

**Trabajo de Fin de Grado
Curso 2014/15**



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

VPH Y SU CARCINOGENESIS

Autor/a: Clara Escudero Madrid

Tutor/a: C. Alicia San José Arribas

Cotutor/a: Carlos Escudero Cuadrillero

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
CLASIFICACIÓN DE GENOTIPOS VPH	4
IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD POR VPH EN ESPAÑA.....	5
FACTORES DE RIESGO	5
MANEJO DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS POR VPH	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	9
DESARROLLO.....	10
ALCANCE SOCIAL DE LA ENFERMEDAD POR VPH ASOCIADA A DIVERSOS TIPOS DE CANCER...	10
REGISTRO DE CÁNCER POR PERÍODO EN VARONES Y MUJERES.....	10
VPH EN EL EMBARAZO	11
VPH EN EL HOMBRE	14
TRATAMIENTO VPH	15
ESTADIFICACIÓN	16
PREVENCION VPH	17
PROTOCOLOS DE PREVENCION DEL CÁNCER CERVICAL.....	20
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

Los papilomavirus humanos (VPH) son virus de doble cadena de ADN que producen lesiones verrugosas en piel y mucosas. Actualmente, se conocen más de 150 tipos, algunos de entre los cuales tienen potencial oncogénico variable, dependiendo de la capacidad de transformación e integración en la célula huésped y están fuertemente asociados con cáncer cervical así como con otros tipos de cáncer. Aún cuando los métodos tradicionales, como la técnica de Papanicolaou, siguen siendo una herramienta valiosa para el tamizaje de las lesiones producidas por el VPH, en las últimas décadas se han comenzado a utilizar técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa, la hibridación in situ, la captura de híbridos, entre otras. Éstas son más efectivas en cuanto a la detección de la infección.

Este trabajo proporciona información amplia y actualizada sobre el VPH para proporcionar un mejor entendimiento del virus, su comportamiento patológico, epidemiológico, nuevos enfoques de diagnóstico y la importancia, sobre todo, de la prevención desde el papel del personal de Enfermería.

Palabras clave: VPH, Papanicolaou, cáncer de cérvix, vacuna.

INTRODUCCIÓN

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación oncológica de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está promovido por la infección persistente, o no resuelta, de ciertos genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (1).

El virus del papiloma humano (VPH), llamado también papilomavirus, forma parte de un grupo de más de 150 virus relacionados que afectan muy frecuentemente a los seres humanos, tanto a mujeres como a hombres. Más de 40 de esos virus pueden propagarse por contacto directo de una piel a otra durante la práctica sexual (vaginal, anal y oral) (2).

Algunos de éstos, ocasionan verrugas genitales, mientras que otros tipos no ocasionan ni signos físicos ni síntomas. Las formas más agresivas del virus del papiloma humano están relacionadas con el cáncer cervical, o con menos frecuencia, cáncer del ano, vulva, vagina, pene y garganta (3).

En las mujeres, la citología puede detectar cambios en el cuello uterino que pudieran evolucionar en cáncer. El Papanicolaou¹, junto con el test del VPH, son tipos de exámenes de detección del cáncer cervical (4).

CLASIFICACIÓN DE GENOTIPOS VPH

- Los VPH bajo riesgo oncogénico; generalmente se asocian a las lesiones benignas, que pueden causar verrugas en la piel (conocidas técnicamente como condyloma acuminata) en los genitales o en el ano o alrededor de ellos y las lesiones de bajo grado. Por ejemplo, los tipos 6 y 11 de VPH causan 90% de todas las verrugas genitales (5).
- Los VPH oncogénicos o de alto riesgo; pueden causar cáncer. Se han identificado al menos una docena de tipos de VPH de alto riesgo. Dos de esos, los tipos 16 y 18 de los VPH, son responsables de la mayoría de los cánceres causados por VPH, pero se asocian fundamentalmente a las lesiones precancerosas, que son las lesiones que pueden evolucionar lentamente a un cáncer. El cáncer más frecuente causado por los VPH oncogénicos es el cáncer de cuello de útero (6).

¹El Papanicolaou es una prueba o examen que se hace a las mujeres, cuyo fin es detectar de forma temprana alteraciones del cuello del útero, que posteriormente pueden llegar a convertirse en cáncer.

IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD POR VPH EN ESPAÑA

La importancia del conocimiento sobre el VPH, se debe a que el cáncer de cuello de útero en la actualidad, es el segundo más frecuente en la mujer después del de mama. Tanto el hombre como la mujer pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de infección por el VPH. Aunque la prevalencia de la infección varía en las distintas zonas geográficas, se concluye que, al menos, el 80 % de las mujeres se habrán infectado por lo menos con un tipo de VPH a lo largo de toda su vida. En España, la prevalencia actual de la infección en mujeres es del 14 %. Es variable entre comunidades, siendo más alta en La Rioja, Murcia, Baleares, Navarra (superior al 15 %), y más baja en Cantabria, Asturias, Castilla y León y Castilla-La Mancha (inferior al 10 %) (Documentos de consenso SEGO 2002. Madrid: Meditex; 2003) (7).

