



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

**CÁNCER DE CUELLO
UTERINO Y VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO:
UNA REVISIÓN
NARRATIVA.**

Alumno/a: Cuenca Aranda, Adela

Tutor/a: Prof^a. D^a. María Jesús Ramírez Expósito
Dpto: Ciencias de la Salud

Mayo, 2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis padres y a mi hermano, que me han dado ánimo, fuerza y todos los medios posibles para recorrer todo el camino hasta llegar aquí.

La mayoría de los que hacemos este trabajo, nos exigimos la mayor perfección posible y ello conlleva agobios y enfados constantes. Por ello quiero darle las gracias a Carlos, por tener tanta paciencia cuando creía que no iba a ser capaz de continuar y por hacerme ver otras soluciones que no pasaban por mi mente en esos momentos.

También quería darle las gracias a todos esos profesores que han hecho que cada día tenga más claro que quiero dedicarme a la profesión más bonita del mundo, la enfermería.

Por último, me gustaría expresar mi agradecimiento a mi tutora, María Jesús, con la que he tenido el privilegio de trabajar durante varios meses y que me ha ayudado en los momentos que más necesitaba. Gracias por el apoyo que me has brindado y por esa dedicación por ayudar a los demás que te caracteriza.

INDICE

RESUMEN.	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN.	6
2. EPIDEMIOLOGÍA.	9
3. OBJETIVOS.	11
3.1. Objetivo general.	11
3.2. Objetivos específicos.	11
4. ANATOMÍA DEL CUELLO UTERINO.	12
5. ESTADIOS DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.	12
5.1. Precánceres de cuello uterino.	12
5.2. Estadios del cáncer de cuello uterino.	14
5.3. Tipos de cáncer de cuello uterino.	15
6. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.	15
6.1. Virus del Papiloma Humano.	18
7. FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.	20
8. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.	22
9. TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.	28
10. ATENCIÓN DE ENFERMERÍA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO.	30
11. CONCLUSIONES.	34
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	35

RESUMEN.

El cáncer de cuello uterino es la tercera causa de muerte en mujeres con edades comprendidas entre 15 y 44 años y la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres de todo el mundo. Este cáncer progresa lentamente a lo largo del tiempo, por lo que se puede prevenir y/o tratar cuando se encuentra en estadios precancerosos o iniciales. El factor etiológico más frecuente de este tipo de cáncer es la infección por el virus del papiloma humano (VPH), siendo los subtipos 16 y 18 los que causan el 70% de los cánceres de cuello uterino. El virus del papiloma humano es un factor altamente prevenible mediante diferentes estrategias de actuación. Como prevención primaria, las vacunas frente al virus del papiloma humano juegan un papel fundamental. Por otro lado, el cáncer de cuello uterino es uno de los cánceres que dispone de un protocolo de cribado para mujeres. Es importante asistir a estas pruebas de cribado rutinario, como son la prueba del virus del papiloma humano y la prueba de Papanicolau o citología vaginal. Gracias a la implantación de este protocolo de cribado, la incidencia del cáncer de cuello uterino ha disminuido en los países con mayores ingresos. Ningún otro cáncer tiene unos resultados tan favorables en cuanto a los efectos de un diagnóstico precoz. Para poder realizar una prevención precoz es necesario conocer los tipos de cáncer de cuello uterino, su fisiopatología, y por supuesto, sus factores etiológicos.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, cáncer de cérvix, carcinoma, virus del papiloma humano, prevención, cribado.

ABSTRACT

Cervical cancer is the third cause of death in women between 15 and 44 years old and the fourth most common cancer in women worldwide. This cancer progresses slowly over time, so it can be prevented and/or treated when it is in precancerous or early stages. The most common etiological factor for this type of cancer is infection by the human papillomavirus (HPV), where subtypes 16 and 18 are the cause of 70% of cervical cancers. The human papilloma virus is a highly preventable factor through different action strategies. As primary prevention, vaccines against the human papillomavirus play a fundamental role. On the other hand, cervical cancer is one of the cancers that has a screening protocol for women. It is important to attend these routine screening tests, such as the human papillomavirus test and the Papanicolaou test or vaginal cytology. Thanks to the implementation of this screening protocol, the incidence of cervical cancer has decreased in countries with higher incomes. No other cancer has such favorable results in terms of the effects of early diagnosis. In order to carry out early prevention, it is necessary to know the types of cervical cancer, the pathophysiology, and of course, the etiological factors.

Key words: cervical cancer, carcinoma, human papilloma virus, prevention, screening.

ABREVIATURAS

VPH: virus del Papiloma humano.

CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

SIL: lesión intraepitelial escamosa.

ITS: infecciones de transmisión sexual.

INSALUD: Instituto Nacional de la Salud.

ASC: células escamosas atípicas.

LSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

HSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado.

ASC-H: células escamosas atípicas con posibilidad de lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

LGSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

HGSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

CIS: carcinoma in situ.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

1. INTRODUCCIÓN.

Según el Instituto Nacional del Cáncer, el cáncer de cuello uterino es el cáncer que se origina en las células del cuello uterino. También se conoce como cáncer de cérvix o cáncer cervicouterino. El cáncer de cuello uterino se forma lentamente a lo largo de tiempo. Antes de que se forme este cáncer, las células del cuello del útero sufren unos cambios y se convierten en células anormales. Si estas células no son destruidas, es posible que se vuelvan cancerosas y se multipliquen a partes más profundas del cuello uterino y a áreas que lo rodean. (1)

Este cáncer es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres en todo el mundo y la tercera causa de muerte en mujeres entre 15 y 44 años. (2,3)

A continuación, se muestra una gráfica (**figura 1**) del número de muertes estimadas en 2020, debidas al cáncer de útero en mujeres de todas las edades de todo el mundo.

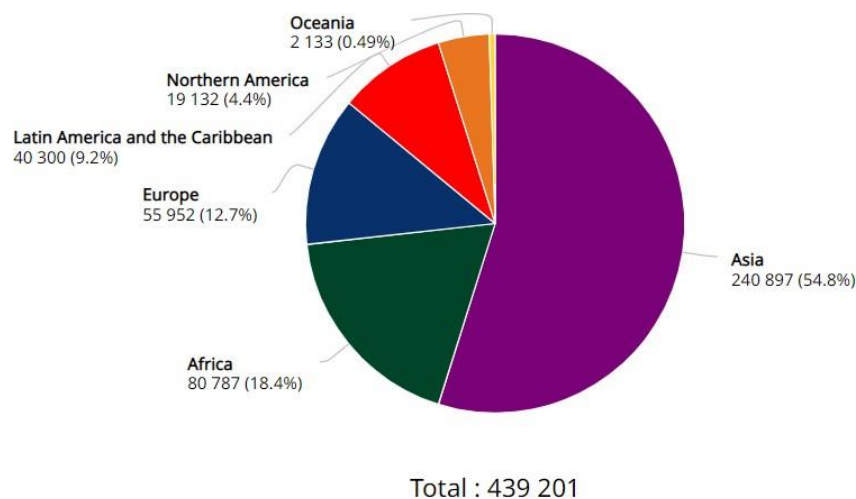


Figura 1. Número de muertes estimadas debidas al cáncer de útero. Gráfico elaborado por Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2023. (4)

El cáncer de cuello uterino es desarrollado, en la mayoría de los casos, debido a la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo de forma crónica. (5)

A continuación, se muestra una gráfica (**figura 2**) de los casos de cáncer en mujeres de todo el mundo causados por diferentes agentes infecciosos.

