



Epidemiología del cáncer cervical

Cervical cancer epidemiology

10.20960/revcancer.00092

11/14/2024

Epidemiología del cáncer cervical

Cervical cancer epidemiology

Silvia de Sanjosé^{1,2}, Raquel Ibáñez Pérez^{2,3}

¹ISGlobal. Barcelona. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. ³Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Correspondencia: Silvia de Sanjosé. ISGlobal. C/ Rosselló, 132, 5.º 2.ª. 08036 Barcelona

e-mail: desanjose.silvia@gmail.com

Conflicto de intereses: Silvia de Sanjosé declara no tener conflictos de interés. Raquel Ibáñez declara que el Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (al que está afiliada) ha recibido subvenciones por parte de MSD, Roche, Seegene, Vitro, Werfen y Hologic con fines de investigación sin restricciones. Asimismo, Raquel Ibáñez pertenece al grupo PREC, del Institut Català d'Oncologia, que está apoyado por subvenciones del Instituto de Salud Carlos III (Gobierno de España) a través de los proyectos PI20/00485, CIBERESP CB06/02/0073 (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER, una manera de hacer Europa), y las subvenciones de la Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Empresa y Conocimiento de la Generalitat de Catalunya para apoyar las actividades de grupos de investigación (SGR 2017-2021; números de beca 2021SGR1029 y 2021SGR1354). Agradecemos al Programa CERCA / Generalitat de Catalunya su apoyo institucional. Ninguna de estas entidades ha participado en la elaboración de este artículo.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una consecuencia a largo plazo de una infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), una de las infecciones de transmisión sexual más común. A pesar de ser uno de los pocos cánceres que puede prevenirse mediante la vacunación y la detección precoz de lesiones precursoras de cáncer a través de los programas de cribado, continúa siendo una carga importante de enfermedad, especialmente en regiones con recursos económicos limitados. El factor de riesgo más importante es la no participación en estas actividades preventivas. La historia natural de la enfermedad subraya la importancia de la detección precoz de lesiones precancerosas de alto grado, que pueden tratarse eficazmente antes de que progresen a CCU. Además, el acceso y la cobertura a programas de vacunación son también fundamentales para reducir la incidencia y la mortalidad asociadas al CCU.

En este trabajo se hace un resumen de la carga del cáncer de cuello uterino, su historia natural, factores de riesgo vinculados a su desarrollo y las estrategias preventivas actuales.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino. Vacunas VPH. Cribado cervical. Prevención.

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) is an uncommon long-term consequence of Human Papillomavirus (HPV), a very common sexually transmitted infection. Cervical cancer is one of the few cancers that can be prevented through vaccination and the detection of precancerous lesions. However, it remains a significant burden in many societies, especially in regions of the world with limited economic resources and is among the most common cancers in women. The most important risk factor is the lack of participation in these preventive activities.

The natural history of the disease highlights the importance of early detection of high-grade precancerous lesions, which can be effectively treated before they progress to cervical cancer (CC). Additionally, access to and coverage of vaccination programs are also essential to reduce the incidence and mortality associated with cervical cancer.

In this work, we summarize the global burden of cervical cancer and the risk factors associated with its development.

Keywords: Cervical cancer. HPV vaccine. Cervical cancer screening. Prevention.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es uno de los pocos tipos de cáncer que pueden prevenirse mediante la vacunación y la detección de sus lesiones precursoras. Sin embargo, a pesar de ser muy prevenible, sigue siendo una carga importante en muchos países, especialmente en aquellas regiones con recursos económicos limitados. El CCU se encuentra entre los cánceres más frecuentes en mujeres a nivel mundial y la carga de la enfermedad no solo afecta a las mujeres, sino también a sus hijos y a su familia extendida.

En este trabajo, se revisa la carga de enfermedad, los factores de riesgo asociados con el desarrollo del CCU y las estrategias preventivas en vigor.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En el mundo se estima que cada año se diagnostican 662 301 casos de CCU y 348 874 muertes por esta causa (1). La carga de la enfermedad está estrechamente vinculada al desarrollo socioeconómico. Se identifica como una enfermedad asociada a la escasez de programas de vacunación y de cribado.