La prevalencia media en Europa de infección por VPH en mujeres con citología normal es del 8,2 %. La prevalencia es mayor en las mujeres jóvenes y a los 25 años de edad se sitúa en torno al 25 %. Más allá de los 30 años la tasa de infección se reduce al 5-10 %. La prevalencia en varones está menos estudiada, pero en aquellos de mediana edad, se sitúa entre el 30 y el 50% en nuestro medio. En cuanto a la incidencia de cáncer de cérvix invasivo es de 15 casos/100 000 (tasa cruda) mujeres por año (8).

En España ocurren unos 2000 casos de cáncer de cuello uterino por año. Se producen entre 700 y 800 muertes lo que viene a significar un mínimo de 2 muertes diarias (9,10).

FACTORES DE RIESGO

Se sabe que uno de los factores de riesgo para contraer la enfermedad es la presencia de VPH, aunque no debe desestimarse el papel causal que pueden tener otros factores como: la promiscuidad sexual (mayor riesgo en aquellas mujeres con varias parejas sexuales o cuyas parejas sexuales son promiscuas), un primer coito a una edad muy temprana, el hábito tabáquico, un bajo nivel socioeconómico, el uso de anticoncepción oral, factores dietéticos, inmunosupresión, antecedentes de infección por el VPH u otras enfermedades de transmisión sexual, antecedentes de neoplasias del tracto genital inferior

(TGI) y el bajo cumplimiento de los programas de cribado (citología periódica) o no haberse sometido nunca a ellos (11).

Las infecciones son muy comunes poco tiempo después de que una mujer comience a ser sexualmente activa. Un estudio (Human Papilloma Virus (HPV), Cáncer, and HPV Vaccines – Frequently Asked Questions - American Cancer Society) concluyó que más del 50% de las mujeres en edad universitaria habían adquirido una infección con el VPH dentro de los cuatro años de haber tenido su primera relación sexual (12,13).

La importancia del personal de enfermería en centros de atención primaria que basa la prevención como método, ejecutando actividades relacionadas con la educación sexual debido al creciente aumento que existe en las jóvenes que comienzan su sexualidad temprano sin información alguna. Por eso es importante resaltar el papel que la enfermería puede llevar a cabo en cuanto a la prevención del VPH.

La transmisión mediante contacto genital sin penetración (sin coito) no es común, pero se han reportado infecciones en mujeres que nunca han tenido actividad sexual y se ha obtenido mediante el contacto oral-genital y al tocar los genitales con las manos. El contagio del virus de una madre a un bebé durante el parto es poco común. Cuando ocurre, puede causar verrugas en la garganta de los bebés referidas como papilomatosis respiratorias (14).

MANEJO DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS POR VPH

- Citología cérvico-vaginal en pacientes asintomáticos células tomadas por raspado de la abertura del cuello uterino que se examinan bajo un microscopio.
- Colposcopia: Una colposcopia es una forma especial de examinar el cuello uterino. Se utiliza luz y un microscopio de baja potencia para hacer que el cuello uterino aparezca mucho más grande y poder encontrar áreas anormales del cuello uterino.
- Estudio anatómopatológico (PAP): se llegará por indicación citológica o colposcopia incluso tras la visualización del cérvix.

Se utilizará 3 tipos de recogida de muestras: biopsia, legrado del canal endocervical y conización diagnóstica. Según los resultados de la biopsia existen las siguientes modalidades de tratamiento:

- Tratamientos destructivos: diatermocoagulación, termocoagulación, criocoagulación, vaporización láser.
- Tratamientos escisionales: conización e histerectomía (15).

JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta la evolución progresiva de la enfermedad por VPH en estas 3 últimas décadas, que ha dado lugar a una alta incidencia en la actualidad como ETS (enfermedad de transmisión sexual), con mayor frecuencia en mujeres jóvenes (entre 12-15 años), y su carcinogénesis (5% del total de cánceres humanos), ocupando el segundo lugar después del de mama en mujeres, nace este trabajo fin de grado, con el fin de recopilar la información más importante sobre esta enfermedad, aportar datos sobre el alcance actual de la enfermedad tras 30 años de evolución, y explicar la importancia de la prevención, en donde el personal de Enfermería juego un papel fundamental.