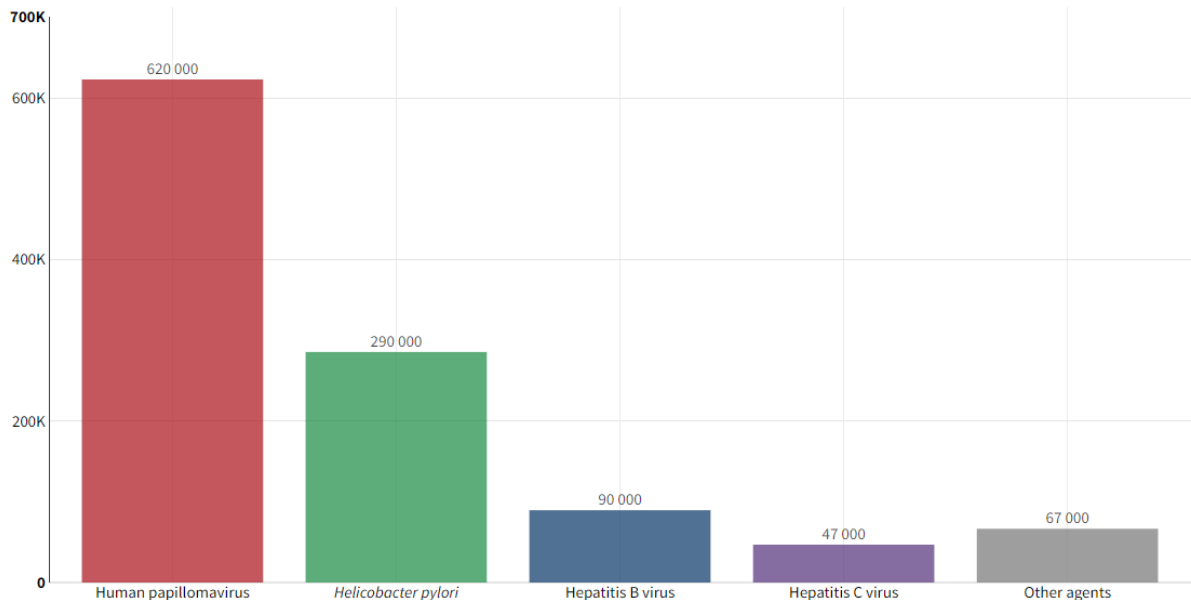


Figura 2. Casos de cáncer debidos a agentes infecciosos en mujeres de todo el mundo. Gráfica elaborada por Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2023. (6)

Debido a los programas de prevención del cáncer de cuello uterino mediante pruebas que detectan el virus del papiloma humano de alto riesgo y las pruebas de Papanicolaou, hay una vigilancia periódica que ha reflejado una reducción de la incidencia del cáncer de cérvix en el mundo. Ningún otro cáncer más que el cáncer de cuello uterino muestra de forma tan clara los efectos de un diagnóstico precoz y un tratamiento preventivo. (7)

A continuación, se muestra una gráfica (**figura 3**) del número de nuevos casos estimados en 2020 de cáncer de útero en mujeres de todas las edades.

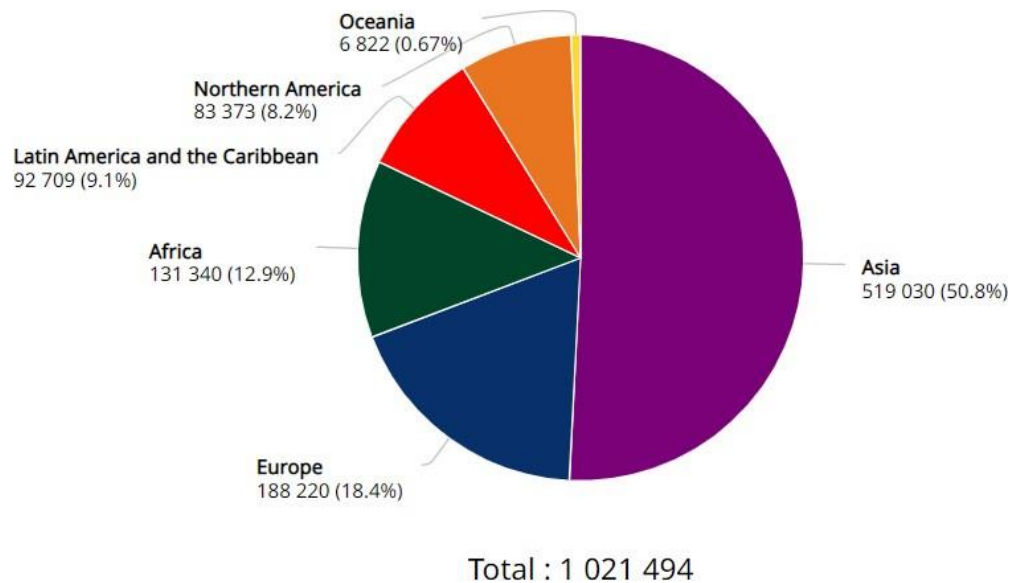


Figura 3. Casos nuevos de cáncer de útero en 2020. Gráfico elaborado por Goblal Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2023. (8)

Recientemente, un estudio mostró una disminución significativa de la tasa de incidencia y mortalidad en los países con mayores ingresos, y un aumento en países con bajos ingresos. Esto se debe al dinero destinado al cribado de cáncer de cérvix y a la prevención del mismo. Por ello, se ha comprobado que la detección temprana del virus del papiloma humano mediante la técnica de Papanicolaou junto con el tratamiento en primeras fases ha disminuido las muertes en un 70%. (2)

Por otro lado, el cáncer de cuello uterino es agresivo y, en muchas ocasiones, se detecta en etapas avanzadas. (5)

La mayor parte causal del cáncer de cuello uterino se debe a la infección crónica del virus del papiloma humano, siendo en más del 99% de los casos. La infección por el virus del papiloma humano es muy común, estando en contacto con el virus la mayoría de la población. Esta infección comienza siendo asintomática por lo que es muy fácil que se transmita. En la mayoría de los casos, esta infección se elimina sin tratamiento alrededor de dos años. Solamente las infecciones crónicas pueden ocasionar lesiones precancerosas que pueden dar a lugar un cáncer invasivo. (2)

Hay muchas variedades del virus del papiloma humano, pero solo algunos subtipos son

considerados de alto riesgo. Dos de estos subtipos, el 16 y el 18, llegan a causar el 70% de los cánceres de cérvix. Otros dos subtipos, el 6 y el 11, no suelen desarrollar cáncer, pero pueden ocasionar verrugas genitales, siendo muy contagiosas. (2)

2. EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de cuello uterino o de cérvix es uno de los tipos de carcinomas más frecuentes en las mujeres en todo el mundo, de forma que ocupa el cuarto lugar tras el cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón. (9)

En los países en desarrollo, el cáncer de cuello uterino suele ser el cáncer más común en las mujeres y puede constituir hasta el 25 % de todos los cánceres femeninos. El cáncer de cuello uterino solo es precedido por el cáncer de mama como la causa más común de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. (9)

El cáncer de cuello uterino es un importante problema de salud en Europa. Las estimaciones del año 2012 indican que cada año 58.373 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y 24.404 mueren a causa de esta enfermedad. La carga del cáncer de cuello uterino varía considerablemente en Europa. En la región de Europa del Este y Asia Central, el número de casos y muertes es hasta 10 veces mayor que en Europa Occidental. (10)

Según los datos recogidos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en el año 2018, hubo una cantidad de 570.000 de mujeres con cáncer de cuello uterino y la mortalidad alcanzó la cifra de 311.000 muertes. En el año 2020, se diagnosticaron 604.100 casos nuevos de cáncer de cuello uterino en el mundo y la suma de muertes fue de 341.800, superando al año 2018. (11)

Por otro lado, la incidencia de cáncer de cuello uterino y su mortalidad asociada se han reducido considerablemente con la implementación de estrategias de detección basadas en la prueba de Papanicolaou y la prueba del virus del papiloma humano en Estados Unidos. Sin embargo, sigue siendo una amenaza en ciertas poblaciones, como las mujeres hispanas/latinas y afroamericanas, particularmente en las comunidades rurales asociadas a un nivel socioeconómico bajo. Teniendo en cuenta la alta incidencia, el diagnóstico tardío y la tasa de mortalidad entre las mujeres hispanas/latinas, se debe emplear un enfoque de

detección de cáncer de cuello de útero más riguroso. (12)

En España, La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) en el año 2022 realiza una estimación en la que se diagnosticarán aproximadamente 2.480 nuevos casos de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, estas cifras podrían sufrir un aumento en función del impacto que ha tenido la pandemia de Covid-19 en el diagnóstico de cáncer de cuello de útero en los años 2021 y 2022. (13)

Uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud para el año 2030 es que el 90% de las niñas estén correctamente vacunadas antes de cumplir 15 años, el 70% participen en el cribado y el 90% de las mujeres con lesiones ya detectadas estén en tratamiento. Esta conseguiría reducir la incidencia a menos de 4 casos por cada 100.000 mujeres al año, implicando su eliminación. Desgraciadamente, los expertos advierten que esta estimación está condicionada por la pandemia, ya que tuvo repercusión en el número de diagnósticos de cáncer de útero realizados en 2020, resultando una disminución de los mismos. (14)

La prevalencia estimada en 2020 del cáncer de útero en mujeres de todas las edades sigue siendo un número elevado teniendo en cuenta que es una enfermedad prevenible. Esto se muestra en la **figura 4**.