En España, se diagnostican cada año 2020 casos, lo que representa una incidencia bruta de 8,5 casos por cada 100 000 mujeres de cualquier edad y se producen 724 muertes atribuibles a esta enfermedad (1).

La evidencia científica confirma que más del 95 % de los CCU en todo el mundo están causados por una infección persistente de ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH), los llamados virus de alto riesgo carcinogénico (2,3).

La infección por el VPH es muy común después del inicio de las relaciones sexuales, ya que es la forma más eficaz de transmisión. La mayoría de las infecciones se resuelve espontáneamente en 1-2 años y, aunque la prevalencia es muy alta en la población tras el inicio de las relaciones sexuales, esta desciende progresivamente después de la tercera década de vida. Aproximadamente entre un 5 % y un 20 % de las mujeres (dependiendo del tipo de población) tendrán una infección persistente que puede originar lesiones cervicales precancerosas, que, de no tratarse a tiempo, pueden llevar a un CCU (2).

Estos hallazgos resaltan las oportunidades de prevención a través de la vacunación, que puede evitar la adquisición de las infecciones más agresivas, y mediante el cribado, que permite detectar lesiones precancerosas tratables mediante ablación o cirugía mínima ambulatoria (4).

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El desarrollo de CCU puede esquematizarse en cuatro fases: 1) normalidad, 2) infección aguda por el VPH, 3) desarrollo de lesiones precancerosas asociadas a una infección persistente por el VPH e 4) invasión (2,5) (Fig. 1).

La infección por el VPH se adquiere mediante el contacto sexual. El CCU suele requerir, para su desarrollo, de un periodo largo de infección persistente por el VPH, durante el que va modificándose

progresivamente el hábitat celular y van desarrollándose alteraciones genéticas que favorecen la supervivencia del virus (5). Estas alteraciones pueden llevar al desarrollo de lesiones precancerosas, que pueden regresar de manera espontánea o bien progresar a CCU si no se tratan a tiempo. El CCU invasivo es el resultado final de esta progresión de cambios celulares (Fig. 1).

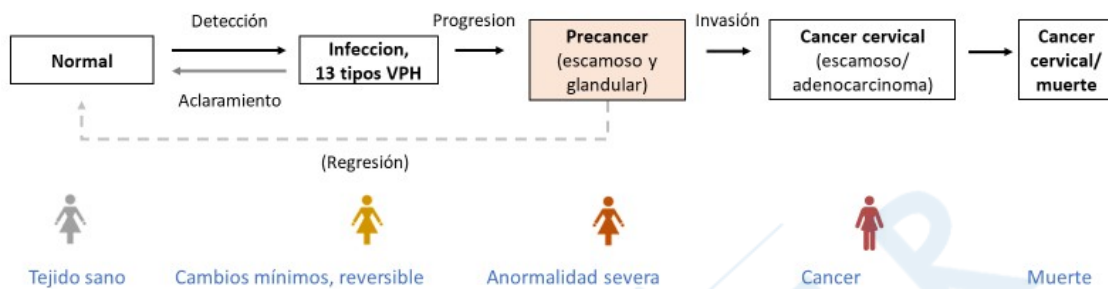


Figura 1. Proceso de carcinogénesis cervical. Se parte de la normalidad con un tejido sano. Tras las relaciones sexuales puede adquirirse una infección por genotipos carcinogénicos del VPH. Esta infección puede ser eliminada por el sistema inmunitario (aclaramiento), o, en cambio, puede persistir y avanzar hacia el desarrollo de lesiones precancerosas, tanto escamosas como glandulares. Si estas lesiones no regresan ni se tratan, existe el riesgo de que ocurra la invasión y, por tanto, el desarrollo de cáncer de cuello uterino (5).

LA RELEVANCIA DEL GENOTIPO DE PAPILOMA HUMANO (VPH)

Se han descrito más de 200 genotipos del VPH, pero tan solo alrededor de 40 tipos infectan el tracto genital (6). Estos genotipos se clasifican como de "alto riesgo" o "bajo riesgo" según la evidencia epidemiológica, biológica y evolutiva de su asociación con el desarrollo del CCU (7,8).

