

COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE CRIBADO Y CONIZACIONES DE TRES HOSPITALES DE LA MISMA COMUNIDAD AUTÓNOMA

TRABAJO DE FÍN DE GRADO



MARIANO LAGUNA OLMOS

DIRECTORA

Dra. MILAGROS BERNAL PÉREZ



Universidad Zaragoza



**Universidad
Zaragoza**

AGRADECIMIENTOS:

- Dra. Milagros Bernal Pérez.
Profesora Titular de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Zaragoza.
- Dra. Olivia Lafalla Bernad.
Ginecóloga del Hospital San Jorge de Huesca.
- Dr. José Manuel Ramón y Cajal.
Ginecólogo del Hospital San Jorge de Huesca.

Y por último y de forma más especial a mi familia y pareja que me han acompañado a lo largo de estos años y sin los cuales no hubiera podido llegar al final de este camino que es la carrera de medicina.

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
Palabras clave	4
Introducción	5
Justificación	11
Objetivos	14
Material y métodos	15
Resultados	19
Discusión y conclusiones	24
Bibliografía.....	31

RESUMEN

El cáncer de cérvix uterino es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres. Actualmente la citología y el test del VPH conforman el esqueleto del cribado de este cáncer. Pero la existencia de un cribado oportunista y no poblacional, heterogéneo, distinto en cada comunidad, o incluso en cada hospital dificulta la existencia de una cobertura óptima y penaliza la equidad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluye pacientes procedentes de tres hospitales de una misma Comunidad Autónoma. Incluye una muestra de 408 mujeres, 222 conizadas y 186 no conizadas. Se han analizado sus características epidemiológicas, la correlación entre la anatomía patológica de la biopsia y la conización, así como determinado la sensibilidad y valor predictivo de las dos técnicas de cribado comparándolas entre hospitales y entre mayores y menores de 30 años. También se ha analizado la recomendación vacunal realizada a las pacientes de nuestra muestra.

Resultados: El número de compañeros sexuales es significativamente mayor en las pacientes no conizadas, la indicación quirúrgica de la conización es satisfactoria dado el elevado grado de concordancia entre la biopsia y el resultado anatomopatológico definitivo y destaca la aparición de diferencias significativas en la sensibilidad y el VPP de la citología y la determinación de VPH entre los hospitales. No existen diferencias significativas entre los mayores y menores de 30 años en cuanto a las pruebas de cribado.

Conclusiones: La concordancia entre la biopsia y el resultado del cono es elevada, no existiendo sobretratamiento. Las diferentes técnicas empleadas para la determinación del VPH conllevan una diferente eficacia de los métodos de cribado. En nuestra muestra no se ve respaldado el uso de la determinación de VPH únicamente en mayores de 30 años. Existe gran concienciación por parte de los profesionales pero un importante incumplimiento de la recomendación de vacunación por las pacientes.

ABSTRACT

Cervical cancer is the third most common worldwide neoplasia in women. Currently the cytology and HPV test form the backbone of this cancer screening. However the existence of an opportunist and no mass screening, heterogeneous, different in every community, in every hospital hinders the existence of optimal coverage and penalizes equity.

Methods: Retrospective study that included patients from three hospitals in the same region. Includes a sample of 408 women, 222 cone biopsy and 186 not cone biopsy. Their epidemiological characteristics have been analyzed, the correlation between the pathology of the biopsy and conization result and determined the sensitivity and predictive value of the two screening techniques comparing between hospitals and between older and younger than 30 years. Also the vaccine recommendation made to the patients in our sample has been analyzed.

Results: Sexual partners is significantly higher in patients cone biopsy, surgical indication for conization is satisfactory given, the high degree of concordance between biopsy and final pathology result and highlights the emergence of significant differences in the sensitivity and PPV of cytology and HPV determination among hospitals. No significant differences between older and younger than 30 years in terms of screening tests.

Conclusions: The concordance between biopsy and outcome of the cone is high, without overtreatment. The different techniques used for determining the different HPV involve efficacy differences in screening methods. In the sample is not supported using only the determination of HPV in over 30 years. There is great awareness by professionals but a significant breach of the vaccination recommendation for patients.

PALABRAS CLAVE

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano (VPH); Cáncer de cuello uterino; Prevención primaria; Vacunación; Prevención secundaria o cribado; Citología; Test VPH.

Key words: Human Papillomavirus; Cervical cancer; Primary prevention; Human Papillomavirus Vaccines; Secondary prevention; Cervical cancer screening; Cytology; HPV testing.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en las mujeres (Figura 1). La incidencia de este cáncer está íntimamente relacionada con el grado de desarrollo de la región (Figura 1), observándose una mayor incidencia en aquellos países en vías de desarrollo, las tasas de incidencia más altas se observan en el este de África, Melanesia y el sur y centro de África, siendo en el este y centro de África el cáncer más frecuente en las mujeres. Por el contrario, entre las regiones con menor incidencia a nivel mundial encontramos Australia y el oeste de Asia¹.

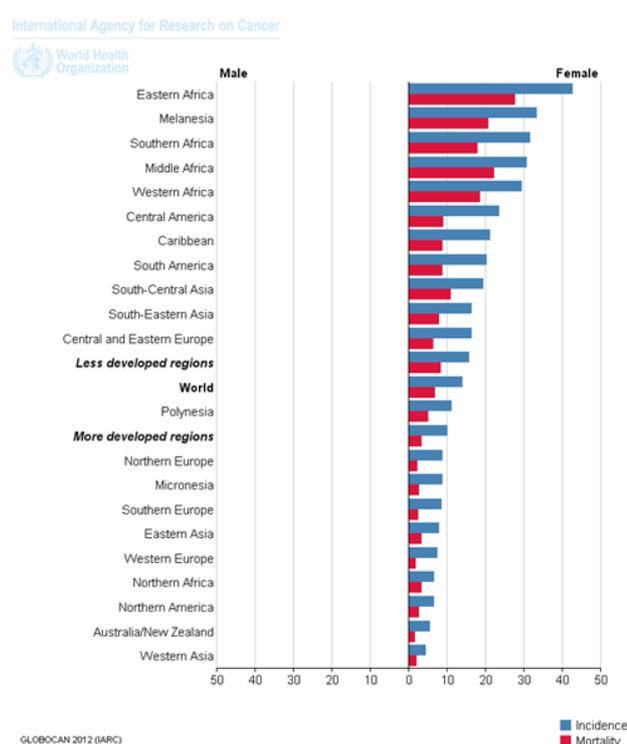
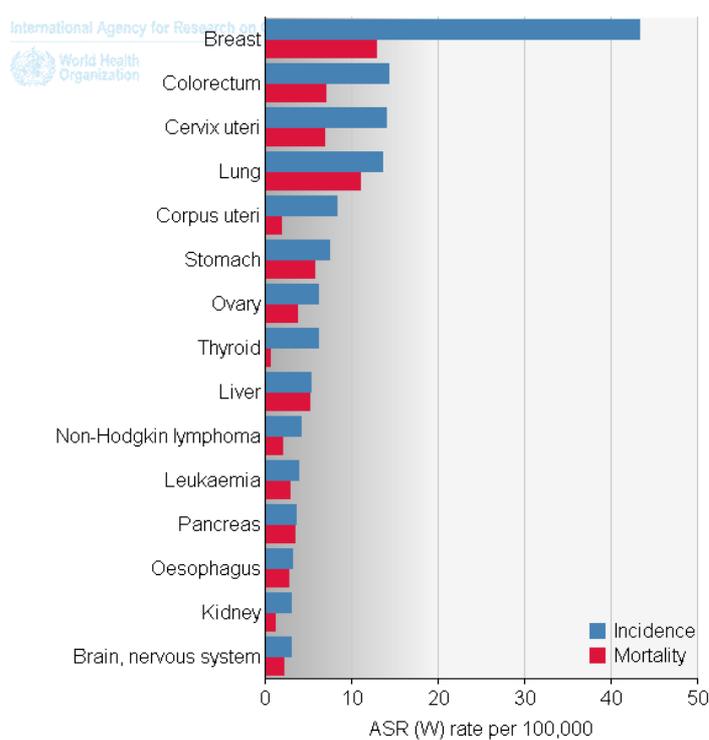