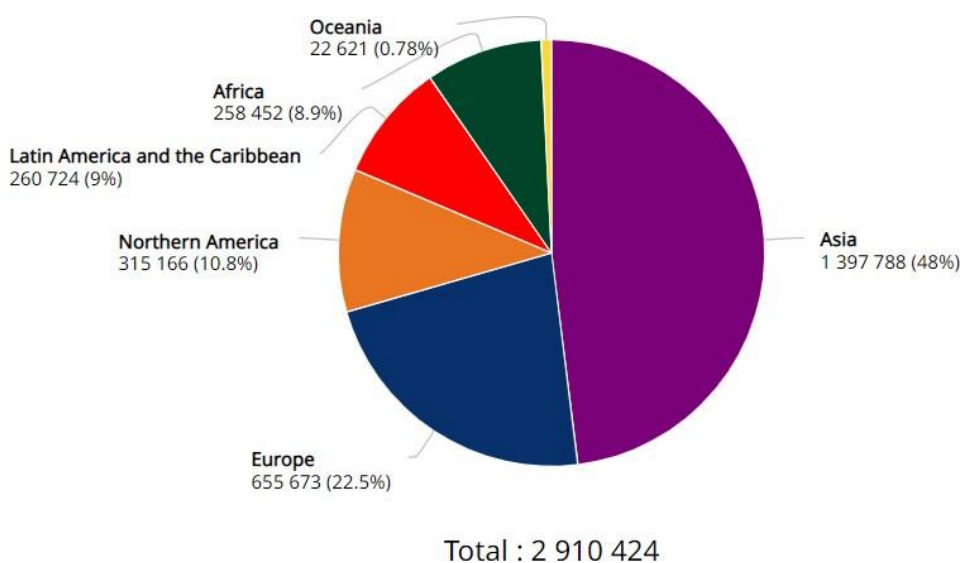


Figura 4. Prevalencia del cáncer de útero en 2020. Gráfico elaborado por Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2023. (15)

Por otro lado, como un importante factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino, se encuentra el virus del papiloma humano. El virus del papiloma humano (VPH) es una de las causas más comunes de enfermedades de transmisión sexual tanto en hombres como en mujeres en todo el mundo. (9)

La infección genital por el virus del papiloma humano no es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo que se desconocen las cifras reales de incidencia y prevalencia; sin embargo, se estima que la incidencia de nuevas infecciones en los Estados Unidos oscila entre 1 millón y 5,5 millones por año, y se calcula que la prevalencia puede llegar a los 20 millones de casos. El virus del papiloma humano sigue siendo un tema importante, ya que las tasas de infección parecen seguir aumentando rápidamente en todo el mundo. (9)

El subtipo 16 del virus del papiloma humano representa aproximadamente la mitad de los casos en los Estados Unidos y Europa y los subtipos 18, 31 y 45 representan entre un 25% y un 30% adicional de los casos. (9)

El virus del papiloma humano se ha implicado en el 99,7 % de los casos de cáncer de células escamosas de cuello uterino en todo el mundo. Los adenocarcinomas de cuello uterino también están relacionados con el virus del papiloma humano, pero la correlación es menos pronunciada y depende de la edad. En mujeres menores de 40 años, el VPH estuvo presente en el 89% de los adenocarcinomas, mientras que en mujeres de 60 años o más, el VPH se observó solo en el 43%. (9)

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivo general.

- Identificar la importancia de la prevención del cáncer de cuello uterino.

3.2. Objetivos específicos.

- Identificar las principales características, etapas y fisiopatología del cáncer de cuellouterino.
- Conocer las intervenciones enfermeras más importantes que se realizan en la prevención del cáncer de cuello uterino.

4. ANATOMÍA DEL CUELLO UTERINO.

El cuello uterino es la parte baja del útero el cual va variando de longitud dependiendo de la edad, el momento del ciclo menstrual en el que se encuentre y del número de partos vaginales que ha tenido. (2)

El cuello uterino o cérvix está formado por dos partes. La zona más cercana al útero recibe el nombre de endocérnix, que está recubierto de células glandulares, y la parte más cercana a la vagina se denomina exocérnix, donde se encuentran las células escamosas. La parte donde se une el endocérnix y el exocérnix se llama zona de transformación, que es donde se originan la mayor parte de los cánceres de cuello uterino (**figura 5**). (16)



Figura 5. Partes del aparato reproductor femenino. Imagen elaborada por la Sociedad Americana Contra el Cáncer. (17)

El cáncer de cuello uterino comienza cuando las células se reproducen descontroladamente. Esto provoca anomalías que pueden no ser cancerosas, aunque podrían llegar a desarrollar un cáncer. (16)

5. ESTADIOS DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.

5.1. Precánceres de cuello uterino.

La formación del cáncer del cuello uterino no se da de forma repentina. Primero, las células que hay en el cérvix van cambiando de forma anómala, es decir, se da lugar a cambios precancerosos. Estos cambios se denominan de diferentes formas: neoplasia intraepitelial cervical (CIN), lesión intraepitelial escamosa (SIL) y displasia. (16)

Según la anormalidad del cuello uterino, los cambios precancerosos se clasifican en una escala de 1 a 3.

- CIN 1. También se llama SIL de bajo grado o displasia leve. Se considera el menos grave ya que no hay gran cantidad de tejido anormal. El riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino es bajo y en general desaparece espontáneamente. (16,18)
- CIN 2 / CIN 3. También se denomina SIL de alto grado o displasia moderada/grave. En estos casos hay mayor cantidad de tejido anormal, siendo el precáncer más grave. Hay un elevado riesgo de desarrollo del cáncer. (16,18)

En la mayoría de los casos, los cambios precancerosos desaparecen sin necesidad de tratamiento. Aún así, algunos casos progresan a cáncer (**figura 6**). (16)

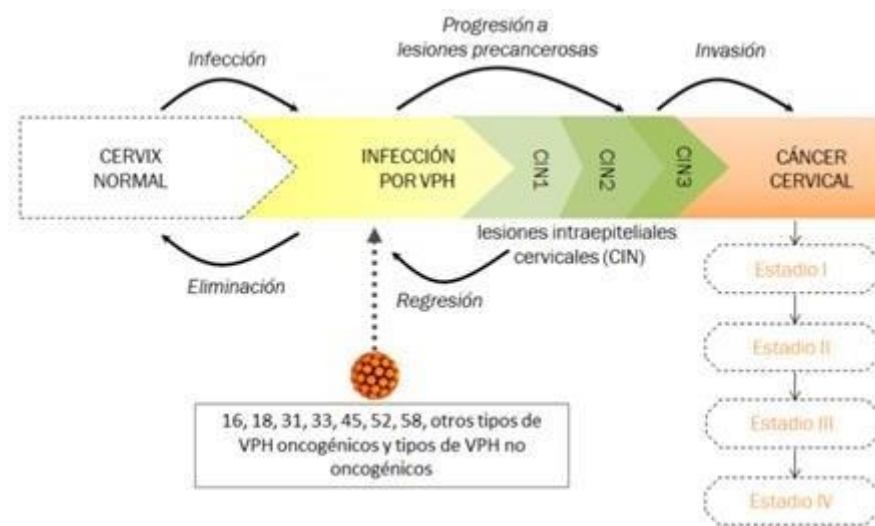


Figura 6. Estadios transitorios de la infección por el virus del papiloma humano. Imagen elaborada por la Sociedad Española de Oncología Médica. (19)

La mayoría de las displasias leves y moderadas tienen más probabilidades de retroceder que de progresar. El riesgo de progresión de displasia leve a displasia grave fue solo del 1% por año, mientras que el riesgo de progresión de displasia moderada a displasia grave fue del 16% en 2 años y del 25% en 5 años. (9)

5.2. Estadios del cáncer de cuello uterino.

El sistema más utilizado para clasificar los estadios del cáncer de cuello uterino es el sistema de estadificación FIGO, establecido por la “*International Federation of Gynecologists and Obstreticians*” (**figura 7**). (7)

- FIGO I. Carcinoma de cérvix limitado a útero. Se divide en los siguientes estadios:
 - IA. El carcinoma solo se puede diagnosticar microscópicamente.
 - IB. El carcinoma ya es visible. Está limitado únicamente al cuello uterino.

- FIGO II. Hay una invasión extrauterina pero la pared pélvica o la última parte inferior de la vagina no está afectada.
 - IIA. No hay una invasión parametrial.
 - IIB. Hay una invasión parametrial.