La revisión más exhaustiva hasta la actualidad sobre la carcinogenicidad del VPH procede de una revisión sistemática que incluye más de 100 000 casos de CCU invasor y compara la detección

del VPH en muestras de mujeres con citologías normales. Doce tipos de VPH (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) contribuyen al 98,8 % de todos los casos de CCU asociados a VPH. El VPH16 es el genotipo más carcinogénico, implicado en más del 61 % de los casos de CCU (Fig. 2). Estos genotipos deberían ser la diana principal de la prueba de detección del VPH utilizada en el cribado de CCU. Además, existe un pequeño porcentaje de genotipos de VPH con posible potencial carcinogénico que incluye los VPH68, 73, 26, 69 y 82, que son responsables de menos del 2 % de los CCU (9). Por último, los genotipos VPH 6 y 11 están relacionados con el desarrollo de verrugas genitales externas y se encuentran raramente en muestras de CCU (< 1 %). Se consideran “tipos de bajo riesgo” y no están clasificados como carcinógenos cervicales (7).

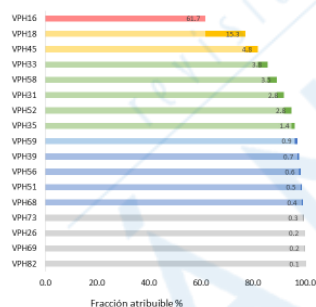


Figura 2. Fracciones atribuibles al cáncer de cuello uterino de los distintos genotipos de VPH considerados carcinogénicos (9).

Por tanto, no todos los genotipos de VPH generan la misma carga de enfermedad, y es importante considerar la prevalencia de ciertos genotipos con determinados tipos de CCU. Aunque el VPH16 es el más prevalente en todos los tipos de CCU, en los tipos VPH18 y VPH45, a pesar de ser menos prevalentes que el VPH16, su persistencia está asociada al desarrollo de lesiones glandulares como

el adenocarcinoma, un tumor agresivo de difícil detección precoz. Por otro lado, se observa que los genotipos VPH31 y VPH33 son más frecuentes en CCU en Europa, mientras que los genotipos VPH52 y VPH58 lo son en Asia o el VPH35 en África (9).

La evidencia de que el VPH16 y el VPH18 presentan un mayor riesgo ha llevado a la implementación de estrategias en la vacunación y en la detección precoz del CCU basadas en la genotipificación del VPH. Por ejemplo, todas las vacunas profilácticas incluyen protección contra los genotipos VPH16 y VPH18, y en el cribado de CCU, las mujeres a las que se les detecta una infección por estos genotipos son remitidas directamente a colposcopia, sin realizar otras pruebas intermedias, debido al alto riesgo de progresión a CCU (10).

FACTORES ASOCIADOS AL HUÉSPED

Como no todas las infecciones por tipos de VPH de alto riesgo carcinogénico progresarán a CCU, tiene que considerarse la participación de factores adicionales (cofactores) en el proceso de carcinogénesis cervical. La exposición prolongada a tratamientos hormonales que contengan estradiol, paridad elevada y tabaquismo son factores que se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar CCU en personas previamente infectadas por el VPH (11). El riesgo asociado a estos factores suele ser moderado y difícil de prevenir, con la excepción del tabaquismo, cuya supresión siempre es recomendable por muchos aspectos.

Uno de los cofactores más relevante en la carcinogénesis cervical es el impacto que tiene el estado inmunitario del huésped. Bien sea la inmunosupresión adquirida genética, como en la epidermodisplasia verruciforme, o adquirida, como en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en receptores de órganos sólidos. Las personas con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres anogenitales asociados con el VPH en comparación con individuos sanos de la misma edad. Las mujeres que conviven con el VIH tienen un riesgo estimado de CCU 6 veces superior al de la

población general, las lesiones precancerosas evolucionan más rápidamente a cáncer y hay una menor resolución de las infecciones por VPH (12). Este riesgo aumentado parece disminuir en personas que han recibido tratamiento retroviral en fases tempranas. Sin embargo, no se dispone de una evidencia concluyente que demuestre que un tratamiento retroviral sostenido en el tiempo revierta el riesgo aumentado de CCU.