Figura 1: Globocan 2012. Incidencia y mortalidad de los diferentes tipos de cáncer estandarizadas por edad en mujeres a nivel mundial. Incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino estandarizada por edad por cada 100.000 mujeres en 2012 según el nivel de desarrollo de la región establecido por el Human Development Index.

El cribado de mujeres sanas mediante citología cervical ha demostrado su eficacia, debido a la detección de lesiones premalignas asintomáticas cuyo tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor². En España cada año 2511 mujeres son diagnosticadas de CCU y 848 fallecen por éste, siendo el décimo cáncer más frecuente y el segundo en mujeres de entre 15 y 44 años (Figura 2).

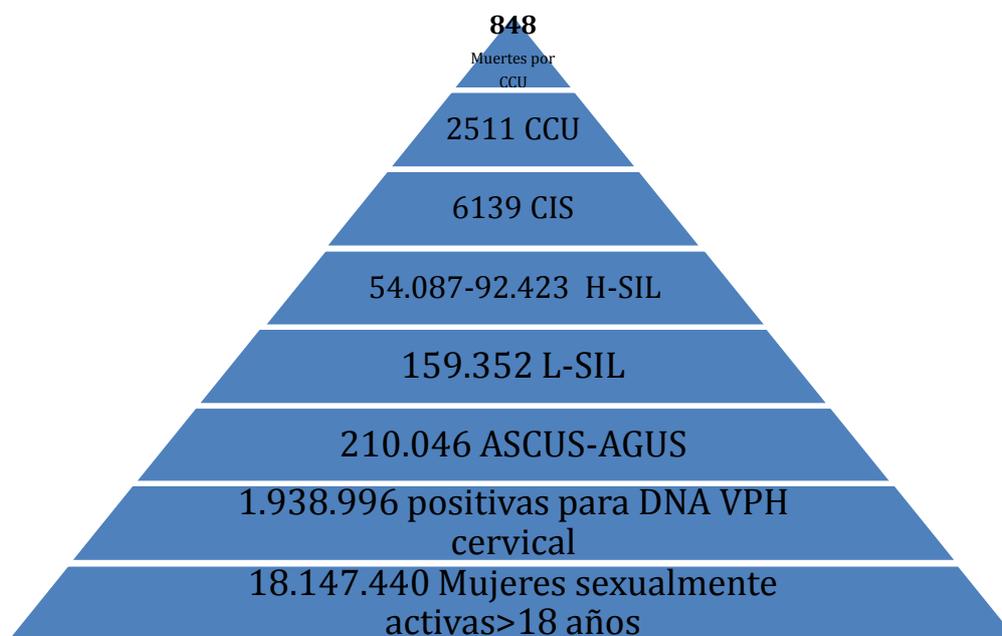


Figura 2: Carga de enfermedad cervical asociada a VPH en España^{3,4,5}.

ASCUS/AGUS: células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto;; CIS: carcinoma in situ; HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

Actualmente se ha observado un aumento de la incidencia de formas preinvasoras (SIL), debido a las mejoras en el diagnóstico precoz, lo que se acompaña de un descenso de la edad media de aparición y de la mortalidad asociada al CCU.

En las dos últimas décadas se ha confirmado al Virus del Papiloma Humano (VPH) como agente causal de la práctica totalidad de los CCU y de sus lesiones precursoras⁶. Hoy en día nadie discute el papel de este virus en la oncogénesis de éste cáncer, así como de otras localizaciones como la vagina, vulva, ano, pene, orofaringe y cavidad oral. Las lesiones escamosas intraepiteliales causadas por el VPH, son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto ano-

genital inferior, en ambos sexos, por ello el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han establecido una nueva terminología histopatológica para estas lesiones denominada LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), que incluye los conocimientos actuales sobre la infección VPH, incorpora el uso de biomarcadores y facilita la comunicación entre profesionales⁷. Esta terminología ha sido recogida en la última clasificación de la O.M.S para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014⁸.

Como hemos dicho en el párrafo anterior estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos han permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es en realidad una secuela a largo plazo de una infección de transmisión sexual no resuelta por genotipos oncogénicos del VPH⁹. Un número limitado de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) está causalmente implicado. Concretamente el VPH 16 y 18 explican hasta el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) son responsables del 25-35% de los restantes.

Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero más del 90% de estas infecciones son transitorias y por tanto irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección, pero un mayor porcentaje de infecciones en esta franja de edad son persistentes, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años.

En la última década la mayoría de Sociedades Científicas han incorporado en sus recomendaciones las pruebas de detección del VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CCU (selección de conducta ante citologías anormales, seguimiento post-tratamiento y cribado). En España, desde el año 2006, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) incluyeron de forma opcional en

sus recomendaciones la utilización de la prueba VPH en mujeres mayores de 35 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y prueba VPH (prueba conjunta o co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años¹⁰.

En España las competencias en Sanidad están asumidas por las Comunidades Autónomas (CCAA), no existiendo recomendaciones nacionales para el diseño de la estrategia de cribado del CCU, ya que su aplicación es consecuencia de las mismas. Existen estrategias diferentes para cada una de las comunidades, siendo un programa de prevención heterogéneo y mayoritariamente oportunista, un total de 15 comunidades siguen este modelo, con la excepción de La Rioja y Castilla y León, lo que dificulta la obtención de una cobertura óptima y penaliza la equidad^{11,12,13,14}. (Figura 3). Esta circunstancia explica que más del 60% de los CCU en nuestro país afecten a mujeres sin cribado previo o inadecuado¹⁵. En países como Estados Unidos se estima que del total de casos de cáncer de cérvix diagnosticados el grupo de mujeres sin cribado o con cribado inadecuado supone aproximadamente el 50% y 10% respectivamente¹⁶. La “*European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*” en su segunda edición (2010) también recomienda una política de cribado poblacional alegando una mayor efectividad y eficiencia de este.



