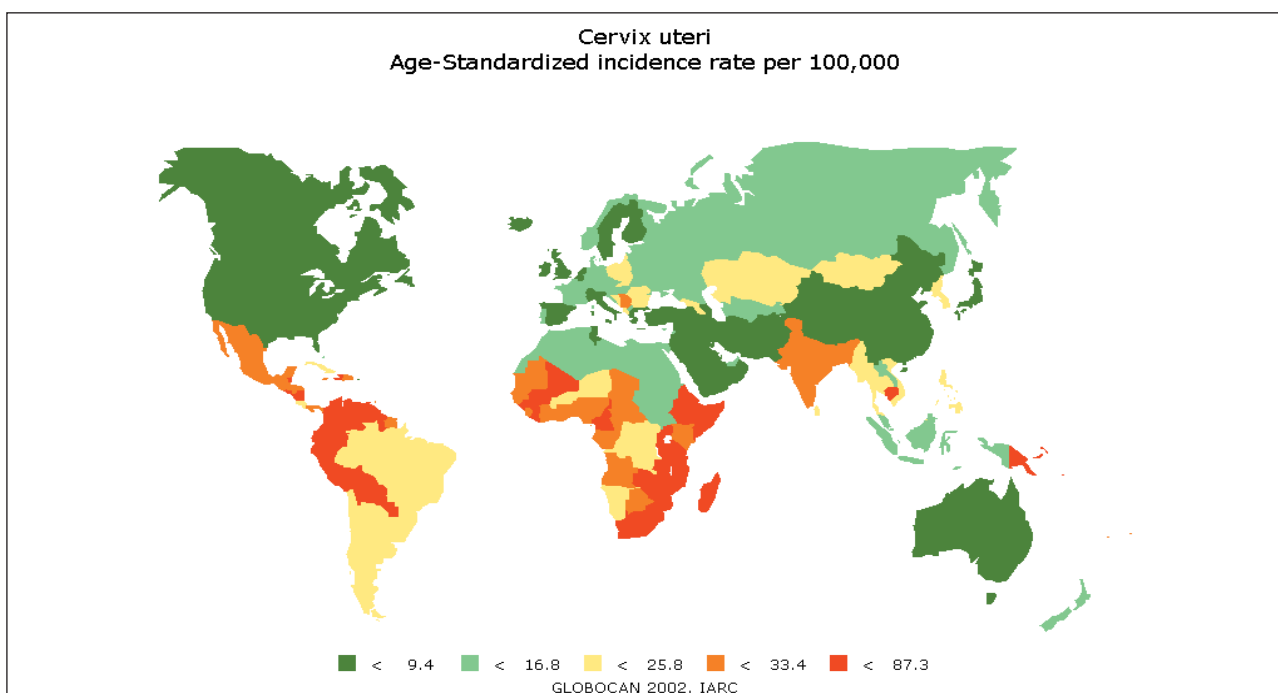
bién 273.505 muertes (tasa estandarizada de mortalidad de 9,0 por 100.000 mujeres), representando el 9,3% de las muertes tumorales. De los aproximadamente 500.000 casos nuevos diagnosticados al año, el 83% aparecen en países subdesarrollados, y el 17% en países desarrollados. Existe una amplia variabilidad en las tasas de incidencia entre los países de Norteamérica o sur de Europa (con tasas estandarizadas que oscilan entre 9,1 y 14 por 100.000 mujeres), y los países del Este Africano, Caribe y Sudamérica (con tasas de 42,7, 32,6 y 28,6 por 100.000 mujeres).

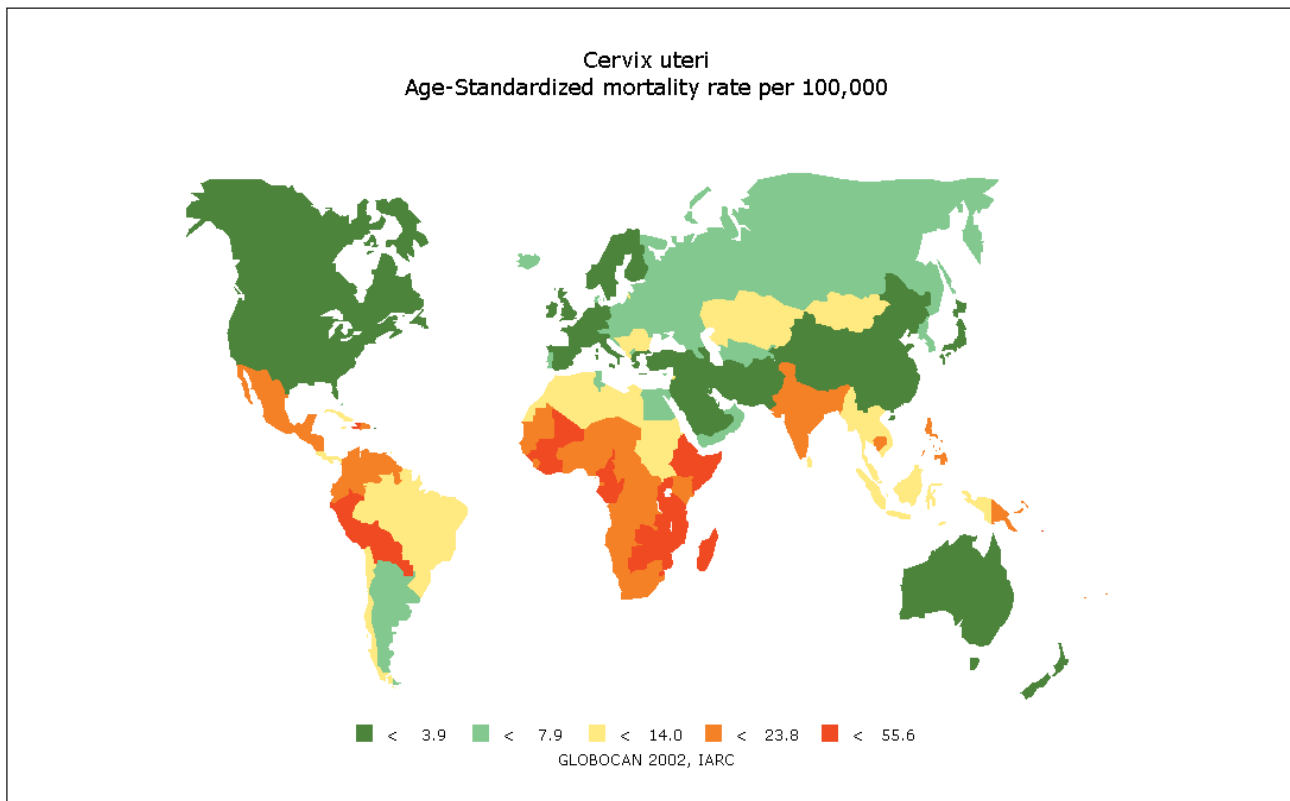
Los datos de incidencia y mortalidad para el año 2002 quedan reflejados en la siguiente tabla:

Zona	Casos	Tasa cruda	ASR-W	Muertes	Tasa cruda	ASR-W
Mundial	493.243	16,0	16,2	273.505	8,9	9,0
Regiones Desarrolladas	83.437	13,6	10,6	39.512	6,4	4,0
Regiones Subdesarrolladas	409.404	16,6	19,1	233.776	9,5	11,2

Casos nuevos. Número muertes/año. Tasas crudas y estandarizadas (ASR-W) por población mundial por 100.000 mujeres. Fuente: GLOBOCAN. 2002. IARC.

La distribución de las tasas estandarizadas por edad, de incidencia y mortalidad a nivel mundial se observan en los siguientes mapas (2):





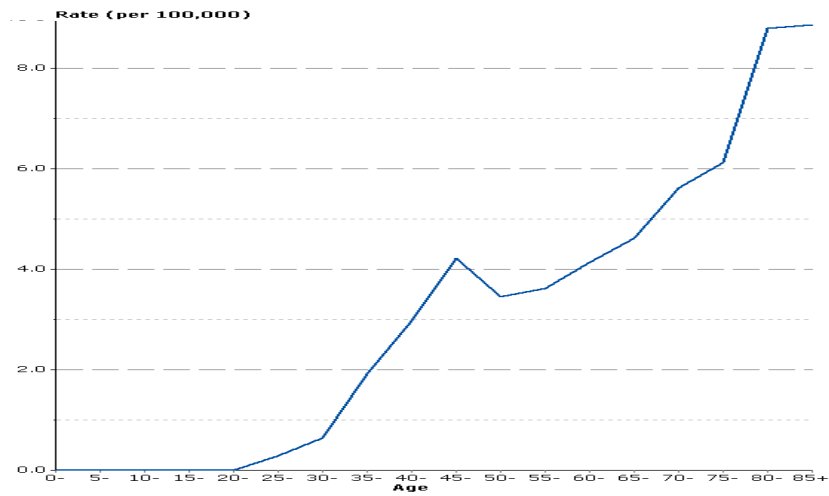
A nivel europeo las estimaciones de la IARC (2) reflejaban un total de 59.929 casos nuevos anuales (con tasas estandarizadas de incidencia que oscilan entre 9 y 14,5 por 100.000 mujeres en las distintas regiones), y 19.814 muertes al año (tasas estandarizadas de mortalidad variables entre 3,3 y 7,1 por 100.000 mujeres en las distintas regiones):

Zona	Casos	Tasa cruda	ASR-W	Muertes	Tasa cruda	ASR-W
Europa Norte	5.647	11,7	9,0	2.814	5,8	3,6
Europa Oeste	12.744	13,6	10,0	5.671	6,1	3,4
Europa Sur	10.641	14,4	10,7	4.131	5,6	3,3
Europa Central y Este	30.897	19,6	14,5	17.198	10,9	7,1

**Casos nuevos. Número muertes/año. Tasas crudas y estandarizadas ( ASR-W ) por población mundial por 100.000 mujeres. Fuente: GLOBOCAN. 2002. IARC.**

En España los cálculos de la IARC (2) mostraban 2.103 casos nuevos al año (tasa estandarizada de incidencia de 7,6 por 100.000 mujeres), lo que supone el 3,2% de todos los cánceres en la mujer. Así mismo se estimaron 739 muertes anuales (tasa estandarizada de mortalidad de 2,2 por 100.000 mujeres), lo que representa el 2,1% de las muertes tumorales en mujeres.

En las siguientes gráficas se observa la tasa específica de mortalidad por edad en el año 2002, así como la evolución observada en nuestro país de la tasa de mortalidad desde 1951 hasta el año 2002 (2):



Tasa de Mortalidad específica por edad. España 2002 . Fuente: GLOBOCAN 2002 .IARC



Tasa de Mortalidad en España estandarizada por población mundial 2002.  
Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

Según resultados del mismo organismo (2), las estimaciones obtenidas en incidencia para los diferentes registros españoles quedan expuestos en la siguiente tabla:

	1982-1986			1987-1991			1992-1996		
	casos	cruda	ASR-W	casos	cruda	ASR-W	casos	cruda	ASR-W
Granada	93	7,8	6,4	150	7,4	5,8	161	7,8	6,0
Murcia	227	9,0	7,6	236	9,0	7,2	193	8,8	7,4
Navarra	68	5,3	4,2	93	7,1	5,2	75	5,7	3,9
Tarragona	150	11,3	8,5	175	12,7	9,5	175	12,1	9,1
Zaragoza	136	6,5	4,5	159	7,5	5,2	169	7,9	5,5

Casos nuevos. Número muertes/año. Tasas crudas y estandarizadas ( ASR-W ) por población mundial por 100.000 mujeres.  
Fuente: GLOBOCAN 2002. IARC

Datos más recientes de mortalidad del Centro Nacional de Epidemiología para el año 2004 (3), indican un total de 538 muertes, con una tasa cruda y estandarizada por población mundial de 2,4 y 1,47 por 100.000 mujeres respectivamente.

En la Comunidad Valenciana las estimaciones realizadas por el Sistema de Información Oncológica (SIO) en el año 2003 muestran 173 nuevos casos con unas tasas estandarizadas por población europea y mundial de 6,62 y 5,05 por 100.000 habitantes respectivamente.

## 2. FACTORES DE RIESGO

El cáncer de cérvix es uno de los pocos tumores sólidos de los que se conoce muy bien su epidemiología y su biología molecular. La etiología es multifactorial. Es una enfermedad en gran parte prevenible con un agente causal conocido: el virus del Papiloma humano (Human papillomavirus, HPV), al que se considera como factor causal necesario pero no suficiente (4). La mayor parte de los factores de riesgo están relacionados con el comportamiento sexual y la adquisición del HPV. Existen además un 5% de carcinomas cervicales no relacionados con el HPV (1) .

Los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino incluyen:

1. *Infección por el virus del Papiloma humano (HPV):* es el factor más importante en la etiología del cáncer de cérvix, tal como se explica en el anexo II.
2. *Uso de anticonceptivos orales:* es una cuestión controvertida; así en algunos estudios se demostró un riesgo 4 veces mayor de desarrollar cáncer de cérvix en mujeres que tomaron píldoras anticonceptivas durante períodos largos de tiempo (más de 10 años), y eran positivas para el ADN( ácido desoxirribonucleico ) del HPV. Otros estudios , sin embargo postulan que si bien los estrógenos potencian en el laboratorio la expresión de los oncogenes E6 y E7 del HPV (5); no hay estudios epidemiológicos concluyentes pues en la mayor parte de ellos no se controla por otras variables confusoras (no uso de métodos de barrera y mayor número de parejas sexuales en las tomadoras de anticonceptivos) (1, 6).

3. *Alta paridad:* las mujeres que han tenido muchos embarazos completos, y son positivas para el HPV, tienen riesgo elevado de padecer carcinoma de células escamosas en comparación con las mujeres nulíparas: odds ratio de 3,8 (IC 95% 2,7 a 5,5), y de 2,3 (IC 95%: 1,6 a 3,2) respectivamente (7) .
4. *Infecciones genitales repetidas:* especialmente por el virus del herpes simple, micoplasmas, ureaplasmas, clamidias etc....
5. *Virus de la Inmunodeficiencia humana (HIV):* se ha demostrado que las displasias cervicales en mujeres infectadas con el HIV está asociada con lesiones multifocales, así como con una mayor prevalencia y más rápida progresión a cáncer cervical que en las no infectadas. Además, es bien conocido que las mujeres HIV positivas con cáncer cervical invasivo muestran una tendencia a evolución a enfermedad avanzada, con resistencias al tratamiento y una más corta supervivencia.
6. *Tabaco:* el hábito de fumar (incluso en las fumadoras pasivas) se ha asociado con un riesgo 2 veces mayor de carcinoma escamoso. La explicación causal postulada han sido los agentes carcinógenos del tabaco, que han sido encontrados también en el moco cervical (8) .  
El tabaco es el único factor de riesgo independiente que se ha mostrado significativo en la etiología el cáncer cervical (1, 4).
7. *Otros:* inicio precoz de las relaciones sexuales; deficiencias en vitaminas A, C; nivel socioeconómico bajo, etc....