OBJETIVOS

Primarios

Realizar una revisión bibliográfica recopilando la información más importante sobre la enfermedad por VPH en las 3 últimas décadas, y valorar el papel que puede jugar el personal de enfermería en la prevención del mismo.

Secundarios

- Recopilar información sobre la asociación a diversos tipos de cáncer, así como la eficacia del screening y/o vacunaciones, tratamientos actuales en relación con el VPH.
- Revisar protocolos actuales existentes sobre la prevención del VPH.

METODOLOGÍA

Este trabajo se basó en una revisión bibliográfica sobre la enfermedad por VPH y su asociación con diversos tipos de cánceres.

La información se ha obtenido de fuentes fiables² tanto en papel, como en formato electrónico, en su mayoría procedente de fuentes primarias como artículos originales de revistas científicas, tesis doctorales o monografías procedentes de:

- Sociedad Española de Epidemiología
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) , Sociedad Española de Citología (SEC) y Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC)
- Instituto Catalán de Oncología
- The Lancet
- The Journal Medical Virology
- Mandell - Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. 4ª edic. Ed. Panamericana
- Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM)-Tesis doctoral sobre Infección del Virus del Papiloma Humano y Cáncer de cuello uterino
- Revista de Cancerología, Instituto Nacional de Cancerología. México D.F.

También se han utilizado fuentes secundarias, como la base de datos *Medline*, o *HPV Information Centre* del Instituto Catalán de Oncología, así como los estudios *CLEOPATRA* sobre prevalencia de VPH en mujeres españolas, y *AFRODITA* que aporta datos sobre la efectividad del cribado.

² Se entiende por fuente fiable toda fuente con calidad contrastada, rigor científico, aportando a esta revisión gran cantidad de información con evidencias científicas.

DESARROLLO

ALCANCE SOCIAL DE LA ENFERMEDAD POR VPH ASOCIADA A DIVERSOS TIPOS DE CÁNCER

VPH EN EL CÁNCER DE CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE

Los cánceres de la cavidad oral y orofaringe están principalmente asociados al hábito de fumar y a la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas. Existen evidencias a partir del análisis de series de casos, de estudios de casos y controles y también de cohortes, que los virus del papiloma humano juegan un papel causal en una proporción de estos cánceres (Tabla 1). El VPH 16 es el genotipo más frecuente asociado al cáncer oral, especialmente en orofaringe y amígdala (prevalencia más alta de localización).

Las lesiones asociadas a la infección por VPH en la cavidad oral son principalmente la papilomatosis oral (asociada a los VPHs 6 y 11), hiperplasia epitelial focal (VPHs 13 y 32) y eritoplaquia (VPH 16) (16).

REGISTRO DE CÁNCER POR PERÍODO EN VARONES Y MUJERES

En la siguiente tabla se muestran las diferentes tasas tanto en mujeres como en varones en los periodos mencionados de las diferentes ciudades españolas.

Registro de cáncer	Período	Varones Tasas1 (10-5)	Mujeres Tasas1 IC 95%	Tasas1 (10-5)	IC 95%
Albacete	1993-97	21,88	19,08-24,67	2,31	1,49-3,13
Asturias	1992-95	21,18	19,52-22,85	2,51	1,91-3,11
Canarias	1993-95	28,27	26,04-30,50	3,07	2,39-3,75
Cuenca	1993-97	21,17	17,80-24,55	2,70	1,55-3,85
Gerona	1994-97	18,36	15,74-20,98	2,12	1,32-2,92
Granada	1993-97	23,87	21,93-25,81	2,23	1,70-2,76
Mallorca	1993-96	23,34	20,93-25,76	3,37	2,48-4,26
Murcia	1993-96	21,15	19,34-22,97	2,79	2,17-3,40
Navarra	1993-97	19,19	17,17-21,22	2,64	1,91-3,36
País vasco	1988-91	25,49	24,13-26,86	2,36	1,98-2,75
Tarragona	1993-97	19,73	17,75-21,70	2,43	1,77-3,09
Zaragoza	1991-95	17,83	16,28-19,37	1,95	1,48-2,42

Tabla 1. Incidencia del cáncer oral y faríngeo (C00-C14) en registros poblacionales de cáncer en España.

La Tabla 1 muestra las tasas de incidencia por cáncer oral y faríngeo (estandarizadas por edad usando la población mundial) más recientemente publicadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) para registros españoles poblacionales de cáncer, los cuales varían considerablemente según género, registro e intervalo temporal. La incidencia mínima se aprecia en ambos géneros en Zaragoza con 17,83 y 1,95 casos por 100.000 varones y mujeres respectivamente. Por el contrario, la máxima incidencia se registra en Canarias con 28,27 casos por 100.000 varones y en Mallorca con 3,37 casos por 100.000 mujeres, cifras que casi duplican los valores mínimos antes citados.