PREVENCIÓN PRIMARIA: LAS VACUNAS CONTRA EL VPH

La prevención primaria mediante vacunación profiláctica es la intervención más eficaz para el control de las infecciones por genotipos de VPH de alto riesgo, lesiones precancerosas asociadas al VPH y, en última instancia, los cánceres relacionados con el VPH. Actualmente, son seis las vacunas contra el VPH que están autorizadas (13) (Tabla I) y otras siete se encuentran en ensayos clínicos de fase 3.

Tabla I. Vacunas comercializadas contra el VPH hasta septiembre de 2022

Producto (casa comercial y nombre comercial de la vacuna)	Subtipo	Indicación según ficha clínica
GlaxoSmithKline (GSK), Rixensart, Bélgica Cervarix®	Bivalente	Personas a partir de los 9 años
Xiamen Innovax Biotech, subsidiaria de Beijing Wantai, Xiamen, Fujian, China Cecolin®	Bivalente	Mujeres de 9- 45 años
Shanghai Zerun, subsidiaria de Yunnan Walvax Biotechnology,	Bivalente	Mujeres de 9- 30 años

Producto (casa comercial y nombre comercial de la vacuna)	Subtipo	Indicación según ficha clínica
Shanghái, China Walrinvax [®] / Wo Ze Hui [®]		
Merck Sharpe & Dohme (MSD), Rahway, NJ, EE. UU. Gardasil [®]	Cuadrivalente	Personas a partir de los 9 años
Serum Institute of India, Pune, La India CERVAVAC qHPV [®]	Cuadrivalente	Personas de 9- 26 años
Merck Sharpe & Dohme, Rahway, NJ, EE. UU. Gardasil 9 [®]	Nonavalente	Personas a partir de los 9 años

Bivalente: incluye VPH16 y VPH18. Cuadrivalente: incluye VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18. Nonavalente: incluye tipos VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52, y VPH58 (13).

Las vacunas profilácticas contra el VPH disponibles actualmente están basadas en partículas similares al virus (VLP) que se ensamblan espontáneamente a partir de la proteína L1 de la cápside mayor (14,15). Las VLP tienen la estructura de la partícula viral nativa, pero no contienen ADN y no son infecciosas. Las vacunas contra el VPH son altamente inmunogénicas e inducen altos títulos de anticuerpos neutralizantes.

Se administran por vía intramuscular, lo que genera una rápida generación de anticuerpos. Contienen adyuvantes para mejorar la respuesta humoral y la memoria. Se observa un pico en el título de anticuerpos en suero cuatro semanas después de la vacunación, seguido de una disminución en los siguientes 12-18 meses antes de estabilizarse. La respuesta serológica a la vacunación es mucho más

fuerte (1-4 órdenes de magnitud mayor) que la respuesta tras la infección natural. Las infecciones naturales introducen el VPH por la vía mucosa con una inflamación limitada. Se cree que los anticuerpos inducidos por la vacuna llegan al sitio de infección a través de la trasudación activa de IgG en el tracto genital femenino (15). Se ha demostrado que las vacunas contra el VPH son altamente eficaces y muestran una alta efectividad en muchos países con alta cobertura. Estas vacunas no son terapéuticas.

Las vacunas contra el VPH se aprobaron originalmente para prevenir lesiones precancerosas cervicales en mujeres adultas jóvenes, así como verrugas genitales y neoplasias anales en hombres. Basada en datos de estudios de puente inmunológico, la indicación de la vacuna se amplió para incluir a niños y adolescentes de ambos sexos (15).

De manera similar, la reducción a esquemas de una o dos dosis también se basa en estudios de puenteo inmunológico. Una revisión sistemática de estudios que evalúan diferentes dosis de vacunas encontró bajas tasas de infección por VPH 16 y 18 entre los participantes vacunados, independientemente del número de dosis recibidas. Las tasas de seropositividad de anticuerpos contra VPH 16 y 18 se mantuvieron altas entre todos los participantes vacunados. Aunque los niveles de anticuerpos fueron significativamente menores, con una dosis en comparación con dos o tres dosis, los niveles con una dosis se mantuvieron estables y sostenidos hasta 11 años después de la vacunación (14,15).