## 3. ESTRATEGIAS DE INTERVENCION FRENTE AL CANCER DE CUELLO DE UTERO

La epidemiología del cáncer de cérvix está cambiando mucho con los resultados de numerosos estudios que implican al Virus del papiloma humano (HPV), en todos los casos de cáncer de cérvix, así como en un importante porcentaje de otros tumores malignos tanto del hombre como de la mujer (de ano, vulva, pene, boca-faringe-laringe..), procesos benignos (verrugas, condilomas..) y en muchas entidades sin ninguna trascendencia clínica (9).

La infección por HPV es muy frecuente, especialmente en mujeres jóvenes, aunque solo una pequeña proporción de portadoras desarrolla un cáncer. Se considera que en un 80-90 % de los casos se resuelve espontáneamente, pero en un 10-20 % de las mujeres permanece en la mucosa cervical y provoca lesiones escamosas intraepiteliales, que en un largo periodo de tiempo que oscila entre los 10-15 años pueden transformarse en carcinoma invasor. De los más de 200 tipos de HPV ya descritos, solo una treintena serían susceptibles de transmisión por contacto sexual y, la mitad de ellos estarían dotados de riesgo carcinógeno en mayor o menor grado. Dentro de los llamados de "alto riesgo" carcinógeno se encuentran los tipos 16, 18, 31, 33 y 45 que serían responsables de la mayoría de los casos, con algunas variaciones y en diferente proporción en las diversas poblaciones estudiadas.

La integración del HPV en el ADN del huésped conduce a la expresión de los oncogenes E6 y E7, que por interacción con los genes p53 y pRB inhibiría el proceso de la muerte celular programada, y aceleraría la proliferación celular y el proceso invasor.

Durante ese largo periodo de tiempo, desde la exposición al diagnóstico del tumor, se puede incidir sobre la posible presentación y evolución de la enfermedad mediante estrategias de prevención primaria y prevención secundaria. Las primeras están basadas en la idea de actuar sobre los factores causales y de riesgo modificables, antes de que aparezca la transformación maligna, mientras que la prevención secundaria, se basa en la implantación de sistemas de detección precoz, utilizando entre otros el cribado poblacional y el abordaje del tumor en fases muy precoces.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer de cérvix como el tumor con mayores posibilidades de prevención. Sin embargo, del medio millón de casos nuevos en el mundo, el 80 % ocurre en países en vías de desarrollo y/o sin posibilidades adecuadas de prevención y tratamiento, lo que explica que este tumor sea la segunda causa tumoral de muerte en las mujeres en el mundo, tras el cáncer de mama. (4).

**3.1. PREVENCIÓN PRIMARIA:** Los grandes cambios experimentados en la prevención del cáncer de cérvix se deben a la constatación de la necesidad de esa infección previa por diversos tipos del virus del papiloma humano (HPV) que precisaría de la asociación de otros factores de riesgo, ya mencionados en el apartado anterior, para desarrollar el tumor, evadiéndose de la vigilancia inmunológica.

Se acepta que la infección por HPV es una enfermedad de transmisión sexual, que puede transmitirse por contacto de piel y mucosas con áreas infectadas, cuya prevención primaria, en la actualidad, se basaría en tres pilares fundamentales: la información y educación sanitaria sobre los factores de riesgo, la prevención de la infección, principalmente mediante el uso de métodos de barrera (en especial el preservativo) y, en un futuro ya próximo, la introducción de vacunas preventivas.

**-INFORMACION SOBRE PREVENCIÓN:** Se dirige a proporcionar a la población información sencilla y actualizada sobre lo que se considera el principal factor causal (el HPV, sus riesgos, sus formas de transmisión) y sobre los factores asociados mencionados en el apartado de factores de riesgo (incidiendo en los hábitos saludables destinados a mejorar las condiciones socioeconómicas y nutricionales, reducir el consumo de tabaco y alcohol, reducción de los riesgos de enfermedades de transmisión sexual, etc.) (4, 9).

**-MÉTODOS DE BARRERA:** Un eslabón importante en la prevención del HPV y otras enfermedades de transmisión sexual, es el uso de métodos de barrera, en especial del preservativo.

En esta información y consejos para la prevención deben de ir incluidos los hombres, frecuentemente coinfectados (múltiples parejas sexuales, enfermedades de transmisión sexual, falta de protección con preservativos, etc.) y posible transmisores.

Así mismo, en estas medidas de prevención primaria deben de estar implicados todos los niveles asistenciales (consulta de Atención Primaria, Asistencia especializada, Centros de Salud Sexual y Reproductiva) (10).

-VACUNAS PREVENTIVAS: Reconocido el papel del HPV en el cáncer de cérvix, la introducción de vacunas preventivas contra el HPV representaría una forma lógica de abordar la prevención primaria.

Las vacunas frente al virus de HPV, de inminente aparición en el mercado y uso público, tendrán un impacto evidente como estrategia de prevención primaria, esperándose una disminución de incidencia de hasta el 70% en las mujeres vacunadas.

La vacunación cambiará la epidemiología del HPV y la neoplasia cervical intraepitelial (CIN), debiendo tener en cuenta los siguientes factores (ver anexo IV):

- El cribado de las lesiones precáncer, no puede interrumpirse, pues hay virus oncogénicos no incluidos en la vacuna.
- Implementación de la vacuna en mujeres más jóvenes, por lo que su uso no afectará a las de más edad.
- Dada la historia natural de la enfermedad, su efecto empezará anotarse a partir de los 10 años de la administración de la vacuna.
- Además, la vacunación producirá una serie de cambios en la epidemiología del HPV y la CIN (11).
- En resumen: la vacunación hará que sea necesario revisar los programas de cribado en pocos años, en la medida que se produzcan avances en el conocimiento científico sobre esta materia.

**3.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA:** La prevención secundaria del cáncer incluye la realización de programas de cribado que detecten las personas con riesgo de padecer la enfermedad, las cuales son remitidas a posteriores estudios de comprobación o exclusión. El cáncer de cérvix reúne los criterios definidos por la OMS para ser objeto de cribado, por su importancia y frecuencia (como segunda causa de mortalidad tumoral de la mujer en el mundo), por la larga historia natural (que permite su diagnóstico en fase precancerosa con suficiente anticipación), por la existencia de un

test adecuado (citología del frotis cervical por el método de Papanicolaou) y por la efectividad demostrada de los programas que se han efectuado en diversos países del mundo (que han reducido claramente la incidencia y mortalidad por el tumor).

En lo que respecta a la historia natural del tumor, su diagnóstico clínico va normalmente precedido por un largo estadio preinvasivo asintomático (fase precancerosa), que puede durar 10-15 o más años. El desarrollo va desde el hallazgo de células epiteliales de significado indeterminado (ASC-US), pasando por las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), las de alto grado (HSIL) hasta el carcinoma invasor. En ese contexto, las lesiones preinvasivas (también llamadas CIN 1 y CIN 2) pueden regresar espontáneamente o progresar a carcinoma invasor (12)

Son dos las modalidades de cribado utilizadas: el cribado poblacional, que estudia a toda la población objetivo, de acuerdo con su edad, con la finalidad última de reducir la mortalidad; y el cribado oportunista o búsqueda de casos, que busca mejorar el pronóstico de los casos diagnosticados sin otros objetivos epidemiológicos. La baja mortalidad por cáncer de cérvix en España ha aconsejado hasta el momento en nuestro medio una estrategia de prevención secundaria mediante búsqueda oportunista en lugar de un programa poblacional para toda la Comunidad.

El objetivo del cribado para la prevención del cáncer de cuello uterino es la detección de las lesiones escamosas de alto grado (HSIL ó CIN2, CN3), del carcinoma microinvasivo y del adenocarcinoma in situ.

El test de cribado es la citología convencional ó test Papanicolaou, validado desde los años cuarenta, es sencillo y barato, aunque los resultados dependen mucho de la técnica empleada en la recogida, preparación y conservación de las citologías y de la idoneidad de los informes citológicos. Existen recomendaciones muy variadas y persisten algunas controversias sobre la recogida y manejo de las muestras, los intervalos entre los estudios y otros aspectos. La presencia de un test anormal obliga a enviar a las mujeres a un estudio ginecológico detallado para confirmación o exclusión diagnóstica. Su eficacia y eficiencia ha

sido sobradamente probada en aquellos países en los que se ha desarrollado un cribado poblacional, en los cuales la tasa de cáncer cervical se ha visto reducida en un 75% (13), desde la experiencia pionera de Boyes iniciada en la Columbia Británica, en 1960.

Así, con este test se ha conseguido en los últimos 50 años reducir tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de cérvix (entre 35 % y 90 %) dependiendo de diversos factores (14). En Europa ese descenso se presentó pronto en los países nórdicos, luego en el resto del continente, salvo en los países del Este. Un estudio de la IARC en 13 países europeos ha confirmado el descenso de la incidencia de cáncer de cérvix mediante programas de cribado citológico y cambio en los hábitos, aunque recientemente se aprecia un nuevo aumento del riesgo en cohortes de mujeres jóvenes y del tipo adenocarcinoma (15).

La Oficina Panamericana de la Organización Mundial de la Salud (PAHO) ha definido como factores más importantes que llevan a las mujeres a la infrutilización de los servicios de prevención de cáncer de cérvix los siguientes: la falta de información, la poca disponibilidad, mala accesibilidad o mala calidad de los mismos, así como diversas barreras culturales o de conducta. Los programas de prevención deben buscar el aumento de la cobertura, insistiendo especialmente en los casos de mayor riesgo, permitiendo el diagnóstico de sospecha y asegurando la referencia de los casos sospechosos para completar diagnóstico y, en su caso, proporcionar un tratamiento correcto (10).

La sensibilidad y especificidad de la citología, está sometida a una gran variabilidad individual, con rangos de sensibilidad de entre el 30-87%, y de especificidad entre el 86-100% (16).

Se ha intentado mejorar la validez de la prueba de cribado convencional con otras como son la *citología en medio líquido*, estudios recientes parecen confirmar que no mejora ni la sensibilidad ni la especificidad de la citología convencional para lesiones de alto grado (17); sin embargo, sí que facilita la lectura, permite la revisión de los casos, es mucho más rápida y permite además la realización del test de determinación del ADN de

HPV a partir de la misma muestra, si fuera necesario. Otras pruebas como son los *medios de detección de ADN de HPV*, la *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR en tiempo real)*, y la *captura híbrida (HC2)* ambos tienen una sensibilidad y especificidad parecidas, y si los comparamos con la citología, la sensibilidad es mucho mayor (61,3% vs 91,1%) mientras que la especificidad de la citología es algo mayor (93,5% vs 89,3%).

La utilización del test del ADN-HPV en el cribado primario, se ha planteado en mujeres mayores de 35 años combinado con la citología, pues a estas edades, la prevalencia del HPV de alto riesgo oncogénico (HPV-AR) está por debajo del 10% y en cambio aumenta la incidencia de CIN3 y cáncer. La utilización de ambos tests en conjunto se ha mostrado mejor que cualquiera de ellos por separado, siendo el conjunto, además coste-efectivo, al permitir aumentar con seguridad el intervalo del cribado (18, 19).

Recientemente la IARC sugiere que hay suficiente evidencia de que el test del ADN del HPV puede reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello de útero y que es, al menos, tan efectivo como la citología (4). Por ello, se ha sugerido el empleo combinado de los dos tests. En la actualidad hay 8 trabajos en marcha en Finlandia, Holanda, Italia, Reino Unido (3 trabajos en curso), Canadá, Suecia, Méjico y Brasil, con un total de 329.000 mujeres enroladas en ellos, y con plazo de finalización en 2008. Los resultados de estos estudios permitirán evaluar cuál es la mejor combinación de citología y ADN-HPV en el cribado poblacional.

Mientras se aclaran estas cuestiones, la prevención secundaria clásica mediante la citología de frotis cervical sigue siendo la principal estrategia de detección precoz de cáncer de cérvix.

### 3.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD:

Cuando no se efectúan o fallan los mecanismos de prevención y se desarrolla el cáncer, un hecho que es habitual en países en vías de desarrollo, entramos en el campo del tratamiento oncológico del tumor, en sus modalidades qui-

rúrgica, radioterápica y médica, solas o combinadas de acuerdo con el estadio en el momento del diagnóstico.

En la experiencia americana: Surveillance Epidemiology and Results (SEER) el tumor se diagnostica en situación localizada en el 55-60 % de los casos, lo que permite unas supervivencias a los 5 años del 90-95 % de ellos, otro 30-35 % se diagnostica con ganglios afectos, lo que baja las tasas de supervivencia a 50-60 % y solo en menos del 10 % del total se detecta en fase de diseminación, con tasas de sobrevida que no superan el 20 % a los 5 años y que apenas han mejorado en los últimos 30 años a pesar de los desarrollos terapéuticos. Globalmente, los datos americanos dan tasas globales de supervivencia de 70-75 %, que han ido subiendo en periodos sucesivos.) (20).

Los datos europeos del programa EUROCARE-III, correspondientes a tumores diagnosticados entre 1990 y 1994 y comunicados por los registros de base poblacional, dan tasas globales de supervivencia a los 5 años del 62,1 % para toda Europa, superadas por el 68,7 % de España. Es de destacar que en casi todos los países europeos la supervivencia es superior al 60 %, pero las tendencias indican mejoría en los países del norte, centro y oeste de Europa, pero no en los de Europa del Este, donde existen menos posibilidades de prevención y tratamiento (21) En los últimos años se observa un reasenso de las tasas de incidencia en mujeres muy jóvenes así como de las histologías de tipo adenocarcinoma.

La inclusión de las vacunas terapéuticas en los esquemas de tratamiento podría mejorar mucho las perspectivas en el futuro. Las vacunas terapéuticas también han entrado ya en fase de evaluación clínica, pero se tropieza con el problema de la evasión inmunológica tumoral, que obliga a la asociación de otros adyuvantes que faciliten la inducción de las células T y la lisis tumoral, por lo que los resultados son todavía insuficientes (22-24).

#### 4. RECOMENDACIONES INTERNACIONALES:

Las bases de las recomendaciones actuales sobre cribado fueron establecidas por la Organización Mundial de la Salud en 1968, y posteriormente por el Consejo de Europa en 1974.

La evidencia científica disponible hasta el momento demuestra que la prevención secundaria del cáncer cervico-uterino está basada en la detección de lesiones cervicales preinvasoras, a través de la " búsqueda oportunista" o " hallazgo de caso". La prueba de elección es la citología cervicovaginal (test de Papanicolaou).

En la Conferencia de Viena de 1999 se establecieron las indicaciones de cribado de cáncer. Con respecto al cáncer cervical se recomendó la realización de citologías vaginales a mujeres de entre 20-30 años hasta los 60 años de edad, y con intervalos de 3-5 años.