Una reciente investigación de casos y controles coordinada por la IARC en nueve países con la participación de 1.670 casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe y 1.732 controles, ha medido ADN de VPH en muestras biópsicas de los casos y también en células exfoliadas, así como anticuerpos contra VPH 16 L1, E6 y E7 tanto de casos como de controles, observando que la amígdala es la localización de mayor prevalencia de todos estos marcadores de infección por VPH. La prevalencia de ADN de VPH en muestras biópsicas de los casos fue de 3,9% en cánceres de la cavidad oral y de 18,3% en cánceres de orofaringe. La prevalencia de ADN de VPH en células exfoliadas fue de 4,7% en pacientes con cáncer de cavidad oral, del 8,9% en pacientes con cáncer de orofaringe y de 6,9% en controles (16).

VPH EN EL EMBARAZO

Esta infección es un hallazgo probable en la mujer embarazada, estudios recientes han reportado la detección de VPH de alto riesgo por medio de ADN en el 37,2% de las mujeres embarazadas y en el 14,2% de las mujeres no embarazadas (17).

Los tipos oncogénicos 16 y 18 son los más comunes aún en el embarazo, los tipos no oncogénicos que causan los condilomas tienen una rápida proliferación durante el embarazo debido a los cambios hormonales, produciendo síntomas locales y un 1% causan papilomatosis laríngea en los infantes (18).

Un concepto común es que el estado de inmunosupresión en el embarazo causa una infección más agresiva por VPH, sin embargo hasta la

fecha no se ha mostrado evidencia que sugiera una historia natural diferente de la infección por VPH en el estado del embarazo.

Cambios fisiológicos del cérvix en el embarazo

Son una serie de cambios fisiológicos normales, pero que dificultan la identificación de alteraciones, debido a la elevación de estrógenos podemos observar aumento en la vascularidad, edemas, cambios en el cérvix, metaplasia inmadura, etc.

El VPH está involucrado en la mayoría de las lesiones preinvasivas e invasivas del cérvix. Ambos tipos oncogénicos y no oncogénicos pueden complicar el embarazo, por esto el principal objetivo durante el embarazo es la identificación de la paciente con una enfermedad invasora (19).

Recomendaciones

- El principal objetivo de la evaluación durante el embarazo es descartar enfermedad invasora en la paciente.
- El Papanicolaou se debe realizar en la primera visita prenatal y otra a las seis semanas postparto.
- La colposcopia debe ser considerada para las mujeres embarazadas con resultado de PAP anormal.
- En caso de imagen que sugiera lesión se tomará biopsia, la cual es más propensa a sangrar pero pueden ser controladas con nitrato de plata, solución de Monsel o presión local.
- Se realizará con o, sólo si existe duda de cáncer invasor.
- En caso de enfermedad preinvasiva se dará manejo conservador y vigilancia durante el embarazo por medio de citología y colposcopia cada 12 semanas hasta el término del embarazo; se evaluará de nuevo a la paciente a las seis a ocho semanas postparto y si es necesario se realizará tratamiento.
- El manejo de la lesión intraepitelial cervical se realizará como sigue:
 - Lesiones de bajo grado: La guía de manejo consiste en repetir el Papanicolaou y la colposcopia cada 12 semanas.

- Lesiones de alto grado: Estas lesiones deben ser monitoreadas cuidadosamente, durante el embarazo con una citología repetida y colposcopia en forma similar, se tomará biopsia en caso de que la apariencia de la lesión progrese o en caso de que la citología sugiera cáncer invasor.
- Células glandulares atípicas: Ante este resultado citológico está indicada la colposcopia y toma de DNA. El curetaje endocervical está contraindicado durante el embarazo. Aproximadamente la mitad de estos diagnósticos corresponden a lesiones citológicas escamosas, por lo que el manejo corresponde a la guía de manejo de las células escamosas durante el embarazo, la cual indica observación colposcópica y citológica.
- Si el diagnóstico corresponde a un adenocarcinoma in situ con sospecha de invasión o cuando se trata de colposcopia no satisfactoria, estará indicado realizar como diagnóstico.
- Si los resultados, tanto de la evaluación colposcópica como de la histológica sugieren invasión estará indicado realizar como.
- Se deberán tratar los condilomas de las pacientes embarazadas. El objetivo principal se enfocará en eliminar los mismos y así disminuir el riesgo de papilomatosis recurrente del tracto respiratorio en el neonato. Otras ventajas del tratamiento de condilomas son: reducir o evitar que aumente el tamaño de los mismos, disminuir el número de lesiones, prevenir sangrado e infección y atenuar, tanto las molestias como la ansiedad de la paciente.
- Está indicada la aplicación de ácido tricloroacético, escisión local o tratamiento con láser, así como crioterapia en pacientes con condilomas vulvares.
- Debido al riesgo de papilomatosis recurrente del tracto respiratorio en el neonato y al mal pronóstico del mismo, la operación cesárea está justificada, como una indicación en las pacientes que cursan con condilomas acuminados en el tracto genital (20).