Figura 3: Distribución del tipo de cribado en España. En color verde aparecen las comunidades autónomas que presentan una estrategia de cribado oportunista. En color amarillo aparecen las dos comunidades que tienen un cribado poblacional.

La importancia de diseñar un correcto sistema de cribado se ha evidenciado en múltiples países, un ejemplo representativo corresponde al análisis de la incidencia del CCU en Inglaterra, en el que se objetivó una marcada disminución en la incidencia del cáncer invasor tras modificar la estrategia de un cribado oportunista a un cribado poblacional (Figura 4).

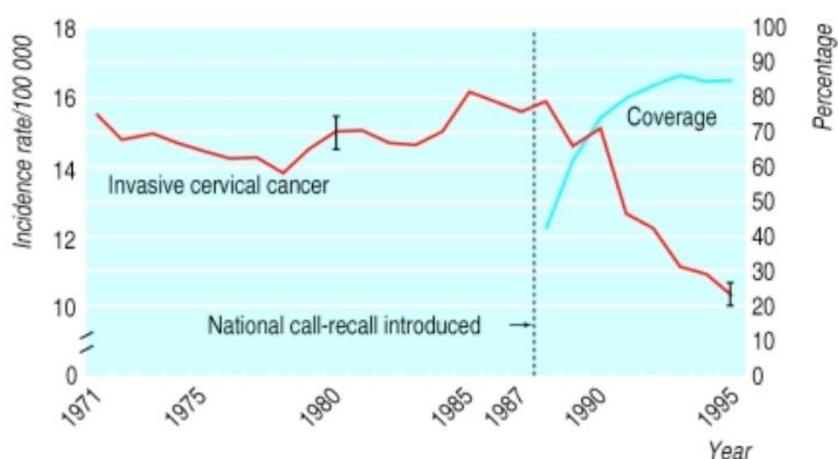


Figura 4: Von Karsa et al. 2013. Modificación de la incidencia de cáncer de cuello uterino en Inglaterra relacionada con el cambio de estrategia de cribado (introducción de un sistema de llamada y re-llamada a las mujeres no asistentes).

En el caso de Aragón el cribado es oportunista, siendo la prueba de elección la citología, no detallándose en el programa la población diana, los criterios de inclusión o exclusión, los intervalos entre controles o la edad de fin del cribado¹⁷.

En los próximos años la progresiva incorporación al cribado (prevención secundaria) de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) obliga a utilizar pruebas más sensibles y eficaces, con indicadores que permitan evaluar el proceso y aportar el máximo rendimiento (coste - beneficio). En caso contrario, la vacunación con coberturas subóptimas, la realización de cribado oportunista y la utilización de pruebas y pautas no adecuadas podrían conducir a un incremento de coste sin conseguir el objetivo principal de reducir su incidencia y mortalidad.

En Noviembre de 2014 durante la celebración en Madrid del XXVI Congreso de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia se presentó el último

Documento Español de Consenso del Cáncer de Cérvix y la Guía de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino. Sus puntos fundamentales y novedosos son:

- El cribado del CCU se debe iniciar a los 25 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo. A las mujeres menores de 25 años se les debe aconsejar la vacunación.
- El cribado del cáncer cervical debe finalizar a los 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios: un cribado adecuado y negativo los 10 años previos y no antecedente de CIN o CCU en los 20 previos.
- El cribado entre 25 y 30 años debe realizarse únicamente con citología y en caso de resultado negativo repetir la citología cada 3 años hasta los 30 años.
- El cribado entre 30 y 65 años debe realizarse con una prueba de VPH-AR clínicamente validada cada 5 años (opción preferente). Las dos opciones aceptables son la citología cada 3 años o el co-test cada 5 años.

Se ha realizado este estudio con el ánimo de hacer una fotografía del cribado del CCU en tres hospitales aragoneses de diferentes características hasta 2014 y estudiar la correspondencia entre los resultados de las técnicas de cribado y los resultados definitivos tras el tratamiento. Este estudio podrá servir de base para evaluar la influencia de la nueva estrategia presentada, sobre las mujeres de nuestro entorno.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cérvix es el tercero más frecuente de la mujer a nivel mundial y en España supone el séptimo puesto de los tumores malignos de la mujer, pero el segundo en mujeres jóvenes entre 15 y 44 años.

La adquisición del VPH al inicio de las relaciones sexuales es muy alta. Su tasa de transmisibilidad es la mayor de todas las infecciones de transmisión sexual no bacterianas, con un riesgo acumulado de ser VPH (+) a 5 años de alrededor del 50% para las mujeres que se inician sexualmente entre los 15 y los 19 años, riesgo que va disminuyendo con la edad pero que se mantiene en rangos altos: 21% para mujeres entre 30 y 44 años, 14% para mujeres de 45 años o más.¹⁸ La prevalencia de VPH en mujeres de la población general en España es de aproximadamente el 10.7% en el conjunto de edades.

El cribado mediante citología cervical introducida hace más de 50 años ha representado un éxito en la historia de la prevención del cáncer. Las recomendaciones de un cribado poblacional no oportunista que garantice la equidad, eficacia y eficiencia son unánimes.

En España la clásica estructura oportunista se mantiene en la práctica totalidad del país, es una de las causas principales del menor impacto del cribado sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en nuestra población. Las diferencias entre las comunidades autónomas e incluso entre los hospitales de una misma comunidad no radican solo en el momento de captación de la mujer, sino también en el método de cribado, la forma de obtención de la muestra, las diferentes técnicas de determinación del virus y del tratamiento. Las técnicas de cribado mediante citología existentes presentan importantes problemas de variabilidad inter e intraobservador, baja reproducibilidad y ausencia de eficacia frente a adenocarcinoma al igual que en lesiones pequeñas.

Es necesario homogeneizar los protocolos de cribado y tratamiento. El desafío actual es encontrar estrategias coste-efectivas que combinen una

vacunación universal frente al VPH y nuevos modelos de cribado con el objetivo de trabajar con mayor eficiencia.

La vacunación como medida de prevención primaria está implantada en el calendario de vacunación para las niñas entre 9 y 14 años, pero existe la necesidad de concienciar a las mujeres jóvenes no incluidas en la estrategia poblacional del beneficio de esta medida. Los últimos datos son de una cobertura inferior al 80% (Figura 5).