En nuestro país se siguen las directrices del Consejo de Europa (basadas en la Conferencia de Viena), y publicadas en el Diario Oficial de la Unión Europea (DOUE de 16/12/2003) (25), que recomiendan: " cribado de citología cervico-vaginal para los precursores de cáncer del cuello de útero, que debe empezar no antes de los 20 años de edad y a más tardar a los 30 años ".

Otros organismos y sociedades internacionales tales como la Sociedad Americana de Cáncer (26), la U.S. Preventive Task Force (27) establecen diferentes recomendaciones (ver tabla adjunta).

Por otra parte, en un documento de consenso de las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcópica (AEPCC), y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), las indicaciones clínicas de determinación del HPV podrían ser las siguientes (28):

- Selección de mujeres con citología ASC-US para identificar las que precisan estudio colposcópico.
- Selección de mujeres postmenopáusicas con citología LSIL



- Seguimiento de pacientes con diagnóstico de CIN1 confirmado por biopsia, seleccionadas después de coloscopia.
- Control de curación después del tratamiento de neoplasias intraepiteliales
- Como test de cribado primario, junto con la citología ó único, empleando en este caso la citología como test de selección

### Recomendaciones de diferentes organismos

	Sociedad Americana de Cáncer (ACS, Nov 2006)	U.S. Preventive Task Force (USPSTF,2003)	Unión Europea (DOUE 2003)	SEGO 2006	Protocolo C.Valenciana 2006
<b>Edad de comienzo</b>	21 años, o 3 años después del inicio de la actividad sexual	21 años o 3 años después del inicio de la actividad sexual	20 o 30 años	25 años si es sexualmente activa ó 3 años tras el inicio de la actividad sexual	20 años
<b>Edad de finalización</b>	>= 70 años con 3 tests consecutivos recientes negativos y sin tests anormales en los últimos 10 años	>65 años con screening previos negativos y no son de alto riesgo	60 años	65 años	65 años
<b>Intervalos</b>					
<b>Citología convencional</b>	Anualmente Cada 2-3 años en mujeres de >30 años con 3 tests citológicos negativos	Cada 3 años	3-5 años	Anual, y tras 3 tests negativos y sin factores de riesgo cada 3 años. Con factores de riesgo ó cambios en las circunstancias de pareja ó personales, cada año	Cada 3 años
<b>Test HPV</b>	Cada 3 años si HPV negativos y citología negativa	Insuficiente evidencia	Insuficiente evidencia	Ver indicaciones En el texto	– Citologías ASC-US – Cribado inadecuado en mujeres >35 años – Tratamiento postquirúrgico de lesiones intraepiteliales – Citologías ASC-H y AGC – Mujeres postmenopáusicas con lesiones LSIL



# **PROTOCOLLO**



## 5. METODOLOGIA

### 5.1. OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS

#### OBJETIVO GENERAL

Mejorar las actividades de detección precoz de cáncer de cérvix para disminuir las tasas de mortalidad por esta causa.

#### OBJETIVOS ESPECIFICOS

En el marco general de conseguir disminuir la mortalidad de cáncer de cérvix, los objetivos específicos son los siguientes:

- Homogeneizar los criterios de realización de diagnóstico precoz de cáncer de cérvix, entre los profesionales sanitarios.
- Incrementar el acceso de los grupos de mayor riesgo a esta prestación.
- Garantizar la calidad de todo el proceso, insistiendo en los aspectos de la toma, análisis de las muestras e información de los resultados.
- Fomentar un sistema de formación continuo del personal en relación con el desarrollo del protocolo.
- Implementar y desarrollar un sistema de información y registro adecuados que permita evaluar las actividades.

#### 5.2. POBLACIÓN DIANA:

Mujeres a partir de los 20 años hasta los 65 con los siguientes criterios de priorización:

- La prueba de Papanicolaou se ofrecerá a todas las mujeres de los grupos de edad de mayor incidencia: todas las mujeres entre 35 y 65 años.
- A las mujeres entre 20 y 35 años se les ofertará la realización de las citologías, especialmente en aquellas en que se detecte la existencia de uno o más de los factores y co-factores de riesgo.
- Con respecto a las mujeres sanas menores de 20 años sólo se debería ofrecer la realización de la prueba a aquellas en las que se identifiquen factores de riesgo de especial relevancia.

- La realización de la prueba puede interrumpirse a los 65 años si en los últimos 10 años la mujer ha tenido dos frotis consecutivos con resultados negativos o normales.
- Las mujeres que han sido hysterectomizadas por una enfermedad benigna, si tienen cérvix restante, seguirán el mismo protocolo que el resto de la población.

Criterios generales, salvo criterio clínico:

- No se iniciaran estudios citológicos en mujeres por encima de los 75 años.
- Tras el parto o cesárea sólo se les realizará estudio citológico a las mujeres cuando cumplan los criterios de inclusión y hayan transcurrido tres años desde la última toma si el resultado fue normal o benigno

#### 5.3. TIPO DE PRUEBA

La prueba utilizada es la citología cervicovaginal o test de Papanicolaou que se explica detalladamente en el anexo I

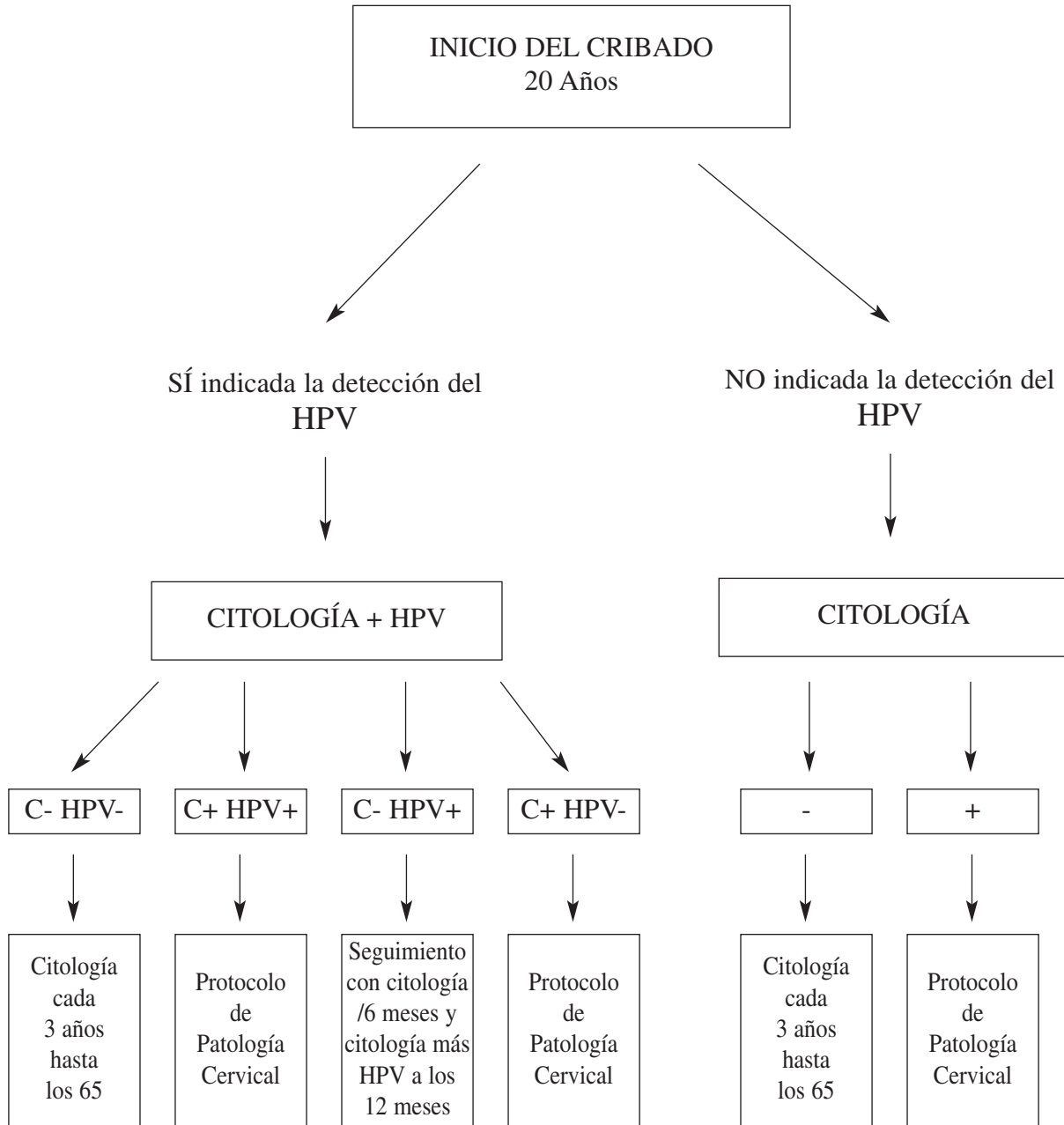
En algunos casos seleccionados se detectará el HPV, siguiendo las recomendaciones últimas de la IARC (4): en citologías con resultado ASC-CUS, ASC-H Y AGC; en mujeres con historia de cribado inadecuado (mujeres de más de 35 años y sin seguimiento de las recomendaciones de cribado); en el seguimiento postquirúrgico de las lesiones intraepiteliales y en mujeres postmenopáusicas con lesiones LSIL

#### 5.4. INTERVALO ENTRE PRUEBAS

Siguiendo las recomendaciones de los organismos europeos y de las agencias españolas el intervalo entre pruebas será de tres años para aquellas mujeres cuyo resultado de la citología sea normal o negativo y la toma técnicamente satisfactoria. En determinadas situaciones sin factores de riesgo el intervalo se puede alargar a los 5 años.

Cuando el resultado de la prueba sea diferente a normal o negativo, el médico considerará el intervalo que deba transcurrir para la siguiente prueba.

## 5.5 PROTOCOLO DE CRIBADO



\*Se considera indicada la detección del HPV en los siguientes casos:

- Citologías con resultado ASC-US
- Historia de cribado inadecuado en mujeres >35 años
- Tratamiento postquirúrgico de las lesiones intraepiteliales
- Citologías ASC-H y AGC
- Mujeres postmenopáusicas con lesiones LSIL

## 6. ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA

### 6.1. RELACION ENTRE NIVELES ASISTENCIALES

En la aplicación del protocolo de detección precoz de cáncer de cuello uterino, intervienen diferentes estructuras sanitarias: Centros de Salud Pública, Atención Primaria (Centros de Salud, Centros de Salud Sexual y Reproductiva), Atención Especializada (Servicios de Anatomía Patológica, Ginecología y Oncología...).

- Los Centros de Salud Pública realizan las actividades:
  - Sensibilización de la población diana.
  - Coordinación de las actividades del programa entre las diferentes estructuras sanitarias.
  - Elaboración del plan de implantación en el departamento de salud y establecimiento de los mecanismos de seguimiento.
  - Evaluación del programa.
  
- Atención Primaria:
  - Toma de la citología, en los Centros de Salud y en los Centros de salud Sexual y Reproductiva.
  - Notificación de resultados según protocolo:
  - Comunicación de resultados de normalidad indicando control a los 3 años.
  - Comunicación de resultados dudosos y patológicos e indicación de la actuación que proceda (derivación a especializada...).
  
- Atención Especializada:
  - Seguimiento de citologías dudosas o patológicas y toma de citología en determinados casos (servicios de ginecología).
  - Lectura de la muestra de citología, interpretación de los resultados y elaboración de informes (servicio de anatomía patológica).
  - Confirmación diagnóstica y aplicación del protocolo de patología cervical que en cada caso proceda.

### 6.2. CAPTACIÓN Y CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN.

#### - Captación:

Se ofertará la realización de la citología cervico-vaginal, a todas las mujeres que cumpliendo los requisitos establecidos y definidos para la población diana, son usuarias del sistema sanitario público: tanto a las usuarias de las consultas de Atención Primaria especialmente las incluidas en el Programa de Atención a la Mujer mayor de 40 años, como a las usuarias de los Centros de Salud Sexual y Reproductiva, o que utilizan los servicios de Asistencia Especializada.

El programa de Control Básico del Embarazo en la Comunidad Valenciana, contempla entre sus recomendaciones la realización de una citología durante el control del embarazo, si cumple los criterios de inclusión. Puede ser un momento apropiado para la incorporación al protocolo, especialmente en las mujeres menos frecuentadoras del sistema sanitario, pudiéndose realizar la toma en cualquier trimestre de la gestación.

#### - Criterios de priorización:

En función de la capacidad del laboratorio de Anatomía Patológica de cada Departamento y de los objetivos de cobertura previstos, se deberán fijar el número de citologías semanales o mensuales a realizar, que permitan cubrir a toda la población diana en los periodos previstos, (este sistema no incluye las pruebas urgentes, especialmente las de sospecha de patología).

En el momento de priorizar las solicitudes de citologías, además de los factores de riesgo enumerados, habrá que considerar dentro del ámbito de cobertura poblacional, los grupos de población de menor accesibilidad al sistema sanitario, sobre los que se realizará el mayor esfuerzo de captación a través de programas de sensibilización y motivación. Se ordenarán según la edad y el tiempo de realización de la última citología, priorizando cuanto más edad y más tiempo de intervalo con la última citología.

La toma de citología en el periodo de embarazo o puerperio, se practicará si la mujer no se ha realizado ninguna citología previa, o si hace tres

años o más de la última toma, no realizándose de forma rutinaria en todas las mujeres.

Las actividades de información y de educación sanitaria realizadas por los distintos profesionales, pueden contribuir a que la indicación de la prueba logre la máxima eficiencia posible.

### 6.3. TOMA DE MUESTRAS. TRANSPORTE Y RECOGIDA

#### - Toma de muestras:

En el ámbito de la Atención Primaria, será la matrona la encargada de realizar la toma de muestra de la citología en los Centros de Salud. En los Centros de Salud Sexual y Reproductiva podrá realizarla la enfermera, la matrona, el médico o el ginecólogo, según la organización del centro; y en Asistencia Especializada la realizará el ginecólogo y/o matrona en las consultas del Centro de especialidades o del Hospital.

En todos los ámbitos de actuación citados anteriormente, cualquier profesional no-ginecólogo que se encargue de realizar la toma de citología, deberá de tener la formación adecuada y homologada.

Desde las Direcciones de los Departamentos se pondrán en marcha los mecanismos y recursos necesarios destinados a promover los cursos de formación y reciclaje, que aseguren la formación del personal encargado del funcionamiento de este Protocolo en todos sus niveles.

La solicitud se realizará siguiendo el modelo incluido en la Historia Clínica Informatizada (SIS: Sistema de Información Ambulatoria).

#### - Transporte y recogida:

Se deben establecer circuitos de recogida de las muestras obtenidas desde los distintos centros, tanto de atención primaria como de especializada, hasta el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital de referencia. El objetivo es garantizar que como máximo no transcurran más de 7 días desde la recogida de la muestra hasta su llegada a laboratorio.

La remisión de las muestras obtenidas se realizará junto a las hojas de solicitud, en cajas de cartón o plástico especialmente diseñadas para este traslado, que evitarán roturas o desperfectos del portaobjetos.