VPH EN EL HOMBRE

En el varón se desconocen muchos aspectos de las características de la infección por VPH y que hacen referencia, entre otros, a los tiempos de latencia y de manifestación de la enfermedad.

Los genotipos más frecuentes que se aíslan en el varón están en relación íntima con la forma clínica que presentan (Tabla 2).

Formas clínicas	Genotipos	Riesgo oncogénico
Infección subclínica	16, 18, 31, 33. 6, 11	Alto Bajo
Condilomas y verrugas	6, 11	Bajo
Papulosisbowenoide	16, 18, 31, 39, 34	Alto
Cáncer de pene	16	Alto
Lesiones uretra	16	Alto

Tabla 2. VPH en el hombre: formas clínicas. Genotipos más frecuentes y riesgo oncogénico.

La clínica en el hombre se puede manifestar de múltiples formas:

- La forma más frecuente consiste en la presencia de verrugas genitales o condilomas acuminados. Suelen localizarse en el surco balano-prepucial, corona de glande, frenillo, dorso del pene y a veces en el meato uretral y/o fosa navicular.
- La balanopostitis: alteraciones inflamatorias en el pene con apariencia muy similar a las originadas por *Candida albicans*.
- La infección subclínica se expresa en las denominadas lesiones acetoblancas que se pueden detectar por medio de la penescopia con ampliación mediante lupa, previa preparación de la zona con una solución de ácido acético al 5% durante 3-5 minutos. Esta situación la presentan los hombres cuyas parejas tienen infección por VPH.
- Puede ocurrir de forma frecuente en varones que sean portadores asintomáticos, es decir, no presenten sintomatología ni alteraciones.
- La papulosis bowenoide y otras lesiones precancerosas (eritroplasia de Queirat)
- Respecto al papel del VPH en los tumores urogenitales parece existir una clara relación entre: cáncer de pene y cáncer anal, los genotipos más

asociados son el 16 y 18. En relación al cáncer anal se da sobre todo en homosexuales enfermos de VIH+. Cáncer de vejiga, de próstata. Además también se ha detectado ADN viral en hipertrofia benigna de próstata (20).

TRATAMIENTO VPH

Existen múltiples opciones terapéuticas, pero la elección del tratamiento debería ser consensuado entre el paciente y terapeuta, teniendo siempre en cuenta la morfología y la extensión de las lesiones. El seguimiento del paciente como mínimo cada 4 semanas es fundamental para observar la evolución y modificar el tratamiento si la respuesta a él no fuese adecuada. Los tratamientos pueden clasificarse dependiendo de si son aplicados en la consulta o si se los aplica el propio paciente. También según el objetivo.

Entre las múltiples terapias de las que disponemos se encuentran el ácido salicílico, el ácido láctico, el ácido retinoico, la cantaradina, bleomicina, el 5-fluorouracilo, el interferón- alfa, la podofilotoxina (solución 0,5%, crema 0,15%), el imiquimod (crema al 5%), el cidofovir (crema al 1%), el ácido tricloroacético (solución al 80-90%), la crioterapia, la electrocirugía, la exéresis quirúrgica, el curetaje y el láser (CO2, YAG) (22).

Existen nuevos tratamientos para el VPH

A continuación se revisan las principales novedades, principalmente en el tratamiento de las verrugas anogenitales externas:

- Imiquimod al 3,75% (Zyclara 3,75%), aplicación única diaria durante 8 semanas.
- Sinecatequinas (Polifenon E) al 15% (Veregen 15); En España tenemos Veregen 10% pomada, 3 aplicaciones día durante 16 semanas.
- Terapia fotodinámica con luz blanca + ALA (ácido 5-aminolevulínico) (ALA al 16-20% gel)
- Inmunoterapia intralesional.
- Vacunas profilácticas VPH : Vacuna tetravalente(VPH 6,11,16,18) en 3 dosis ; Vacuna bivalente (VPH 16, 18)
- Moléculas inhibidoras de las proteínas del VPH; Moléculas inhibidoras de la entrada del VPH en las células (carragenina, derivada de alga roja) (23).

ESTADIFICACIÓN

El VPH es el principal causante de neoplasia cervicouterina. Una vez que se ha determinado la presencia de cáncer, se hizo necesaria generar una clasificación para estandarizar las recomendaciones clínicas respecto del tratamiento que se debía seguir. Los estadios están determinados y clasificados según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) respecto de la fase en que se encuentra el cáncer.