CC.AA	Población	Fuente	nº dosis	%
Andalucía	41.570	BDU/DIRAYA	21.327	51,3
Aragón	5.413	IAE	4.832	89,3
Asturias	3.463	SIPRES (coh 1999)	2.505	72,3
Baleares*	4.997	Padrón	3.541	70,9
Canarias	10.177	PRO. DRAGO	8.803	86,5
Cantabria	2.189	ICANE	1.861	85,0
Castilla y León	9.542	Registro de vacunas de CyL (coh 1999)	8.843	92,7
Castilla La Mancha	9.733	Tarjeta sanitaria	6.783	69,7
Cataluña	36.105	IDESCAT	29.464	81,6
C. Valenciana	23.591	SIV/SIP	17.329	73,5
Extremadura	5.364	CIVITAS	4.344	81,0
Galicia	10.098	IGE. Padrón 2013	7.450	73,8
Madrid	28.948	Padrón 2012	23.046	79,6
Murcia*	7.283	Censo Escolar	6.097	83,7
Navarra	2.967	Tarjeta sanitaria	2.497	84,2
P. Vasco	8.621	Departamento Educación	7.774	90,2
La Rioja**	1.478	Censo Escolar	1.380	93,4
Ceuta	464	INE	409	88,1
Melilla	531	PMH	394	74,2
TOTAL	212.534		158.679	74,7

Figura 5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Cobertura de vacunación frente a virus del papiloma humano (3 dosis; niñas 11-14 años). Comunidades autónomas. Año 2013 o curso escolar 2012-2013. BDU/DIRAYA: Base de datos de usuario/H^oClínica digital (Andalucía). IAE: Instituto Aragonés de Estadística. SIPRES: Sistema de información poblacional y de recursos sanitarios de Asturias. PRO.DRAGO: Instituto Canario de Estadística. Registro DRAGO. ICANE: Instituto Cántabro de Estadística. IDESCAT: Instituto de Estadística de Cataluña. SIV/SIP: Sistema de Información Vacunal/Sistema de información Poblacional. CIVITAS: Base de datos poblacional de Extremadura. IGE: Instituto Gallego de Estadística. CRE: Centro Regional de Estadística (Murcia). INE: Instituto Nacional de Estadística. PMH: Padrón Municipal de Habitantes.

Como se ha dicho anteriormente el VPH está implicado en la etiología del cáncer de otras localizaciones: recto, vagina, vulva, pene, orofaringe y cavidad bucal, lo que hace la prevención primaria y el cribado de este aún más importante ya que puede resultar extrapolable a otras especialidades.¹⁹

OBJETIVOS

En este estudio se han planteado diferentes objetivos en relación con el cribado de patología cervical en tres hospitales de la misma Comunidad Autónoma, la correlación que existe entre éste y el resultado anatomopatológico definitivo tras el tratamiento quirúrgico. Finalmente se ha hecho una pequeña encuesta de vacunación entre las mujeres tratadas por presentar patología cervical y se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, cuyos detalles se explicaran posteriormente, sobre las vacunas contra el VPH.

Los objetivos son:

- Describir las características epidemiológicas en nuestro medio de las pacientes con lesiones de alto grado sometidas a conización y compararlas con las de las pacientes con lesiones que no han requerido intervención.
- Estudiar la correlación entre el resultado anatomopatológico de la biopsia cervical guiada por colposcopia y el resultado definitivo tras la conización, con el fin de valorar el posible sobretratamiento de algunas lesiones.
- Describir la correlación entre grado de lesión cervical y genotipo de VPH, así como comparar dicha relación entre distintos hospitales, con diferentes técnicas de detección, y entre pacientes mayores y menores de 30 años.
- Determinar la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la citología y de la determinación de VPH en diferentes hospitales de nuestro medio.
- Análisis del grado de recomendación y cumplimiento de la vacunación tras el tratamiento quirúrgico de patología cervical en pacientes no incluidas en el calendario vacunal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de la muestra:

El diseño del estudio siguió las directrices de la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas en humanos.

La muestra fue seleccionada de forma retrospectiva por varios ginecólogos, para garantizar la confidencialidad de datos, a partir de historias clínicas de pacientes procedentes de tres hospitales aragoneses (comarcal, general y terciario). Se recogen todas las pacientes sometidas a conización cervical en los hospitales comarcal y general entre los años 2011 y 2013, las 25 primeras intervenidas de cada año en ese mismo periodo de tiempo en el hospital terciario y una muestra balanceada de pacientes controladas por lesiones cervicales de la consulta de patología cervical que no han requerido cirugía.

Protocolo exploratorio:

Todos los pacientes seleccionados tuvieron una anamnesis y exploración que incluyó:

1. Historia clínica general: Nombre, fecha de nacimiento (edad), enfermedades generales (diabetes, hipertensión o hipotensión arterial, enfermedades cardiovasculares, etc.), antecedentes familiares ginecológicos y tratamientos previos o actuales.
2. Historia clínica ginecológica: edad de inicio de relaciones sexuales, número de compañeros sexuales, enfermedades de transmisión sexual, número de hijos, edad a la que tuvo el primer hijo.
3. Exploración general del aparato genital femenino.
4. Citología y/o prueba de VPH.

Creación de la base de datos:

Se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Microsoft Office Access 2007-2010. Para cada una de las mujeres de nuestro estudio se recogieron diversas variables distribuidas en cuatro bloques:

- Primer bloque: Datos demográficos y epidemiológicos.
- Segundo bloque: Resultado de las pruebas de screening.
- Tercer bloque: Resultado de la colposcopia y resultado de los procesos invasivos llevados a cabo de forma bien diagnóstica o terapéutica.
- Cuarto bloque: Vacunación.

Bloque 1: Datos demográficos y epidemiológicos. Iniciales del nombre y apellidos de la paciente, número de historia clínica, edad a la que se realiza la conización (o se inicia el seguimiento en la consulta de patología cervical en caso de que no hayan sido sometidas a intervención), edad del primer coito, número de compañeros sexuales, tipo de anticoncepción, tabaquismo, edad a la que tuvo el primer hijo y hospital del SALUD donde es tratada.

Bloque 2: Resultado de las pruebas de screening. Resultado de la citología y resultado del Test-VPH.

Bloque 3: Resultados de la colposcopia y resultado de los procesos invasivos llevados a cabo de forma bien diagnóstica o terapéutica. Datos de la colposcopia (Clasificación Barcelona 1992), biopsia, fecha de la conización y resultado anatomopatológico de la conización.

Bloque 4: Vacunación. Se recogió si las pacientes estaban o no vacunadas, y en el primer caso qué vacuna habían recibido.

En la siguiente tabla se puede observar la descripción de cada una de las variables descritas anteriormente:

VARIABLES	DESCRIPCIÓN
Edad de conización	Años.
Edad de primer coito	Años.
Número de compañeros sexuales	Número.
Tipo de anticoncepción	Anticonceptivos hormonales orales; Ligadura tubárica; Anillo; DIU hormonal; DIU cobre; Implante; Preservativo; Doble método; Ninguno; Vasectomía; No conocido.
Resultado de colposcopia. Clasificación Barcelona 1992	Cambios mayores; Cambios menores; Normal; No satisfactoria.
Tabaquismo	Si; No.
Edad del primer hijo	Años.
Citología	H-SIL; L-SIL; ASCUS; Citología negativa; No satisfactoria; AGUS; No realizada.
Resultado de biopsia	CIN I; CIN II; CIN II p16+; CIN III; CIN I p16+; Negativa; Carcinoma.
Fecha de conización	Fecha.
Anatomía patológica del cono	CIN I; CIN II; CIN II p16+; CIN III; CIN I p16+; Negativa; Carcinoma.
Genotipo VPH	16; 16/18; AR no 16/18; BR; Negativo; No se realiza; No satisfactorio.
Vacunación	No vacunación; Bivalente; Tetravalente.
Hospital Salud	Nombre del hospital.