- FIGO III. El carcinoma invade la pared pélvica y/o el tercio inferior de vagina. También puede causar que los riñones no funcionen correctamente.
 - IIIA. El carcinoma invade la parte inferior de la vagina, pero no se extiende a la pared pélvica.
 - IIIB. El tumor ya se extiende a la pared pélvica y causa fallos en el funcionamiento de los riñones.

- FIGO IVA. El tumor invade la mucosa de vejiga o del recto y puede extenderse fuera de la pelvis.

- FIGO IVB. Hay una metástasis en zonas distales al útero. (7)

Estadios del cáncer de cuello uterino

SISTEMA FIGO



Figura 7. Estadios del cáncer de cuello uterino clasificados por el sistema FIGO.

Elaboración propia a partir de (Torreón Cardoso R, 2010).

5.3. Tipos de cáncer de cuello uterino.

Hay dos tipos de cánceres de cuello uterino que son más comunes: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. El 99% de los casos de los cánceres de cérvix se tratan del primer tipo de cáncer mencionado, el carcinoma de células escamosas, desarrollados en el exocérvix. Por el contrario, en las células glandulares del endocérvix, se origina el adenocarcinoma. (16)

Hay otro tipo de cáncer de cuello uterino denominado carcinoma adenoescamoso o carcinoma mixto, siendo este menos común y teniendo características propias de los dos cánceres mencionados con anterioridad. (16)

6. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.

Hay diferentes factores de riesgo (Tabla 1) en el desarrollo del cáncer de cuello uterino, siendo estos:

Conductas sexuales	Temprano inicio de las relaciones sexuales
	Promiscuidad
	No uso de métodos barrera
VPH	Infección del virus del papiloma humano de alto riesgo
Tabaquismo	Mayor actividad mutagénica y supresión inmunitaria local
Alcoholismo	Mayor desarrollo de infección de VPH hacia cáncer de útero
Infecciones de transmisión sexual (ITS)	Anteriores ITS repetitivas y coinfecciones inducen la inflamación de forma crónica y mutaciones en el cérvix.
Uso de anticonceptivos orales	Toma de anticonceptivos orales durante más de cinco años.
Múltiples partos vaginales	Mayor probabilidad si se han tenido más de cinco embarazos a término.
Inmunosupresión	La capacidad del cuerpo para producir anticuerpos es limitada. El cáncer de cuello uterino puede estar en desarrollo de 15 a 20 años, pero en mujeres inmunosuprimidas, el desarrollo de la neoplasia será de 5 a 10 años.
Heredabilidad genética	La heredabilidad genética explica el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor.
Fómites	A través de objetos infectados compartidos durante mucho tiempo.

Tabla 1. Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino. Elaboración propia a partir de (Ocaña García, C.E., 2020).

Entre estos factores de riesgo, la infección persistente con el virus del papiloma humano de alto riesgo parece ser la principal impulsora del desarrollo de cáncer de cuello uterino. (12)

La asociación entre la infección genital por virus de papiloma humano y el cáncer de cuello uterino fue demostrado por primera vez a principios de la década de 1980 gracias a un virólogo alemán llamado Harold zur Hausen. A partir de ese momento, la asociación entre el virus del papiloma humano y el carcinoma de células escamosas de cuello uterino está bien establecido. En el año 1996, la Asociación Mundial de la Salud, junto con la Organización Europea de Investigación sobre Infecciones y Neoplasias Genitales y la Conferencia de Consenso sobre el Cáncer de Cuello Uterino de los Institutos Nacionales de Salud, establecieron el virus del papiloma humano como un importante agente causal del cáncer de cuello uterino. (9)

Los estudios epidemiológicos demuestran que el riesgo de contraer una infección genital por el virus del papiloma humano y desarrollar cáncer de cuello uterino está influenciado por la actividad sexual. Una persona tiene mayor riesgo de infectarse con el virus del papiloma humano si ha tenido múltiples parejas sexuales o si es la pareja de alguien que ha tenido múltiples parejas sexuales. La actividad sexual a una edad temprana también aumenta el riesgo de una persona, al igual que tener antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual. (9)

Según algunos estudios, el uso a largo plazo de anticonceptivos orales es un factor de riesgo significativo para la enfermedad cervical de alto grado. Así mismo, es posible que el uso de preservativos no proteja adecuadamente ante la exposición al virus del papiloma humano, ya que puede transmitirse por contacto con tejidos labiales, escrotales o anales infectados que no están protegidos de esta forma. (9)

Además de la actividad sexual, la edad es un factor determinante del riesgo de infección por VPH. El mayor riesgo de infección coincide con una mayor actividad metaplásica, teniendo lugar en la pubertad y el primer embarazo, y disminuyendo después de la menopausia. Por ello, la infección por el virus del papiloma humano es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, concretamente entre 18 y 30 años de edad. A partir de los treinta años, hay una fuerte disminución en la prevalencia. Sin embargo, el cáncer de cuello uterino es más común en mujeres mayores de 35 años, lo que sugiere que hay una infección a una edad más temprana y una progresión lenta hacia el cáncer. (9)

Por otra parte, el virus del papiloma humano es muy resistente al calor y la desecación, por lo que también puede haber una infección mediante una transmisión no sexual a través de

fómites, como puede ser una exposición prolongada a ropa contaminada que se comparta. (9)

Otro factor de riesgo es la heredabilidad. La genética podría afectar a muchos factores que contribuyen al desarrollo del cáncer de cuello uterino, incluida la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para eliminar esta infección y el tiempo de desarrollo de la enfermedad. (9)

La respuesta inmunitaria primaria a la infección por el virus del papiloma humano está mediada por células. Por lo tanto, las condiciones que deterioran la inmunidad mediada por células, como el trasplante renal o la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aumentan el riesgo de infección y desarrollo del VPH. (9)

Por último, el riesgo de cáncer de cuello uterino también parece estar influenciado por otras variables, como el tabaquismo y los partos múltiples. La supresión inmunitaria local inducida por el tabaquismo y la actividad mutagénica de los componentes del cigarrillo han demostrado que pueden contribuir a la persistencia del VPH o a una transformación maligna en las células del cuello uterino similar a la observada en el pulmón. Parece que fumar es el factor de riesgo más importante, independiente de la infección por virus del papiloma humano, para grados más altos de enfermedad cervical. Por último, los embarazos múltiples son un factor de riesgo independiente significativo entre mujeres con evidencia histopatológica de infección por el virus del papiloma humano en muestras de biopsia y entre mujeres con enfermedad cervical de grado moderado a alto. (9)

6.1. Virus del Papiloma Humano.

Como ha sido anteriormente mencionado, el factor de riesgo más importante del cáncer de cuello uterino es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH es un grupo de más de 150 virus. (20)

De los muchos tipos de virus del papiloma humano (VPH), más de 30 infectan el tracto genital. El virus del papiloma humano está asociado con una variedad de condiciones clínicas que van desde lesiones inocuas hasta cáncer. (9)

Algunos tipos de virus del papiloma humano pueden causar papilomas, o comúnmente

llamados verrugas, en los órganos genitales femeninos y masculinos. Las verrugas son áreas de piel hipertrofiada llenas de queratina y se consideran principalmente una molestia estética; generalmente, se resuelven espontáneamente dentro de 1 a 5 años. A estos tipos se les llama virus del papiloma humano de bajo riesgo, debido a que muy ocasionalmente llega a causar cáncer. Estos tipos de virus del papiloma humano de bajo riesgo incluyen los subtipos 6, 11, 42, 43 y 44. (9,20)

La asociación entre ciertas cepas oncogénicas, denominadas como virus del papiloma humano de alto riesgo y el cáncer de cuello uterino está bien establecida. Los tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo incluyen los subtipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, y 70. Los virus del papiloma humano de alto riesgo de todos los subtipos pueden inducir tumores malignos incluso cuando están presentes en niveles bajos. (9)

En el grupo de alto riesgo se incluyen algunos subtipos de virus del papiloma humano que se encuentran con menos frecuencia en los cánceres, pero que a menudo se encuentran en las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL). Algunos autores se refieren a estos subtipos como de riesgo intermedio. (9)

La infección por el virus del papiloma humano es común, siendo nuestro sistema inmunitario el que elimina la infección por sí mismo la mayoría de las veces. Sin embargo, otras veces, la infección no desaparece y se cronifica. Una infección crónica, mayormente cuando es causada por ciertos tipos de VPH de alto riesgo, puede causar ciertos cánceres, como el cáncer de cuello uterino. (5)