- Estadio 0: Carcinoma in situ*
- Estadio I: Carcinoma limitado al cérvix :
 - Estadio IA: Carcinomas invasivos diagnosticados por microscopio; la invasión debe tener una profundidad máxima de 5mm y no más de 7mm de ancho.
 - Estadio IA1: Lesión ≤ 3 mm profundidad y 7 mm extensión horizontal
 - Estadio IA2: Lesión >3 y < 5 mm profundidad y 7mm \leq ext. horizontal
 - Estadio IB: Lesiones clínicas limitadas al cuello uterina o lesiones preclínicas de mayor extensión que el estadio IA.
 - Estadio IB1: Lesión < 4 cm
 - Estadio IB2: Lesión > 4 cm
- Estadio II: El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, pero no llega a la pared pélvica.
 - Estadio IIA: Lesiones en la parte superior de la vagina, sin llegar al tercio inferior.
 - Estadio IIA1: Lesión visible clínicamente < 4 cm
 - Estadio IIA2: Lesión visible clínicamente > 4 cm
 - Estadio IIB: Afectación del parametrio proximal, pero sin llegar a la pared pélvica lateral.
- Estadio III: El carcinoma se encuentra también en la pared pélvica y/o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina.

- Estadio IIIA: Sin extensión a la pared pélvica, pero sí al tercio inferior de la vagina.
 - Estadio IIIB: Extensión a la pared pélvica, insuficiencia renal.
 - Estadio IV: Carcinoma se extiende más allá de la pelvis o ha afectado clínicamente la mucosa vesical o rectal.
 - Estadio IVA: Propagación del tumor a órganos adyacentes a la pelvis.
 - Estadio IVB: Propagación a órganos distales.
- * **FIGO** ya no considera el estadio 0 (Tis) (24).

PREVENCIÓN VPH

A pesar de que la incidencia no es muy alta en España en comparación con otros países, el número de casos de carcinoma infiltrante de cuello uterino podría reducirse a la mitad y alcanzar tasas similares a Finlandia, donde las actividades preventivas cubren a una proporción muy alta de la población (18).

La mayor parte de las mujeres de la población española se ha realizado una citología en los últimos 5 años. Sin embargo, existe un grupo de mujeres a las que nunca se les ha realizado una citología de cribado. Probablemente encontraremos más mujeres en esta situación en el grupo de edad de más de 50 años y clases sociales menos privilegiadas (11).

El personal de Enfermería juega un papel importante en la educación sanitaria, pues se debe tener en cuenta que la prevención de ésta enfermedad se basa en el principio fundamental que es la educación, donde el profesional de la salud a través de los procesos educativos formales e informales proporcionen información necesaria a los usuarios, a fin que aplique las medidas preventivas que minimicen la propagación de la infección de transmisión sexual, específicamente el virus del papiloma humano (VPH) (11).

Prevención primaria

El cáncer de cuello uterino es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta y, como tal, la vacunación es una estrategia a considerar en la prevención primaria de las patologías asociadas a VPH (15).

A pesar de las medidas específicas en las campañas de vacunación más la promoción de la salud a través de la educación sanitaria, promocionando el

uso del preservativo entre otros, debido a que su uso baja las probabilidades de contagio, presumiblemente baja la exposición y con ello la carga viral.

La información por parte del personal de enfermería ayuda a vencer las resistencias a las que manifiestan ciertos sectores sociales, de ahí la importancia de estar bien informados y formados sobre el tema porque estamos hablando de un problema de gran magnitud: el cáncer.

La efectividad de las vacunas contra el VPH es mayor cuando se administra a niñas que no han estado expuestas a los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Por ello, la estrategia más efectiva desde el punto de vista de la salud pública, es dirigir la vacunación hacia las adolescentes (la población diana), a través de la educación sanitaria por el personal de enfermería, campañas de prevención con charlas en centros de salud, colegios y hospitales.

Ya que está demostrado que los altos niveles de aceptación de la vacuna contra el VPH observados hasta la presente fecha se deben muy probablemente al extenso trabajo educativo realizado en las comunidades antes de la introducción de la vacuna (31).

Las vacunas contra el VPH están actualmente disponibles en muchas partes de Europa, así como en Australia, Canadá y los Estados Unidos, y su disponibilidad está aumentando en algunos países de ingresos medianos (31).

Existen dos vacunas disponibles en el mercado español:

- Cervarix® contra los VPH 16 Y 18. (GlaxoSmithkline).
- Gardasil® contra los VPH 6, 11, 16 y 18 (Merck Research laboratorios).