### 6.4. RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

En este apartado se describen los resultados posibles de la citología según la clasificación de Bethesda (29). Este sistema fue originalmente propuesto en 1988, y constituye ahora la nomenclatura más ampliamente aceptada para la citología Papanicolaou.

La última clasificación de Bethesda 2001 es la siguiente (30):

#### - **DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE BETHESDA 2001:**

##### a.1) TIPO DE MUESTRA

01. Convencional (Papanicolaou)
02. Medio líquido

##### a.2) CALIDAD DE LA MUESTRA:

03. **Satisfactorio para estudio (Presencia de células endocervicales /células de zona de transformación)**
04. **Satisfactorio para estudio (Ausencia de células endocervicales / células de zona de transformación)**
05. **Insatisfactorio para estudio** por insuficiente componente de células escamosas
06. **Insatisfactorio para estudio** por fondo hemático que oculta más del 75% de las células escamosas
07. **Insatisfactorio para estudio** por fondo inflamatorio que oculta más del 75% de las células escamosas
08. **Insatisfactorio para estudio** por portaobjetos roto no reparable
09. **Insatisfactorio para estudio** por paciente sin identificar



**a.3) INTERPRETACIÓN / RESULTADOS**

**10. Negativo para lesión intraepitelial o malignidad**

- Flora

11. Tricomonas vaginales
12. Hongos morfológicamente compatibles con *Cándidas*
13. Cambios en la flora sugestivos de infección vaginal
14. Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*
15. Cambios celulares morfológicamente compatibles con virus del *Herpes simple*

- Otros hallazgos no neoplásicos

16. Cambios reactivos asociados con inflamación (incluido reparación típica)
17. Cambios celulares asociados a radioterapia
18. Cambios celulares asociados a Dispositivo Intrauterino (DIU)
19. Presencia de células glandulares post-histerectomía
20. Atrofia

**21. Anomalías en células epiteliales**

- Células escamosas

22. Células escamosas atípicas (ASC)
23. Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
24. Células escamosas atípicas en las que no se puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)
25. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (incluye cambios por HPV y neoplasia cervical intraepitelial (CIN 1)).
26. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (incluye CIN 2, CIN 3 y carcinoma in situ (CIS)).

**27. Carcinoma epidermoide**

- Células glandulares

28. Células glandulares atípicas (AGC) (especificar si endocervicales, endometriales u otras).

29. Células glandulares atípicas, probablemente neoplásicas (especificar si endocervicales, endometriales u otras).

30. Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).

31. Adenocarcinoma.

- 32 Adenocarcinoma endocervical.

33. Adenocarcinoma endometrial.

34. Adenocarcinoma extrauterino.

- Otras

35. Células endometriales exfoliadas en mujer >de 40 años.

**a.4) OBSERVACIONES AL DIAGNÓSTICO**

36. Negativo para células malignas.
37. Células atípicas sospechosas de malignidad.
38. Positivo para células malignas.

**a.5) COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES**

- 39 Se recomienda repetir tras tratamiento.
40. Se recomienda descartar patología endometrial.
41. Se recomienda colposcopia y biopsia.
42. Se recomienda repetir estudio citológico.
- 43 Se recomienda elevar el tropismo.
44. Otros.

Matizaciones al diagnóstico histológico:

03. Satisfactorio para estudio con presencia de células endocervicales /células de zona de transformación = Se requieren 10 células endocervicales o metaplásicas bien conservadas.
05. Escasa celularidad escamosa
  - En citología convencional cuando se visualizan menos de 8.000 células escamosas bien conservadas
  - En medio líquido cuando se visualizan menos de 5.000 células escamosas bien conservadas

## 6.5. PAUTAS DE ACTUACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA SEGÚN LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA :

Las pautas a seguir desde los Centros de Atención Primaria, de acuerdo a los resultados de la citología según la clasificación de Bethesda 2001, se exponen a continuación, y de forma resumida en la siguiente tabla.

- El 03 y 04 válidos para el diagnóstico
- Del 05 al 09 se volverá a realizar la toma
- Del 11 al 15 se remitirá al médico de Atención Primaria, ginecólogo ó médico del Centro de Salud Sexual y Reproductiva.
- Del 16 al 20 se indicará la repetición de la toma según protocolo a los 3 años
- Del 22 al 35 se remitirá al especialista correspondiente, para estudio diagnóstico según protocolos vigentes.
- El 36 puede ser informada por el personal que recibe el resultado.
- El 37 y 38 deben ser informados por el facultativo correspondiente (ginecólogo, médico de Atención Primaria o médico del Centro de Salud Sexual y Reproductiva.
- Del 39 al 43 se remitirá al especialista correspondiente, para estudio diagnóstico o para valoración.
- El 44 actuación según criterio médico.

Pauta de actuación	Resultado
Válido para el diagnóstico	03-04
Repetir toma	05-09 16-20 (repetir a los 3 años)
Pueden ser informados	36-38
Remitir al especialista correspondiente	11-15 22-35 39-43
Actuación según criterio médico	44

## 7. RECOGIDA DE INFORMACION Y EVALUACION DEL PROGRAMA

Con la finalidad de alcanzar una alta cobertura en la población diana y evitar duplicidades innecesarias, o intervalos demasiado cortos entre citologías a una misma mujer, se recogerán datos de algunos de los sistemas de información que tiene en marcha la Consellería de Sanitat:

- Implementar y completar el desarrollo del Sistema de Información de los Servicios de Anatomía Patológica (INFOPAT)
- Sistematizar el registro de citologías en la Historia Clínica Informatizada proyecto ABUCASIS II
- Incorporar la recogida de datos en el sistema de indicadores de gestión de Atención Primaria, Centros de Salud Sexual y Reproductiva, y Atención Especializada, diferenciando las citologías de prevención de las citologías por sospecha patológica

### 7.1. EVALUACIÓN DEL PROCESO:

1. La información se realizará a través de los indicadores de gestión, tanto de Atención Primaria como de Asistencia Especializada, diferenciando por grupos de edad: de 35-65 años y menos de 35 años. Y con la posibilidad de cruzar cada uno de los indicadores:

#### a) Procedencia de las citologías:

$$\frac{\text{Nº de citologías solicitadas desde Atención Primaria en un año}}{\text{Total de citologías solicitadas ese año}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de citologías solicitadas desde Centros de Salud Sexual y Reproductiva}}{\text{Total de citologías solicitadas ese año}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de citologías solicitadas desde Asistencia Especializada en un año}}{\text{Total de citologías solicitadas ese año}} \times 100$$

- Fecha petición- Fecha recepción del informe
- Fecha toma de muestra- Fecha en que la mujer es informada

**b) Diferenciación de los motivos de petición:**

$$\frac{\text{Nº de citologías preventivas solicitadas en un año}}{\text{Total de citologías solicitadas ese año}} \times 100$$

3. Disminución del porcentaje de tomas no satisfactorias por debajo de un 10% según las recomendaciones internacionales

$$\frac{\text{Nº de citologías remitidas por sospecha patológica en un año}}{\text{Total de citologías solicitadas ese año}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de muestras preventivas satisfactorias en un año}}{\text{Total de muestras preventivas}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de muestras por otros motivos satisfactorias en un año}}{\text{Total de muestras por otros motivos}} \times 100$$

**c) Cobertura:**

$$\frac{\text{Nº de citologías preventivas realizadas en mujeres de 35 a 65 años en un año}}{\text{Mujeres de 35 a 65 años}} \times 100$$

**7.2. EVALUACIÓN DE RESULTADOS:**

- a) Tasas de incidencia por diagnóstico y por tipos de lesiones.** Estos indicadores también se elaborarán por grupos de edad de 35 a 65 años y menos de 35.

$$\frac{\text{Nº de citologías preventivas realizadas en mujeres de <35 años}}{\text{Mujeres de 35 a 65 años}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de muestras con resultado preinvasivas* de las preventivas en un año}}{\text{Total de muestras preventivas}} \times 100$$

2. Valoración de la adecuación del intervalo de remisión del informe

$$\frac{\text{Nº de muestras con resultado preinvasivas* de sospecha patológica en un año}}{\text{Total de muestras por otros motivos}} \times 100$$

Tiempo entre días

- Fecha toma muestra –Fecha entrada INFOPAT (Sistema de Información de Anatomía Patológica).

\*Se consideran preinvasivas ASC-US, AGC, LSIL, HSIL y CIS



$$\frac{\text{Nº de muestras con resultado invasivas** de las preventivas en un año}}{\text{Total de muestras preventivas}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de muestras con resultado invasivas** de sospecha patológica en año}}{\text{Total de muestras por otros motivos}} \times 100$$

\*\* Se considera invasivas CARCINOMA EPIDERMÓIDE, ADENOCARCINOMA Y OTRAS NEOPLASIAS

$$\frac{\text{Nº de muestras con resultado casos de las preventivas en un año}}{\text{Total de muestras preventivas}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de muestras con resultado casos de sospecha patológica en un año}}{\text{Total de muestras por otros motivos}} \times 100$$

#### **b) Tasas de mortalidad**

Publicaciones específicas del registro de mortalidad de la Comunidad Valenciana y otros registros.

# ANEXOS



## ANEXO I

### REALIZACIÓN DE CITOLOGÍA Y CONTROL DE CALIDAD

#### Realización de la citología:

##### Tipo de toma:

- Convencional:
  - Espátula de Ayre
  - Cepillo endocervical.
- Medio líquido

#### Realización de la prueba:

Condiciones necesarias para la toma de una muestra correcta para la detección precoz del cáncer cervical

Portaobjetos con extremo esmerilado para escribir en el extremo la identificación de la mujer.

- La extensión ha de ser rápida.
- La extensión debe hacerse con la presión adecuada, rápida y en la misma dirección
- La fijación , en caso de utilizar fijador en spray, se debe realizar manteniendo el portaobjetos en posición horizontal, a una distancia de unos 25 cms. del foco emisor.

#### Identificación de la muestra:

Se identificarán adecuadamente nombre y apellidos de la paciente, tanto en el portaobjetos como en la hoja de petición.

#### Realización de la toma:

La toma se llevará a cabo garantizando su calidad a través de:

- Atención Primaria.
- Centros de Salud Sexual y Reproductiva
- Consultas externas de ginecología

La toma debe realizar en las siguientes condiciones:

- Abstención de relaciones sexuales 24 horas antes.
- No utilización de medicación tópica 72 horas antes
- Se debe realizar antes del tacto vaginal.
- Se debe realizar antes de la toma de cualquier otro tipo de muestra (biopsia, etc)

Remisión de muestras y hojas de recogida de datos al laboratorio para su procesamiento y lectura en contenedores adecuados.

#### Tinción: Técnica del Papanicolau:

##### La lectura

La lectura debe estar centralizada en los servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales para garantizar la validez y reproducibilidad de la interpretación, así como para mejorar la eficiencia del programa.

El resultado con el informe de las pruebas deberá remitirse al centro que lo solicitó en breve plazo, para que en total el período desde la toma de muestra hasta la recepción de resultados no supere las 6 semanas.

**Hoja de solicitud:** ésta deberá incluir los siguientes datos:

- Nombre y Apellidos.
- Fecha de Nacimiento.
- Nº SIP (Sistema de Información Poblacional).
- Nº Historia de Salud.
- Procedencia (Servicios de Atención Primaria, Centros de Salud Sexual y Reproductiva, Servicios de Atención Especializada).
- Fecha de Solicitud.
- Fecha de la toma.
- Tipo de petición (screening o sospecha).

- Fecha de la citología anterior.
- Número de hijos (nº partos y nº de abortos).
- Fecha de inicio del último período menstrual (FUR).
- Fórmula menstrual (FM), (“Tipo de ciclo”).
- Fecha de inicio de la menopausia (año)
- Muestra obtenida de exocérvix o endocérvix.
- Enfermedades de transmisión sexual anteriores.
- Tratamientos previos que puedan modificar la citología (quimioterapia, radioterapia).
- Tratamiento Hormonal.

#### **Control de calidad:**

Se realizarán controles de calidad internos y externos en los respectivos centros sanitarios implicados, tanto de Atención Primaria como de Asistencia Especializada. Así mismo se podrán establecer los adecuados sistemas de acreditación.

Para facilitararlo:

- a) Se han definido los protocolos para la toma y procesamiento de las muestras.
- b) Se llevará a cabo el entrenamiento específico para la toma y lectura de citologías y formación adecuada a la función que realice cada uno de los profesionales implicados, a través de los respectivos programas de formación continuada.

c) En el laboratorio de citologías se establecerán controles internos de calidad:

- Se debe hacer un control sobre las características de la toma, y condiciones de recepción de las muestras (Bethesda 2001)
  - Cada laboratorio deberá realizar control de calidad sobre el procesado y tinción de las muestras.
  - Lectura del citotécnico del 100% de las muestras de citología cérvico-vaginal.
  - Revisión y diagnóstico por el patólogo de todas las citologías seleccionadas por el citotécnico por presentar anomalías.
  - Revisión al azar del 10% de las citologías consideradas como normales por el citotécnico.
  - Revisión de citologías previas de los casos con patología
  - Correlación cito-histológica de los casos biopsiados.
  - Correlación con los resultados de estudios complementarios para la detección del HPV (captura híbrida, PCR, etc..).
- d) Se diseñarán y pondrán en marcha estrategias de dinamización y sensibilización orientadas tanto a los profesionales de la salud como a la población diana.



**ANEXO II:****VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CARCINOMA DE CÉRVIX**

La consolidación clínica de las técnicas moleculares para el estudio de la infección por HPV, obliga a replantear el protocolo de prevención del carcinoma de cérvix y sus lesiones precursoras. El desarrollo de la investigación tanto básica como clínica sobre la infección por HPV, hace que la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Citología (SEC), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) se reúnan en 2006 y emitan un documento de consenso, y del cual, con su consentimiento, se ha extractado el presente anexo (28).

Es universalmente aceptado que la prevención del cáncer de cuello uterino pasa por un estricto cumplimiento del protocolo de prevención secundaria, en sus distintas fases (31):

- Cribado
- diagnóstico
- tratamiento
- control de curación de lesiones CIN 2-3 y carcinoma microinvasivo

La aplicación clínica de las vacunas actuales, de inminente aparición, activas frente a los HPV 16-18 (HPV de alto riesgo oncogénico HPV-AR), los cuales son responsables de más del 70% de los cánceres cervicales, nos va a influir en el uso de la vacunación y el cribado en la práctica de la prevención del cáncer de cervix; vacunación que va a producir una disminución de las anomalías celulares, lo que se traducirá en cambios sustanciales en la práctica del cribado actual (32).

La infección por HPV es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, con una prevalencia muy alta entre hombres y mujeres jóvenes, sexualmente activos; pero que evoluciona hacia la curación espontánea en un porcentaje de hasta el 90%.