Debido a su alta eficacia, las vacunas Gardasil y Gardasil9 están indicadas, según ficha técnica, para su uso en personas a partir de los 9 años edad para la prevención de lesiones precancerosas y cánceres cervicales, vulvares, vaginales y anales causados por los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

Tanto Gardasil[®] como Gardasil9[®] protegen contra verrugas genitales causadas por los tipos de VPH 6 y 11 en hombres y mujeres.

Cervarix[®] ha demostrado una eficacia de ~93 % en la prevención de lesiones CIN2+ relacionadas con VPH 16 y 18 en mujeres no

expuestas al VPH. Se ha observado cierta protección cruzada contra genotipos de VPH no incluidos en la vacuna, como VPH31, VPH33 y VPH45 (~30-50 % de eficacia).

Tanto Cervarix[®] como Gardasil[®] han inducido protección parcial contra la infección persistente por genotipos no incluidos en la vacuna (por ejemplo, VPH-31). En el ensayo de vacunas de Costa Rica, Cervarix[®] demostró eficacia contra VPH 31, 33 y 45 (eficacia vacunal = 54,4 %; IC 95 %, 21,0-73,7 %) incluso después de una sola dosis (16).

La mayoría de los países recomienda la vacunación contra el VPH a las niñas de 9 a 14 años de manera prioritaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un esquema de una o dos dosis para niñas de 9 a 14 años, un esquema de una o dos dosis para niñas y mujeres de 15 a 20 años y dos dosis con un intervalo de seis meses entre ellas para mujeres mayores de 21 años. Un mínimo de dos dosis, y cuando sea factible tres dosis, sigue siendo necesario para las mujeres inmunocomprometidas o infectadas por el VIH (15).

Desde el año 2006 hasta noviembre del 2023, las vacunas contra el VPH se han introducido en los programas nacionales de 140 Estados miembros de la OMS (13). Aunque la cobertura está aumentando, solo el 12 % de la población femenina objetivo ha recibido la vacuna (17). A pesar de que la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI) ha apoyado el costo de las vacunas contra el VPH en muchos entornos con recursos limitados, los problemas logísticos y la infraestructura deficiente siguen siendo barreras para la implementación completa y la sostenibilidad.

Las vacunas actualmente comercializadas en España son Cervarix[®] (VPH 16 y VPH18) y Gardasil9[®] (VPH 6, 11, 16, 18, 45, 31, 33, 52 y 56), que ha sustituido a la cuadrivalente. En España la cobertura vacunal es de las más altas del mundo: del 91,01 %, según la última reportada por el Ministerio de Sanidad a partir del análisis de Sivamin (<https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/>)

[/sivamin/informe-de-evolucion-de-coberturas-de-vacunacion-por-vacuna](#)) para una dosis antes de los 15 años (Fig. 3).

SIVAMIN - cobertura de vacunación						
Vacuna/antígeno: VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO						
Dosis: Dosis 1/15 años /Mujeres						
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
	Cobertura %	Cobertura %	Cobertura %	Cobertura %	Cobertura %	Cobertura %
Total España	84,93 %	88,80 %	90,05 %	90,99 %	90,06 %	91,09 %
ANDALUCÍA	73,65 %	80,34 %	86,37 %	89,88 %	92,67 %	93,09 %
ARAGÓN	92,01 %	94,68 %	-	-	90,90 %	81,40 %
ASTURIAS	80,80 %	-	86,83 %	88,17 %	90,30 %	88,54 %
BALEARES	-	-	-	85,22 %	-	69,74 %
CANARIAS	82,24 %	-	84,74 %	87,07 %	86,54 %	86,33 %
CANTABRIA	100,00 %	89,30 %	98,55 %	92,67 %	100,00 %	92,33 %
CASTILLA Y LEÓN	89,96 %	89,41 %	90,10 %	90,15 %	92,01 %	88,58 %
CASTILLA-LA MANCHA	84,72 %	90,00 %	88,42 %	91,69 %	92,11 %	89,10 %
CATALUÑA	79,26 %	88,22 %	87,75 %	88,70 %	89,48 %	92,86 %
COMUNIDAD VALENCIANA	79,58 %	83,32 %	89,71 %	90,44 %	73,45 %	88,67 %
EXTREMADURA	92,29 %	93,67 %	93,19 %	90,52 %	93,93 %	93,06 %
GALICIA	99,30 %	100,00 %	99,87 %	99,99 %	100,00 %	99,99 %
MADRID	99,28 %	95,56 %	94,72 %	94,84 %	96,22 %	94,81 %
MURCIA	89,96 %	92,08 %	93,92 %	90,12 %	83,69 %	94,62 %
NAVARRA	91,09 %	91,59 %	92,53 %	94,84 %	95,36 %	93,05 %
PAÍS VASCO	94,50 %	94,46 %	91,37 %	91,58 %	91,86 %	89,61 %
LA RIOJA	91,10 %	93,75 %	93,45 %	95,83 %	85,85 %	-
CEUTA	-	93,00 %	-	90,00 %	95,71 %	2,93 %
MELILLA	89,92 %	88,83 %	89,82 %	90,73 %	91,91 %	95,40 %