Pueden prevenir cerca del 80% de los casos de cáncer de cérvix en las mujeres, y en combinación con los actuales programas de cribado pueden reducir en un 92%, el número anual de casos de cáncer de cuello de útero en España (SP/MSD, abril 07) (26).

Dado que se ha observado que la infección por el VPH aumenta de forma pronunciada inmediatamente después del inicio de la vida sexual activa, la vacuna juega un papel crucial en la protección de las adolescentes durante ese momento de mayor riesgo de infección (31).

Prevención secundaria

La prevención secundaria se asocia directamente con el cribado y la asistencia de la enfermedad. Según la OMS el cribado se define como: “la aplicación sistemática de una prueba de detección en una población asintomática con el objetivo de detectar anomalías indicativas de un cáncer o enfermedad en general determinado, para diagnosticarlos y tratarlos prontamente”.

En el caso del VPH cuando se habla de cribado se refiere a la aplicación de citologías como protocolo en la atención primaria de salud.

La citología mediante Papanicolau reduce la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix en el 75% de los casos (11).

Se utiliza el Sistema Bethesda al dar el informe de los resultados de la prueba de Papanicolaou. Según este sistema, las muestras sin anomalías celulares se informan como "negativas de lesión o de cáncer intraepitelial". Un informe negativo de la prueba de Papanicolaou puede incluir también algunos resultados benignos (no cancerosos), como infecciones comunes o inflamación. Los resultados de la prueba de Papanicolau indican también si la muestra fue satisfactoria o no para el examen (25).

El Sistema Bethesda clasifica por separado las anomalías de las células escamosas y de las células glandulares. Las anomalías de las células escamosas se dividen en las siguientes categorías, las cuales varían de las más leves a las más graves (25).

Las células escamosas atípicas, (ACS, por sus siglas en ingles), son el resultado anormal más común de las pruebas de Papanicolaou. El Sistema Bethesda divide esta categoría en dos grupos: ASC-US y ASC-H.

- ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, por sus siglas en ingles). Las células escamosas no aparecen completamente normales, pero los médicos no están seguros del significado de los cambios celulares. Los cambios pueden estar relacionados con una infección por VPH, pero pueden ser causados también por otros factores.
- ASC-H: las células escamosas atípicas, no pueden excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Las células no parecen normales, pero los médicos no están seguros del significado de los cambios celulares. Es posible que exista un riesgo mayor de que las lesiones ASC-H sean precancerosas en comparación con las lesiones ASC-US (28).

PROTOCOLOS DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL

Entre los protocolos consultados se han encontrado las siguientes acciones de salud: Cribado de cáncer de cérvix en Atención Primaria (1998) y el protocolo de detección de cáncer de cérvix, Cantabria (2007), se ajustan a las siguientes actuaciones preventivas (32).

Inicio del cribado

- Primera citología a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales, o a partir de los 25 años de edad si la mujer es sexualmente activa.

Intervalo de repetición

- Citología anual durante los 2 primeros años. Si son valorables y negativas, realizar citología cada 3 años.
- En mujeres VIH+ o inmunodeprimidas, citología anual.
- Si existe disponibilidad del test de ADN-VPH: a los 35 años de edad realizar citología y test de ADN-VPH.
- Si citología y test de ADN-VPH son negativos, repetir ambos cada 5 años.
- Si citología negativa y test de ADN-VPH positivo, repetir ambos al año.
- Si no existe disponibilidad del test de ADN-VPH: seguir con citología cada 3 años.

Finalización del cribado

- Si se ha cumplido adecuadamente el programa finalizar el cribado a los 65 años de edad (28).

Casos especiales: Mujeres no cumplidoras del programa

- Mujeres mayores de 35 años edad, que no han cumplido adecuadamente el programa de cribado (más de 5 años desde último cribado) se les debe practicar una citología y un test de ADN-VPH de alto riesgo oncogénico.
- Igual proceder en mujeres mayores de 65 años edad que no han seguido el programa aconsejado y antes de dar por finalizado el cribado.

- Cribado post-histerectomía. No debe efectuarse cribado después de histerectomía total por patología benigna, confirmada en la pieza operatoria.
- Previo a una intervención de histerectomía subtotal por patología benigna, realizar una citología y un test de ADN-VPH de alto riesgo oncogénico.
- Histerectomía por CIN: control de curación a los 6 meses con citología y test de ADN-VPH de alto riesgo oncogénico, por riesgo de lesiones vaginales (29).

CONCLUSIONES

El impacto oncogénico del VPH sigue aumentando en ambos sexos e incluye a todos los tumores del tracto ano genital y a una fracción de la cavidad oral, en la actualidad, en España, la cobertura poblacional frente al VPH es Mayor del 93% a 5 años (vacunación combinada+citología-Papanicolau), por lo que nos hace ser optimistas de cara a las próximas décadas.