Las tasas de prevalencia de la infección por HPV-AR están interrelacionadas con las de incidencia del carcinoma de cérvix a nivel mundial,

de tal forma que podemos decir que de entre los aproximadamente 300 millones de mujeres infectadas por este tipo de virus, unas 490.000 desarrollarán un cáncer de cérvix, a las que habrá que añadir las cerca de 69.000 que estarán afectas de un carcinoma de vagina y/o de vulva.

Se conocen más de 100 tipos de HPV, de los cuales unos 40 asientan en el área genital y anal, y de ellos, 15 tienen potencial oncogénico.

Podemos clasificar las infecciones por HPV, desde el punto de vista clínico, en:

- subclínicas: son la mayoría de ellas y sólo son detectables por citología o colposcopia.
- latentes, detectables mediante la determinación del ADN de HPV.
- clínicas, los clásicos condilomas, los cuales sólo están presentes en el 1% de los individuos adultos, sexualmente activos.

Sabemos que la presencia de una infección por HPV-AR es un factor imprescindible para desarrollar un carcinoma de cérvix, pero no es éste el único factor.

Así mismo, es universalmente aceptado que la transmisión del virus por contacto sexual, se realiza a través de erosiones mínimas de la piel o de las mucosas, aprovechando la permanencia del virus en los tejidos del huésped y los procesos de maduración que existen en las zonas de metaplasia de la unión escamoso cilíndrica: el virus del papiloma infecta las células basales del epitelio y aprovecha su capacidad de proliferación para replicarse y expresar sus genes de forma secuencial, en las capas basales, sus genes más tempranos E1 - E8 y en las capas superficiales, la expresión de sus proteínas oncogénicas L1 y L2, que formarán la cápside y permitirán el ensamblaje de nuevas partículas virales.

Así pues, a partir de un epitelio normal, y como consecuencia de la presencia de co-factores de adquisición, se produce la infección por virus de HPV, la cual progresará a lesiones LSIL, CIN 1; lesiones HSIL, CIN 2-3; posteriormente a carcinoma microinvasivo y por fin a carcinoma invasor, como consecuencia de la actuación de co-factores de progresión y co-factores de invasión, respectivamente.

Por lo tanto, desde la presencia de un epitelio normal, hasta la infección y el desarrollo de una lesión preneoplásica y posteriormente neoplásica invasiva, son necesarias las siguientes fases:

- Epitelio normal
- Infección por HPV
- Co-factores de adquisición
- Progresión a lesiones LSIL - CIN1
- Co-factores de progresión
- Progresión a lesiones HSIL, CIN 2-3
- Cofactores de progresión
- Progresión a carcinoma microinvasivo
- Cofactores de progresión
- Progresión a carcinoma invasivo
- Co-factores de invasión

Cofactores de adquisición:

- De la propia mujer, que favorecen la infección por HPV:
  - Las características de la unión escamoso cilíndrica del cérvix en mujeres jóvenes.
  - El hecho de que la mujer tenga varios partenaires.
  - El hecho que el partenaire de la mujer sea promiscuo.
- Externos:
  - La circuncisión protege frente a la infección (33).
  - El posible papel del preservativo como profiláctico de la transmisión del HPV: el uso correcto del preservativo durante el desarrollo del todo el acto sexual, es una barrera que disminuye el contagio (34).

No se sabe exactamente la duración de la infección por HPV; se calcula que está entre los 6-12 meses y los 2 años (35), con una media de 13,5 meses para los HPV-AR y 8,2 meses para los HPV de bajo riesgo oncogénico.

Dicha duración varía según consideremos la infección como incidente (de reciente adquisi-

ción), prevalente (se desconoce la fecha de la adquisición), o reinfección.

Hablamos de persistencia de la infección viral cuando se detecta el mismo tipo de virus, en dos o más ocasiones y a lo largo de 1 ó 2 años. La persistencia en mujeres HPV positivas con citología normal es de menos del 50% a los 6 meses y del 7% a los 5 años (36). La persistencia e HPV-AR es el factor imprescindible para la progresión de las lesiones a HSIL (CIN 2-3) y a carcinoma microinvasivo, siendo la presencia de HPV el mayor factor de persistencia.

El 25% de las mujeres con infecciones transitorias de HPV muestran cambios citopáticos de LSIL. La lesión de CIN1, fundamentalmente en mujeres jóvenes, regresa en el 61% a los 12 meses y en el 91% a los 36 meses, observándose mayor capacidad de regresión cuanto menor sea la edad de la mujer (37). En una extensa revisión de la literatura (38), se ha demostrado que en lesiones CIN1, el 60% regresan espontáneamente, el 30% persisten, 9-16% progresan a CIN 2-3 y 1% progresan a carcinoma microinvasivo.

El aclaramiento de HPV precede a la regresión citológica (37): la tasa de aclaramiento al año fue del 29%, y a los 40 meses, del 100%. La tasa de aclaramiento disminuye cuanto más grave es la lesión. Todo esto, unido con el uso del preservativo que facilita las tasas de aclaramiento de HPV, induce a llevar una conducta expectante ante las lesiones LSIL, lo que produciría una disminución de sobretratamiento de las mismas.

Cofactores de progresión

La infección de HPV-AR es causa necesaria pero no suficiente para desarrollar cáncer. Sólo una pequeña proporción de mujeres infectadas, presentará cáncer cervical.

Las mujeres afectas de HPV-AR positivas, el 4% desarrollarán CIN3 a los 3 años, y el 7% a los 10 años; sin embargo, las mujeres VPH-AR negativas, desde el punto de vista citológico y mediante HC2, nunca desarrollarán CIN3 a los 3 años, y sólo un 1% a los 10 años (39).

Todo esto sugiere que, tras los factores de adquisición, deben actuar otros factores de progresión hacia CIN 2-3:

- Víricos
  - Genotipo viral
  - Variantes del HPV
  - Carga viral
  - Integración
  - Coinfección
- Genéticos
- Medioambientales:
  - Paridad
  - Anticoncepción hormonal
  - Tabaco
  - Inmunodepresión
  - Infecciones asociadas
  - Nutrición y dietas
- Cofactores de progresión víricos:
  - Genotipo viral: la progresión de HPV-AR con citología inicial negativa a CIN3, es muy diferente en función del tipo viral (40).
    - \* Los tipos 16 – 18 presentan una tasa de progresión del 10% a los tres años, y del 18-20% a los 10 años.
    - \* Otros tipos, sólo presentan una tasa de progresión del 3%
    - \* En mujeres mayores de 30 años, las diferencias son más marcadas:
      - HPV16, tasa de progresión del 17,2%
      - HPV18, tasa de progresión del 13,8%
      - Otros HPV-AR, tasa de progresión del 3,0%
      - HPV-AR negativos, tasa de progresión del 0,8%
  - Variantes del HPV:
    - \* Las distintas variantes del HPV16, han demostrado importantes variaciones geográficas, asociadas con diferentes riesgos:
      - Las variantes no europeas, parece que presentan mayor riesgo.
- Carga viral:
  - \* Es un marcador de infección persistente. Hay diversos métodos para determinarla:
    - PCR en tiempo real: es una determinación cuantitativa.
    - HC2: semicuantitativa; expresa un incremento progresivo, según la gravedad de la lesión (41).
- Integración: del ADN viral en el ADN del huésped, que aumenta con una elevada carga viral, lo que provoca una expresión de las oncoproteínas E6 y E7 del HPV y una interacción con los genes supresores temporales p53 y Rb. Estos procesos afectan la reparación de ADN, disminuye la apoptosis, lo que activa la división celular, alterando el funcionamiento de los genes produciendo la immortalización celular. Parece ser crucial en el proceso de transformación maligna (42).
- Coinfección: es discutible si la coinfección con varios tipos virales aumenta el riesgo de progresión (43).
- Cofactores de progresión genéticos: las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria, sea innata (células Natural Killer), humoral (HLA) o celular, influyen en la persistencia de HPV y su progresión a cáncer (44).
- Cofactores de progresión medioambientales:
  - Paridad:
    - \* Mayor riesgo de progresión a carcinoma in situ y carcinoma invasor, cuanto mayor es el número de embarazos (45).
  - Anticoncepción hormonal:
    - \* El riesgo de progresión a cáncer se multiplica por 4, a partir de uso prolongado (5), mientras que otros autores no encuentran positiva esta relación, concluyendo incluso, que mujeres HPV positivas, no necesitan dejar de tomarlos (46).

- Tabaco:
  - \* Es el factor de progresión de mayor importancia, hasta el punto que aumenta el riesgo por 2-4 veces, en las mujeres infectadas por HPV (47).
- Inmunodepresión: esta situación aumenta el riesgo de progresión, tanto sea inmunodepresión iatrógena, como adquirida, hasta el punto que la IARC, considera el carcinoma de cérvix como una enfermedad indicativa de SIDA (Centers for Disease Control and Prevention, 1993).
- Infecciones asociadas: las mujeres coinfectadas con HPV y otras Enfermedades de Transmisión sexual (ETS), fundamentalmente herpes virus2 (48) y Chlamydia tracomatis (49), parecen tener mayor probabilidad de presentar cáncer cervical.

- Nutrición y dietas:
  - \* No hay estudios que indiquen claramente su papel en la carcinogénesis (50).

#### Cofactores de invasión

La progresión de la neoplasia cervical intraepitelial a carcinoma escamoso, necesita la estimulación de factores que favorezcan la angiogénesis, la cual es inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG) y otras proteínas como la angiogenina (51).

La tasa de progresión de CIN3 a cáncer es difícil de saber, pues no es ético no tratar a las pacientes. En un estudio de 1976, se estimó que el 28-39% de los CIN3 no tratados progresaban a cáncer invasivo (52).

## ANEXO III

### TECNICAS DE DIAGNOSTICO DEL PAPILOMA-VIRUS HUMANO.

#### 1. Introducción:

El Papilomavirus Humano (HPV), de la familia *Papovaviridae*, es un virus con capacidad oncogénica de pequeño tamaño (55 nm de diámetro), icosaédrico sin envoltura. El genoma del virus es circular y está representado en una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) de 8000 pares de bases (pb), aproximadamente, que codifica 10 proteínas virales: ocho son productos de expresión temprana (representados con las siglas E1 a E8) y dos de expresión tardía (representados con las siglas L1 y L2). Las proteínas codificadas por los genes E6 y E7 son oncoproteínas con capacidad de unirse e inactivar las proteínas codificadas por los genes supresores de tumor TP53 y Rb, respectivamente.

Actualmente, se conocen 118 genotipos diferentes de HPV, clasificados en función de su nicho biológico (célula o tejido donde se ubican), potencial oncogénico y posición filogenética (similitud o discrepancia el genoma entre los diferentes tipos) (53). En este sentido, un nuevo tipo se define cuando la secuencia L1 difiere en más de un 10% respecto la secuencia de los genotipos ya conocidos. Cuando la variabilidad es del 10-2% y menor del 2% hablamos de subtipo y variante, respectivamente.

El HPV no crece en los medios de cultivo convencionales y los ensayos serológicos no distinguen entre infección pasada o presente, por lo que el diagnóstico exacto de infección del virus se basa en métodos de detección del ADN viral. En la práctica, sólo 291 pb de la región L1 son usados para la clasificación formal de los genotipos de HPV, por lo que ha sido ésta la región elegida como diana por los diferentes métodos de tipificación y genotipado (54).

Los estudios de prevalencia del HPV entre varios grupos de población a nivel mundial presentan rangos de positividad muy dispares (55-57), aunque se observa en todos ellos que la prevalencia del virus es alta en mujeres menores de 30 años (si lo comparamos con las de más de esta edad). La mayoría de las infecciones en mujeres jóvenes se resuelven espontáneamente durante los 24 meses

siguientes. Esta heterogeneidad en los estudios epidemiológicos puede deberse a distintos factores: i) poblaciones de estudio diferentes con respecto a la edad, frecuencia de anomalías citológicas y diversidad de los genotipos; ii) uso de técnicas de detección del ADN del HPV distintas, que difieren en sensibilidad y especificidad.

Todavía existen muchos puntos oscuros en el conocimiento de la historia natural de la infección del virus, incluyendo el modo de transmisión, desarrollo de infección persistente, aclaramiento del virus y su interacción con el sistema inmune. Como ejemplo de ello, hasta la fecha no se ha establecido la definición de infección persistente por HPV: algún estudio lo define como la mujer con infección persistente de al menos 6 meses de duración (19). Por supuesto, la detección del ADN del virus en muestras consecutivas debe incluir el genotipado para confirmar de que se trate del mismo virus y no de sobreinfecciones por otros tipos de virus (58).

#### 2. Tipos de tecnología aplicadas al diagnóstico del HPV:

Existen dos tecnologías distintas para la detección del ADN de HPV:

- 1) **Sistemas de amplificación de la señal** donde se emplean sondas que se unen específicamente a fragmentos predeterminados del ADN del virus. Estas sondas poseen una "señal" (fluorescente o colorimétrica) que es intensificada para su posterior detección.
- 2) **Sistemas amplificación del ácido nucleico** (ADN viral), donde un fragmento del ADN viral es copiado de manera exponencial para su detección (producto de PCR o amplicón) y posterior análisis (genotipado o tipaje) mediante enzimas de restricción, hibridación con sondas específicas o secuenciación directa.

##### 2.1. Sistemas de amplificación de señal:

Existen dos tipos, disponibles además comercialmente, TSA y Hybrid Capture II:

**TSA (Tyramide Signal Amplification)** es una Hibridación In Situ (*ISH*) que usa amplificación de señal con tiramida. El umbral de detección del virus es muy bajo y por ello ha tenido poco éxito en su

implantación. Presenta la ventaja que al observar microscópicamente el marcaje sobre el tejido permite conocer el tipo celular en que aparece.

**Hybrid Capture II (hc2)** es un método de amplificación de señal no radiactivo basado en la hibridación del ADN de HPV diana a sondas de ácido ribonucleico (ARN) (59, 60): los híbridos de ADN/ARN son capturados en pocillos de microplaca, y cubiertos por un anticuerpo específico monoclonal y un sustrato quimioluminiscente que proporciona una medida semicuantitativa del ADN del virus. Se usan dos cócteles de sonda diferentes, el de los genotipos de bajo riesgo : 6, 11, 42, 43 y 44 y el de los genotipos de alto riesgo : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Este ensayo se ha estandarizado en muchos países, y tiene la aprobación FDA (Food and Drug Administration, de los EE.UU). Este sistema tiene algunas limitaciones: i) distingue entre alto riesgo y bajo riesgo, pero no permite a la identificación del genotipo específico de HPV; ii) el límite de detección es de aproximadamente 5000 equivalentes de genoma (lo hace menos sensible que la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (61, 62); iii) la reactividad cruzada entre los dos cócteles de sonda alto y bajo riesgo (63, 64) puede reducir la importancia clínica de un resultado positivo. Por contra, hc2 tiene una alta implantación y se ha mostrado como una tecnología muy robusta y con alta reproductividad (65). Los primeros ensayos con la tercera generación (hc3) ya están en marcha en EE.UU.