Fig. 3. Cobertura vacunal de vacuna del VPH en España, 2024 [acceso: octubre de 2024]. Fuente: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS//sivamin/informe-de-evolucion-de-coberturas-de-vacunacion-por-vacuna>

En España hemos observado un impacto de las vacunas en el gran descenso de las verrugas genitales (18).

Existe ya evidencia de que las vacunas están teniendo impacto en la incidencia de CCU. Suecia, Dinamarca, Inglaterra y Escocia han observado un descenso de CCU en mujeres jóvenes vacunadas antes de los 15 años, con impactos del 81 %, 86 %, 87 % y 100 %, respectivamente, en las vacunadas antes de los 17, 16 y 13 años,

respectivamente (19-22). El descenso es menos evidente en vacunadas a otras edades más tardías, aunque los datos aún son escasos para poder afirmar qué impacto tendrán estas vacunas en estas mujeres.

Hasta la fecha, se estima que se han evitado aproximadamente 365 000 casos de CCU y 150 000 muertes por esta causa gracias a la vacunación, y casi todos estos casos se han dado en países de ingresos altos con programas de vacunación bien establecidos (17).

Es urgente expandir la vacunación a niñas y niños de menores de 15 años a nivel global para acelerar el control del cáncer de cuello uterino y evita muertes prevenibles.

PREVENCIÓN SECUNDARIA: EL CRIBADO DEL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

El cribado es el enfoque más efectivo para la prevención secundaria. El objetivo principal de cualquier programa de cribado es reducir la mortalidad relacionada con la enfermedad. En el cribado de CCU, el resultado clave es la reducción de la mortalidad, precedida típicamente por una disminución en la incidencia de CCU (7). Dada la larga historia natural del CCU y la presencia de lesiones precancerosas, el cribado tiene como objetivo detectar estas lesiones antes de que se conviertan en invasivas (23). El tratamiento de las lesiones precancerosas de alto grado tiene una alta tasa de éxito, particularmente en pacientes inmunocompetentes (24).

A nivel global, el cribado cervical se basa principalmente en la citología cervical, la prueba de VPH de alto riesgo y la inspección visual con ácido acético (IVA); esta última es la prueba más común en entornos con bajos recursos (7). La cobertura del cribado con estos métodos varía aproximadamente del 77 % en países de ingresos altos a menos del 10 % en entornos con bajos recursos (25).

La detección de células anormales en exudados cervicales antes de que se produzca la invasión llevó al desarrollo de frotis de citología cervical teñidos, comúnmente conocidos como *pruebas de*

Papanicolaou, en honor a su descubridor. El cribado con citología de Papanicolaou se popularizó en muchos países de ingresos altos durante las décadas de 1960 y 1970. Cuando las pruebas de Papanicolaou se implementaron a nivel poblacional con alta cobertura y un manejo adecuado de los casos positivos, la mortalidad por CCU disminuyó significativamente, hasta un 70 % en los países nórdicos europeos (26). Este enfoque ha tenido éxito en países que pueden sostener la infraestructura necesaria para realizar cribados repetidos y gestionar a las mujeres con citologías anormales, ya que el valor predictivo negativo de una citología de Papanicolaou de alta calidad dura aproximadamente tres años (27).