Análisis estadístico:

Todos los análisis estadísticos se realizaron con los programas estadísticos R versión 3.0.2 , R Commander versión 2.0 y MedCalc 12.7 (MedCalc, Mariakerke, Bélgica).

Se valoraron la edad del primer coito, el número de compañeros sexuales, el tipo de anticoncepción, el hábito tabáquico y la edad del primer hijo.

Se comparan los resultados de la biopsia y la anatomía patológica de la conización cervical en aquellas que se ha realizado.

Se registra el grado de lesión en la biopsia, el genotipo del VPH, la técnica de determinación y la edad de la paciente.

Se calcula la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la citología y de las distintas técnicas de determinación de VPH empleando como “gold standard” la biopsia.

Se comparan todos los resultados obtenidos entre los diferentes hospitales y entre pacientes mayores y menores de 30 años.

Se estudia la recomendación vacunal realizada a las pacientes intervenidas de conización cervical y a las no intervenidas pero con patología cervical, el tipo de lesión que presentaban las pacientes conizadas y el grado de cumplimiento de la prescripción.

En segundo lugar, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica para determinar el grado de evidencia existente sobre la utilización de la vacuna contra el VPH con fecha del 26 de febrero de 2015. Para llevar a cabo esta revisión hemos recurrido a las plataformas web: *PubMed* y *Biblioteca Cochrane*, una serie de revistas de carácter internacional como *The Lancet* o *The New England Journal of Medicine*, además de varias guías de práctica clínica en cáncer ginecológico.

- Palabras clave utilizadas: Human Papillomavirus Vaccines; Human Papillomavirus; Cervical cancer; Primary prevention; HPV testing; Disease prevention.
- Criterios de búsqueda: artículos publicados en los últimos 5 años. También se ha revisado algún artículo más antiguo por su importancia y gran número de referencias.
- Tipo de artículos: Guías clínicas, revisiones, ensayos clínicos y metaanálisis fundamentalmente.

RESULTADOS

En la muestra total se incluyeron 408 mujeres, 222 conizadas y 186 no conizadas.

En la tabla 1 muestra los valores medios de la edad de inicio de las relaciones sexuales, de la edad en la que tuvieron su primer hijo y del número de compañeros sexuales, además del porcentaje de fumadoras que existen en cada uno de los grupos de estudio.

Tabla 1: Características epidemiológicas del grupo de estudio.

	<i>Conización cervical n=222</i>	<i>No conización cervical n=186</i>	<i>P-valor</i>
Edad estudio (años)	36 (20-67)	33.5(18-77)	
Primera relación sexual (años)	18(13-25)	18(12-30)	=1
Edad de nacimiento de primer hijo (años)	27.1(16-44)	25.7(16-38)	<0,0001
Fumadoras (%)	93 (41.9%)	73 (39.2%)	=0,6
Compañeros sexuales	3.9(1-15)	5.8(1-30)	<0,0001

Al comparar los grupos a estudio se observaron diferencias significativas ($p<0,05$) en la edad media en la que tuvieron su primer hijo ($p<0,0001$) y la media de compañeros sexuales ($p<0,0001$), siendo la edad media de comienzo de las relaciones sexuales igual en ambos grupos. No se hallaron diferencias significativas en cuanto al tabaquismo ($p=0,6$).

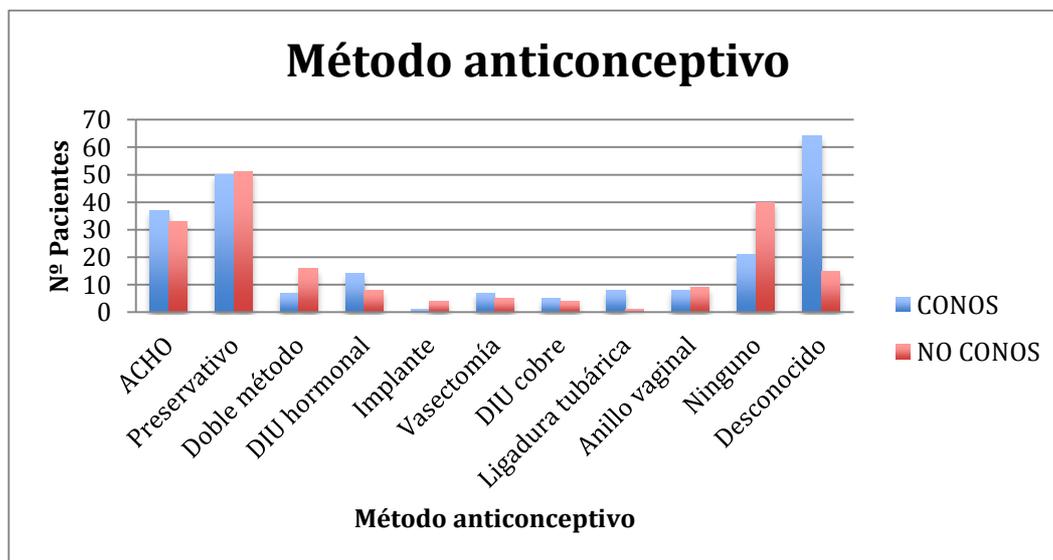
En la tabla 2 y en el gráfico 1 podemos observar la relación entre los distintos métodos anticonceptivos y los grupos de estudio.

Tabla 2: Métodos anticonceptivos separados por grupos de estudio.

MÉT. ANTICONCEPTIVO	Conización	No conización	P-valor
ACHO	16,66%	17,74%	0,88
Preservativo	22,52%	27,41%	0,3
Doble método	3,1%	8,6%	0,03
DIU hormonal	6,3%	4,3%	0,5
Implante	0,45%	2,1%	0,29
Vasectomía	3,1%	2,6%	0,99
DIU cobre	2,25%	2,1%	0,82
Ligadura tubárica	3,6%	0,53%	0,08
Anillo vaginal	3,6%	4,8%	0,72
No anticoncepción	9,4%	21,5%	0,001
Desconocido	28,8%	8,06%	<0,005

ACHO: Anticonceptivos Hormonales Orales; DIU: Dispositivo Intrauterino.

Gráfico 1: Diagrama de barras método anticonceptivo.



A continuación en la tabla 3 se presenta el tipo de anticonceptivo en relación con la presencia de lesión cervical.

Tabla 3: Relación entre tipo de anticoncepción y lesión cervical.

	<i>Lesión Cervical</i>	<i>No lesión cervical</i>	<i>P-valor</i>
Método hormonal	23,7%	7,5%	<0,005
Método no hormonal	52,2%	16,5%	<0,0001

El 50 % de los estudios de Anatomía Patológica de las piezas de conización coinciden con los resultados de la biopsia guiada por colposcopia. En un 21,6% de los casos informa de la presencia de una lesión de mayor grado, por lo que el cono estaría correctamente indicado. En un 28,4% de pacientes constata una lesión de menor grado. En el total de la muestra se ha observado diferencias significativas en caso de biopsia sugestiva de CIN III, y desglosando por hospitales también se ha observado diferencias significativas en caso de CIN II en el hospital terciario, y en CIN II y III en el general.