## 2.2 Sistemas de amplificación de Ácidos nucleicos:

La **PCR** (Polimerase Chain Reaction) es el método de amplificación más usado. Se basa en un proceso de termociclado y el empleo de cebadores oligonucleotídicos (*primers*) que flanquean la región nucleica de interés del virus para amplificarla en presencia de una polimerasa termoestable de ADN (*copiado exponencial*), obteniéndose el producto de PCR o amplicón.

### 2.2.1 Tipos de *primers*.

**a. *Primers* tipo-específicos diseñados** para amplificar un único genotipo, por lo que se han de realizar tantas amplificaciones como tipos

diferentes queramos detectar. Obviamente, el método es muy caro, laborioso y no se utiliza.

**b. *Primers* de amplio espectro o generales o de consenso**, comunes a todos los HPV lo que permite la amplificación del ADN de todos los genotipos. Éstos flanquean una región conservada del virus en todas sus variedades. Como se dijo anteriormente, la región elegida como diana fue L1, la parte más conservada del genoma (66), aunque en algunos momentos de la historia algunos lo intentaron con la región E1 para ser posteriormente abandonado en el diagnóstico clínico .

Existen varios tipos de parejas de ***primers de amplio espectro*** diseñados para la detección del ADN del virus del papiloma cuya diana es la región L1, entre ellos las parejas de primers GP5+/GP6+, MY11/09, PGMY y SPF10 son los mas populares, siendo los dos primeros los mas utilizados en la actualidad.

***Primers GP5+/GP6+*** : diseñados para amplificar una región muy conservada del ADN del virus. En principio, solo permitirían la amplificación de unos pocos genotipos. Para compensar esto y poder aplicarse a la totalidad de los genotipos, la PCR se realiza en condiciones poco estrictas (temperaturas de unión de *primers* bajas).

***Primers MY11/09*** (también denominados primers degenerados) (66), ya que contienen una mezcla compleja de muchos oligonucleótidos diferentes diseñados para compensar la variación de secuencia entre los diferentes genotipos de HPV y permitir con ello la detección de todos los tipos de virus. La síntesis de estos oligonucleótidos se realiza "in vitro" variando en cada lote el contenido y grado de "degeneración" lo que disminuye su reproductibilidad pues existe cierta variabilidad en la síntesis de lote a lote, por lo que se debe evaluar la eficacia de amplificación de cada lote, lo cual, por otro lado, es un procedimiento habitual y de rutina en los laboratorios de patología molecular (67). La PCR se realiza en condiciones de temperaturas óptimas (estrictas), siendo el producto de PCR muy específico.

***PGMY*** (67) y ***SPF10*** (68) son primers de última generación para amplificar una región específica del fragmento L1 del virus. En este sentido, actúan igual que GP5+/GP6+ pero su diferencia radica en que estos primers contienen inosina que se complementa con cualquier nucleótido. No utili-

za primers degenerados, con lo que la síntesis de estos es homogénea, con alta reproductibilidad y la PCR se realiza en condiciones óptimas (astringentes) que incrementan la especificidad.

En general, la eficacia de la PCR es inversamente proporcional al tamaño del producto obtenido (amplicón). Es por ello, que en el caso de usar muestras citológicas o biópsicas sometidas a fijación con formalina u otros fijadores que fragmentan el ADN deben utilizar parejas de *primers* que generen un amplicón pequeño para aumentar se eficacia (68, 69).

### 2.2.2 Análisis de los productos de PCR.

En el caso de la PCR convencional, el primer paso en la **detección del ADN del virus y el análisis de amplicones** es la realización de una simple electrofóresis en gel agarosa que permite establecer la negatividad o positividad de la presencia de ADN viral en la muestra analizada. En los casos positivos, pasamos a comentar los métodos utilizados para el genotipado (tipaje) de estos productos de PCR:

**a. Análisis por PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) del producto de PCR:** tras la amplificación, el producto de PCR se analiza por el uso de enzimas de restricción. La digestión del amplicón con enzimas de restricción o “rotura” genera un número de fragmentos de ADN de diferentes tamaños que son analizados en gel de electroforesis. Es un método muy laborioso y limitado a la detección de unos pocos genotipos, e imposible de interpretar en infecciones mixtas (70).

**b. Análisis por hibridación del producto de PCR** con una o varias sondas oligonucleotídicas. El método original es el *Southern Blotting (ADN)*, donde el amplicón es transferido a una membrana (previa electroforesis) y posteriormente hibridado con una sonda marcada. Es muy laborioso, complejo e inadecuado para su uso en un laboratorio de rutina. Este método ha sido desarrollado y adaptado para paliar sus inconvenientes y algunas casas comerciales han conseguido adaptar la filosofía de esta tecnología a la práctica hospitalaria:

**Hibridación en Microplaca** (Molecular System Amplicor HPV MWP): este método está basado en una PCR de amplio espectro sobre la región L1 que genera un amplicon de aproximadamente 170 pb sobre el que se realiza una hibridación

(hibridación directa) con un coctel de sondas para la detección de 13 genotipos de alto riesgo, utilizando el complejo biotina-estreptoavidina-fosfatasa alcalina para el marcaje y detección.

**Hibricion Inversa:** al contrario del anterior lo que se hace es inmovilizar las sondas oligonucleotídicas marcadas sobre una fase sólida sobre la que se adicionará el producto de la PCR en fase líquida. La hibridación es seguida de una etapa de detección, para la que habitualmente se usa también el complejo biotina-estreptoavidina-fosfatasa alcalina. La tecnología más usada con este tipo de hibridación son las tiras de membrana que contiene múltiples sondas inmovilizadas a modo de líneas paralelas: ensayos LiPA (Line Probe Assay) (71). Se han publicado múltiples variantes de este método (69, 72): usando cebadores PGMY, cebadores GP5+/GP6+, *Microarrays*,... Algunos ejemplos de ensayos disponibles comercialmente son el *Clinical Arrays-Papillomavirus* y el *HPV GenoArray*. Los métodos con hibridación inversa se han demostrado particularmente útiles en el diagnóstico de rutina tanto para las infecciones con un sólo genotipo como para las coinfecciones.

**c. Análisis por secuenciación directa de los productos de PCR.** Consiste en determinar la composición nucleotídica del producto de PCR. Los métodos rápidos de secuenciación de alto rendimiento (73) están permitiendo su uso en el análisis rutinario clínico. Evidentemente, este método de tipaje es el más cercano a la excelencia (*Gold Standard*) para el diagnóstico de la infección por HPV y el genotipado, sin restricciones de búsqueda y abiertos a la detección de tipos de virus no descritos previamente.

El genotipo de un HPV puede ser deducido de manera muy sencilla enfrentando la secuencia obtenida con las bases de datos de búsqueda de homología de secuencias que existen: la más completa y actualizada se encuentra en el GenBank del NCBI (*Nacional Center of Biotechnology Information*, de EE.UU.), con el siguiente acceso <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

En un principio, la tecnología de secuenciación directa presentó el inconveniente de no detectar los diferentes tipos de virus presentes, lo cual se solucionó con el desarrollo de software capaz de detectar los diferentes genotipos de HPV presentes en estas coinfecciones

### 3. Estudios comparativos entre los métodos diagnósticos:

Los distintos estudios en los que se comparan la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las distintas técnicas son bastante heterogéneos.

En general, los mejor valorados de entre los de amplificación de señal es **hc2** y entre los de amplificación a ADN los basados en **PCR** que utilizan *primers* de **amplio espectro** (tanto los analizados por hibridación como por secuenciación directa) (74-76).

En una primera aproximación a la comparación entre ambos métodos cabe destacar que los métodos basados en amplificación de señal tienen el inconveniente de ceñirse a los genotipos para los que utilizan sondas (“solo encuentran lo que buscan”), pudiendo llegar a introducir un importante sesgo tanto en el incremento de los falso-negativos como en los estudios epidemiológicos. En nuestra experiencia, aproximadamente el 20% de las infecciones en la Comunidad Valenciana corresponden a virus no incluidos en los sistemas comerciales de amplificación de señal (77). Otras características positivas y negativas de estos sistemas son alta reproductibilidad, no requiere un técnico de laboratorio especialmente cualificado, existen reacciones cruzadas entre genotipos de alto o bajo grado, la muestra clínica debe ser obtenida, transportada y utilizada en un medio y condiciones establecido por el proveedor. En nuestra opinión precio por determinación resulta muy elevado.

En el caso de los métodos basados en PCR con secuenciación directa permite la detección de todos los tipos de HPV existentes. La reproductibilidad es menor y depende del laboratorio, requieren un técnico de laboratorio cualificado, la detección del HPV se puede realizar sobre muestras frescas, fijadas (formol u otros), parafinadas, citologías de archivo, escobillones secos o con medio de transporte (78). El coste es sensiblemente más económico que en los métodos de amplificación de señal.

### 4. Otros aspectos diagnósticos y en investigación:

Una de las vías de investigación donde se están invirtiendo más recursos es en el estudio de

la historia natural del virus y en la progresión tumoral del tejido infectado, es decir, en la búsqueda de un marcador de progresión de enfermedad.

Recordar que la transformación maligna de un clon celular del epitelio de la mucosa genital dependerá del genotipo del virus, su persistencia intracelular y su integración en el genoma de la célula. Las oncoproteínas E6 y E7 son necesarias para inducir y mantener el fenotipo transformado de la célula epitelial (79).

La carga viral en el tejido se ha demostrado, para los genotipos de alto riesgo más frecuentes, crucial en el desarrollo de las lesiones (80, 81).

Encontrar *la piedra roseta* en inmunohistoquímica esta siendo más dificultoso, pero ya se está proponiendo algunos candidatos: p16 (gen supresor de tumor), MMP-2 (metaloproteinasa-2), TIMP-2 (inhibidor en tejido de MMP-2) (82).

Otra de las vías se dirigen hacia la cuantificación de la expresión de E6 y E7, mediante retrotranscripción previa a la PCR (83).

La aparición de la tecnología de PCR en tiempo real (**Real Time PCR**) supone una importante mejora en los tiempos de respuesta de resultados y en el manejo de los productos de amplificación (amplicones o amplímeros), pues en una única plataforma cerrada pueden realizarse los procesos de amplificación y detección, eliminando uno de las desventajas más importantes de los sistemas basados en amplificación nucleica: los resultados falso-positivos, bien por la generación de productos inespecíficos tras la amplificación (dependerá del método de detección), o bien por la contaminación con amplicones de reacciones previas. Además de usar los juegos de cebadores para la ocasión, la reacción de amplificación puede contener sondas internas fluorescentes que incrementan la especificidad y reduce la manipulación de amplificados. El problema para el diagnóstico de HPV y su genotipado en este tipo de PCR es su difícil estandarización debido a las diferentes características de hibridación de la mezcla de sondas que puede llegar a utilizarse ) (84). En cambio, se trata de una tecnología que se está demostrando muy útil en el análisis de la expresión génica y de la carga viral, que en breve estará estandarizada para su uso en el diagnóstico de rutina.



## ANEXO IV

### VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

En la investigación etiológica del cáncer en los últimos años cabe destacar como un gran paso, la demostración de que la causa del cáncer de cérvix es debida a la infección persistente por ciertos genotipos del virus del papiloma humano (HPV), es decir, una consecuencia a largo plazo de una infección no resuelta de transmisión sexual por ciertos genotipos del HPV.

En base a esta evidencia, se empezó a desarrollar en los años 80 una vacuna que protegiese frente a la infección por el virus del papiloma humano (HPV) para prevenir la aparición del cáncer de cérvix.

La consecución de vacunas seguras y eficaces frente al HPV permitirá integrar como parte de las estrategias de prevención ya existentes (programas de cribado mediante citologías periódicas) nuevas estrategias donde la vacunación para hacer frente al cáncer de cuello uterino ocupara un lugar predominante. Dichas vacunas en el momento en que estén disponibles (a finales del 2006 o principios del 2007 en Europa) no sustituirán a medio plazo a los programas de prevención secundaria sino que los complementaran permitiendo el abordaje del problema del cáncer de cervix tanto desde la perspectiva de la prevención primaria como secundaria y terciaria (76, 85, 86).

#### Tipos de Vacunas

Se diferencian 2 tipos de vacunas, unas dirigidas hacia la prevención primaria o preexposición que inhibirían la infección persistente, y otras orientadas hacia la prevención secundaria que evitarían la reinfección por el HPV y que eliminarían la infección establecida por cualquier tipo de lesión.

#### Historia y desarrollo de vacunas preventivas frente al HPV.-

A principio de los años 80 Zur Hausen´s considero que el HPV16 era el candidato idóneo para una vacuna frente al HPV y así prevenir en la medida de lo posible las neoplasias de cérvix preinvasivas e invasivas (87). Se estableció la relación entre el virus del papiloma humano y el cán-

cer de cérvix, ésto junto al gran avance en el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular hizo que entre los años 1990 y 1994 se llevaran a cabo el desarrollo preclínico de vacunas frente al HPV basadas en la proteína estructural de membrana L1 y se viera que producían protección en modelos animales.

Entre los años 1995 y 1998 se procedió a la formulación de vacunas candidatas frente al cáncer de cérvix para a finales del siglo XX desarrollarse estudios en fase I y II sobre seguridad de las vacunas candidatas y sobre el rango de dosis y la selección de adyuvantes que deberían de tener las vacunas profilácticas frente al HPV para la prevención del cáncer de cuello uterino.

Es a principios del siglo XXI, en los años 2002 a 2004 donde aparecen los primeros estudios de fase IIb con datos excelentes sobre la eficacia de las vacunas frente al HPV.

El desarrollo de las vacunas frente al HPV se ha centrado en la proteína estructural L1 (proteína estructural mayor) del virus y en técnicas de ingeniería genética que permiten su expresión. Las proteínas L1 se obtienen a partir de sistemas de expresión en levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) o en virus (baculovirus) que actúan sintetizando el antígeno lo que permite producir proteína L1 en grandes cantidades. Por lo tanto, las vacunas frente al HPV son vacunas Virus-like particles (VLPs) a partir de la proteína L1 recombinante que se autoensambla y forma partículas similares al virus cuando se expresa, por lo que se asemejan morfológica y antigenicamente a los virus HPV naturales. Estas vacunas producen anticuerpos neutralizantes (88, 89).

A continuación se presenta un cuadro con las características de las dos vacunas preventivas frente al HPV con un desarrollo más avanzado, estando ya autorizada y comercializada en Estados Unidos, y autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), pendiente de comercialización.