En las primeras etapas, el desarrollo de cáncer de cuello uterino causado por la infección del virus del papiloma humano de alto riesgo es asintomático. Si no se detecta de forma precoz puede dar lugar a una transformación oncogénica y, por lo tanto, desarrollarse dicho cáncer. (5)

7. FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

El cáncer de cuello uterino es uno de los ejemplos mejor entendidos de cómo una infección viral puede conducir a la malignidad. El carcinoma de cuello uterino o cérvix comienza en el epitelio cervical en condiciones normales, desarrollándose de forma progresiva las lesiones intraepiteliales cervicales (CIN) de bajo y alto grado, jugando un factor causal relevante la infección del virus del papiloma humano, específicamente, de alto riesgo. (9)

Esta infección provoca algunas alteraciones en el genoma del epitelio cervical, llevando a la inhibición de algunos factores supresores de tumores, y, además, conlleva una actividad mayor de varios factores promotores de tumores. El desequilibrio causado en el genoma de las células epiteliales del cérvix, debido a estos factores oncogénicos, desencadenan una progresión neoplásica de forma progresiva en el tiempo. (9)

No obstante, los resultados del desarrollo del cáncer de cuello uterino y su gravedad depende del subtipo específico del virus del papiloma humano causante de la infección. Actualmente, se conocen 216 subtipos de virus del papiloma humano clasificados en tres subtipos de riesgo: bajo, medio y alto. (9)

Generalmente, los subtipos de riesgo bajo y medio se relacionan con un potencial de desarrollo neoplásico bajo. Por el contrario, los subtipos de riesgo alto, en gran porcentaje los subtipos 16 y 18, son los principales promotores del desarrollo de actividad neoplásica. (9)

La infección por tipos de VPH de alto riesgo interfiere con la función de las proteínas celulares y también con la expresión de productos genéticos celulares. Los tipos de VPH de alto riesgo se pueden distinguir de otros tipos de VPH principalmente por la estructura y función de los productos de las oncoproteínas E6 y E7. (9)

Hay tres oncoproteínas, nombradas como E5, E6 y E7, que están codificadas por el genoma del VPH y son las principales responsables del fomento de la oncogénesis en el epitelio cervical normal. Estas oncoproteínas, al mismo tiempo, irrumpen la actividad fisiológica del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH de clase I) y las vías asociadas a STAT, que se encargan de controlar el crecimiento celular normal, la diferenciación de las

células y la función inmunitaria. La oncoproteína E6 del virus del papiloma humano de alto riesgo promueve la activación de la telomerasa en el epitelio cervical, siendo especialmente relevante el hecho de que la función de la telomerasa se asocia con el desarrollo de tumores. Por consiguiente, uno de los componentes oncogénicos, específicamente la oncoproteína E6 del genoma del virus del papiloma humano, es capaz de modificar el genoma del epitelio cervical promoviendo la oncogénesis. (9)

Se ha estudiado que las mutaciones en el ADN mitocondrial promueven el crecimiento del tumor y el desarrollo de la metástasis. Un grupo de estudios concluye que hay una asociación significativa entre las mutaciones de ADN mitocondrial y una disminución de la cantidad de copias del ADN mitocondrial en el cáncer de cuello uterino. En las lesiones benignas causadas por el VPH, el ADN viral se localiza extracromosómicamente en el núcleo. En las neoplasias y cánceres intraepiteliales de alto grado, el ADN del VPH generalmente se integra en el genoma del huésped. En algunos casos, los ADN del VPH episomal e integrado se transportan simultáneamente en la célula huésped. La unión interrumpe la función normal de las proteínas celulares y puede dar lugar a una mayor tasa de proliferación e inestabilidad genómica. Como consecuencia, la célula huésped acumula cada vez más ADN dañado que no puede repararse. La progresión al cáncer generalmente tiene lugar en un período de 10 a 20 años. Algunas lesiones se vuelven cancerosas más rápidamente, a veces en uno o dos años. (9)

Los carcinomas de cuello uterino relacionados con la infección del virus del papiloma humano generalmente se desarrollan progresivamente durante años, siendo fundamental la realización de programas de detección con el fin de identificar los distintos marcadores de las etapas del proceso tumoral. (11)

Hay varias etapas o períodos que caracterizan el desarrollo de carcinomas causados por la infección del papiloma humano. La asociación del ADN del virus del papiloma humano en el genoma del epitelio cervical normal progresa a la activación de las oncoproteínas E6 y E7. Estos cambios conllevan una proliferación anormal y no controlada y al desarrollo de la carcinogénesis. (11)

Durante el desarrollo de la infección del virus del papiloma humano destacan diferentes etapas o períodos clínicos:

- Período de latencia: el virus se ubica en los queratinocitos de la capa basal del epiteliocervical. No se puede detectar por un examen citológico o histológico ya que hay muy poca cantidad de copias del virus del papiloma humano en estado episomal, es decir, replicándose a niveles muy bajos. (11)
- Fase subclínica o productiva/de replicación: progresivamente, como resultado de la reproducción del virus del papiloma humano en los queratinocitos, hay un mayor número de copias. Esto repercute de varias maneras, inhibiendo la síntesis de proteínas, la maduración y la diferenciación de las células. (11)

Mediante exámenes citológicos e histológicos se determina la presencia de coilocitos, que son células del epitelio cervical presentes cuando hay una infección por el virus del papiloma humano. En el mayor porcentaje de los casos, la infección por el virus es transitoria y se elimina gracias a nuestro sistema inmune. (11)

- Período clínico: se presenta con manifestaciones en forma de condilomas y con neoplasia. En esta etapa el virus es persistente, de forma que los genes del virus del papiloma humano están integrados en el genoma del tejido epitelial; hay una violación pronunciada de la proliferación y diferenciación del epitelio. (11)

En los exámenes citológicos e histológicos se revelan los cambios y los signos propios de procesos neoplásicos intraepiteliales como son las lesiones intraepiteliales cervicales CIN1, CIN2/CIN3 y, además, cáncer in situ. (11)

8. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.

Décadas de estudios han confirmado que la infección cervical por tipos de VPH de alto riesgo es un evento precursor del cáncer de cuello uterino. (9)

Para prevenir la aparición del cáncer de cuello uterino, las vacunas contra el virus del papiloma humano se consideran la mejor opción. Es importante conocer que estas vacunas no son capaces de ofrecer protección cuando las personas ya tienen una infección establecida del virus del papiloma humano. Generalmente, esta infección se transmite mediante relaciones sexuales, por lo que es fundamental administrar las dosis antes de tener el primer contacto sexual. (12)

La recomendación para la vacunación rutinaria contra el virus del papiloma humano es de dos dosis para mujeres 9 a 14 años. Actualmente, se está comenzando a vacunar a hombres de la misma edad para aumentar la eficacia de este método de prevención. (12)

La administración de estas vacunas (por ejemplo, la marca comercial Cervarix®) son eficaces contra los subtipos específicos 16 y 18 del virus del papiloma humano de alto riesgo en casi la totalidad de los casos. La vacuna tetravalente, Gardasil® 4, es utilizada contra los subtipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Recientemente, se ha desarrollado y se ha extendido en el mercado una nueva vacuna nanovalente, conocida como Gardasil® 9, que se dirige a los subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del virus del papiloma humano. (12)

Aun así, estas vacunas no son capaces de proteger contra todos los subtipos del virus del papiloma humano. Por lo tanto, es importante que todas las mujeres deben realizarse pruebas rutinarias destinadas a la prevención y detección del cáncer de cuello uterino siguiendo las pautas recomendadas. (12)

La utilidad de aplicar programas de cribado poblacional de cáncer de cuello de útero en España, está limitada por las bajas tasas de incidencia, de las más bajas de Europa (7,6 por 100.000 mujeres), y de mortalidad (3,1 por 100.000 mujeres). (21)

Sin embargo, en España se realizan un gran número de citologías vaginales de acuerdo con los responsables sanitarios. Dada esta situación, es conveniente realizarlas en programas organizados ya que esto permite mejorar la calidad de las actividades realizadas y la cobertura poblacional. Actualmente se realizan muchas citologías en mujeres jóvenes y pocas en mujeres de mayor edad, especialmente de nivel socioeconómico más bajo. (21)