Todo ello no sería posible sin los programas de vacunación, cribado e información a través de la educación sanitaria y atento control del personal de enfermería, tanto desde la Atención Primaria como a su llegada a la Atención Especializada.

Por todo ello se concluye que la prevención es el mejor método para combatir ésta enfermedad que por desgracia aún no tiene cura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnez W, Reichman R. Papillomavirus. En: Mandell GL, Bennet JE, Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 4ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana
2. Chávarro-Vicuña N. Cáncer cérvicouterino. Anales de Radiología de México, 2009; I:61-79
3. Lizano-Soberón M., Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., Infección por VPH: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis, Cancerología 2009; IV: 205-216
4. Luengo Matos S, Muñoz Van Den A. Uso de la mamografía y de la citología de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer de mama y de cérvix uterino en España. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias No 34. Madrid, Noviembre de 2002. Consultado en enero de 2006. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones/agencia/34MamografiaP.pdf>
5. Subtipos de virus del papiloma humano y lesiones intraepiteliales e invasoras de cérvix uterino en mujeres de la provincia de Ciudad Real. Rev Esp Patol 2001; Vol. 34, N 4: 311-315. A.M. Puig, P. Guerra, C. Martínez, R Cuesta, C. Millana y J. Fariña
6. Aguilera L. VPH - Visión Actual en Biomedicina , Revista de la Asociación Dental Mexicana 2005; 62: 6
7. Puig-Tintoré LM, Alba Menéndez A, Bosch X, Castellsagué X, Coll Capdevila C, Cortés Bordoy X, Torné Bladé A, Vidart Aragón JA, Vilaplana Vilaplana E. La infección por papilomavirus. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Citología (SEC) y Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). En: Documentos de Consenso SEGO 2002. Madrid.
8. Puig-Tintoré LM. Estudio AFRODITA 2008
9. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. J Med Virol. 2012; 84:947-56.

10. Área de Epidemiología y Control del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer en España 1992-2002. Disponible en: <http://cne.isciii.es>.
11. De San José S. Instituto Catalán de Oncología. Epidemiología del Cáncer de Cuello Uterino en España 2014
12. Alaniz, A., Flores, J. & Salazar, C. (2009). Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52, 69-72
13. Human Papilloma Virus (HPV), Cancer and HPV Vaccines - Frequently Asked Questions. American Cancer Society.
14. Kashima HK, Leveretal B et al. Sites of predilection in recurrent respiratory papilomatosis. *Ann Otol Rhinol laryngol* 1993; 102:580-3.
15. Sánchez-Sánchez EM. Tesis doctoral sobre la Infección del Virus del Papiloma Humano y Cáncer de cuello uterino. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM) 2012
16. Sánchez MJ, Martínez C, Nieto A, Castellsagué X, Quintana MJ, Bosch FX y cols. Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev*. 2003; 12: 49-56.
17. Bruce Patsner, et al, Infecciones genitales por virus del papiloma humano durante el Embarazo. *Obstetricia y Ginecología*.1994; 193(105):253-260.
18. Update on the HPV Infection..., 2015. <http://hpvcentre.net>
19. Ronco et al. *The Lancet* 2013
20. Hellín T, Rodríguez Pichardo A, Ribera E. En *Protocolos Clínicos de la SEIMC Cap.VII Enfermedades de Transmisión sexual*, coord. E. Bouza, 2002, pg 29.
21. Berman B, Wolf J. The role of imiquimod 3.75% cream in the treatment of external genital warts. *Skin Therapy Lett*. 2012; 17:5-7.
22. Lee AS, Rosen CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papilomatosis. *J Voice* 2004 Dec; 18(4): 551-6.
23. Muñoz-Santos C, et al. Nuevos tratamientos en la infección por virus del papiloma humano. *Actas Dermosifiliogr*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.03.00326>.

24. Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Estadio anatómico - Grupos pronósticos (FIGO 2008).
25. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. - Arch Pathol Lab Med. 2004 Nov; 128(11):1224-9.
26. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.
<http://vacuna-saep.org/profesionales/enfermedades/papilomavirus>
27. Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; accessed 24 March 2009).
28. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP [Referencia: ProgObstetGinecol2006;49Suplemento 2:5-62])
29. Gálvez-Ibáñez M, González-Enríquez J, Lubián-López M. Cribado de cáncer de cérvix. A quién y cuándo? Atención Primaria. 1998; 21: 234-9.
30. Díaz et al. Impacto del Cribado y la Vacunación en España. 2010.
31. Cervical cancer action, 2007. (<http://cervicalcanceraction.org>)
32. Acinas-García O., Fernández-Iglesias S., protocolo de detección precoz de cáncer de cérvix. Gobierno de Cantabria. 2007.