Alrededor del año 2000, la prueba del VPH se convirtió en una nueva opción para el cribado cervical, mejorando sustancialmente la precisión del enfoque y extendiendo el valor predictivo negativo (7) con inspección visual con ácido acético. En cambio, la detección del VPH fue superior en la reducción de la mortalidad en comparación con el estándar de atención. Posteriormente, evaluaciones mediante grandes ensayos clínicos aleatorizados demostraron que las mujeres con resultados negativos en la prueba de VPH tenían menor riesgo de desarrollar CIN3 y CCU invasivo en comparación con las que se realizaban un cribado con citología (28,29). El cribado con VPH proporciona una protección del 60-70 % mayor contra el CCU que la citología. La incidencia acumulada de CCU fue menor de 5,5 años después de una prueba de VPH negativa que 3,5 años después de una citología negativa, lo que indica que los intervalos de 5 años para la detección de VPH son más seguros que los intervalos de 3 años para la citología (29). Estos hallazgos, junto con múltiples estudios observacionales y de casos y controles, llevaron a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y a la OMS a recomendar la detección como el mejor enfoque de cribado, particularmente para mujeres de 30 a 49 años (24). Este grupo etario es el más coste-efectivo para realizar el cribado de CCU, aunque los

países de ingresos altos extienden las recomendaciones hasta los 60 o 70 años (7,24).

Las guías de cribado de CCU no son homogéneas en todos los países y han ido cambiando con el tiempo (30). A nivel mundial, la OMS, en su última guía para la prevención del cáncer de cuello uterino publicada (24), recomienda la prueba de ADN del VPH como prueba primaria de cribado en lugar de la citología o la IVA. No se recomienda el Co-Test con citología. Se recomienda iniciar la prueba de VPH a los 30 años, con cribado regular cada 5-10 años en la población general, y comenzar a los 25 años en mujeres con VIH, con cribado cada 3-5 años (24).

La Comisión Europea recomienda el uso de ensayos de VPH clínicamente validados para su uso en el cribado como opción preferente en mujeres entre los 30 y los 65 años, con un intervalo de repetición entre pruebas negativas de al menos cinco años. Sugieren adaptar las edades y los intervalos en función del riesgo individual considerando el historial de vacunación contra el VPH de las personas y ofreciendo la opción de cribarse mediante autotoma, especialmente para aquellas mujeres que no responden a las invitaciones de cribado (31). Sin embargo, a pesar de esta recomendación, se observan diferentes enfoques de cribado entre los países europeos. El cribado poblacional con la prueba de VPH se implementa en el Reino Unido, los Países Bajos y los países nórdicos europeos (32,33), mientras que en la mayor parte de Europa occidental se observan proyectos regionales para la introducción de la prueba o pilotos (34).

En España, la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) recomienda el cribado con citología en mujeres de 25 a 29 años y la prueba del VPH (ADN o ARN) entre los 30 y los 65 años (10). Si los resultados son negativos el siguiente control debe realizarse a los 3 años para la citología y a los 5 años para el VPH. El uso de la autotoma como método de recogida de muestra para la detección del VPH está evaluándose en varias comunidades autónomas (CC. AA). Según el Ministerio de Sanidad, todas las CC. AA deberán tener un

cribado de CCU poblacional con invitación a todas las mujeres de la población diana y deberán implementar la prueba de detección de VPH como prueba primaria en mujeres a partir de los 30-35 años (35,36).

La cobertura del cribado en España se estima superior al 70 % en los últimos 5 años (37). El 75 % de los casos de CCU suelen ocurrir en mujeres que nunca se han cribado o tienen una historia de cribado insuficiente (38,39).

La campaña de eliminación del cáncer de cuello uterino de la OMS busca eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública. Se enfoca en tres objetivos principales: vacunar al 90 % de las niñas contra el VPH, realizar pruebas de detección al 70 % de las mujeres y tratar el 90 % de los casos de lesiones precancerosas y cáncer invasivo (40). Esta estrategia integral pretende reducir significativamente la incidencia y la mortalidad globales del cáncer de cuello uterino. España está muy cerca de conseguir estos parámetros de eliminación gracias a un gran esfuerzo de la sanidad pública y de la privada y a la gran participación de la población en las acciones preventivas necesarias.