Las diversas Comunidades Autónomas han ido adoptando las recomendaciones de los organismos internacionales, especialmente las de la Unión Europea, para establecer programas o protocolos de actuación con los profesionales sanitarios en el ámbito de su competencia. Actualmente 9 Comunidades Autónomas disponen de programas o protocolos de diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero, las demás aplican los criterios del antiguo INSALUD. (21)

Hay diferentes métodos de detección del cáncer de cuello uterino que están destinados a su

prevención y detección temprana. Estos métodos generalmente son: la prueba del virus del papiloma humano (VPH), la prueba de Papanicolaou, o también llamada citología vaginal, y la colposcopia. Estas pruebas pueden realizarse de forma individual o en combinación. De la última forma mencionada, se obtiene la oportunidad de detectar una infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo junto a cambios precancerosos del epitelio cervical en sus primeras etapas, todo de manera simultánea. (9)

En cuanto a la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó la realización de la prueba del virus del papiloma humano de cobas, realizada en mujeres de 25 años o más de forma general. (9)

Se han introducido técnicas moleculares sensibles y específicas que detectan el ADN del virus del papiloma humano y distinguen los subtipos de alto riesgo y los subtipos de bajo riesgo como complemento de la citología. La detección temprana de los subtipos del virus del papiloma humano de alto riesgo mejora la clasificación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes infectados. Actualmente, el papel más importante de las pruebas de ADN del virus del papiloma humano es mejorar la precisión diagnóstica y limitar la realización de la colposcopia solamente a pacientes con resultados de pruebas citológicas dudosas o levemente anormales. (9)

Esta prueba es capaz de detectar los subtipos específicos 16, 18 y 26 del virus del papiloma humano y algunos subtipos adicionales del virus del papiloma humano de alto riesgo en un único análisis y necesitando una única muestra de la paciente. Proporcionando varios resultados de una sola vez, es decir, “3 en 1”, se puede clasificar de forma más eficaz a los pacientes y tomar decisiones más adecuadas sobre su tratamiento, ya que hay una mayor precisión en los resultados. (5)

Los estudios prospectivos han demostrado que del 15 al 28 % de las mujeres en las que se detectó ADN del VPH desarrollaron SIL en 2 años, en comparación con solo el 1 al 3 % de las mujeres en las que no se detectó el ADN del VPH. (9)

En las últimas décadas, la evidencia científica ha demostrado que el cribado mediante la realización de una prueba VPH es mucho más sensible y efectivo que la realización de una citología para la detección de lesiones premalignas, por consiguiente, obteniendo un mayor

rendimiento en la prevención del cáncer de cuello uterino. Esta prueba va dirigida a mujeres con más de 30-35 años ya que las mujeres jóvenes que tienen una elevada prevalencia de infecciones de virus del papiloma humano transitorias conllevan un riesgo de obtener un sobrediagnóstico y un sobretratamiento. Por lo cual, la prueba de la citología cervical se realiza mayoritariamente a mujeres que tienen entre 25 y 30-35 años en los nuevos programas de cribado. (22)

La detección temprana y el tratamiento de las lesiones precancerosas puede prevenir la progresión al cáncer de cuello uterino. La identificación de las lesiones precancerosas se ha realizado principalmente mediante el cribado citológico de las células del cuello uterino. (9)

Las citologías vaginales o también denominadas pruebas de Papanicolaou, son valoradas por patólogos, basando su evaluación en las pautas indicadas en el sistema de informes Bethesda. Este sistema fue desarrollado para reflejar una comprensión avanzada de la neoplasia cervical e introducir una terminología histológica diagnóstica descriptiva uniforme. (9,12)

Desde su introducción, la prueba de Papanicolaou ha ayudado a reducir la incidencia del cáncer de cuello uterino y las tasas de mortalidad entre aproximadamente la mitad y dos tercios. La prueba de Papanicolaou es una herramienta de detección que busca cambios en las células de la zona de transformación del cuello uterino. A menudo, estos cambios son causados por el VPH. (9)

El Sistema Bethesda 2001 clasifica las anomalías de células escamosas en cuatro categorías:

- i. ASC (células escamosas atípicas)
- ii. LSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado)
- iii. HSIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado)
- iv. Carcinoma de células escamosas. (9)

Las células escamosas atípicas (ASC) son el resultado anormal más frecuente en las pruebas de Papanicolaou. Estas células, a su vez se dividen en dos categorías, ASC-US y ASC-H. (12)

La primera categoría, ASC-US, son células escamosas atípicas de significado indeterminado o, en inglés, “*atypical squamous cells of undetermined significance*”. Estas células

escamosas no parecen completamente normales, pero hay cierta inquietud sobre la naturaleza de algunos cambios celulares que se pueden observar y que podrían estar relacionados con la infección del virus del papiloma humano de alto riesgo. (12)

La segunda categoría mencionada anteriormente, ASC-H, se refiere a células escamosas atípicas con posibilidad de lesión intraepitelial escamosa de alto grado o, en inglés, “*atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*”. Al igual que la primera categoría, estas células tampoco parecen normales, pero podrían tener un mayor riesgo de ser preneoplásicas si las comparamos con las ASC-US. (12)

Por otra parte, las células con cambios displásicos leves en el tejido epitelial cervical causados por la infección del virus del papiloma humano se consideran como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LGSIL). Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado también se denominan como neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (CIN1). (12)

Las células epiteliales cervicales infectadas con el virus del papiloma humano que tienen cambios más destacados se consideran lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HGSIL) o CIN2, CIN2/3 o CIN3, según la gravedad de estos cambios. Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado tienen más probabilidades de progresar a carcinoma in situ (CIS) o cáncer de cuello uterino si no se administra un tratamiento adecuado a tiempo. (12)

El procedimiento de prueba de Papanicolaou tiene algunas limitaciones. Las muestras inadecuadas constituyen alrededor del 8% de las muestras recibidas. Se han informado tasas de falsos negativos de hasta 20 a 30%. Se pueden producir resultados negativos falsos debido a la acumulación de células cuando las células no se distribuyen uniforme y uniformemente en el portaobjetos del microscopio. A veces, otros contenidos de la muestra de cuello uterino, como sangre, bacterias o levaduras, contaminan la muestra e impiden la detección de células anormales. Si se expone al aire demasiado tiempo antes de fijarlo en el portaobjetos, las células del cuello uterino pueden distorsionarse. El error humano es probablemente la principal amenaza para una interpretación precisa. El portaobjetos de prueba de Papanicolaou promedio contiene de 50,000 a 300,000 células que deben examinarse. Si la muestra contiene solo unas pocas células anormales dentro de un fondo abarrotado de células sanas, las células anormales pueden pasar desapercibidas. (9)

Otra prueba enfocada en la detección del cáncer del cuello uterino es la colposcopia. Esta prueba se realiza con el objetivo de detectar la presencia de células anormales que puedan evolucionar a células cancerosas en el cuello uterino, la vagina o la vulva. Estas células anormales se califican como tejido precanceroso. En una colposcopia también se pueden diagnosticar otras patologías como verrugas genitales o pólipos. (12)

Generalmente, la colposcopia se realiza en aquellas mujeres en las que se han obtenido resultados anormales en la citología vaginal y en la prueba del virus del papiloma humano realizadas con anterioridad. Las mujeres con resultados positivos para el virus del papiloma humano de alto riesgo del subtipo 16 o del subtipo 18 deben de realizarse un examen de colposcopia. Por el contrario, las mujeres negativas para estos mismos subtipos, pero positivas para uno de los otros doce subtipos deben realizarse una prueba de Papanicolaou para determinar si es necesario realizarse una colposcopia. (12)

El procedimiento consiste en aplicar una solución de ácido acético al 3% y examinar el cuello uterino con una luz brillante filtrada con un aumento de 10 a 15 veces. Se puede observar acetoblanqueamiento y los patrones vasculares característicos de displasia o carcinoma. La colposcopia puede detectar displasia de bajo y alto grado, pero no detecta enfermedad microinvasiva. (9)

Si no se encuentran anomalías o si no se puede visualizar toda la unión escamocolumnar, se realiza una biopsia de cono cervical. La biopsia se puede utilizar para confirmar la mayoría de los diagnósticos mediante la observación de los rasgos patológicos característicos de la infección por VPH, como hiperplasia epitelial (acantosis) y vacuolización citoplasmática degenerativa (coilocitosis) en queratinocitos terminalmente diferenciados con núcleos atípicos. (9)

En España, el cribado de cáncer de cérvix se ha realizado mediante citología y con carácter oportunista desde hace 50 años. En 2019 este programa se modifica pasando a ser un programa organizado de carácter poblacional y a incorporar la prueba de detección del VPH como prueba primaria de cribado en una parte de la población diana. (23)

Los criterios de este programa son los siguientes:

- La población diana son mujeres de entre 25 y 65 años.
- Se realizará una citología cada 3 años las mujeres de entre 25 y 34 años.
- Entre los 35 y 65 años se realiza la determinación de VPH de alto riesgo.
 - Si el resultado es negativo, la prueba se repite a los 5 años.
 - Si el resultado es positivo, se realiza un triaje con citología. Si el VPH es positivo y la citología es negativa, se repite la determinación de VPH al año.
- Las mujeres que tengan alto riesgo personal o riesgo de cáncer hereditario se realizará la valoración del riesgo individual y seguimiento a través de protocolos específicos de actuación. (23)

9. TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.

Si no se realizan pruebas de detección periódicamente y no se administra un tratamiento preventivo en las etapas precancerosas, el cáncer de cuello uterino puede desarrollarse progresivamente con el tiempo. (12)

En etapas tempranas del cáncer, la cirugía es la primera opción de tratamiento. En la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino, el tratamiento se basa en la combinación de quimioterapia sistémica con platino y radioterapia. (12)

La vacunación inmunomoduladora es otra opción para el tratamiento efectivo de pacientes con cáncer de cuello uterino cuando el origen es la infección del virus del papiloma humano de alto riesgo, que puede usarse de forma individual o en combinación con quimioterapia y radioterapia. Advaxis® es la única vacuna de inmunoterapia que ha demostrado una eficacia terapéutica favorable. GN-00101® es otra vacuna que ha provocado una respuesta antineoplásica y también ha demostrado actividad contra las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN). (12)

En cuanto a las mujeres diagnosticadas con CIN2 o lesiones más graves, se les administrará un tratamiento adicional según la edad, la situación de fertilidad o si están embarazadas. Las opciones de tratamiento incluyen un procedimiento de escisión electroquirúrgica, crioterapia en CIN de bajo grado, terapia con láser y conización. Además de las biopsias cervicales, los

legrados endocervicales también se pueden realizar en determinadas situaciones clínicas. (12)

Varios factores, como el tamaño, el estadio y las características histológicas del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos, los factores de riesgo de complicaciones de la cirugía o la radiación y la preferencia del paciente, determinan el curso del tratamiento. (9)

En general, las lesiones intraepiteliales no invasivas identificadas solo microscópicamente se tratan con procedimientos ablativos superficiales como son la crioterapia o la terapia con láser. Estos son rápidos procedimientos ambulatorios y se mantiene la fertilidad. Con la crioterapia, el tejido anormal y los 5 milímetros de alrededor se congelan con una sonda muy fría. Por lo general, una sola congelación no es suficiente para inducir la necrosis, por lo que se deja que el área se descongele y se pueda volver a congelar. La ablación del tejido con láser de dióxido de carbono es igual de eficaz que la crioterapia, incluso el tejido cicatriza más rápido y con menos distorsión, pero el procedimiento no es tan económico. (9)

En la actualidad, los procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa se consideran el tratamiento de elección para las lesiones escamosas no invasivas. En estos procedimientos, se usa un alambre cargado eléctricamente para retirar la zona de transformación y el canal endocervical distal. Es más económica que la ablación con láser y conserva el tejido extirpado para un posterior examen histológico. (9)

Después del tratamiento de las lesiones de neoplasia intraepitelial no invasivas mediante cualquier técnica, siempre existe el riesgo potencial de que queden células displásicas. Se han estudiado tasas de recurrencia de hasta el 31 % en 11,9 meses después de procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa en pacientes sin deficiencias inmunológicas. Las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana tienen una tasa de recurrencia mucho mayor (87%) que las mujeres no infectadas (18%). Esto indica lo importante que es contar con un sistema inmunitario en condiciones eficaces para la resolución de esta enfermedad que está asociada al virus del papiloma humano. (9)

Los cánceres microinvasores de menos de 3 milímetros de tamaño se tratan de manera conservadora mediante la realización de biopsia de cono por escisión. Los cánceres invasivos tempranos se tratan con histerectomía radical o radioterapia. El objetivo que persigue esta terapia es destruir las células malignas del cuello uterino, los tejidos paracervicales y los

ganglios linfáticos regionales. Los pacientes también se someten a la quimioterapia concurrente. Los cánceres localmente avanzados cuentan con un tratamiento de radioterapia en el tumor primario y en los sitios que tienen alto potencial de diseminación regional. (9)

Además de los procedimientos quirúrgicos y citotóxicos, se han desarrollado varios agentes antivirales e inmunomoduladores con el fin de tratar las lesiones cervicales asociadas al virus del papiloma humano. (9)

El cidofovir es un medicamento que tiene una actividad de amplio espectro contra los virus de ADN y se usa para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus. Se administró vía tópica un gel de cidofovir al 1% sin efectos secundarios en días alternos durante un mes para tratar a 15 mujeres con CIN grave. Finalmente, se observó una respuesta completa o parcial en el 80% de los pacientes según lo evaluado por histología y detección de ADN del virus del papiloma humano mediante PCR. (9)

Por otra parte, la podofilina es un agente citotóxico que detiene la mitosis en la metafase (también se usa para tratar las verrugas genitales), que en combinación con vidarabina, un inhibidor de la ADN polimerasa, suprime la expresión del gen del VPH y el crecimiento celular precursor del cáncer de cuello uterino. Finalmente, en presencia de la podofilina o la vidarabina, las oncoproteínas E6 y E7 del subtipo 16 del VPH anteriormente mencionadas en los queratinocitos cervicales normales in vitro sensibilizan a las células anormales a la apoptosis. Esta terapia tópica combinada con pomadas de podofilina y vidarabina tuvo resultados exitosos en la regresión de las lesiones y la erradicación del ADN de los subtipos 16 y 18 del virus del papiloma humano en el 81 % de los pacientes. (9)

10. ATENCIÓN DE ENFERMERÍA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO.

Al presentar una evolución lenta, con un largo período desde el desarrollo de las lesiones precursoras hasta la aparición del cáncer, se pueden realizar diversas acciones para romper la cadena epidemiológica de la enfermedad. (24)

En un programa nacional de combate al cáncer de cuello uterino debe de haber cuatro elementos básicos: prevención primaria, detección temprana, diagnóstico/tratamiento y

cuidados paliativos. La detección temprana es la modalidad más efectiva en la reducción de esta enfermedad. Esta incluye programas de cribado sistemático dirigidos a los grupos de edad apropiados, con vínculos efectivos entre todos los niveles de atención, así como la educación de los profesionales de la salud y de las mujeres. (24)

Varios estudios han evaluado el papel de la enfermería en la prevención y el control del cáncer de cuello uterino como un papel determinante. Las enfermeras están constantemente buscando un mayor conocimiento para promover una mejora de los cuidados de enfermería. De este modo, se realiza la pregunta de qué intervenciones de enfermería son efectivas en la detección precoz del cáncer de cuello uterino. (24)

Se encuentra que se evaluaron diversas intervenciones para llevar a cabo de manera efectiva la detección temprana de cáncer de cuello uterino.

A. Intervenciones conductuales.

Las intervenciones conductuales que utilizaron recordatorios como cartas o llamadas, han demostrado ser eficaces en relación con la detección temprana de cáncer de cuello uterino, ya sea aumentando la adherencia al examen o aumentando el número de citas de seguimiento de mujeres con resultados anormales del examen. Estas intervenciones se basan en el supuesto de que las personas necesitan solo un estímulo (en este caso un recordatorio) para practicar un comportamiento adecuado. Para las mujeres, este estímulo puede ser proporcionado a través de llamadas telefónicas o cartas de recordatorio para estimular la realización del examen o la cita de seguimiento. (24)

Aún así, se obtienen resultados de que la intervención fue efectiva en mejorar los registros de cribado del cáncer de cuello uterino, pero no mejoró la preocupación de las mujeres por la realización del examen. Las intervenciones con el uso de protocolos de seguimiento e incentivos económicos, como exámenes gratuitos o dinero para transporte, mejoran significativamente la adherencia a la realización del examen, especialmente en mujeres económicamente desfavorecidas. (24)

B. Intervenciones cognitivas.

Con el fin de evaluar los niveles de conocimiento y ansiedad de las mujeres con colposcopia programada debido a un examen citológico alterado, se les envió un folleto educativo con información sobre el examen colposcópico el cual no tuvo resultados favorecedores. Sin embargo, después de realizar una intervención educativa, se puso en evidencia que el 72% de las mujeres tenían un mejor conocimiento acerca de la técnica de la colposcopia. (24)