Todas estas vacunas han mostrado tanto una eficacia excelente como una seguridad adecuada. En esta investigación están participando el US National Cancer Institute (NCI) con una vacuna monovalente HPV-16 VLP producida en células de insectos mediante la tecnología de baculovirus

Laboratorio	(Cervarix®)	(Gardasil®)
Principio Activo	VLPs: 16,18 (20, 20 mcg)	VLPs: 16,18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 mcg)
Sistema de expresión L1	Baculovirus	Levadura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )
Adyuvante	AS04= 500 mcg Al(OH) <sub>3</sub> y 50 mcg MPL	225 mcg Al(PO <sub>4</sub> )
Indicación	Cancer de cervix	Cancer de cervix y condilomas
Pauta	0,1, 6 meses	0,2,6 meses
Vía de administración	IM	IM

**Tomado de García Corbeira P.**

recombinante; y diversas compañías con una vacuna bivalente HPV-16/18 VLP, y también mediante tecnología de baculovirus con una vacuna tetravalente HPV-6/11/16/18 VLP, usando levaduras recombinantes.

Uno de los problemas con los que se encuentran los ensayos clínicos sobre eficacia de la vacuna frente al papiloma virus es el “endpoint” pues no es posible tomar como variable de eficacia el carcinoma invasor de cérvix porque en la práctica la progresión histológica de una lesión displásica leve o moderada hacia carcinoma invasor puede durar décadas; por otro lado las lesiones premalignas en la actualidad en nuestro medio son tratadas de forma rutinaria y no sería ético dejarlas evolucionar, y finalmente el tamaño muestral necesario dada la incidencia del carcinoma invasor sería de más de 400.000 sujetos a incluir en los estudios, lo que desde el punto de vista económico y organizativo es prácticamente inviable. Por todo lo anterior en los estudios en fase II y III se utilizan variables de eficacia “intermedias” como la Infección persistente por HPV o el CIN.

Así en los ensayos clínicos se considera infección persistente aquella de duración superior a 12 meses y utilizamos esta medida de eficacia intermedia porque se requiere que haya una infección persistente para desarrollar un CIN II o III y el carcinoma invasor, además si se induce una respuesta inmune para prevenir la infección persistente por el HPV podremos evitar la transformación celular, la displasia y su progresión a carcinoma invasor dado que es menos frecuente que la infección transitoria y además es necesaria para que se desarrolle una lesión HSIL y posteriormente un carcinoma. Por último en la actualidad se dispone de técnicas de PCR que nos permiten detectar el ADN de los HPV.

Koutsky (90) publicó en el 2002 un ensayo multicéntrico realizado en EEUU sobre 2392 mujeres sanas entre 16 y 23 años con una vacuna monovalente del HPV serotipo 16 frente a placebo utilizando como variable de eficacia la infección permanente y con un periodo de seguimiento de 17 meses donde la eficacia de la vacuna fue del 100 % (Intervalo de confianza al 95%: 90 a 100). Más recientemente, Villa et al han presentado los resultados de otro ensayo clínico multicéntrico (91) realizado en EEUU, Brasil y Europa sobre 551 mujeres entre 16 y 23 años con una vacuna tetravalente (serotipos 6,11, 16 y 18) y un periodo de seguimiento de 30 meses con unos grandes resultados de eficacia; así tomando como variable de eficacia la combinación de infección persistente o enfermedad por HPV de los serotipos contenidos en la vacuna encontraron un 90 % de eficacia (Intervalo de confianza al 95%: 71 a 97), mientras si la variable es enfermedad asociada a HPV la eficacia de la vacuna fue del 100 % aunque esta eficacia no fue igual para todos los serotipos.

De acuerdo a los datos epidemiológicos, una vacuna bivalente con los serotipos 16 y 18 cubriría el 70,7 % de los casos, mientras una tetravalente que incluyera el 16, 18, 45 y 31 llegaría a proteger al 81,3 %.

Harper (92) en un estudio multicéntrico (EEUU, Canadá y Brasil) aleatorizado, controlado y doble ciego con la vacuna bivalente 16/18 con el adyuvante AS04 en mujeres entre 15 y 25 años con hasta seis parejas sexuales y un seguimiento de 18 meses extendido luego hasta 27 meses, encontró que la seguridad de la vacuna utilizada en cuanto a la reactogenicidad local y general no presentaba diferencias significativas con respecto al placebo (sales de aluminio). La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente fue del 100 % y frente a

la infección transitoria del 91 %. Recientemente se han publicado resultados por los mismos autores pero con un período de seguimiento de cuatro años y medio (93).

Actualmente se están realizando estudios de eficacia en fase III con esta vacuna bivalente en un estudio multicéntrico en 14 países de todo el mundo (EEUU, Canadá, Australia, Latinoamérica, Europa y Asia) con más de 18.000 mujeres reclutadas de entre 15 y 25 años. Por parte del NCI se realiza un ensayo clínico similar en Costa Rica sobre una población de 12.000 mujeres entre 18 y 25 años de las que ya se han reclutado más de 4.000.

También se está realizando otros ensayos en fase III de inmunogenicidad y seguridad en niñas y adolescentes entre 10 y 14 años así como en mujeres mayores de 25 años con resultados muy prometedores.

Por otro lado, se están realizando ensayos clínicos en animales y en humanos para facilitar el uso de vacunas preventivas en los países en vías de desarrollo donde es más incidente el cáncer de cuello de útero (94) para lo que se está trabajando en nuevas vías de administración (aerosol, oral) y de producción (plantas). A continuación en la siguiente tabla vemos algunos ejemplos aunque se encuentran en fases precoces.

### Vacunas terapéuticas.

Las vacunas orientadas hacia la prevención secundaria o vacunas terapéuticas tienen como objetivo el inducir mecanismos inmunológicos capaces de reconocer y eliminar las células infectadas y evitar la recurrencia de las lesiones premalignas.

Estas vacunas contienen las proteínas E6 y E7, y están diseñadas para inducir fundamentalmente la inmunidad celular.

Las investigaciones de estas vacunas están en fase más preliminar que las de las vacunas preventivas, es decir, algunos de ellos no han finalizado la fase I todavía y otros están en fase II/III, aunque los datos de eficacia y seguridad son esperanzadores (104). Los resultados más relevantes de estos trabajos se reflejan en la tabla de la página siguiente (105).

### Aspectos de salud pública con relación a la vacunación frente al VPH. Cuestiones Pendientes.

Los excelentes resultados de inmunogenicidad, seguridad y eficacia de las vacunas preventivas monovalente, bivalente y tetravalente frente al HPV indican que pueden contribuir a reducir sustancialmente las tasa de incidencia en el mundo de cáncer de cuello de útero pero quedan una serie de cuestiones pendientes que hay que resolver para la introducción efectiva de la vacuna contra el HPV como una estrategia más de Salud Pública para disminuir la carga de este tipo de cáncer a nivel mundial (106) .

Alguna de las cuestiones pendientes a día de hoy son las siguientes:

¿Cuánto durará la inmunidad producida por estas vacunas? ¿Se requerirán dosis de recuerdo? y en caso afirmativo cada cuanto tiempo.

¿La introducción de la vacuna hará que los adolescentes y adultos jóvenes se sientan más protegidos y sean mas promiscuos? ¿ se relajaran las practicas del sexo seguro- uso de preservativos- ?. Es importante señalar que, pese a todo, no

### ENSAYOS CLÍNICOS CON DIFERENTES VACUNAS PREVENTIVAS

Estrategia	Ventajas Potenciales	Ensayos	Referencias Bibliográficas
VLP en aerosol	Fácil administración	Animales y Humanos	(95)
VLP vía oral	Fácil administración	Animales	(96)
VLP en plantas	Bajo coste producción	Animales	(97, 98)
L2 proteína cápside		Animales y Humanos	(99, 100)
L1 recombinado en <i>Salmonella</i> spp.	Bajo coste producción Fácil administración	Animales	(101)
E7 quimérico con VLP	Vacuna preventiva y terapéutica	Animales y Humanos	(102, 103)

VLP: virus-like particle

Estudio	Tipo de vacuna	Muestra	Resultados
Van Driel WJ et al, 1999	HPV 16 E7 peptidos	19 mujeres Ca cervical avanzado HLA -A 0201+	No relación efectos clínicos con dosis de vacuna Vacuna aplicable a este tipo de pacientes
Mudersprach L et al, 2000	HPV 16 E7 peptidos	18 mujeres CIN/VIN II - III	Mejoría clínica de lesiones en el 50% de las pacientes Posibilidad de vacunación a pacientes con lesiones en estadio avanzado
Frazer I et al, 2001	HPV 16 E6 E7 Combinada Proteína de fusión	31 mujeres CIN I - III	Producción de Ac específicos Producción IFN Disminución carga viral media
Adams M et al, 2002	TA-HPV HPV 16, 18 E6/E7 DNA recombinante vaccinia virus Células dendríticas	56 mujeres CIN III y Ca Cerv avanzado	Produce Ac específicos E6/E7 Escasa respuesta células T específicas
Jong A et al, 2002	TA-CIN HPV 16 L2 E6 E7 proteica	30 varones 10 mujeres sanos	Producción de Ac específicos Producción células T específicas E6/E7 Producción IFN gamma

Tomado de Gil A, Anegón M, Bayas JM. En Vacunas frente al papiloma virus.

<http://www.aev.es/html/biblio/temaMES/TEMAmAY2003.HTM> (revisado el 31/5/2006)

deben obviarse las medidas de protección durante las relaciones sexuales, pues no hay que olvidar al resto de las infecciones de transmisión sexual.

¿Quién debe vacunarse? Sólo las mujeres o también los hombres al ser una enfermedad de transmisión sexual. ¿Cuál será la aceptación por parte de los hombres de una vacuna que previene básicamente un cáncer en la mujer?

La estrategia más eficiente para prevenir el cáncer de cérvix es asegurar una elevada cobertura vacunal en mujeres. Así Garnet y colaboradores en el año 2005 en Journal Infectious Disease pusieron de manifiesto que el beneficio alcanzado por la vacunación de varones sería limitado. Esta afirmación es similar a la publicada por Taira AV, en Emergency Infectious Disease un año antes donde la vacunación de hombres y mujeres frente al virus del papiloma humano era menos coste-efectiva que la vacunación de las mujeres solo.

¿Cuál será el impacto de la vacuna? respecto a:

- La transmisibilidad del HPV.
- La morbilidad asociada al HPV.
- Las estrategias de cribado actuales.

Por otro lado hay una serie de cuestiones a resolver por los ensayos clínicos en marcha y por otros futuros como:

¿Existirá protección cruzada entre genotipos? Parece que pudiera existir, ya que los estudios de genómica del HPV han demostrado un tronco filogenéticamente común del serotipo 16 con otros serotipos como el 31, 33, 35, 58, 73 y 52 mientras que el serotipo 18 lo es para los serotipos 39, 45, 51 entre otros (53), o qué ocurriría si otros tipos oncogénicos adquieren mayor prevalencia. Ignoramos si una cobertura alta contra algunos genotipos pudiera favorecer la emergencia de serotipos más patogénico, es decir, ¿Cuál será el impacto de la vacunación sobre los genotipos no incluidos en las vacunas?

¿Cuál debería ser la edad óptima de vacunación? Parece a priori en la adolescencia antes del comienzo de las relaciones sexuales. ¿Sólo debe vacunarse en esta edad o también en aquellos grupos que tengan un mayor riesgo de infección por HPV?

Como vemos existen muchos interrogantes e incertidumbres que el tiempo y las investigaciones en marcha nos ayudaran a ir resolviendo.

La vacuna está llamando a nuestra puerta y deberemos de ser los profesionales sanitarios (ginecólogos, pediatras, anatomopatólogos, epidemiólogos, etc.), las sociedades científicas y la administración sanitaria los que adoptemos las decisiones más eficientes desde el punto de vista de salud pública para el beneficio del ciudadano.

# **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFIA

1. Janicek MF, Averette HE. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. *CA Cancer J Clin* 2001;51(2):92-114; 115-8.
2. IARC. En: Disponible en Internet: <http://www-dep.iarcfr/globocan> 2002; 2002.
3. Centro Nacional de Epidemiología En: Disponible en Internet: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer1.htm>; 2004.
4. IARC. Handbook of Cancer Prevention Vol 10: Cervical cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-92.
6. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(2):103-10.
7. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312): 1093-101.
8. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1787-91.
9. ACS Cancer Reference Information. Detailed Guide:Cervical Cancer. En: Disponible en Internet: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI\\_2\\_3x.asp?dt=8](http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_3x.asp?dt=8).
10. Agurto I, Arrossi S, White S, Coffey P, Dzuba I, Bingham A, et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89 Suppl 2:S38-45.
11. Myers ER. Cost-Effectiveness of HPV Vaccines. En: Monsonogo, editor. *Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice*. Basel, Karger; 2006. p. 235-40.
12. Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2005;49(4):405-15.
13. US Preventive Services Task Force USPSTF. Screening for Cervical Cancer, Recommendations and Rationale. En: Disponible en Internet:(acceso 17 abril 2006) <http://www.ahrq.gov/clin/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm#clinical>; 2006.
14. Hakama M, Magnus K, Peterson F, Storm H, Tulinius H. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer in the Nordic Countries. E:Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorock PC (eds). *Cancer Screening. UICC Project on Evaluation of Screening for Cancer*.Cambridge/UK; 1999: 153-162
15. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):677-86.
16. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810-9.
17. Arbyn M. Meta-Analysis of the best accuracy of liquid-based versus conventional cytology. In: Ponencia al XV Int. Congress of Cytology. Int Academy of Cytology; 2004 11-15 Abril 2004; Santiago de Chile; 2004.
18. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000;89(6):529-34.
19. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354(9172): 20-5.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
21. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94—results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118.
22. Schreckenberger C, Kaufmann AM. Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(5): 485-91.
23. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *Oncologist* 2005;10(7):528-38.
24. Verschraegen CF, Padilla-Paz LA, Smith HO. New Strategies in the Prevention and Treatment of Cervical Cancer. In: *The Internet J Med* 2004;Vol 2/N.1: 1-21 Disponible en Internet: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijo/vol2n1/cervical.xml>; 2004.
25. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre cribado de cáncer: (Diario Oficial de la Unión Europea, número 878, de 16-12-2003)
26. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):11-25; quiz 49-50.
27. US Preventive Services Task Force USPSTF. Screening for cervical cancer En: Disponible en Internet:<http://www.ahcpr.gov/clin/uspstf/uspstfcerv.htm>; 2003.

28. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. En prensa 2006.
29. Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 1991 ;10(4): 323-5.
30. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002; 287(16): 2114-9.
31. European Cervical Cancer Screening Network. European guidelines for quality assurance in cervical screening (nueva versión del 15 December 2003-uploaded 19.3.04). En: Disponible en Internet (acceso 17 de abril 2006):.([http://www.cancer-network.de/cervical/sp\\_index.htm](http://www.cancer-network.de/cervical/sp_index.htm); 2003.
32. Brinkman JA, Caffrey AS, Muderspach LI, Roman LD, Kast WM. The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(2):129-42.
33. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346(15): 1105-12.
34. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645-54.
35. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(6):485-90.
36. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003;158(5):486-94.
37. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358(9295):1782-3.
38. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
39. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46-52.
40. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072-9.
41. Ordi J, Puig-Tintoré LM, Torné A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, Cardesa A. Contribución de la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo al estudio de las lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 441-5.
42. Daniel B, Rangarajan A, Mukherjee G, Vallikad E, Krishna S. The link between integration and expression of human papillomavirus type 16 genomes and cellular changes in the evolution of cervical intraepithelial neoplastic lesions. *J Gen Virol* 1997;78 ( Pt 5):1095-101.
43. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338(7):423-8.
44. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003(31):35-40.
45. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130(3):486-96.
46. Thomas DB, Ray RM, Qin Q. WHO collaborative study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in-situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study. *Cancer Causes Control* 2002;13(7):683-90.
47. Winkstien W. Smoking and genital cancer-current status a review. *Am J Epidemiol* 1990;13:945-947.
48. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicenter Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(21):1604-13.
49. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005;116(1):110-5.
50. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005;117(4):629-37.
51. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 16):15-8.
52. Hakama M, Rasanen-Virtanen U. Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1976;103(5):512-7.
53. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.



54. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):940-5.
55. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
56. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-74.
57. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTIS-TIC trial. *Br J Cancer* 2006;95(1):56-61.
58. Mayrand MH, Coutlee F, Hankins C, Lapointe N, Forest P, de Ladurantaye M, et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in consecutive genital samples does not always represent persistent infection as determined by molecular variant analysis. *J Clin Microbiol* 2000;38(9):3388-93.
59. Bozzetti M, Nonnenmacher B, Mielzinska II, Villa L, Lorincz A, Breitenbach VV, et al. Comparison between hybrid capture II and polymerase chain reaction results among women at low risk for cervical cancer. *Ann Epidemiol* 2000;10(7):466.
60. Lorincz AT. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22(6):629-36.
61. Cope JU, Hildesheim A, Schiffman MH, Manos MM, Lorincz AT, Burk RD, et al. Comparison of the hybrid capture tube test and PCR for detection of human papillomavirus DNA in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 1997;35(9):2262-5.
62. Smits HL, Bollen LJ, Tjong AHSP, Vonk J, Van Der Velden J, Ten Kate FJ, et al. Intermethod variation in detection of human papillomavirus DNA in cervical smears. *J Clin Microbiol* 1995;33(10):2631-6.
63. Castle PE, Schiffman M, Burk RD, Wacholder S, Hildesheim A, Herrero R, et al. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1394-9.
64. Poljak M, Marin IJ, Seme K, Vince A. Hybrid Capture II HPV Test detects at least 15 human papillomavirus genotypes not included in its current high-risk probe cocktail. *J Clin Virol* 2002;25 Suppl 3:S89-97.
65. Castle PE, Wheeler CM, Solomon D, Schiffman M, Peyton CL. Interlaboratory reliability of Hybrid Capture 2. *Am J Clin Pathol* 2004;122(2):238-45.
66. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994;169(2):235-40.
67. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38(1): 357-61.
68. Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, et al. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol* 1998;153(6):1731-9.
69. Park TC, Kim CJ, Koh YM, Lee KH, Yoon JH, Kim JH, et al. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol* 2004;23(2):119-25.
70. Grce M, Husnjak K, Skerlev M, Lipozencic J, Pavelic K. Detection and typing of human papillomaviruses by means of polymerase chain reaction and fragment length polymorphism in male genital lesions. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2097-102.
71. Quint WG, Scholte G, van Doorn LJ, Kleter B, Smits PH, Lindeman J. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF(10) PCR and HPV genotyping. *J Pathol* 2001;194(1):51-8.
72. Klaassen CH, Prinsen CF, de Valk HA, Horrevorts AM, Jeunink MA, Thunnissen FB. DNA microarray format for detection and subtyping of human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2152-60.
73. Arens M. Clinically relevant sequence-based genotyping of HBV, HCV, CMV, and HIV. *J Clin Virol* 2001;22(1):11-29.
74. Giovannelli L, Lama A, Capra G, Giordano V, Arico P, Ammatuna P. Detection of human papillomavirus DNA in cervical samples: analysis of the new PGMY-PCR compared to the hybrid capture II and MY-PCR assays and a two-step nested PCR assay. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3861-4.
75. Soderlund-Strand A, Rymark P, Andersson P, Dillner J, Dillner L. Comparison between the Hybrid Capture II test and a PCR-based human papillomavirus detection method for diagnosis and posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Microbiol* 2005;43(7):3260-6.
76. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;353(20): 2101-4.
77. Gomez B. Incidencia y genotipado del Papilomavirus Humano en la Comunidad Valenciana. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia; 2006.
78. Martorell M, Gil-Salom M, Perez-Valles A, Garcia JA, Rausell N, Senpere A. Presence of human papillomavirus DNA in testicular biopsies from nonobstructive azoospermic men. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(9): 1132-6.
79. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.

80. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):612-20.
81. Oikonomou P, Mademtzis I, Messinis I, Tsezou A. Quantitative determination of human telomerase reverse transcriptase messenger RNA expression in premalignant cervical lesions and correlation with human papillomavirus load. *Hum Pathol* 2006; 37(2): 135-42.
82. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, Nindl I, Ono A, Kubushiro K, et al. Overexpression of p16 INK4a as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1): 347-53.
83. Rosty C, Sheffer M, Tsafrir D, Stransky N, Tsafrir I, Peter M, et al. Identification of a proliferation gene cluster associated with HPV E6/E7 expression level and viral DNA load in invasive cervical carcinoma. *Oncogene* 2005;24(47):7094-104.
84. Hart KW, Williams OM, Thelwell N, Fiander AA, Brown T, Borysiewicz LZ et al. Novel method for detection, typing, and quantification of human papillomavirus in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001;39:3204-12.
85. Blumenthal PD, Gaffikin L. Cervical cancer prevention: making programs more appropriate and pragmatic. *Jama* 2005; 294(17): 2225-8.
86. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319-31.
87. zur Hausen H. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk papillomaviruses genotypes. *Sem Cancer Biol* 1999;9:405-11.
88. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Curr Opin Mol Ther* 2002;4(1):15-22.
89. Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2003;3(8):469-75.
90. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645-51.
91. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.
92. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.
93. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
94. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(4):343-7.
95. Balmelli C, Demotz S, Acha-Orbea H, De Grandi P, Nardelli-Haeffliger D. Trachea, lung, and tracheo-bronchial lymph nodes are the major sites where antigen-presenting cells are detected after nasal vaccination of mice with human papillomavirus type 16 virus-like particles. *J Virol* 2002;76(24):12596-602.
96. Rose RC, Lane C, Wilson S, Suzich JA, Rybicki E, Williamson AL. Oral vaccination of mice with human papillomavirus virus-like particles induces systemic virus-neutralizing antibodies. *Vaccine* 1999;17(17):2129-35.
97. Biemelt S, Sonnewald U, Galmbacher P, Willmitzer L, Muller M. Production of human papillomavirus type 16 virus-like particles in transgenic plants. *J Virol* 2003;77(17):9211-20.
98. Warzecha H, Mason HS, Lane C, Tryggvesson A, Rybicki E, Williamson AL, et al. Oral immunogenicity of human papillomavirus-like particles expressed in potato. *J Virol* 2003;77(16):8702-11.
99. Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kino N, Oda K, Okada S, et al. Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16 L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine* 2003;21(27-30):4256-60.
100. Roden RB. Minor capsid protein of human genital papillomavirus contains subdominant cross-neutralizing epitopes. *Virology* 2000;270:254-57.
101. Nardeli Haefliger D et al. Human Papillomavirus type 16 virus-like particles expressed in attenuated *Salmonella typhimurium* elicit mucosal and systemic neutralizing antibodies in mice. *Infect Immun* 1997;65:3328-36.
102. Muller M, Zhou J, Reed TD, Rittmuller C, Burger A, Gabelsberger J, et al. Chimeric papillomavirus-like particles. *Virology* 1997;234(1):93-111.
103. Greenstone HL, Nieland JD, de Visser KE, De Bruijn ML, Kirnbauer R, Roden RB, et al. Chimeric papillomavirus virus-like particles elicit antitumor immunity against the E7 oncoprotein in an HPV16 tumor model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(4):1800-5.
104. Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Expert Rev Vaccines* 2003;2(3):381-9.
105. Gil A, Anegón M, Bayas J. M. Vacunas frente al papilomavirus. En: Disponible en Internet (acceso el 31 de mayo de 2006): [http://www.aev.es/aev/html/biblio/tema May 2003](http://www.aev.es/aev/html/biblio/tema%20May%202003).
106. Castellsague X, Bosh FX. Vacunas frente al virus del papiloma humano: ¿una nueva vacuna en la adolescencia? En: Campins M y Moraga F. *Vacunas* 2005. Barcelona: Prous Science 2005. p. 63-79.

**SERIE INFORMES DE SALUD.  
RELACIÓN DE DOCUMENTOS PUBLICADOS**



1. OBJETIVOS.
2. ANÁLISIS DE LOS DOCUMENTOS DE SALUD MATERNO-INFANTIL.
3. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1990-1991.
4. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1992.
5. PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. RESULTADOS 1993.
6. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (1988-1989).
7. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (1990-1991).
8. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (1992-1993).
9. SALUD LABORAL: PROGRAMA DE LOS SERVICIOS MÉDICOS DE EMPRESA.
10. SALUD LABORAL: VIGILANCIA SANITARIA DE LOS PLAGUICIDAS.
11. SALUD LABORAL: SISTEMA DE INFORMACION EN SALUD LABORAL.
12. HIGIENE DE LOS ALIMENTOS. VIGILANCIA ALIMENTARIA: 1ER TRIMESTRE 1994.
13. INFORME DE GESTIÓN DE HIGIENE DE LOS ALIMENTOS 1993.
14. HIGIENE DE LOS ALIMENTOS. VIGILANCIA ALIMENTARIA: 2º TRIMESTRE 1994.
15. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. UNIDAD D'ALCOI. 1994.
16. HIGIENE DE LOS ALIMENTOS. VIGILANCIA ALIMENTARIA: 3ER TRIMESTRE 1994.
17. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1993.
18. ESTUDIO DE SALUD BUCODENTAL EN ESCOLARES DE MUNICIPIOS SELECCIONADOS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA.
19. HIGIENE DE LOS ALIMENTOS. VIGILANCIA ALIMENTARIA: INDICADORES. 4º TRIMESTRE 1994.
20. PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. RESULTADOS 1994.
21. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE CERVIX.
22. ACTIVIDADES DE PROGRAMAS DE PROMOCIÓN DE LA SALUD EN ATENCIÓN PRIMARIA (SIG-2C) 1994.
23. PROGRAMA ENTIDADES COLABORADORAS EN LA GESTIÓN DE LAS CONTINGENCIAS DE ACCIDENTES DE TRABAJO EN ENFERMEDAD PROFESIONAL EN EL SISTEMA DE LA SEGURIDAD SOCIAL.
24. INFORME DE GESTIÓN DE HIGIENE DE LOS ALIMENTOS. AÑO 1994.
25. ANÁLISIS DE LOS DOCUMENTOS DE SALUD MATERNO-INFANTIL 1994 (Agotado).

26. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1994.
27. INFORME DEL REGISTRO DE TRASPLANTES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. AÑOS 1992, 1993 Y 1994.
28. INFORME DE GESTIÓN DE HIGIENE DE LOS ALIMENTOS. AÑO 1995.
29. PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. RESULTADOS PRIMERA SERIE CINCO UNIDADES DE PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA.
30. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1994.
31. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1995.
32. ENCUESTA HOSPITALARIA SOBRE UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VIH/SIDA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1996.
33. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1996.
34. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1995.
35. PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN LA ESCUELA. INDICADORES CURSO 95-96.
36. PROGRAMA PARA LA DISMINUCIÓN DEL CONSUMO DE TABACO.
37. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES 1996.
38. PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE CÁNCER DE MAMA. ACUMULADOS 1992-1996.
39. INFORMES DE LA RED CENTINELA SANITARIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA DE 1995-1996.
40. ENCUESTA HOSPITALARIA SOBRE UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VIH/SIDA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1997.
41. REGISTRO DE TUMORES INFANTILES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. AÑO 1995.
42. SISTEMAS DE INFORMACIÓN EN SALUD LABORAL.
43. PROGRAMA DE EVALUACIÓN Y CONTROL SANITARIO DE LOS SERVICIOS DE PREVENCIÓN.
44. FORMACIÓN EN VACUNOLOGÍA.
45. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADAS 95-96,96-97,97-98.
46. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. 1997-98.
47. ESTUDIO DE SALUD BUCODENTAL EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1998.
48. PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1992-1997.
49. PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN LA ESCUELA. INDICADORES CURSO 96-97.

50. PROGRAMA DE DISMINUCIÓN DEL CONSUMO DE TABACO. INDICADORES AÑOS 1997-1998.
51. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 98-99.
52. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1997.
53. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1998.
54. PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. RESULTADOS 1992-1998.
55. ANÁLISIS DE SATISFACCIÓN DE LAS USUARIAS DE LAS U.P.C.M. EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.
56. INFORMES DE LA RED CENTINELA SANITARIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA DE 1997-1998.
57. PROGRAMA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN LA ESCUELA. INDICADORES CURSO 97-98 Y 98-99.
58. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 99-2000.
59. ENCUESTA HOSPITALARIA SOBRE UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VIH/SIDA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA 1999.
60. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.1999.
61. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.
62. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN EL AREA DE SALUD Nº 20.
63. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 2000-2001.
64. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 1999.
65. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. 2000.
66. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. 2001.
67. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 2001-2002.
68. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 2000.
69. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 2002-2003.
70. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA, 2002.
71. INFORME DE LA RED CENTINELA SANITARIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA, 1999-2000.
72. DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE CÉRVIX.

73. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 2003-2004.
74. ENCUESTA HOSPITALARIA SOBRE CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VIH/SIDA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA, 2002.
75. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA, 2003.
76. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 2001.
77. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 2004-2005.
78. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA, 2003.
79. INFORME DE TUBERCULOSIS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA, 1998-2002.
80. RESUMEN DE LAS VIGILANCIAS DE LAS ENFERMEDADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA, AÑO 2003.
81. ESTUDIO DE SALUD BUCODENTAL EN LA COMUNIDAD VALENCIANA, 2005.
82. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA, 2004.
83. INFORME DE TUBERCULOSIS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA AÑO 2004.
84. INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES INFANTILES. PROVINCIAS DE CASTELLÓN Y VALENCIA, 1983-2000.
85. INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA FEMENINO EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN, 1995-2002.
86. INTERRUPCIONES VOLUNTARIAS DEL EMBARAZO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA, 2004.
87. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 2002.
88. REGISTRO DE ENFERMOS RENALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA. INFORME 2003.
89. REGISTRO DE CASOS DE SIDA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA, 1984-2004.
90. RED CENTINELA SANITARIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA, 2001-2002.
91. APROXIMACIÓN A LAS ENFERMEDADES RARAS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. PERÍODO 1999-2003.
92. PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE LA GRIPE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA. TEMPORADA 2005-2006.



ISBN 84-482-4400-1



9 788448 244002



GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT