

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio de la efectividad de la vacuna profiláctica frente al virus del papiloma humano en la prevención de recurrencia en mujeres que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN : estudio Venus**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Andrea Mercedes Casajuana Pérez**

DIRIGIDA POR

**Pluvio Jesús Coronado Martín**  
**María del Mar Ramírez Mena**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA PROFILÁCTICA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA PREVENCIÓN DE RECURRENCIA EN MUJERES QUE HAN RECIBIDO UNA TERAPIA ESCISIONAL POR HSIL/CIN: ESTUDIO VENUS.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**ANDREA MERCEDES CASAJUANA PÉREZ**

**DIRECTORES**

**Pluvio Jesús Coronado Martín  
María del Mar Ramírez Mena**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACTULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS  
MÉDICO-QUIRÚRGICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA PROFILÁCTICA FRENTE AL  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA PREVENCIÓN DE RECURRENCIA  
EN MUJERES QUE HAN RECIBIDO UNA TERAPIA ESCISIONAL POR  
HSIL/CIN: ESTUDIO VENUS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**ANDREA CASAJUANA PÉREZ**

**DIRECTORES**

**Dr. Pluvio Jesús Coronado Martín**

**Dra. María del Mar Ramírez Mena**



El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, la Doctora Mar Ramírez y el Doctor Pluvio Coronado su ayuda, motivación, dedicación y confianza para que esta Tesis haya podido salir adelante. Sin ellos no habría sido posible.

A todos mis compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Carlos. Las pacientes, cuyos datos se recogen en esta Tesis Doctoral, son el resultado de su esfuerzo, profesionalidad e implicación en la actividad asistencial. Me gustaría hacer una mención especial al departamento de Ginecología Oncológica y Tracto Genital Inferior, por ser una fuente de inspiración y aprendizaje constante.

También a mi compañero Jorge Ruiz, por adentrarme en el apasionante mundo de la docencia y enseñarme a transmitir conocimiento a las próximas generaciones.

Al Profesor Miguel Ángel Herráiz por impulsarnos y guiarnos hacia el camino de la investigación y al Doctor Ignacio Cristóbal por darme la oportunidad de trabajar en el Hospital Clínico San Carlos y poder desarrollarme y formarme en el ámbito del Tracto Genital Inferior.

A Irene Serrano y Rafael Sánchez, por su colaboración y ayuda en el análisis estadístico, así como su flexibilidad y disponibilidad.

A mis padres, luchadores incansables, por haber favorecido siempre mi formación por encima de todo, haberme inculcado disciplina y enseñarme a luchar fuerte por lo que uno desea.

A mi marido, por creer siempre en mí y apoyarme en cada proyecto de manera incondicional.

A mis hijos, que han nacido a lo largo de este proceso, por su amor incondicional y enseñarme a superarme.

*El aprendizaje nunca agota la mente.*

*Isaac Newton*



# TABLA DE CONTENIDO

## **1 RESUMEN/SUMMARY 17**

<b>1.1</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>23</b>

## **2 MARCO CONCEPTUAL 31**

<b>2.1</b>	<b>VIRUS DEL PAPILOMAHUMANO.....</b>	<b>31</b>
2.1.1	INTRODUCCIÓN .....	31
2.1.2	COFACTORES .....	33
2.1.3	VIROLOGÍA .....	36
2.1.4	HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	41
<b>2.2</b>	<b>PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH .....</b>	<b>48</b>
2.2.1	PREVENCIÓN PRIMARIA.....	48
2.2.2	PREVENCIÓN SECUNDARIA (CRIBADO) .....	56
<b>2.3</b>	<b>VACUNACIÓN FRENTE AL VPH.....</b>	<b>60</b>
2.3.1	TIPOS DE VACUNAS Y MECANISMO DE ACCIÓN. ....	60
2.3.2	INDICACIONES.....	62
2.3.3	FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA.....	63
2.3.4	PROTECCIÓN CRUZADA FRENTE A GENOTIPOS NO VACUNALES.....	65
<b>2.4</b>	<b>VACUNACIÓN EN PACIENTES CONIZADAS.....</b>	<b>65</b>
<b>2.5</b>	<b>TRATAMIENTO DE LESIONES CERVICALES INTRAEPITELIALES.....</b>	<b>70</b>
2.5.1	TRATAMIENTOS ESCISIONALES.....	71
2.5.2	TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS.....	73
2.5.3	HISTERECTOMÍA .....	74

2.6	SEGUIMIENTO POST-CONIZACIÓN .....	74
<b>3</b>	<b><u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u></b>	<b>79</b>
3.1	HIPÓTESIS .....	79
3.2	OBJETIVOS .....	80
<b>4</b>	<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b>83</b>
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	83
4.2	CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	83
4.3	MÉTODO DE DETECCIÓN DE VPH .....	84
4.4	EVALUACIÓN PRE-QUIRÚRGICA.....	85
4.5	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	85
4.6	SEGUIMIENTO CLÍNICO .....	86
4.7	ESTATUS DE VACUNACIÓN .....	88
4.8	APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA.....	89
4.9	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	90
4.9.1	VARIABLES RESULTADO .....	90
4.9.2	VARIABLES DE INTERÉS O INDEPENDIENTES .....	90
4.10	ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	90
<b>5</b>	<b><u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u></b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b>99</b>
6.1	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	99

<b>6.2</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE VACUNADAS Y NO VACUNADAS .....</b>	<b>100</b>
<b>6.3</b>	<b>ESQUEMA DE VACUNACIÓN .....</b>	<b>101</b>
<b>6.4</b>	<b>RESULTADOS DEL CONTROL A LOS 6 MESES POST-CONIZACIÓN .....</b>	<b>102</b>
6.4.1	PERSISTENCIA DE INFECCIÓN POR VPH .....	102
6.4.2	PERSISTENCIA LESIONAL .....	103
<b>6.5</b>	<b>RESULTADOS CLÍNICOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO .....</b>	<b>104</b>
6.5.1	PERSISTENCIA/RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR VPH .....	105
6.5.2	PERSISTENCIA/RECURRENCIA LESIONAL .....	109
6.5.3	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RECURRENCIA HSIL/CIN .....	115
<b>7</b>	<b><u>DISCUSIÓN</u> 119</b>	
<b>7.1</b>	<b>PERSISTENCIA/RECURRENCIA DE HSIL/CIN .....</b>	<b>119</b>
7.1.1	RECURRENCIA DE HSIL/CIN EN MUJERES CON PRIMER CONTROL NEGATIVO .....	121
7.1.2	RECURRENCIA DE HSIL/CIN SEGÚN EL MOMENTO DE VACUNACIÓN .....	123
<b>7.2</b>	<b>PERSISTENCIA/RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR VPH.....</b>	<b>125</b>
7.2.1	RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES CON PRIMER CONTROL NEGATIVO .....	126
7.2.2	RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR VPH SEGÚN EL MOMENTO DE VACUNACIÓN .....	127
<b>7.3</b>	<b>FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA .....</b>	<b>128</b>
<b>7.4</b>	<b>FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....</b>	<b>130</b>
<b>8</b>	<b><u>CONCLUSIONES</u> 135</b>	
<b>9</b>	<b><u>APÉNDICE</u> 139</b>	
<b>9.1</b>	<b>GLOSARIO .....</b>	<b>139</b>
<b>9.2</b>	<b>RELACIÓN DE FIGURAS.....</b>	<b>141</b>

<b>9.3</b>	<b>RELACIÓN DE TABLAS.....</b>	<b>143</b>
<b>9.4</b>	<b>PREMIO CIÉNTIFICO “HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS 2022” .....</b>	<b>144</b>
<b><u>10</u></b>	<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b><u>147</u></b>

# RESUMEN / SUMMARY





# 1 RESUMEN/SUMMARY

## 1.1 RESUMEN

### **Introducción**

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la principal causa de lesiones intraepiteliales cervicales y cáncer de cérvix. La vacunación profiláctica frente al VPH es la herramienta más eficaz para la prevención primaria de la infección y las lesiones asociadas.

Las pacientes conizadas por HSIL/CIN presentan un riesgo incrementado de desarrollar recurrencia y cáncer de cuello de útero. Aunque estudios sugieren que la vacunación profiláctica frente al VPH podría reducir este riesgo, aún existe controversia. Además, persisten interrogantes sobre su eficacia en casos con infección persistente y el momento óptimo de administración.

La Comunidad de Madrid fue pionera en financiar la vacunación profiláctica frente a VPH en el calendario del adulto, incluyendo desde abril de 2015 a mujeres menores de 45 años con diagnóstico de HSIL/CIN 2+ tratadas en los tres años previos. La Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital Clínico San Carlos fue uno de los primeros centros en aplicar esta medida. Con esta implementación y la evidencia acumulada, se plantea la hipótesis de que la vacunación en mujeres conizadas podría reducir el riesgo de recurrencia frente a mujeres no vacunadas.

## **Objetivos**

### Primario

1. Analizar si la vacunación profiláctica frente al VPH puede reducir el riesgo de persistencia/recurrencia lesional en mujeres conizadas por HSIL/CIN2-3.

### Secundarios

1. Analizar el riesgo de enfermedad recurrente en mujeres conizadas por HSIL/CIN con cotest negativo en el primer control.
2. Analizar si la vacunación profiláctica frente a VPH puede reducir el riesgo de infección por VPH alto riesgo persistente/recurrente en mujeres conizadas por HSIL/CIN.
3. Analizar si el momento de la vacunación profiláctica frente al VPH tiene impacto en la persistencia/recurrencia lesional en mujeres conizadas por HSIL/CIN.
4. Analizar si el momento de la vacunación profiláctica frente al VPH tiene impacto en la persistencia/recurrencia de infección por VPH en mujeres conizadas por HSIL/CIN.
5. Evaluar los factores predictores de recurrencia tras una terapia escisional por HSIL/CIN.

## **Material y Métodos**

Estudio de cohortes retrospectivo de mujeres que recibieron una terapia escisional con diagnóstico de lesión HSIL/CIN2+ en el Hospital Clínico San Carlos entre los años 2009-2019. Se comparará el porcentaje de recurrencia y/o persistencia entre el grupo de mujeres conizadas y vacunadas frente al VPH con una serie histórica, que servirá como grupo control, de mujeres conizadas y no vacunadas frente al VPH. Se considerarán mujeres vacunadas aquellas que cuenten con al menos 1 dosis de vacuna bivalente o tetravalente. El protocolo de seguimiento post-tratamiento se realizó cada 6-12 meses de acuerdo con las guías clínicas vigentes en ese momento.

El estado basal en el primer control post-conización se definirá en base al resultado del cotest como:

- Persistencia lesional: citología o biopsia positiva (SIL/CIN) para cualquier tipo de lesión).
- Persistencia de infección de VPH: determinación positiva para VPH de alto riesgo.
- Ausencia de enfermedad: citología y/o biopsia negativa junto a una determinación negativa para VPH-AR.

El resultado clínico de las pacientes al final del seguimiento se categorizará de la siguiente manera:

- Enfermedad persistente/recurrente: determinación positiva para VPH-AR y/o resultado citológico o histológico de SIL/CIN de cualquier grado en cérvix o vagina.
- Ausencia de enfermedad: determinación negativa para VPH-AR y citología o biopsia negativa.

El tiempo de seguimiento se definió como el tiempo desde la conización hasta el diagnóstico de persistencia / recurrencia o hasta la última visita registrada.

## **Resultados**

Entre enero de 2009 y enero de 2019 se reclutaron 563 pacientes conizadas por lesiones histológicas de alto grado (CIN 2+) en el Hospital Clínico San Carlos. De ellas, 277 (49.2%) fueron vacunadas frente al VPH y 286 (50.8%) no vacunadas. Ambas cohortes fueron homogéneas. La mayoría de las pacientes vacunadas (92.1%) recibieron el esquema completo de tres dosis, y el 12.3% inició la vacunación antes de la conización.

En el control a los 6 meses post-conización no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre vacunadas y no vacunadas en cuanto a persistencia de infección por VPH o de lesión.

El seguimiento medio fue de 34.4 meses. La recurrencia global de infección por VPH 16/18 fue similar entre vacunadas (9.7%) y no vacunadas (9.8%). En cuanto a recurrencia lesional (HSIL/CIN 2-3), se observó una reducción significativa en vacunadas: 4.3% frente a 9.8% en no vacunadas ( $p < 0.05$ ). Esta diferencia fue aún mayor en mujeres con cotest negativo en el primer control, donde la recurrencia se redujo de 19% a 1.8% ( $p < 0.001$ ), independientemente del estado vacunal. Ninguna paciente vacunada antes de la conización presentó recurrencia de HSIL/CIN. En el análisis univariante, la vacunación se asoció con menor riesgo de recurrencia (HR 0.42; IC 95%: 0.21–0.84;  $p = 0.014$ ), mientras que un cotest positivo en el primer control fue el principal factor de riesgo (HR 22.62; IC 95%: 7.91–64.67;  $p = 0.001$ ).

### **Conclusiones**

La vacunación frente al virus del papiloma humano se asocia con una disminución del riesgo de persistencia o recurrencia de lesiones de alto grado (HSIL/CIN) en mujeres tratadas mediante conización, aunque no hay diferencia en la persistencia/recurrencia de infección por VPH al final del seguimiento. Este hallazgo respalda el valor de la inmunización como estrategia “adyuvante” al tratamiento quirúrgico, especialmente en el contexto de la prevención secundaria de la enfermedad cervical.

No obstante, en mujeres que presentaron un primer control negativo tras la conización, la vacuna no mostró efecto protector significativo frente a la recurrencia de lesiones ni frente a

la persistencia/recurrencia de infección por VPH. De forma similar, el momento de administración de la vacuna no influyó globalmente en las tasas de persistencia o recurrencia, aunque los datos apuntan a una posible ventaja en vacunar antes de la intervención: ninguna mujer vacunada antes de la conización con primer control negativo desarrolló recurrencia lesional ni positivización para VPH 16/18 a lo largo del seguimiento.

Finalmente, el principal factor de riesgo identificado para la persistencia o recurrencia de HSIL/CIN fue la presencia de un cotest positivo en el primer control postoperatorio, independientemente del estado de vacunación. Estos hallazgos refuerzan la importancia del resultado inicial tras el tratamiento como predictor de evolución.



## **1.2 SUMMARY**

### **Introduction**

Human papillomavirus (HPV) infection is the primary cause of cervical intraepithelial lesions and cervical cancer. Among preventive strategies, prophylactic HPV vaccination is the most effective approach for preventing both the infection and related lesions.

Conized women with HSIL/CIN face a higher likelihood of lesion recurrence and subsequent cervical cancer development. Current scientific evidence shows that prophylactic HPV vaccination in women who have been treated for HSIL/CIN is associated with a reduced risk of new lesion development. However, the benefit of vaccination in terms of lesion recurrence remains a topic of ongoing debate. Additionally, important questions persist regarding its efficacy in cases of persistent infection and the optimal timing for administration.

The Community of Madrid was among the first to incorporate funded prophylactic HPV vaccination into the adult immunization schedule, initiating in April 2015 the provision of vaccination for women under 45 years who had been treated for HSIL/CIN 2+ within the preceding three years. The Lower Genital Tract Pathology Unit at Clínico San Carlos Hospital was one of the first centers to implement this measure. Building upon this implementation and the growing scientific evidence, it is hypothesized that prophylactic HPV vaccination in women who have undergone conization may be associated with a reduced risk of recurrence compared to their unvaccinated counterparts.

## **Objectives**

### **Primary**

1. To evaluate whether prophylactic HPV vaccination can reduce the risk of lesion persistence/recurrence in conized women for HSIL/CIN2-3.

### **Secondary**

1. To assess the risk of recurrent disease in conized women for HSIL/CIN and have a negative co-test at the first follow-up.
2. To determine whether prophylactic HPV vaccination can reduce the risk of persistent/recurrent high-risk HPV infection in women treated for HSIL/CIN
3. To analyse whether the timing of prophylactic HPV vaccination impacts lesion persistence/recurrence in women treated for HSIL/CIN.
4. To analyse whether the timing of prophylactic HPV vaccination influences the persistence/recurrence of HPV infection in women treated for HSIL/CIN.
5. To evaluate the predictive factors for recurrence after excisional treatment for HSIL/CIN.

## **Materials and Methods**

A retrospective cohort study was conducted on women who underwent excisional therapy with a diagnosis of HSIL/CIN2+ at Hospital Clínico San Carlos between 2009 and 2019. The rate of recurrence and/or persistence will be compared between a group of women who underwent conization and received prophylactic HPV vaccination and a historical cohort, serving as a control group, of treated women who did not receive the HPV vaccine. Women will be considered vaccinated if they received at least one dose of either the bivalent or quadrivalent vaccine. Post-treatment follow-up was performed every 6–12 months in accordance with the clinical guidelines in effect at the time.

The baseline status at the first follow-up control will be defined based on the result of the co-test as follows:

- Lesional persistence: Positive cytology or biopsy (SIL/CIN) indicating any grade of lesion.
- Persistent HPV infection: Positive test for high-risk HPV (HR-HPV).
- Absence of disease: Negative cytology and/or biopsy along with a negative HR-HPV test result.

The clinical outcome at the end of follow-up will be categorized as:

- Persistent/recurrent disease: Positive HR-HPV test and/or cytological or histological diagnosis of SIL/CIN of any grade in the cervix or vagina.
- Absence of disease: Negative HR-HPV test and negative cytology or biopsy.

Follow-up time was defined as the interval between the date of conization and either the diagnosis of persistence/recurrence or the date of the last recorded visit.

## **Results**

Between January 2009 and January 2019, a total of 563 patients who underwent conization for high-grade histological lesions (HSIL/CIN) were recruited at Clínico San Carlos Hospital. 277 (49.2%) received prophylactic HPV vaccination, while 286 (50.8%) remained unvaccinated. The two cohorts were homogeneous. Among the vaccinated group, the majority (92.1%) completed the three-dose schedule, and 12.3% initiated vaccination prior to conization.

No statistically significant differences were observed between vaccinated and unvaccinated women regarding the persistence of HPV infection or lesion at six-month control.

The mean duration of follow-up was 34.4 months. Overall recurrence of HPV 16/18 infection was similar between vaccinated (9.7%) and unvaccinated (9.8%) patients. Regarding lesional recurrence (HSIL/CIN 2-3), a significant reduction was observed in the vaccinated group: 4.3% compared to 9.8% in the unvaccinated group ( $p < 0.05$ ). This difference was even more pronounced in women with a negative co-test at the first follow-up visit, where recurrence dropped from 19% to 1.8% ( $p < 0.001$ ), regardless of vaccination status. Notably, within this subgroup, no patient who had been vaccinated prior to conization experienced HSIL/CIN recurrence.

In the univariate analysis, HPV vaccination status was associated with a reduced risk of recurrence (HR 0.42; 95% CI: 0.21–0.84;  $p = 0.014$ ), while a positive co-test at first follow-up emerged as the strongest risk factor for recurrence (HR 22.62; 95% CI: 7.91–64.67;  $p = 0.001$ ).

### Conclusions

Human papillomavirus vaccination is associated with a reduced risk of persistence or recurrence of high-grade lesions (HSIL/CIN) in women treated with conization, although no significant difference was observed in HPV infection persistence/recurrence at the end of follow-up. This finding supports the role of immunization as an adjuvant strategy to surgical treatment, particularly in the context of secondary prevention of cervical disease.

However, among women no disease was in the first 6-month control, vaccination did not demonstrate a significant protective effect against lesion recurrence or persistent/recurrent HPV infection. Similarly, the timing of vaccination did not have a global impact on persistence or recurrence rates, although data suggest a potential benefit of pre-treatment vaccination: no

woman vaccinated before treatment and without disease in the first control developed lesion recurrence or tested positive for HPV 16/18 during follow-up.

A positive cotest result at the first postoperative follow-up emerged as the strongest predictor of HSIL/CIN persistence or recurrence, irrespective of HPV vaccination status. These findings underscore the importance of the initial follow-up result as a predictor of clinical outcomes



# MARCO CONCEPTUAL





## 2 MARCO CONCEPTUAL

### 2.1 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

#### 2.1.1 Introducción

La transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello (CCU) fue descrita en 1842 por Domenico Rigoni-Stern. Sin embargo, fue por primera vez, en 1983, cuando se relacionó la infección por el virus del papiloma humano (VPH) como agente causal del cáncer de cuello de útero. Este descubrimiento fue posible gracias a Heral Zur Hausen y su equipo de investigadores quienes demostraron la presencia de ADN del VPH 16 en cerca del 60% de las muestras de tejido analizado. Un año después se demostró que el VPH 18 estaba presente también en las muestras aisladas. Este hallazgo supuso que en 2008 Herald Zur Hausen recibiera el premio Nobel de Medicina por ser uno de los pioneros en la investigación de los VPH relacionados con cáncer de cuello de útero y lesiones premalignas<sup>1</sup>. Esta fue la primera evidencia sólida que relacionó el VPH con el cáncer de cérvix y fortaleció su hipótesis como agente causal, despertando el interés de la comunidad investigadora por la relación del VPH con otras neoplasias del tracto genital.

Esta enfermedad, que adquirió una gran relevancia clínica y social en aquel entonces, sigue siendo considerada actualmente como un verdadero problema de salud pública. El cáncer de cuello de útero fue la cuarta causa de cáncer y de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial en 2022, con un total de 660.000 nuevos casos y 350.000 muertes en todo el mundo<sup>2</sup>. Las tasas

más elevadas de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero se registran en los países de ingreso bajo y mediano.

Hoy en día se sabe que el virus del papiloma humano es el agente causal del cáncer de cuello uterino, estando implicado en la génesis de una importante carga de enfermedad en otras localizaciones, siendo el responsable de una fracción nada despreciable de cáncer de ano, vagina, vulva, pene y cánceres de cabeza y cuello. Actualmente se considera que es el responsable del 5% de cánceres en humanos y el 10% de los cánceres en la mujer<sup>3</sup>.

El virus del papiloma humano o papilomavirus es un virus específico de especie que sólo afecta a humanos, infectando casi exclusivamente a la piel, al epitelio de la mucosa oral, anal y cervicovaginal, pero no a epitelios simples como los del colon o el pulmón. Se conocen más de 200 tipos de VPH que se subdividen según su tropismo tisular en cutáneos o mucosos<sup>4</sup>. Según los datos publicados tras la revisión sistemática de Feixue Wei et al.<sup>5</sup>, el genotipo 16 es el responsable de aproximadamente el 62% de los cánceres de cérvix, seguido del VPH 18 en un 15% y del VPH 45 en torno a 5%. Le siguen en frecuencia el VPH 33 y 58. Los genotipos causales restantes (VPH35, 59, 39, 56, 51, 68, 73, 26, 69 y 82) fueron responsables del 5,3%.

La prevalencia de infección por VPH en mujeres españolas es del 14,3%, ascendiendo hasta un 29% en mujeres entre 18 y 25 años. El genotipo 16 de alto riesgo y los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo son los más frecuentes en nuestro país<sup>6</sup>.

### 2.1.2 Cofactores

Aunque la mayoría de los cánceres de cérvix están causados por una infección por VPH, el riesgo de cáncer cervical en una mujer infectada es inferior al 2%, por lo que sólo una minoría de las mujeres llegarán a desarrollar cáncer cervical. Por lo tanto, es de vital importancia comprender los cofactores que influyen en la progresión desde la infección por VPH hasta el desarrollo de cáncer<sup>7</sup>. Es por ello, que no sólo una detección precoz es una estrategia importante para prevenir el cáncer de cuello de útero, sino que, la identificación de los cofactores también puede influir en las tendencias globales de la incidencia de cáncer cervical. Los principales cofactores se resumen en la Tabla 1<sup>7</sup>.

#### ***Cofactores exógenos***<sup>7,8</sup>:

- Consumo de Tabaco: es uno de los cofactores que más se asocia al riesgo de desarrollar lesión precancerosa y cáncer cervical, incrementando el riesgo en 2-4 veces respecto a no fumadoras. Tiene una relación dosis-respuesta en mujeres VPH positivas y su cese se ha relacionado con la regresión de lesiones precancerosas.
- Infección por VIH: la infección por VIH dificulta el aclaramiento viral incrementando el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix.
- Anticoncepción: la asociación entre anticoncepción hormonal oral y el incremento de cáncer de cérvix no ha sido demostrado y podría explicarse por factores de confusión.
- Uso de fármacos inmunosupresores: el uso prolongado de inmunosupresores se asocia con un incremento del riesgo de CCU debido a la dificultad para el aclaramiento de la infección<sup>9</sup>.
- Infecciones asociadas: La coinfección de VPH con otros patógenos de transmisión sexual como la Chlamydia Trachomatis o el virus herpes simple tipo 2 parece implicar un mayor

riesgo de progresión a lesiones de alto grado y cáncer cervical<sup>10</sup>. Otros estudios<sup>11</sup> demuestran que, en una población con una alta prevalencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), especialmente *Ureaplasma spp.*, se encontró una asociación entre la detección de patógenos bacterianos con la infección cervical por VPH y con citología anormal. Sin embargo, estas asociaciones pueden ser debidas a factores de confusión como la actividad sexual, paridad, el uso de anticoncepción barrera...

- Dieta: se ha asociado una baja ingesta de ciertos micronutrientes como carotenos o vitamina E con un incremento del riesgo de cáncer de cuello de útero.

***Cofactores virales<sup>7</sup>:***

- Tipo de VPH: de entre todos los genotipos de VPH, el genotipo 16 es el más oncogénico seguido del 18.
- Variantes de VPH: algunas variantes, como la variante no europea, se han asociado a un incremento de cáncer de cuello de útero.
- Integración del genoma viral: la integración del ADN del VPH-AR en el genoma de la célula hospedadora puede asociarse con un incremento de progresión de enfermedad debido a una inestabilidad genómica en el huésped que promueve la carcinogénesis.

***Cofactores endógenos del huésped<sup>7</sup>:***

- Paridad: un mayor número de embarazos a término aumenta la exposición del exocérvix al VPH y causa cambios inmunológicos que podrían afectar la eliminación y reactivación de las infecciones por VPH.
- Edad: la edad del primer contacto sexual, matrimonio o embarazo se ha relacionado de forma inconsistente con el riesgo de cáncer cervical. Algunas de las teorías incluyen una

predisposición biológica a la infección del cérvix inmaduro a edades tempranas o un sistema inmune inmaduro. No obstante, esta asociación podría estar justificada por el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y la paridad.

- Polimorfismo de genes HLA: Estos genes están involucrados en la modulación de la respuesta inmune y pueden afectar la eliminación de la infección por VPH, aumentando el riesgo de lesiones cervicales.

Hasta la fecha, la vía de transmisión de VPH más ampliamente reconocida es el contacto sexual, comportándose como factores de riesgo todas aquellas situaciones que impliquen conductas sexuales de riesgo, como un inicio temprano de la actividad sexual, la multiplicidad de parejas sexuales o el contacto con parejas de riesgo. Hoy en día se sabe que el inicio temprano de relaciones sexuales, así como el número de parejas sexuales son un factor subrogado de la exposición al VPH<sup>8</sup>.

Tabla 1. *Cofactores de infección por VPH*

<b>Cofactores de VPH</b>	
<b>Exógenos</b>	<i>Consumo de tabaco</i> <i>Infección por VIH</i> <i>Anticoncepción hormonal</i> <i>Fármacos inmunosupresores</i> <i>ITS: Chlamydia, Gonococo, VHS, Trichomonas</i> <i>Dieta</i>
<b>Cofactores virales</b>	<i>Tipo de VPH</i> <i>Variantes de VPH</i> <i>Integración del genoma viral</i>
<b>Endógenos huésped</b>	<i>Paridad</i> <i>Edad</i> <i>Polimorfismo de genes HLA</i>

### 2.1.3 Virología

Durante los últimos años, se ha hecho un esfuerzo por cambiar la nomenclatura con el fin de transformar clasificaciones previas basadas en el alfabeto griego hacia una clasificación en la cual se homogeneizaran los términos y permitiera nombrar los tipos de VPH con números arábigos, tal y como la conocemos en la actualidad (Tabla 2)<sup>3</sup>. No obstante, hoy en día hay más de 200 genotipos de VPH<sup>12</sup> con distinto potencial carcinogénico y prevalencia variable (tanto en la población general como en pacientes con CCU).

Tabla 2. Clasificación de los tipos de VPH genitales en función del riesgo.

<b>Alto riesgo</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82
<b>Probable alto riesgo</b>	26, 53, 66
<b>Bajo riesgo</b>	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

En la Figura 1 puede verse una versión actualizada (febrero 2024) del árbol filogenético de los tipos oficiales de VPH, que está basado en la región L1 del genoma. Los papilomavirus alfa, beta, gamma, mu y nu se presentan en colores verde, azul, rojo, amarillo y morado, respectivamente.

Los papilomavirus hacen referencia a pequeños virus sin envoltura, con genoma de doble cadena de ADN circular de unos 8000 pares de bases que infectan vertebrados. Estas características únicas los han clasificado a todos ellos en la familia *Papillomaviridae*<sup>13</sup>.

Los papilomavirus tienen una cápside icosaédrica de unos 60 nm de diámetro, formada por dos proteínas:

- La *proteína L1 o mayor*, de 55 kDa, que se autoensambla para formar la cápside.
- La *proteína L2 o menor*, de 74 kDa, que es un componente secundario de la cápside y ayuda en la síntesis de ésta.

La cápside se organiza en 72 capsómeros pentaméricos, cada uno constituido por 5 monómeros de la proteína L1.

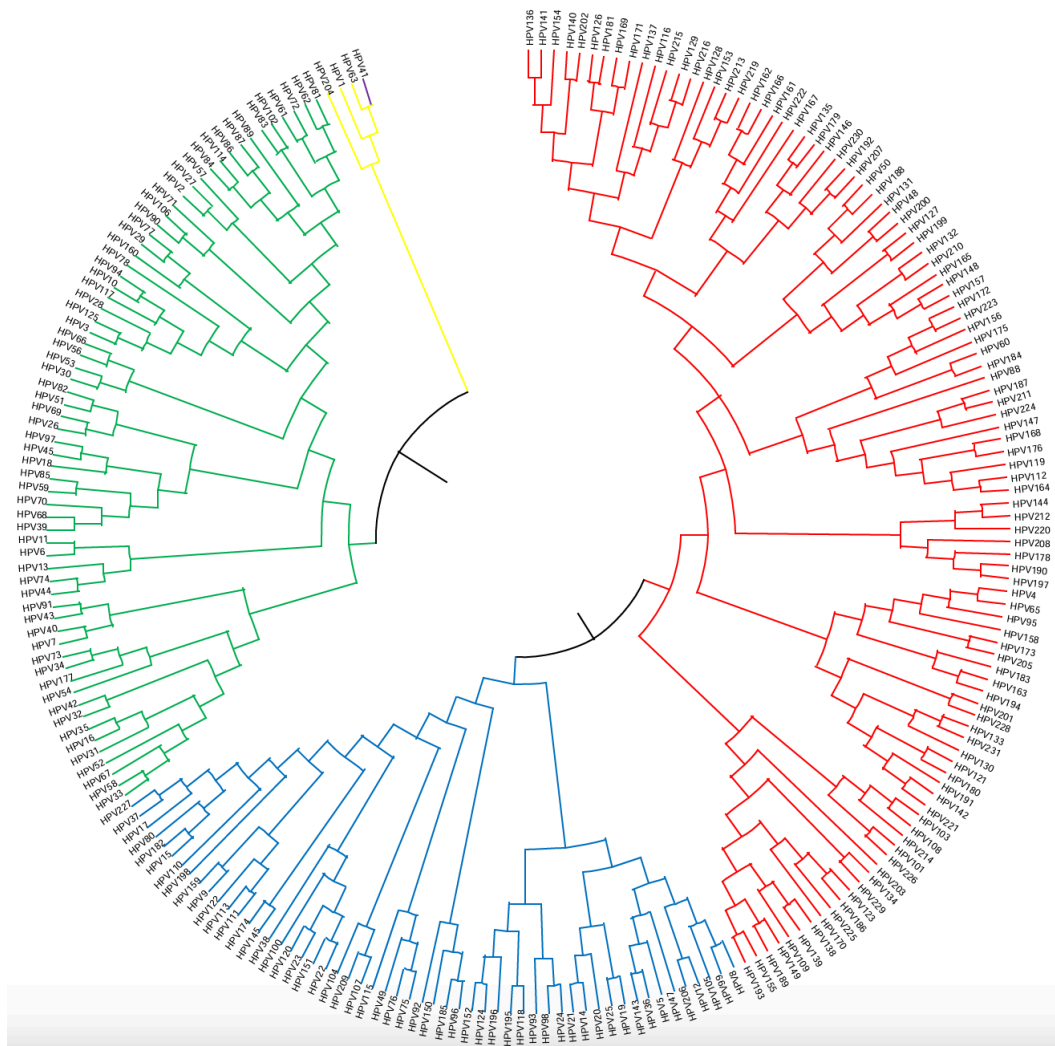


Figura 1. Árbol filogenético de los tipos oficiales de VPH. Extraído de *International Human Papillomavirus Reference Center* (febrero 2024)<sup>12</sup>.

El genoma de estos virus está organizado en tres regiones<sup>14, 15</sup>:

- Una **región reguladora superior** (URR, del inglés upstream regulatory region) que alberga factores de transcripción que controlan la expresión de genes.
- Una **región temprana** que codifica para los genes E1, E1, E4, E5, E6, E7.
- Una **región tardía** que codifica las proteínas que forman la cubierta del virus, L1 y L2.

En la región temprana, destacan E1 y E2, que actúan modulando la replicación del ADN. En este sentido, E2 adquiere un papel muy relevante en la modulación de la expresión génica, de ahí

que se le considere el “*master regulator*” del proceso de integración viral en el epitelio del cérvix, puesto que regula a su vez la transcripción del ARN en proteínas, condicionando con ello la expresión de genes como E6 y E7. Estos últimos, se comportan a su vez como oncogenes, inhibiendo a los genes supresores de tumores (P53 y Rb).

#### 2.1.3.1 *Papel de p53*

En una célula normal, la proteína p53 tiene un papel de regulador negativo del crecimiento celular, controlando el ciclo celular desde la fase G0 / G1 a la S. También actúa como proteína supresora de tumores al detener el crecimiento celular cuando se detecta alguna alteración cromosómica, permitiendo así que funcionen las enzimas de reparación del ADN. Cuando se une E6 a p53, ésta se degrada originando un ciclo celular no controlado con efecto antiapoptótico, lo cual permite la acumulación de mutaciones cromosómicas sin reparación del ADN.<sup>16, 17</sup>

Esto conduce a la inestabilidad cromosómica en las células que contienen VPH de alto riesgo (VPH-AR). La interacción de E6 con p53 también puede afectar la regulación y/o la degradación de la familia Src de tirosina quinasas no receptoras, que potencialmente juegan un papel en la estimulación de la actividad mitótica en las células infectadas.

A diferencia de la proteína E6, la proteína E7 sensibiliza las células que contienen p53 de tipo salvaje a la apoptosis, pero ejerce un efecto antiapoptótico en las células con p53 mutada<sup>18</sup>.

### 2.1.3.2 *Papel de la proteína Retinoblastoma (Rb)*

La proteína Rb inhibe el efecto de la regulación positiva del crecimiento: detiene el crecimiento celular o induce la apoptosis celular en respuesta al daño del ADN<sup>19</sup>. Una de las funciones de Rb es inactivar al factor de transcripción E2F, que controla la síntesis de ADN y promueve la fase S del ciclo celular. E7 interactúa con la proteína Rb a través de un complejo de proteína E2F/Rb. Cuando E7 se une a la proteína Rb, se libera E2F y permite que la ciclina-A promueva el ciclo celular<sup>20</sup>. La interacción de E7 con Rb puede permitir que las células con ADN dañado eviten la detención del crecimiento G1 normalmente inducida por la p53 de tipo salvaje. Estos procesos permiten el crecimiento celular sin control en presencia de inestabilidad genómica que puede conducir a un cambio maligno.

Se puede decir que el ciclo de vida del VPH se acopla al programa de diferenciación de los queratinocitos a nivel del epitelio cervical, comenzando con la infección de las células basales a través de pequeñas microabrasiones en el cérvix. Las células de la capa basal están continuamente dividiéndose y dando lugar a las células suprabasales, y durante este proceso de diferenciación se van expresando los genes tempranos antes mencionados, incrementándose con ello el número de copias del VPH en las capas más superiores del epitelio, donde se expresan los genes tardíos.

Con todo ello, podemos decir que el ciclo de vida del VPH es “cauteloso”, dado que ocurre a nivel del epitelio cervical sin condicionar viremia, muerte celular, ni inflamación, consiguiendo con ello la evasión del sistema inmune que traerá consigo la persistencia de la infección y condicionando la aparición de lesiones preneoplásicas y neoplásicas a medio-largo plazo<sup>20</sup>.

#### 2.1.4 Historia natural de la infección por VPH

La historia natural de la infección por VPH muestra que una gran mayoría de las mujeres se infectan en los primeros años tras iniciar las relaciones sexuales, con un pico de mayor incidencia antes de los 25 años (prevalencia del 20-30%), y un descenso a partir de los 30-35 años.

El VPH es un agente capaz de evitar la acción del sistema inmune, a través de su ciclo de replicación con la finalidad de no ser eliminado y poder desarrollar cáncer. El VPH es un patógeno exclusivamente epitelial, que requiere internalizarse en la célula huésped para poder actuar<sup>21</sup>. La transmisión del VPH suele ocurrir tras el contacto del epitelio con una superficie infectada por el virus, lo cual ocurre, fundamentalmente, con la actividad sexual. La transmisión del VPH por vía sexual es muy elevada, incluso superior a la transmisión del VIH o del VHS-2, con una posibilidad de contagio tras un único acto sexual del 50% en el varón y del 70% en la mujer<sup>22</sup>. Para que se produzca la infección el VPH debe alcanzar los queratinocitos de la membrana basal epitelial, lo cual se facilita por los microtraumatismos epiteliales que tienen lugar durante las relaciones sexuales.

Muchas veces, son eliminados al ser arrastrados de forma mecánica durante la descamación del epitelio estratificado o a través de agentes de inmunidad inespecífica como los macrófagos y, por tanto, no provocan efecto citopático ni respuesta inmunológica alguna. Aquellos VPH que no son eliminados por esa primera línea de defensa penetran en el espesor del epitelio y se dirigirán en busca de células madre epiteliales o células similares a las células madre en la capa basal<sup>23, 25</sup> (Figura 2). Para evitarlo, existen dispersas por el epitelio, las células de

Langerhans o células dendríticas que reconocen, capturan y procesan los VPH para presentarlos en los ganglios linfáticos al sistema inmune. Si el virus logra escapar a esta barrera y alcanzar la célula basal, se internaliza y utilizará su maquinaria biológica para desarrollar su ciclo vital<sup>21</sup>.

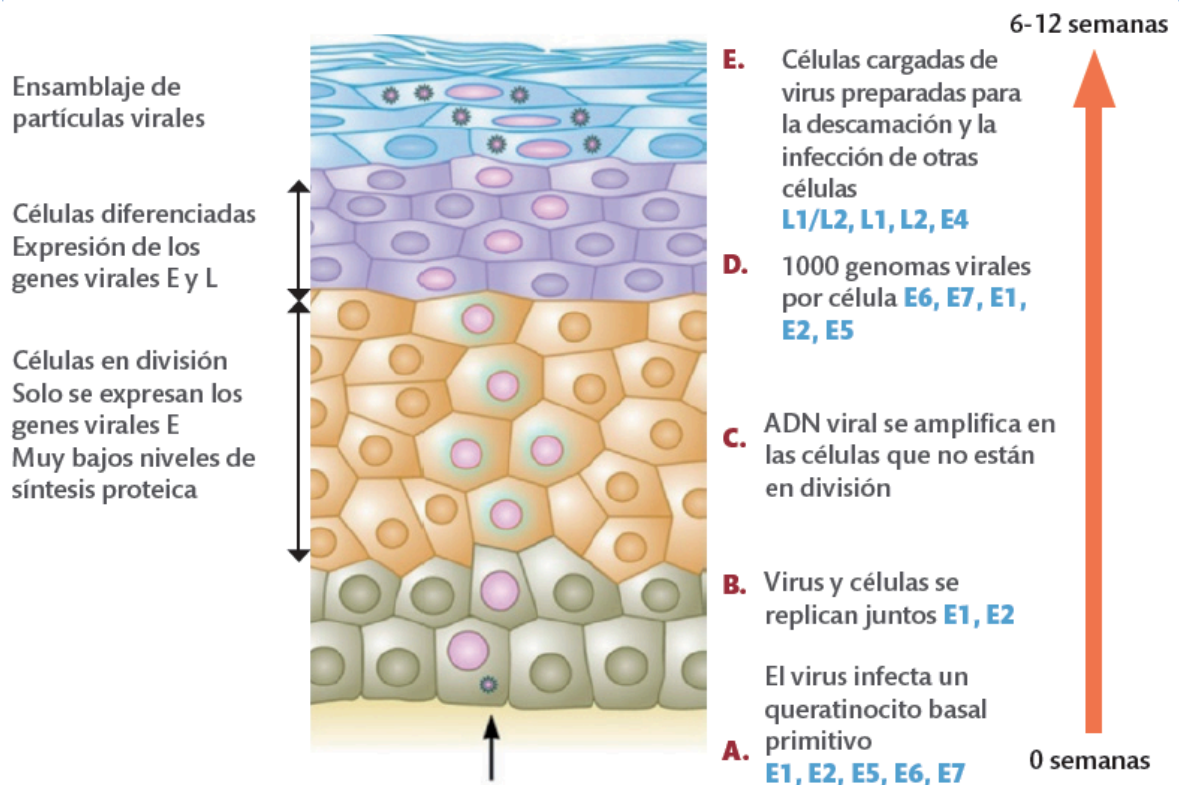


Figura 2. Ciclo infeccioso del VPH. Extraído del libro monografía "Prevención Primaria de VPH"<sup>13</sup>.

Uno de los problemas que tiene el virus para replicar, es que las ADN polimerasas celulares y otros factores de replicación se producen sólo en células mitóticamente activas. Para resolver este punto, el VPH codifica proteínas que, en el contexto del ciclo de vida viral, inician la síntesis del ADN celular en células acíclicas e inhiben la apoptosis, retrasando el programa de diferenciación de los queratinocitos infectados y creando un entorno óptimo para la replicación del ADN viral. Así pues, cuando la célula basal comienza a diferenciarse en un queratinocito maduro, éste envía señales al virus para activar sus genes e iniciar la replicación del genoma viral.

En una infección productiva (que produce viriones), las proteínas virales tempranas que regulan el ciclo de vida del virus (E6 y E7) se expresan a niveles suficientes para inducir la entrada en el ciclo celular y permitir la amplificación del genoma viral en las capas media-epiteliales, pero sin provocar una proliferación anormal de las capas basal y parabasal<sup>24, 25</sup>. Las proteínas tardías L1 y L2, que codifican componentes de la cápside viral involucrados en el ensamblaje del virus y su liberación lítica, se expresan a niveles relativamente altos en las capas media-epiteliales durante la infección productiva. Los tipos de VPH de alto riesgo inducen eficientemente la proliferación celular en las capas basal y parabasal. Las lesiones de alto grado resultantes (CIN3) se caracterizan por la ausencia de producción de viriones de VPH (es decir, una infección no productiva o abortiva)<sup>22, 26</sup>; la producción viral probablemente es impulsada por la presencia de CIN1 adyacente<sup>27</sup>.

### Estrategia de Evasión del Sistema Inmune

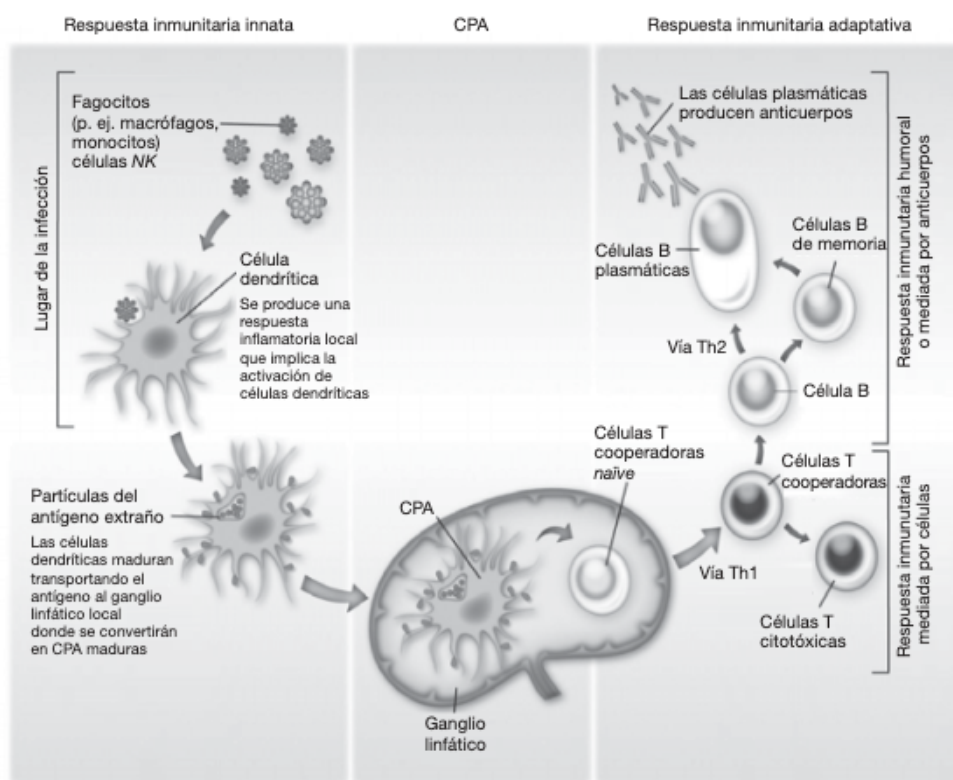
El periodo entre la infección y la aparición de lesiones es altamente variable. Además, el VPH no desencadena una fase de viremia, como es habitual en otras infecciones virales, lo que hace que pueda permanecer invisible para el sistema inmune durante largo periodos de tiempo.

El sistema inmune se estructura a través de dos tipos de respuesta (Figura 3)<sup>28</sup>:

- La inmunidad innata: es heredada y mantenida a lo largo de la evolución. Representa una respuesta inicial inespecífica frente a la mayoría de patógenos previamente desconocidos o con un contacto insuficiente para desencadenar la respuesta adaptativa. La inmunidad innata, relacionada con la inflamación, es la reacción natural ante cualquier agresión que aumenta la afluencia sanguínea y atrae a fagocitos

(neutrófilos, células dendríticas, macrófagos) y «células agresoras naturales» (NK) al foco de la infección. Esta inmunidad, a través de las células dendríticas, activa los mecanismos de inmunidad adaptativa.

- La inmunidad adquirida o adaptativa: se caracteriza por la especificidad de protección y de memoria, mediada por linfocitos T y anticuerpos. Estos suponen la línea de defensa inicial y su producción tiene lugar localmente o acceden a la zona agredida por el aumento de la permeabilidad capilar.



**Figura 3.** Mecanismos de respuesta inmune. Extraído de: *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52(5):281-9319.<sup>28</sup>

Los virus del papiloma humano tienen la capacidad de bloquear ambos tipos de defensa. Por un lado, las proteínas E6 y E7 tienen la capacidad de bloquear a p53 y Rb, bloqueando así la capacidad de apoptosis y, generando células inmortalizadas sin capacidad de defenderse no sólo de la infección, sino también de los errores genéticos derivados de la replicación y

maduración celular. La célula queda por tanto en un estado susceptible de transformación maligna. La ausencia de apoptosis conlleva a que no se genere un proceso inflamatorio que sea capaz de activar la respuesta inmunológica innata<sup>3, 28</sup>.

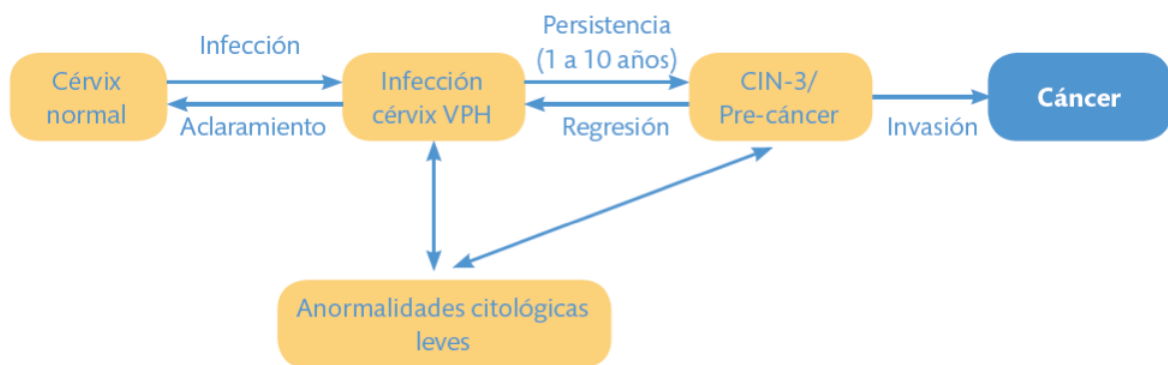
Por otro lado, el VPH es capaz de evadir la respuesta inmunitaria celular específica, encargada de eliminar células infectadas y de evadir la respuesta inmunitaria humoral responsable de la producción de anticuerpos y células memoria. Todo ello, hace que el VPH sea especialista en la evasión del control por el sistema inmune<sup>28</sup>.

### **Evolución de las infecciones naturales**

El aclaramiento del virus no es siempre seguido de la reaparición del mismo tipo de VPH, por lo que siempre queda la duda de que se trate de una nueva infección o bien la reactivación de un VPH que se encontraba en un estadio latente pobremente definido.

La persistencia se define como la detección del mismo tipo de VPH en dos o más ocasiones con un intervalo de tiempo entre ambas exploraciones. No existe un punto de corte claro entre infección transitoria y persistente. Este tiempo de aclaramiento varía entre 4-6 meses hasta 1-2 años según los diferentes estudios, pero casi todos los estudios coinciden en que el 90% de las infecciones que se van a aclarar lo hacen en un periodo inferior a 2 años de observación<sup>29</sup>. Por lo tanto, a pesar de los esfuerzos que realiza el VPH para evadir al sistema inmune, sólo el 10-20% de los individuos desarrollan infecciones por VPH cervicales persistentes y permanecen como VPH positivos.

La infección persistente es la condición necesaria para el desarrollo de lesiones premalignas y progresión (Figura 4). Por tanto, la mayoría de las infecciones que se expresan en forma de alteraciones citológicas menores (LSIL o ASCUS) tienden a regresar o desaparecer en los meses o años sucesivos, y tan sólo el 1% progresa a carcinoma invasor<sup>24</sup>. No obstante, la progresión a carcinoma para CIN 2 y 3 fue del 5% y 12% respectivamente. Así pues, el mejor marcador subrogado de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical es HSIL/CIN 3<sup>30</sup>.



**Figura 4.** *Etapas en la carcinogénesis del epitelio cervical. Extraído del libro Monografía "PREVENCIÓN PRIMARIA DEL VPH"<sup>13</sup>*

El riesgo de persistencia del VPH y de progresión lesional aumenta con la edad. En definitiva, la cronología hasta el desarrollo del cáncer de cérvix incluye: *a)* máxima prevalencia de infección por VPH durante los primeros 5 años tras el inicio de las relaciones sexuales; *b)* máxima incidencia de lesiones preneoplásicas durante los 10-15 años posteriores, y *c)* desarrollo de cáncer invasor 25-30 años después de la infección<sup>31</sup>.

### Historia natural de la infección por VPH en mujeres conizadas

Dado que mecanismos muy distintos pueden conducir a una enfermedad posterior tras el tratamiento de lesiones relacionadas con el VPH, es importante comprender cómo se forman

las lesiones, tanto inicialmente como después del tratamiento (Figura 5, Figura 6). Esto ayudará a entender cómo las vacunas profilácticas pueden prevenir la enfermedad posterior relacionada con el VPH cuando se administran antes, durante o después del tratamiento estándar<sup>32</sup>.

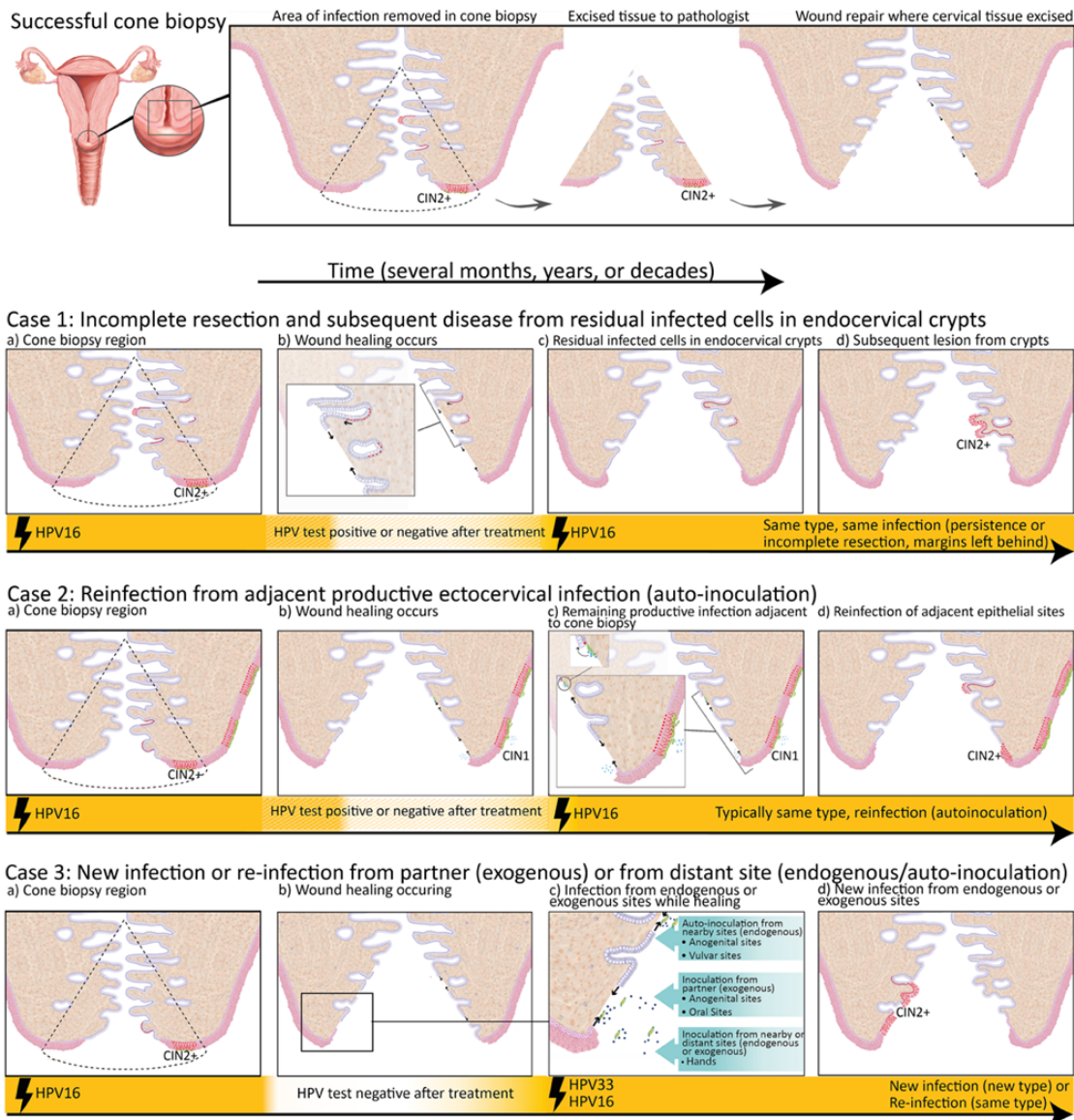
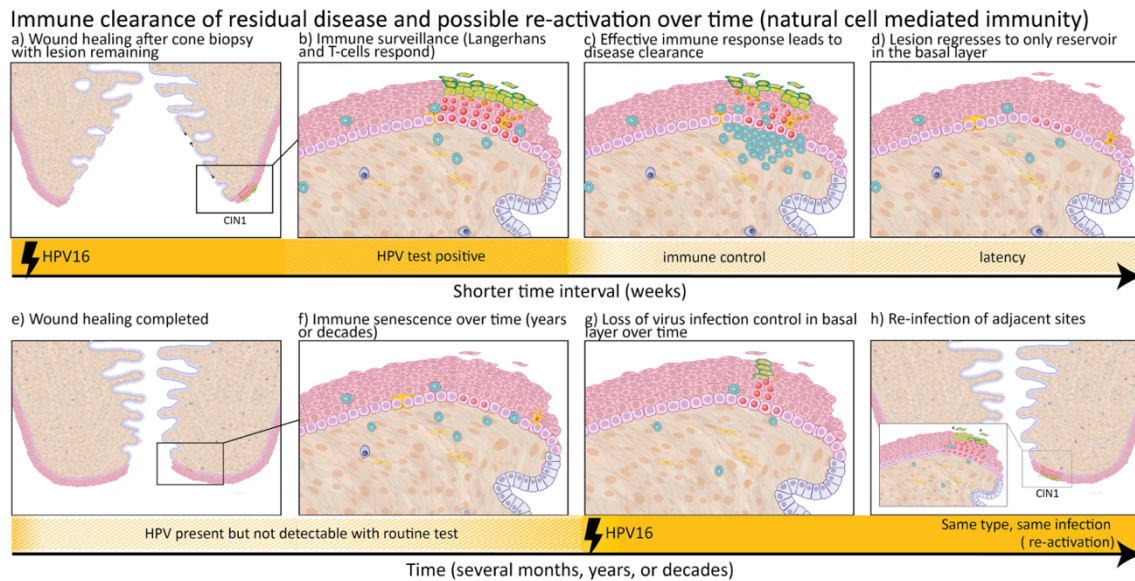


Figura 5. Modelo de desarrollo de enfermedad subsecuente (“recurrencia”) tras el tratamiento escisional de una CIN2+ debido a células infectadas residuales (caso 1) versus la reinfección por VPH por autoinoculación desde un sitio adyacente (caso 2) o la reinfección por VPH por autoinoculación desde un sitio adyacente (caso 2) o la reinfección/nueva infección por parte de una pareja o desde un sitio distante (caso 3). Figura extraída de “Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer<sup>32</sup>” y elaborada por Caroline Walker, Universidad de Cambridge, Reino Unido. CIN, neoplasia intraepitelial cervical; VPH, virus del papiloma humano.



**Figura 6.** Modelo de eliminación inmunitaria y desarrollo posterior de la enfermedad por reactivación, incluida la posible reinfección de sitios adyacentes (autoinoculación). Figura extraída de “Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer<sup>32</sup>” y elaborada por Caroline Walker, Universidad de Cambridge, Reino Unido. VPH, virus del papiloma humano.

## 2.2 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

### 2.2.1 Prevención primaria

La principal medida de prevención primaria del CCU en la actualidad es la vacunación profiláctica frente al VPH. Otras medidas que pueden actuar sobre la infección y los cofactores relacionados incluyen el consejo sobre tabaco, alcohol y prácticas sexuales seguras<sup>33</sup>. El uso correcto de preservativo puede reducir el riesgo de infección por VPH en mujeres hasta un 70%<sup>34</sup>.

Sin embargo, la estrategia de prevención primaria más eficaz en la actualidad es la vacuna frente al VPH, que utiliza partículas semejantes al virus no infecciosas ni oncogénicas, con

capacidad de inducir la producción de anticuerpos contra los genotipos de VPH incluidos en la vacuna y parcialmente frente a otros genotipos de alto riesgo (AR), debido a la inmunidad cruzada<sup>35</sup>. La mayor eficacia de la estrategia vacunal se obtendrá cuando la vacunación tenga lugar en individuos en los que no se haya producido una infección por VPH (VPH naïve), razón por la cual las campañas de vacunación están orientadas principalmente a niños y niñas en edades tempranas, antes del inicio de la actividad sexual. No obstante, el antecedente de infección por VPH o de lesiones relacionadas con el mismo, no es una contraindicación para la vacunación<sup>36</sup>.

Las vacunas contra el VPH se diseñaron en los años 90 y su comercialización en España comenzó en el año Octubre de 2007 con la vacuna tetravalente (Gardasil®) frente a genotipos 6, 11, 16. En enero 2008 se introdujo la bivalente (Cervarix®), que actúa frente a los genotipos 16 y 18. En mayo 2017 se comercializa la vacuna nonavalente (Gardasil 9®), que amplía el espectro al incluir 5 genotipos más del VPH respecto a la tetravalente (31, 33, 45, 52 y 58)<sup>35, 37</sup>. Debido a la ampliación de esta cobertura, en 2020 cesó la comercialización de Gardasil®.

En nuestro país, la vacunación profiláctica frente al VPH fue introducida a finales de 2007 a través de un programa de vacunación sistemática que incluía a las niñas a la edad de 14 años con una pauta vacunal de tres dosis. En 2020 fue aprobado a nivel nacional el Calendario de Vacunación a lo largo de toda la Vida donde quedaba recogido un programa de catch-up o recaptación de adolescentes no vacunadas hasta los 18 años. Tras pequeñas modificaciones, el calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2021 recoge la vacunación sistemática de las niñas a la edad de 12 años con una pauta de dos dosis, recomendando también la vacunación en niños a la misma edad. Desde el año 2022 también se incluye la

vacunación a varones a los 12 años<sup>6</sup>. El Calendario de vacunación a lo largo de la vida vigente 2025<sup>38</sup> incluye la vacunación con una única dosis a niños y niñas a los 12 años, pudiendo realizarse una captación hasta los 18 años, también con una dosis.

**Tabla 3.** VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS ( $\geq 18$  AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO. Calendario recomendado año 2025. [Extraído textualmente del Calendario común de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2025]<sup>38</sup>

<b>Indicaciones de Vacunación frente a VPH</b>
<p><b>Información general:</b> La pauta es diferente según la condición de riesgo: pauta de 1 dosis, pauta de 2 dosis (0, <math>\geq 6</math> meses) o pauta de 3 dosis (0, 1-2, <math>\geq 6</math> meses).</p> <p><b>Población con condiciones de riesgo:</b></p> <p><u>Pauta de 1 dosis</u> hasta los 25 años y <u>2 dosis</u> a partir de los 26 años, en personas no vacunadas hasta los 45 años (incluidos), con las siguientes condiciones de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personas en situación de prostitución.</li> <li>- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.</li> </ul> <p><u>Pauta de 3 dosis</u>, independientemente de la edad de comienzo de la vacunación, y en personas no vacunadas, hasta los 45 años (incluidos), en las siguientes condiciones de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección por VIH.</li> <li>- Síndrome WHIM (IDP): vacuna que cubra tipos 6 y 11.</li> <li>- Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.</li> </ul> <p><u>Pauta de 3 dosis</u>, independientemente de la edad en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres que hayan recibido cualquier tratamiento de lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+). La vacunación se realizará preferentemente antes del tratamiento de la lesión o, si no es posible, cuanto antes después de finalizar el tratamiento.</li> </ul>

Aunque a partir del año 2015 algunas comunidades autónomas incluyeron en sus programas la vacunación de determinados grupos de riesgo, como es el caso de la Comunidad de Madrid, que incluyó la vacunación en mujeres conizadas en los dos años previos hasta los 45 años, no fue hasta octubre de 2018 que la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad elaboró

el Calendario de Vacunación del Adulto para grupos de riesgo. En dicho calendario quedaba recogida la vacunación financiada en todas las mujeres que han recibido una terapia escisional por SIL/CIN, así como población VIH, hombres que tienen sexo con hombres y trabajadores sexuales hasta los 26 años y población que ha recibido trasplante de órganos sólidos y derivados hematopoyéticos. El calendario de vacunación específica en personas adultas con condiciones de riesgo (2025)<sup>39</sup> incluye la pauta de una dosis en población de riesgo en función de la edad. En la Tabla 3 y Figura 7 se especifican las indicaciones vigentes en personas adultas con condiciones de riesgo.

#### *2.2.1.1 Vacunación en población adulta de riesgo.*

**Vacunación en personas en situación de prostitución:** El VPH es una infección de transmisión sexual, siendo mayor la probabilidad de infección con el incremento del número de relaciones sexuales. Los trabajadores sexuales tienen un mayor número de parejas sexuales, lo que incrementa la probabilidad de contraer VPH, por lo que la recomendación para la vacunación en pauta de 1 o 2 dosis se recoge en la Tabla 3.

**Vacunación en hombres que mantienen relaciones con hombres (HSM):** En 2021 se publicó una revisión sistemática<sup>40</sup> sobre la epidemiología de la infección anal por VPH y de las lesiones intraepiteliales de alto grado en hombres, siendo la prevalencia de infección anal por VPH de alto riesgo en HSM VIH negativo del 6,9%, mientras que por VPH 16 fue del 1,8%. En HSM VIH+ se observó una prevalencia por VPH de alto riesgo superior, de un 26,9%, mientras que la de VPH 16 fue del 8,7%. Los HSH, presentan un mayor riesgo de contraer enfermedades relacionadas con el VPH en comparación con los hombres heterosexuales, y difícilmente

pueden recibir beneficios indirectos de un programa dirigido solo a niñas. Para abordar este problema, se han diseñado programas de vacunación específicos para este grupo de riesgo además de la inclusión de los varones en el calendario vacunal<sup>41</sup>.

**Vacunación en pacientes con infección por VIH<sup>42</sup>:** La terapia antirretroviral (TAR) ha modificado la evolución natural de la infección por el VIH. A pesar de ello, está justificada la necesidad de vacunación de las personas con infección VIH debido a que presentan un mayor riesgo de infección por enfermedades inmunoprevenibles o de padecer un cuadro de mayor gravedad que las personas sin infección por el VIH. Las personas con el VIH de ambos sexos tienen un aumento del riesgo de infección e infección persistente por VPH, así como un mayor riesgo de progresión a malignidad. La vacuna tetravalente ha demostrado ser segura e inmunógena en la infancia y en la edad adulta de personas con infección por el VIH. Se recomienda la vacunación de personas con infección por el VIH hasta los 45 años de edad, independientemente de la carga viral, el nivel de CD4 o la existencia o no de tratamiento antivírico, aunque la respuesta será mejor en pacientes en tratamiento antirretroviral y con niveles de CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup>. El esquema de vacunación consistirá en 3 dosis.

**Vacunación en pacientes con Síndrome de WHIM<sup>42</sup>:** el sistema innato protege al huésped durante el tiempo que transcurre entre la exposición al microorganismo y la respuesta adaptativa inicial, produciendo señales para su activación. Determinados defectos del sistema inmune innato pueden dar lugar a Inmunodeficiencias primarias combinadas, dentro de las cuales se encuentra el síndrome de WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, Myelokathexis). Debida a la elevada susceptibilidad de estos pacientes para

el desarrollo de verrugas genitales y cáncer asociado a VPH, está indicada la vacunación que incluya los genotipos 6 y 11 en pauta de 3 dosis.

**Vacunación en pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) o de progenitores hematopoyéticos<sup>42</sup>:** Las personas con TOS requieren un tratamiento inmunosupresor permanente para evitar posibles rechazos; esto se traduce en una disminución de la inmunidad humoral y celular que aumenta el riesgo de infección. El tratamiento inmunosupresor varía de forma importante en función del órgano trasplantado, el grado de inmunosupresión suele ser mayor durante los 3 a 6 primeros meses tras el trasplante y menor después del primer año. Esta situación es la que obliga a protegerles frente a enfermedades inmunoprevenibles. El riesgo de cánceres relacionados con el VPH se ve incrementado en mujeres trasplantadas, por lo que la vacunación con pauta de 3 dosis está indicada y puede administrarse tanto antes como después del trasplante.

**Vacunación en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>42</sup>:** Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituyen hoy en día una terapia establecida para gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que afectan a la médula ósea. La pérdida de la inmunidad producida en el trasplante alogénico es debida a una combinación del régimen de acondicionamiento previo al trasplante, la posible enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el tratamiento inmunosupresor posterior al trasplante. En los trasplantes autólogos también existe una inmunosupresión debido a las altas dosis de quimio y radioterapia. Las lesiones debidas al VPH son frecuentes en las pacientes con TPH, observándose hasta en un tercio de ellas. El tratamiento inmunosupresor que se administra en los pacientes que presentan EICH constituye un riesgo adicional de desarrollar lesiones

preneoplásicas intraepiteliales. Por todo ello, está justificada la vacunación con pauta de 3 dosis hasta los 45 años de edad, comenzando a los 12 meses post-trasplante.

**Vacunación en mujeres que han recibido cualquier tratamiento por una lesión intraepitelial cervical de alto grado:** Ver apartado 1.4.

No obstante, la vacunación no tiene una efectividad del 100% ni tampoco están cubiertos todos los genotipos de VPH en las vacunas disponibles, por lo que, independientemente del estado de vacunación, las pacientes deben someterse a la prueba de cribado de CCU a lo largo de su vida<sup>70</sup>.

## CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (≥18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO\*

Calendario recomendado año 2025

### CONDICIONES DE RIESGO\*

VACUNACIÓN	Immunodepresión (ID)	Infección por VIH CD4 <200/μl   CD4 ≥200/μl	Asplenia, deficiencias de complemento, eculizumab o ravulizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodíalisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Hombres que tienen sexo con hombres
Difteria, tétanos, tosferina	Td si susceptible o vacunación incompleta; dTpa en TOS y cáncer/hemopatías malignas							
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Contraindicada		Hib					
Sarampión, rubeola, parotiditis				TV si susceptible				
Hepatitis B		HB		HB	HB	HB	HB	HB
Hepatitis A		HA			HA	HA	HA	HA
Enfermedad meningocócica		MenACWY	MenACWY MenB					
Varicela	Contraindicada							
Herpes zóster		HZ/su						
Virus del Papiloma Humano		VPH						VPH
Enfermedad neumocócica								
Gripe								
COVID-19								

\* Se incluyen las condiciones más frecuentes en las que se recomiendan específicamente más vacunas. Para condiciones concretas consultar las recomendaciones correspondientes. Ver enlace a las recomendaciones de mpox al final del documento.

Calendario aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS el 16 de diciembre de 2024

Recomendación específica por patología o condición  
 Recomendación general  
 Contraindicada  
 No recomendada

Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo

Calendario recomendado año 2025 | Página 1 de 5

Figura 7. Calendario de Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo<sup>39</sup>.

### 2.2.2 Prevención secundaria (cribado)

El objetivo del cribado es disminuir la incidencia y mortalidad por CCU, aprovechando su larga fase preclínica, para detectar y tratar las lesiones de alto grado precursoras de cáncer. Los estudios observacionales han demostrado la eficacia del cribado mediante citología cervical en la disminución de la incidencia y mortalidad del CCU<sup>43</sup>.

Históricamente el cribado de cáncer de cuello de útero se ha venido realizando de manera oportunista, fundamentado en la citología cervical como método de detección de las lesiones precursoras o del CCU en fase inicial. En abril de 2016, la Comisión de Salud Pública (CSP) aprobó el “Documento de consenso sobre el programa de cribado de cáncer de cuello de útero en el SNS” en el que se instó a realizar un cambio progresivo del cribado de cáncer de cuello de útero oportunista hacia programas organizados de carácter poblacional<sup>44</sup>.

Durante los primeros años de vida sexual se observa una elevada incidencia de infección, pero la mayoría de estas infecciones son transitorias y desaparecen espontáneamente. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de las infecciones en dichas mujeres es persistente, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, principalmente en mujeres mayores de 30 años.<sup>45</sup> Es por ello por lo que, desde abril 2019, se actualizó en la cartera de servicios comunes del SNS el programa de cribado, que pasa a ser de carácter poblacional e incorporó como una de las pruebas primarias de cribado la determinación del VPH de alto riesgo<sup>44</sup>.

En una revisión sistemática en la que se evalúa la realización de cotest como técnica de cribado, se objetiva un ligero incremento de la sensibilidad a expensas de una pérdida de especificidad cuando alguna de las pruebas es positiva, incrementando la necesidad de colposcopia. La diferencia en el riesgo acumulado de CIN3 o cáncer utilizando cotest frente a la prueba de VPH sola es baja<sup>46</sup>.

Siguiendo nuevas recomendaciones del SNS<sup>44, 47</sup>, el cribado de cáncer de cuello de útero quedaría resumido de la siguiente manera (Figura 8):

- a) **Antes de los 25 años:** La incidencia de CCU por debajo de 25 años es extremadamente baja y el cribado no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia de CCU en mujeres mayores de 30 años. En esta etapa se recomienda fomentar la prevención primaria.
- b) **Cribado entre los 25-29 años**
  - *Mujeres no vacunadas o 1 dosis a partir de los 15 años:* citología cada 3 años. Es recomendable el uso de la citología en medio líquido ya que permite realizar determinaciones moleculares en la misma muestra de forma diferida.
  - *Mujeres vacunadas con al menos 1 dosis antes de los 15 años,* en función del estado de implementación del programa de cribado, se realizará citología cada 3 años o, se retrasará el inicio del cribado a los 30 años.
- c) **Cribado entre los 30 y los 65 años:** se realizará con prueba VPH cada 5 años independientemente del estado de vacunación. Se recomienda utilizar pruebas de genotipado específicas al menos para los genotipos 16/18.

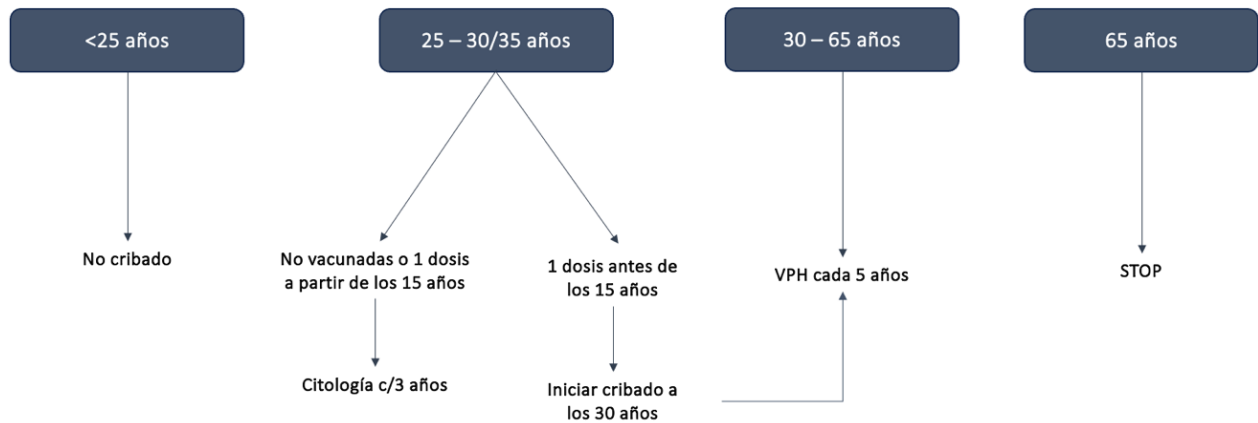
La identificación de VPH en el programa de cribado de cáncer de cuello de útero puede realizarse mediante:

- Pruebas de detección del ADN de VPH.
- Pruebas de detección de ARN, que detectan la presencia de ARNm de los oncogenes E6/E7 del VPH.

La muestra puede ser recogida por el profesional o bien ser autotoma, promoviendo así la participación en los programas de cribado. En caso de optar por la autotoma los métodos de detección deberán estar basados en detección de ADN del VPH.

- d) A partir de los 65 años:** Se finalizará el cribado siempre que se cumpla un cribado previo adecuado y negativo durante los últimos 10 años y no haya antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial o AIS en los últimos 25 años.

Los estudios indican que un programa de prevención basado en la vacunación frente al VPH de niñas preadolescentes combinado con un cribado poblacional organizado mediante la detección del VPH como prueba primaria cada 5 años sería la estrategia más eficaz y coste-efectiva en España<sup>48</sup>.



**Figura 8.** Cribado de cáncer de cuello de útero. Adaptado del documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS<sup>38, 47</sup>

### Cribado en mujeres con antecedente de lesión HSIL/CIN 2+

Tras el tratamiento de una lesión HSIL/CIN 3, el riesgo de CIN3 a los 5 años tras uno, dos o tres determinaciones con cotest o VPH negativo fue del 1.7%/2.0%, 0.68%/0.91% y 0.35%/0.44%, respectivamente. Es por ello por lo que se recomienda un seguimiento anual mediante cotest o prueba de VPH hasta obtener tres pruebas anuales negativas basadas en VPH<sup>49</sup>. Aun así, a pesar de un tercer control negativo, el riesgo de CIN 3 permanece por encima del 0.15%, como para regresar al cribado poblacional. Estudios poblacionales a largo plazo respaldan estos hallazgos y demuestran un incremento dos veces superior del riesgo de cáncer de cuello de útero tras el tratamiento de una lesión HSIL/CIN<sup>50</sup>. El riesgo permanece durante al menos 25 años y parece ser superior en mujeres mayores de 50 años<sup>51, 52</sup>. Es por ello, que estas mujeres una vez son dadas de alta de las unidades de patología cervical, deben continuar el cribado rutinario durante un periodo mínimo de 20-25 años independientemente de si se alcanza la edad de finalización del cribado<sup>50</sup>.

## 2.3 VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

### 2.3.1 Tipos de vacunas y mecanismo de acción.

En España han estado comercializadas tres vacunas para la prevención de la infección por el VPH: Gardasil®, Gardasil 9® y Cervarix®. Sin embargo, actualmente son las dos últimas las que se encuentran disponibles. En la Tabla 4 se indican las características principales de cada una de ellas.