Las llamadas telefónicas, realizadas para identificar y afrontar las barreras educativas, psicológicas y prácticas en relación a la prueba de Papanicolaou, tuvo lugar como una excelente estrategia para mejorar la adherencia al examen, incluso cuando se compara con los recordatorios telefónicos mediante mensajes. Las sesiones educativas en grupo demostraron una mejora del conocimiento sobre las técnicas, además de influenciar de forma positiva a la realización de las mismas. (24)

La elección de las intervenciones que se van a realizar influirá en características específicas de cada población como puede ser el nivel socioeconómico. Por ejemplo, las mujeres que tengan un nivel socioeconómico más bajo se benefician más de las intervenciones conductuales que conlleven un incentivo económico. Por otro lado, las mujeres que tengan mayor nivel socioeconómico pueden beneficiarse más de las intervenciones cognitivas como las llamadas telefónicas. (24)

Otro factor relevante para la realización de estas intervenciones es el entorno. Es importante entender que los espacios donde se prestan servicios, como el hospital, pueden ser entornos importantes para realizar promoción de la salud. El periodo de hospitalización de una persona es una gran oportunidad para hablar sobre la importancia del cribado de cáncer de útero, mayormente en pacientes que viven en la calle donde el único contacto con nuestro sistema de salud suele ser este período de hospitalización. La hospitalización debe ser vista como una oportunidad, donde las personas están disponibles para recibir intervenciones cognitivas, conductuales y/o sociales. Además, se cuenta con la oportunidad de que la paciente pueda realizarse un examen de prevención de cáncer de cuello uterino mientras esté hospitalizada. (24)

Se ha comprobado que cuando la información es transmitida por un profesional de salud, con tiempo de realizar preguntas sobre el examen o resolver dudas y preocupaciones, se aumentan las tasas de práctica del examen en comparación con solo ofrecer información

mediante cartas o folletos. (24)

Para realizar actividades educativas de promoción de la salud más eficaces, es importante que los profesionales de la salud, incluidas las enfermeras, logren promover la acogida y construir vínculos con los pacientes, para comprenderlos y atender las necesidades de salud de los pacientes. (24)

Un papel fundamental del equipo de enfermería es la vacunación del virus del papiloma humano, a niñas de entre 9 y 14 años, siendo esto muy importante ya que es la causa más frecuente del cáncer de cuello uterino. A final de 2024, todas las Comunidades Autónomas también vacunarán a niños comprendidos en estas edades. (25)

Si la vacuna se administra entre los 9 y los 14 años, se necesitarán dos dosis, administrándose la segunda dosis a los seis meses como mínimo. Las personas que tengan más de 15 años y/o con sistemas inmunitarios afectados se les administrarán tres dosis, correspondiendo la segunda dosis tras 1 o 2 meses, y la tercera dosis a los seis meses. (25)

Otro papel destacable de las enfermeras es la realización del cribado citológico con el objetivo de prevenir el cáncer de cuello uterino. Este cribado se suele realizar en el centro de salud que tiene asignado la paciente en cuestión. La enfermera se encarga de realizar la toma de muestras para la citología vaginal y para la prueba de VPH. (26)

Para la citología vaginal, la paciente se colocará en posición de litotomía en una camilla preparada para ello. Después de esto, la enfermera introducirá un espéculo lubricado en la vagina, lo que separará las paredes de la vagina y permitirá ver el cuello uterino. Tras visualizar la anatomía, se utilizará un cepillo cervical para raspar y recoger células del ectocérvix y del endocérvix. Esta muestra se deposita en un portaobjetos que será fijado para su posterior observación en microscopio. (26)

11. CONCLUSIONES.

Actualmente, el cáncer de cuello uterino es una enfermedad que se puede prevenir gracias al conocimiento de su fisiopatología y de sus factores etiológicos, siendo el principal el virus del papiloma humano (VPH). No obstante, sigue siendo un gran reto reducir la incidencia de esta enfermedad.

El papel de la enfermería es imprescindible en la prevención del cáncer de útero debido al contacto directo que tiene con la población, debiendo informar sobre los factores de riesgo asociados a esta enfermedad.

Los profesionales de enfermería deben concienciar a las mujeres de la importancia de la prevención de esta patología mediante la vacunación, así como de las técnicas de cribado para la detección precoz puesto que se ha comprobado que ambas son las estrategias con un impacto más positivo en la reducción de la incidencia del cáncer de cuello uterino.

Las enfermeras deben actualizar sus conocimientos sobre la fisiopatología del cáncer de cuello uterino y sus métodos preventivos y de diagnóstico y deben hacer uso de todas las herramientas disponibles para asegurar la adherencia de las mujeres a las campañas de vacunación y cribado que su comunidad ponga en marcha.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. ¿Qué es el cáncer de cuello uterino? [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2022 [citado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino>
2. Sistema. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix>
3. García O, E. C, Sánchez G, Delis P, la perspectiva enfermera. SANUM RP del C de CD. Prevención del cáncer de cervix desde la perspectiva enfermera [Internet]. Revistacientificasanum.com. [citado el 26 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v4_n3_a4.pdf
4. Global Cancer Observatory. Estimated number of deaths in 2020, corpus uteri, cervix uteri, females, all ages. [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=24_23&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
5. Cobas® HPV [Internet]. Diagnostics. [citado el 26 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/es/es/products/params/cobas-hpv.html>
6. International Agency for Research on Cancer. Cancer cases (all infectious agents) among females 2018 attributable to infections, in the world, shown by infectious agents [Internet]. Global Cancer Observatory; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-bars?mode=2&sex=2&population=who&country=4&continent=0&agent=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&nb_results=10
7. Torreón Cardoso R, Calero Fernández MR [et al]. Cáncer de cervix: proceso asistencial integrado [Internet]. 2010. Disponible en:

https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956e5120f_c_cervix.pdf

8. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, corpus uteri, cervix uteri, females, all ages. [Internet]. Global Cancer Observatory; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=24_23&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
9. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2003;16(1):1–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
10. Osvoll A. Raising Parliamentary Awareness of HPV Vaccination to prevent Cervical Cancer in Europe. European Parliamentary Forum for Sexual & Reproductive Rights. 2020;16.
11. Volkova LV, Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical carcinoma: Oncobiology and biomarkers. Int J Mol Sci [Internet]. 2021;22(22):12571. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222212571>
12. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. Cells [Internet]. 2019;8(6):622. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8060622>
13. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España.2022 [Internet]. Redecan.org. [citado el 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/873877e1-af1b-43fe-8d97-0ee1434fe261.pdf>
14. La desigualdad social, el principal escollo para eliminar el cáncer de cuello de útero a nivel mundial. Sociedad Española de Epidemiología [Internet]. Disponible en: <https://seepidemiologia.es/wp-content/uploads/2022/03/S.E.Epidemiologia-NOTA-Webinar-Cervix-del-GT-de-Cribado-OK-.pdf>
15. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of prevalent cases in 2020, corpus uteri, cervix uteri, females, all ages. [Internet] Global Cancer

- Observatory; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=24_23&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
16. ¿Qué es cáncer de cuello uterino (cervical)? [Internet]. Cancer.org. [citado el 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/que-es-cancer-de-cuello-uterino.html>
 17. American Cancer Society. ¿Qué es cáncer de cuello uterino (cervical)? [Internet]. American Cancer Society; 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/que-es-cancer-de-cuello-uterino.html>
 18. Sistema. Cáncer de cérvix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
 19. Lorenzo LS. Cáncer de cérvix. Causas y factores de riesgo [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2020. Disponible en: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
 20. Factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino [Internet]. Cancer.org. [citado el 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
 21. De M, Sanitaria P. La situación del cáncer [Internet]. Gob.es. [citado el 2 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
 22. Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. Aepcc.org. [citado el 15

- de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
23. Programa de cribado de cáncer de cérvix [Internet]. Gob.es. [citado el 24 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm>
24. Vasconcelos CTM, Damasceno MMC, Lima FET, Pinheiro AKB. Integrative review of the nursing interventions used for the early detection of cervical uterine cancer. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2011;19(2):437–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692011000200028>
25. Vacuna contra el VPH [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007436.htm>
26. Prueba de Papanicolaou [Internet]. Cancer.net. 2014 [citado el 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/diagnostico-de-cancer/pruebas-y-procedimientos/prueba-de-papanicolaou>