En el hospital terciario la técnica de determinación de VPH es la citología convencional con PCR, en el hospital general la citología líquida y determinación de PCR a tiempo real y en el comarcal se han utilizado en el periodo del estudio ambas.

Entre las 408 mujeres con patología cervical en las que se ha tipado el VPH, un 69,8% presentan un genotipo de alto riesgo y un 2,69% de bajo riesgo, siendo en el resto negativo. En la tabla 4 muestra la relación entre el grado de lesión cervical y el genotipo de VPH relacionado con la lesión (AR, BR). No existen diferencias significativas entre la presencia de VPH de alto riesgo entre los tres hospitales. No se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de VPH entre mayores y menores de 30 años.

Tabla 4: Relación entre grado de lesión y genotipos de HPV

	<i>Lesión H-SIL</i>	<i>Lesión L-SIL</i>
VPH-AR	83,9 %	69,2%
VPH-BR	1,4%	7,7%

En el total de pacientes de nuestra muestra tanto la citología como la determinación del VPH presentan una sensibilidad similar comparadas con la biopsia, entorno al 82%, y un valor predictivo positivo del 84,91% y 84,78% respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas ($p>0,05$). En el hospital terciario la sensibilidad del VPH es de un 61%, mientras que en el comarcal es de 90,32% y en el general alcanza el 100%. El VPP del VPH en el hospital terciario es de 98,63%, en el general 76,25% y en el comarcal 87,5%. La sensibilidad de la citología es del 74% en el hospital terciario, del 83% en el general y del 98,5% en el comarcal. El VPP de la citología en el terciario es de un 94%, en el general del 79,13% y en el comarcal del 81%. A excepción de la sensibilidad de la citología entre el hospital terciario y el general, y el VPP de la citología entre el comarcal y el general, todas estas diferencias son estadísticamente significativas ($p<0,05$).

La sensibilidad del VPH en mayores de 30 años es de 82,12% con un valor predictivo positivo de 85,85%. En este mismo grupo de edad la sensibilidad de la citología es de 82,09% y el valor predictivo positivo es 87,85%. En las menores de 30 años la sensibilidad del VPH es de 81,01% y el valor predictivo positivo es de 82,05%, mientras que la sensibilidad de la citología es de 84,70% y el valor predictivo positivo de 78,26% (Tabla 5).

Tabla 5: Sensibilidad y VPP de las distintas técnicas de cribado en función de la edad (mayor o igual de 30 años y menor de 30 años).

	≥ 30 años	< 30 años	<i>P-valor</i>
Sensibilidad HPV	82,1	81,01	0,91
VPP HPV	85,85	82,05	0,42
Sensibilidad Citología	82,09	84,7	0,63
VPP Citología	87,85	78,26	0,02

De las 408 pacientes estudiadas, en las conizadas no se recomendó vacunación al 22%, mientras que en las no conizadas se les recomendó a todas. De las tratadas quirúrgicamente un 6% han escogido la vacuna bivalente, un 10% la tetravalente y un 62% no habían cumplido con la recomendación en las siguientes visitas. De las pacientes que no han precisado tratamiento escisional, un 8% se ha vacunado con la bivalente, un 14,5% con la tetravalente y un 77% tampoco había cumplido la recomendación. La más empleada entre las pacientes del estudio es la tetravalente; 68% en las pacientes vacunadas con lesiones de bajo grado y 67,4% en las de alto grado. En el análisis se han constatado como principales motivos de rechazo a la vacunación el miedo a los efectos secundarios y la no financiación en su totalidad por la sanidad pública.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El CCU es uno de los tumores con mayor relevancia por incidencia y mortalidad en mujeres jóvenes. La posibilidad de una profilaxis primaria y un cribado poblacional coste-efectivo plantea el reto de encontrar la estrategia más adecuada para disminuir todo lo posible el riesgo. El estudio del estado actual del cribado sirve para evaluar las estrategias realizadas e intentar optimizar las futuras.

En las pacientes de nuestra muestra el número de compañeros sexuales es significativamente mayor en pacientes no conizadas, lo que puede ser contradictorio con los datos acerca de factores de riesgo recogidos previamente. Hay que tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo por lo que puede existir un sesgo por ser un dato inconsistentemente recogido en las historias así como por la falta de fiabilidad de unas entrevistas clínicas realizadas fuera de unas condiciones ideales. El no uso de anticoncepción es mayor en las pacientes no conizadas de nuestra muestra, pudiendo explicarse por ser mujeres mayores, con más posibilidades de tener pareja estable o deseo genésico.

Con los resultados obtenidos, la indicación quirúrgica de la conización es satisfactoria dado el elevado grado de concordancia entre la biopsia y el resultado anatomopatológico definitivo. A pesar de que en algunos casos se observase una lesión de menor grado en la anatomía patológica definitiva puede ser debido a una sobreestimación de la biopsia, en otros casos puede atribuirse a una acción terapéutica sobre el área patológica durante la toma.

En este estudio destaca la aparición de diferencias significativas en la sensibilidad y el VPP de la citología y la determinación de VPH entre los hospitales. La heterogeneidad entre técnicas de cribado puede explicar estas diferencias entre hospitales de una misma región, infraestimando la presencia del VPH con algunos de los métodos. Tal y como está descrito en otros estudios, el método de la citología convencional dificulta la visualización de todas las células, lo que la convierte en un método de mayor complejidad y menor sensibilidad que otros como la citología en medio líquido. En relación con la determinación de VPH actualmente existen

comercializados 140 métodos, cada uno con distintas sensibilidades y especificidades así como distintos niveles de estandarización, lo que puede explicar las diferencias obtenidas, si bien serían necesarios estudios más amplios para confirmarlo.

En contra de lo descrito en el Documento Español de Consenso del Cáncer de Cérvix y la Guía de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino de 2014, en nuestra muestra no se ve respaldado el uso de la determinación de VPH únicamente en mayores de 30 años puesto que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos de edad.

La recomendación de vacunación en pacientes con patología cervical por parte de los médicos está bastante extendida. Por el contrario, el cumplimiento es minoritario en estas pacientes por diversos motivos por lo que es de gran importancia hacer hincapié en las campañas de concienciación.

Las conclusiones más destacables de este estudio son que la concordancia entre la biopsia y el resultado del cono es elevada, que las diferentes técnicas empleadas para la determinación del VPH conllevan una diferente eficacia de los métodos de cribado, que en nuestra muestra no se justifica el uso de la determinación del VPH como complemento a la citología sólo en mayores de 30 años y que sigue siendo necesaria una correcta educación sanitaria en relación con la vacunación en mujeres con patología cervical.

En segundo lugar, como añadido al estudio realizado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la vacuna del VPH:

En el momento actual existen 3 vacunas contra la infección por el VPH: la vacuna bivalente (Cervarix), la vacuna tetravalente (Gardasil) y la nonavalente (Gardasil 9), esta última pendiente de su comercialización actualmente. Tanto la vacuna tetravalente^{20,21}, la nonavalente²², como la bivalente²³ han demostrado en múltiples ensayos clínicos su eficacia en la prevención de la patología cervical, incluidas las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN II/CIN III) y el

adenocarcinoma in situ. En el caso de la vacuna tetravalente, ésta también reduce la incidencia de verrugas genitales y de lesiones intraepiteliales vaginales y vulvares (VAIN y VAN 2 Y 3).

La preocupación por la seguridad de las vacunas se ha convertido en una de las principales barreras para el incremento de la cobertura de estas vacunas, estando presente tanto en los profesionales como en los usuarios, y estando implicados probablemente conflictos políticos e ideológicos. Varios estudios precomercialización y postcomercialización han demostrado dicha seguridad. Si se quiere hablar de reacciones adversas las más frecuentes son la reacción cutánea en el sitio de inyección y el síncope, no incluyendo entre sus efectos fenómenos tromboembólicos, neurológicos o enfermedades neurológicas (Sd. Guillen Barre, Esclerosis múltiple). Estas reacciones adversas también se describen para otras vacunas.

Numerosas sociedades internacionales han establecido sus criterios sobre las indicaciones de la vacuna del VPH, desarrollando distintas guías de práctica clínica, alguna de las cuales resumimos a continuación:

- El *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* de Estados Unidos, recomienda la vacunación de las niñas entre los 11 y 12 años con la vacuna bivalente o tetravalente para la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal, así como de sus lesiones precursoras^{24, 25}. A su vez también recomienda la vacuna tetravalente para la prevención del cáncer anal, sus lesiones precursoras y las verrugas genitales en mujeres. Ambas vacunas pueden ser administradas desde los nueve años, recomendando la vacunación de aquellas chicas entre los 13 y los 26 años que no hayan sido vacunadas previamente o no hayan completado todas las dosis. En cuanto a la vacuna nonavalente, no aparece todavía entre las recomendaciones del ACIP, pese a que es de sobra conocido que esta presentará las mismas indicaciones que la tetravalente a la que finalmente terminará reemplazando, no estando indicada la vacunación con esta última de aquellas mujeres que ya hayan recibido alguna de las otras vacunas.

- La *American Academy of Pediatrics (APP)*, la *American Academy of Family Practice (AAFP)*, el *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* y la *American Cancer Society (ACS)* coinciden en sus recomendaciones con el ACIP, con la excepción de que la ACS considera que no existe suficiente evidencia para la vacunación de aquellas mujeres entre los 19 y 26 años que no hayan recibido la vacuna con anterioridad o que no hayan completado todas las dosis²⁶.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) defiende que el principal objetivo de la vacunación deben ser las niñas entre los 9 y 13 años, y que los programas de salud pública de cada país deberían recomendar la vacunación de las mujeres mayores de esta edad solo si es asequible y coste-efectivo no dificultando a nivel económico la consecución del principal objetivo (niñas entre 9 y 13 años) y el posterior cribado del cáncer cervical.

En cuanto a la eficacia y efectividad de las vacunas, datos extraídos de múltiples ensayos clínicos en mujeres y hombres, establecen que la efectividad de ésta es mayor en aquellos pacientes que no han sido infectados previamente por el virus, lo que permite decir que el momento idóneo para la vacunación es, antes del comienzo de las relaciones sexuales. En las mujeres adultas aunque la vacuna es segura y eficaz para prevenir posteriores infecciones, también es bien sabido que el beneficio global es menor que en las mujeres jóvenes²⁷.

Las mujeres sexualmente activas que no estén vacunadas y deseen hacerlo deberán ajustarse a las recomendaciones específicas para su edad. Una historia previa de citología anormal, verrugas genitales o infección por el virus no es una contraindicación para la vacunación de estas pacientes. Sin embargo, como hemos comentado anteriormente la vacunación es menos eficaz cuando ya se ha estado en contacto con alguno de los genotipos del VPH contra los que la vacuna genera inmunidad. El ACIP no recomienda la realización del test VPH de forma sistemática previamente a la vacunación de los pacientes ²⁶.

Es importante no olvidar que ninguna de las vacunas es eficaz para el tratamiento de la infección por el VPH, ni para acelerar el aclaramiento del virus.

Otro aspecto que genera gran interés es conocer la eficacia y seguridad que presenta la vacunación de los varones jóvenes, la cual no solo reside en la prevención de las lesiones causadas por el virus (verrugas genitales, cáncer anal y cáncer de pene), sino también en la posible reducción de la transmisión del virus a sus parejas y la prevención del cáncer oral asociado a los virus VPH 16 y 18²⁸. Desde octubre de 2011 el ACIP recomienda la vacunación de los niños entre los 11 y 12 años con la vacuna tetravalente^{25, 26}. Como en el caso de las niñas la vacuna puede ser administrada desde los nueve años, recomendando también la vacunación de aquellos adolescentes entre los 13 y 21 años que no hayan sido vacunados previamente o no hayan completado el total de las tres dosis. A los varones homosexuales o los pacientes inmunodeprimidos (incluidos los VIH), este organismo recomienda la vacunación hasta los 26 años. La decisión de estas recomendaciones está apoyada por dos razones principalmente: en primer lugar la eficacia demostrada por la vacuna en la prevención de las verrugas genitales y la persistencia del VPH así como de las lesiones anales intraepiteliales en los pacientes homosexuales^{29, 30}; y en segundo lugar, los datos de seguridad³¹. Análisis de coste-efectividad sugieren que la vacunación en varones es menos coste-efectiva que en las mujeres^{32, 33}. Pese a esto último algunas regiones como Australia, EEUU, Canada, Austria, Sajonia (Alemania) y Suiza ya han aprobado programas de vacunación en varones.

En Estados Unidos la vacunación contra el VPH consiste en tres dosis que se administran a lo largo de un mínimo de 24 semanas²⁶. El intervalo mínimo entre la primera y segunda dosis es de 4 semanas y entre la segunda y tercera es de 12 semanas. La vacuna tetravalente (Gardasil) y la nonavalente (Gardasil 9) son administradas típicamente en los meses “cero”, dos y seis, siendo “cero” el mes que se le administra la primera dosis, por otro lado la bivalente (Cervarix) se administra característicamente en los meses “cero”, uno y seis. La administración de estas vacunas de forma simultánea con otras que les correspondan a los pacientes por su edad es totalmente segura siempre que el lugar anatómico de administración sea distinto.

En algunos países, se recomienda la administración de dos dosis en lugar de tres, alegando unas pruebas de inmunogenicidad comparables entre dos y tres dosis. Por ejemplo, el *Strategic Advisory Group of Experts on Immunizations (SAGE)* de la OMS recomienda dos dosis en las mujeres por debajo de 15 años y tres dosis en las mujeres mayores de esta edad.

La situación a nivel nacional es la siguiente:

- Cervarix ®:
 - Chicas de 9 a 14 años: Dos dosis cada una de 0,5 ml, a los 0 y 6 meses. La segunda dosis entre el quinto y séptimo mes de la primera.
 - Chicas de más de 15 años: Tres dosis de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses.
- Gardasil ®:
 - Chicos/as de 9 a 13 años: Dos dosis cada una de 0,5 ml a los 0 y 6 meses. Como alternativa, Gardasil puede ser administrado siguiendo una pauta de tres dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses). La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben administrarse dentro del periodo máximo de 1 año.
 - Chicos/as de más de 14 años: Gardasil debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses).