CONCLUSIÓN

El CCU es uno de los pocos cánceres prevenibles a través de la vacunación y del cribado. Sin embargo, la carga de la enfermedad sigue siendo significativa, especialmente en regiones con recursos limitados. La causa necesaria es una infección por genotipos del VPH de alto riesgo carcinogénico. El factor de riesgo más importante es la no participación en estas actividades preventivas. La historia natural de la enfermedad subraya la importancia de la detección precoz de lesiones precancerosas de alto grado, que pueden tratarse eficazmente antes de que progresen a CCU. Además, el acceso y la cobertura de programas de vacunación son también fundamentales para reducir la incidencia y la mortalidad asociadas al CCU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16086.
3. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
4. World Health Organization (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV). Geneva: World Health Organization (editor); 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>
5. Campos NG, Demarco M, Bruni L, Desai KT, Gage JC, Adebamowo SN, et al. A proposed new generation of evidence-based microsimulation models to inform global control of cervical cancer. *Prev Med (Baltim)* 2021;144.
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl.1):S1-15.
7. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervical cancer screening 2022;18:1-456.
8. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Capítulo 1: El VPH en la etiología del cáncer humano. *Vaccine* 2006;3:S3/11-S3/10.
9. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford G. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024;404(10451):435-44.

10. Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, et al. AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cancer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. En: Del Pino M, Tornè A (editors). AEPCC; 2022. p. 133. Available from: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
11. Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol* 2024;21(7):522-38.
12. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, De Sanjose S, Mayaud P, Qiao Y lin, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5(1):e45-58.
13. Malvoti S, Soble A, Bloem P, LaMontagne DS, Aggarwal R, Pitisuttithum P, et al. The Global Demand and Supply Balance of the Human Papillomavirus Vaccine: Implications for the Global Strategy for the Elimination of Cervical Cancer. *Vaccines* 2024;12(1):4.
14. Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N, Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine X* 2024;19:100486. DOI: 10.1016/j.jvacx.2024.100486
15. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record* 2022;97(50):645-72. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
16. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, Porrás C, Wagner S, Boland J, et al. Durability of Cross-Protection by Different Schedules of the

- Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(10):1030-7.
17. Bruni L, Díaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. *Lancet Glob Heal* 2016;4(7):e453-63.
 18. Brotons M, Monfil L, Roura E, Duarte-Salles T, Casabona J, Urbiztondo L, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. *Prev Med (Baltim)* 2020;138:106166. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106166
 19. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(14):1340-8.
 20. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldán K, López-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10316):2084-92.
 21. Palmer MR, Saito E, Katanoda K, Sakamoto H, Hocking JS, Brotherton JML, et al. The impact of alternate HPV vaccination and cervical screening strategies in Japan: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Reg Heal-West Pacific* 2024;44:101018.
 22. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1329-35.
 23. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl.5):F24-33.
 24. World Health Organization (WHO). WHO guideline for screening

- and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization (WHO); 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
25. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Articles Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Heal* 2022;10(8):e1115-27.
 26. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318(7188):904-8.
 27. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24(Suppl.3):S3/164-70 [cited 2013 Oct 6].
 28. Sankaranarayanan R, Nene B, Dinshaw K, Mahe C, Jayant K, Shastri S, et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005;116(4):617-23.
 29. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(13):524-32.
 30. Rayner M, Welp A, Stoler MH, Cantrell LA. Cervical Cancer Screening Recommendations: Now and for the Future. *Healthcare* 2023;11(16).
 31. Council of the European Union. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC; 2022. Available from: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/en/pdf>

32. Rívm. Cervical Cancer Population Screening in the Netherlands. Factsheet 2021. 2022;(July 2020).
33. NKCx Steering and Expert committee. Swedish National Cervical Screening Registry_Analysis. Available from: https://nkcx.se/index_e.htm
34. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Heal* 2022;10(8):e1115-27.
35. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE Núm. 1, Sec. 1, página 43018; 2019. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480>
36. Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud, Pública. Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix. Adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas; 2023. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerCervix/docs/DocumentoconsensomodificacionCervix.pdf>
37. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
38. Ibáñez R, Autonell J, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer* 2014;14(1):574.

39. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, Desanjosé S. Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening. PLoS One 2016;11(8):1-9.
40. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022.

revisiones en
CÁNCER