En Estados Unidos, al igual que en muchos otros países la cobertura de las estrategias de vacunación se consideran subóptimas. En EE.UU en 2012 tras la realización de una encuesta a nivel nacional se observó que un 54% de las mujeres entre los 13 y 17 años habían recibido una única dosis de la vacuna y solo un 33% habían cumplido la indicación completa de 3 dosis³⁴. Estos datos adquieren mayor importancia cuando algunos expertos estiman que si fuéramos capaces de aumentar la cobertura de tres dosis hasta en un 80% de las mujeres, podríamos evitar hasta 53.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en EE.UU entre la población que ahora tienen 12 o menos años^{33, 34}.

Tras la realización de la revisión bibliográfica los principales aspectos a destacar son:

- La vacuna tetravalente (Gardasil) incluye los VPH 6, 11, 16, 18. La nonavalente (Gardasil 9) incluye los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. La vacuna bivalente (Cervarix) incluye los serotipos 16 y 18.
- La vacuna contra el VPH es más eficaz en aquellas mujeres que no han sido infectadas previamente por el virus.
- Ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego y controles con placebo han demostrado la eficacia de las tres vacunas contra el VPH disminuyendo la incidencia y persistencia de los genotipos de VPH incluidos en las vacunas, así como del desarrollo de lesiones cervicales intraepiteliales. La tetravalente y nonavalente también han demostrado una alta eficacia contra el desarrollo de lesiones intraepiteliales vaginales y vulvares, así como en la protección contra el desarrollo de verrugas genitales (VPH 6 y 11). La eficacia de la vacuna contra el VPH en la prevención de lesiones intraepiteliales anales no ha sido estudiada en mujeres.
- Se recomienda la vacunación en mujeres, según lo aconsejado por varios grupos de expertos (GRADO 1A). Si el coste y la disponibilidad no son problema, recomendamos la vacuna nonavalente para todas las mujeres en las que se indique la vacuna contra el VPH (GRADO 1B). La vacunación sistemática debería ofrecerse a todas las chicas entre 11 y 12 años, pudiéndose administrar desde los 9 años. También estará indicada en aquellas chicas entre los 13 y 26 años que no hayan sido vacunadas previamente.
- La vacuna tetravalente es eficaz en la prevención de las verrugas genitales en los chicos y en el desarrollo de neoplasias intraepiteliales anales en los varones homosexuales.
- No es necesaria la realización del test VPH antes de la vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
2. Guía de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en España 2014.
3. Rodríguez-Salés V, Ortiz-Barreda G, Sanjosé Sd. [Scoping review on cancer prevention in immigrants living in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2014 Nov-Dec; 88(6):735-43.
4. de Sanjosé S, Serrano B, Castellsagué X, Brotons M, Muñoz J, Bruni L, Bosch FX. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine*. 2012.
5. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: www.ine.es.
6. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak M, Cuzick J, Castle PE, Schiller JT, Markowitz LE, Fisher WA, Canfell K, Denny LA, Franco EL, Steben M, Kane MA, Schiffman M, Meijer CJ, Sankaranarayanan R, Castellsagué X, Kim JJ, Brotons M, Alemany L, Albero G, Diaz M, de Sanjosé S. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31 Suppl 6: G1-G31.
7. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Jan;32(1):76-115. doi: 10.1097/PGP.0b013e31826916c7. Erratum in: *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Mar;32(2):241. *Int J Gynecol Pathol*. 2013 Jul;32(4):432
8. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy A, Herrington S, Kim KR, et al. Tumours of the uterine cervix. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. Lyon: International Agency of Research on Cancer (IARC); 2014. P. 169-206.

9. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah DV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J.Clin.Pathol.* 2002;55(4):244-65.

10. Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsague X, Torne A, Ordi J, de Sanjose S, Alonso I, Cararach M, Vidart JA, Alba A, Martínez-Escoriza JC, Coll C, Vilaplana E, Hardisson D, Bosch X. Prevención del cáncer de cuello uterino, ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49 Supl 2:5-62.

11. Disponible en:

http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosa cc.asp?pagina=gr_cartera2008&file=/contenidos/gestioncalidad/CarteraServicio s/CarteraServicios2008/html55CA1_2_3_2.htm.

12. Gobierno de Aragón. Servicio Aragonés de Salud. Manual de Uso de los Planes Personales Centrales. Dirección de Atención Primaria SALUD. Servicio 206: Diagnóstico Precoz del Cáncer de Cérvix. 2010.

13. Disponible en:

http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c140a779-960c 11e2-8322-abfbca94030c/N3_Cuello_uteropdf.

14. Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, Autonell J, Fibla M, Gutiérrez C, Lloveras B, Alejo M, Català I, Alameda F, Casas M, Bosch FX, de Sanjosé S. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis.* 2012 Jan 26;12:25. doi: 10.1186/1471-2334-12-25.

15. Perez-Gomez B, Martinez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 3:iii61-iii68.

16. Freeman HP, Chu KC. Determinants of cancer disparities: barriers to cancer screening, diagnosis, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005 Oct;14(4):655-69,v.

17. Gobierno de Aragón. Servicio Aragonés de Salud. Manual de Uso de los Planes Personales Centrales Dirección de Atención Primaria SALUD. 2010 May 13. Report No.: Servicio 206: Diagnostico Precoz del Cáncer de Cérvix.

18. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A; Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2077-87. Epub 2004 Nov 22.

19. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3: 11-25.

20. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1928-43.

21. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1915-27.

22. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):711-23.

23. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet.* 2009 Jul 25;374(9686):301-14. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4. Epub 2009 Jul 6. Erratum in: *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1054.

24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older--United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2013 Feb 1;62 Suppl 1:1. Erratum in: *MMWR Surveill Summ.* 2013 Apr 5;62(13):256.

-
- 25.** Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA Jr, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2014 Aug 29;63(RR-05):1-30. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2014 Dec 12;63(49):1182.
- 26.** Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, Goldie SJ, Harper DM, Kinney W, Moscicki AB, Noller KL, Wheeler CM, Ades T, Andrews KS, Doroshenk MK, Kahn KG, Schmidt C, Shafey O, Smith RA, Partridge EE; Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007 Jan-Feb;57(1):7-28. Review.
- 27.** Castle PE, Schmeler KM. HPV vaccination: for women of all ages? *Lancet.* 2014 Dec 20;384(9961):2178-80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61230-7. Epub 2014 Sep 1.
- 28.** Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, Graubard BI, Chaturvedi AK. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012 Feb 15;307(7):693-703. doi: 10.1001/jama.2012.101. Epub 2012 Jan 26.
- 29.** Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1481.
- 30.** Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- 31.** Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley MF, Klein NP, Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011 Oct 26;29(46):8279-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.106. Epub 2011 Sep 9.
- 32.** Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Dec;10(12):845-52. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70219-X. Epub 2010 Nov 2.

33. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8443-50. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.096. Epub 2011 Aug 2.

34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Jul 26;62(29):591-5.