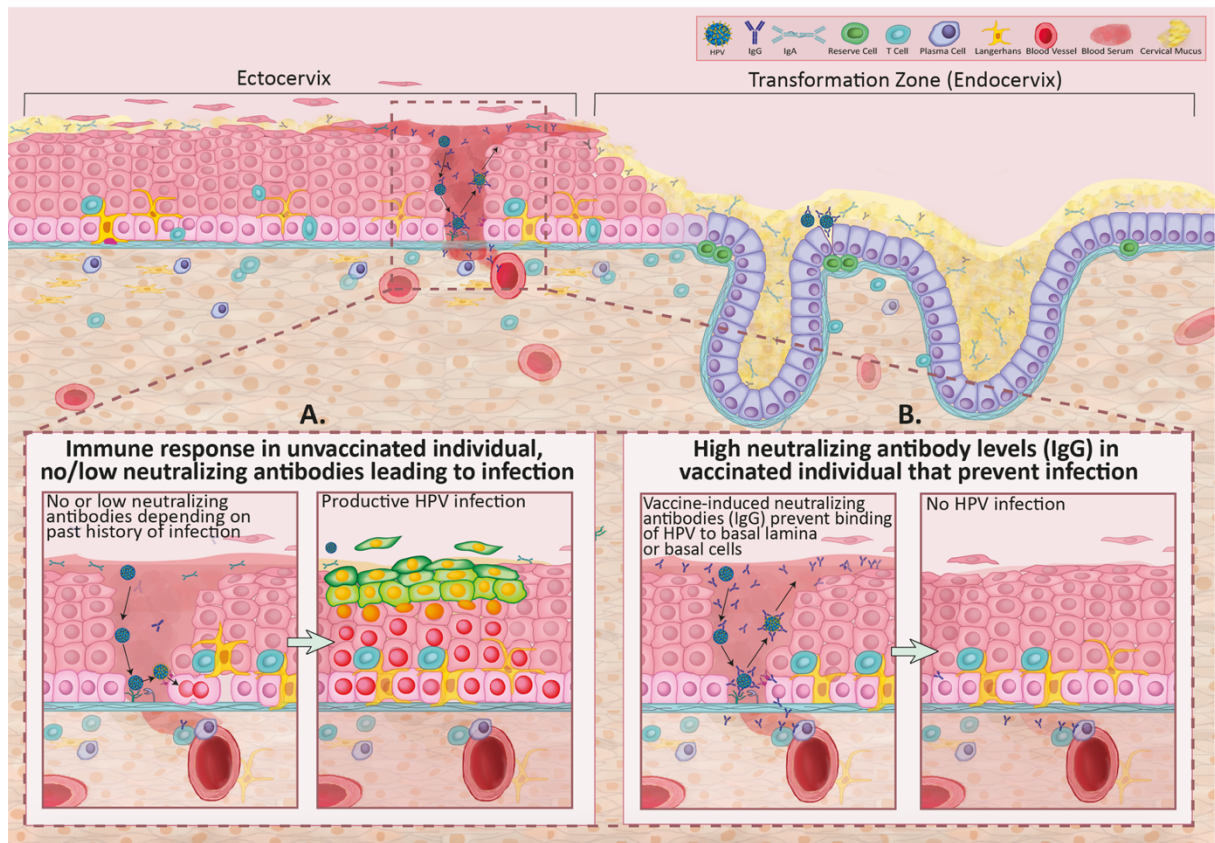
**Tabla 4.** Composición y características de las vacunas frente a VPH autorizadas en España <sup>53, 54, 55</sup>. \* GSK: Glaxosmithkline Biologicals, S.A. \*\* MSD: Merck Sharp & Dohme B.V

Vacuna	Principio Activo	Sistema de expresión de L1	Adyuvante	Excipientes
Cervarix® (GSK*)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Baculovirus	Adyuvante AS04: 500 µg Al (OH)3 50 µg 3-O-desacil-4'- monofosforil lípidio A (MPL)	Cloruro de sodio Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato
Gardasil® (MSD**)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Saccharomyces cerevisae	225 µg hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo	Cloruro sódico Histidina Polisorbato 80 Bórax
Gardasil 9® (MSD**)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg) - Tipo 31 (20 µg) - Tipo 33 (20 µg) - Tipo 45 (20 µg) - Tipo 52 (20 µg) - Tipo 58 (20 µg)	Saccharomyces cerevisae	500 µg hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo	Cloruro sódico Histidina Polisorbato 80 Bórax Agua para preparaciones inyectables

Las tres vacunas constan de proteínas obtenidas por ingeniería genética, adyuvadas, preparadas a partir de partículas similares al virus (VLPs) formadas por la proteína L1 del virión

de los diferentes tipos del VPH contenidos en la vacuna. Estas partículas de VLPs altamente purificadas imitan la estructura del virus nativo, pero no contienen ADN viral, por lo que no tienen capacidad para producir infección, reproducirse ni generar enfermedad. Estas vacunas inducen la producción de anticuerpos que se unen a L1 en la superficie de las partículas virales, impidiendo su capacidad de infectar las células del huésped. Por lo tanto, a diferencia de la infección natural (Figura 9A), las respuestas inmunitarias dirigidas contra L1, inducidas por las vacunas contra el VPH basadas en VLP, neutralizan las partículas virales para prevenir la infección (Figura 9B).

Los adyuvantes potencian la inmunogenicidad de los antígenos con los que son coadministrados y así generan una respuesta inmune innata más potente y duradera. Además, permiten reducir la cantidad de antígeno o el número de dosis necesarias. Debido a la capacidad que tiene el VPH para evadir el sistema inmune, la utilización de adyuvante es imprescindible para poder activar al sistema inmune de forma más rápida y eficaz<sup>56</sup>.



**Figura 9.** (A) Respuesta natural inmune en individuos sin anticuerpos o con anticuerpos en títulos bajos. (B) Mecanismo de acción de la vacunación frente al VPH en individuos con alto título de anticuerpos. Figura extraída de “Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer<sup>32</sup>” y realizada por Caroline Walker, University of Cambridge, UK. HPV, human papillomavirus; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G.

### 2.3.2 Indicaciones

**Cervarix:** A partir de los 9 años para la prevención de:

- Lesiones anogenitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cuello de útero y ano causados por determinados tipos oncogénicos del VPH.

**Gardasil:** A partir de los 9 años para la prevención de:

- Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer de cuello de útero y cáncer anal relacionados causalmente con tipos oncogénicos de VPH.
- Verrugas genitales relacionadas causalmente con tipos de VPH.

**Gardasil 9:** A partir de 9 años para la prevención de:

- Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.
- Verrugas genitales causados por tipos específicos del VPH.

### **2.3.3 Formas de administración y posología**

Las vacunas se presentan en una jeringa precargada de 0,5 ml, como suspensión inyectable, que debe agitarse antes de inyectar. Deben conservarse entre +2 y +8 grados centígrados y debe evitarse la congelación puesto que, al contener sales de aluminio, se inactivaría la vacuna. La dosis se aplica vía intramuscular, de preferencia en el músculo deltoides o en el vasto externo del cuádriceps femoral<sup>53, 54, 55</sup>.

La posología se ha ido modificando desde la comercialización de las vacunas. Aunque inicialmente Cervarix y Gardasil, se administraban en régimen de 3 dosis, tras varias publicaciones <sup>57, 58, 59</sup>, se redujo la pauta a dos dosis en función de la edad de vacunación espaciando las dosis al menos 6 meses.

Tabla 5. Posología de las vacunas frente a VPH según ficha técnica<sup>53, 54, 55</sup>

Pauta de administración	
<b>Cervarix</b>	Individuos de 9-14 años inclusive: dos dosis (0, 5-13 meses) Individuos a partir de los 15 años: tres dosis (0, 1, 6 meses)
<b>Gardasil (no comercializada)</b>	Individuos de 9 a 13 años (inclusive): - 2 dosis (0, 6 meses) - 3 dosis (0, 2, 6 meses)  Individuos mayores de 14 años: 3 dosis (0, 2, 6 meses)
<b>Gardasil 9</b>	Individuos de 9 a 14 años (inclusive): - 2 dosis (0, 6-12 meses) - 3 dosis (0, 2, 6 meses)  Individuos mayores de 15 años: 3 dosis (0, 2, 6 meses)

Entre 2021 y 2022, y tras la aparición de varias publicaciones en relación con los esquemas de una dosis, el Grupo de Trabajo de VPH del SAGE de la OMS evaluó la evidencia que apoyaría el esquema de vacunación con una dosis y muy especialmente si había que realizar investigaciones adicionales que permitieran recomendar ese esquema vacunal<sup>60</sup>. El Grupo analizó cuatro ensayos clínicos, KEN SHE 2vHPV y 9vHPV RCT, India IARC 4vHPV trial, CVT de Costa Rica y DoRIS trial, y el estudio observacional Thailand Impact. En diciembre de 2021, el Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI) revisó los datos procedentes de los estudios y concluyó que había evidencia científica suficiente para aconsejar la pauta de 1 dosis en población de 14 o menos, basándose en la inmunogenicidad a 10 años de vacunas bivalente y tetravalente y a corto plazo de la vacuna monovalente.

Finalmente, en agosto de 2022, el JCVI consideró que la evidencia actual era muy potente como para afirmar que la protección alcanzada por 1 dosis de vacuna nonavalente es similar a la

alcanzada con 2 y que la duración de la protección se mantiene estable tras 10 años<sup>61</sup>. Adicionalmente, concluyó que la protección conferida por 1 dosis es extensible tanto para niñas como para niños. No obstante, la posología según consta en ficha técnica se resume en la Tabla 5.

#### **2.3.4 Protección cruzada frente a genotipos no vacunales**

Debido a la similitud filogenética de los distintos tipos de VPH, son varios los estudios que han evaluado la eficacia de Cervarix y Gardasil frente a genotipos no incluidos en las mismas, pero sí presentes en Gardasil 9. Para Gardasil, se evaluó la eficacia frente a los genotipos del VPH relacionados con VPH 16 (VPH 31, 33, 35, 52 y 58) y los relacionados con VPH 18 (VPH 39, 45 y 59) y adicionalmente frente a los VPH 51 y 56 por separado. Se demostró la acción protectora de la vacuna tetravalente frente a los genotipos relacionados con VPH 16, sin hallar eficacia significativa para los tipos relacionados con VPH 18<sup>54</sup>. Con respecto a Cervarix, el estudio PATRICIA<sup>62</sup> concluye la vacuna bivalente presenta eficacia de protección cruzada frente a los genotipos oncogénico de VPH 31, 33, 45, 51, si bien la ficha técnica contempla únicamente la inmunidad cruzada frente a los genotipos VPH 31, 33, 45<sup>53</sup>.

#### **2.4 VACUNACIÓN EN PACIENTES CONIZADAS**

La vacunación profiláctica frente al Virus del Papiloma Humano ha demostrado ser la mejor estrategia de prevención primaria, no sólo frente a la infección incidente y persistente por dicho virus, sino también frente a la alta carga de enfermedad relacionada con él<sup>45</sup>. De la vacunación en mujeres tratadas por una lesión HSIL/CIN, no se espera que elimine la infección persistente

activa por VPH o la lesión remanente, sino que prevenga de nuevas infecciones por otros genotipos de VPH o la reinfección por el mismo genotipo<sup>32</sup>.

Las pacientes que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN tienen un riesgo de recurrencia lesional que oscila entre el 5-25% y una probabilidad entre 5-10 veces superior de desarrollar un cáncer de cuello de útero con respecto a la población general durante los siguientes 10-20 años<sup>63,64</sup>. Además, estas pacientes también comportan un riesgo incrementado de neoplasia anal intraepitelial (AIN), neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) o neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN) así como de cáncer anal, vaginal, vulvar o de orofaringe<sup>64, 65, 66</sup>. La mortalidad asociada al VPH está incrementada en 5 veces respecto a la población general. A lo largo de los últimos años se han descrito diferentes factores que podrían incrementar el riesgo de persistencia lesional; sin embargo, la persistencia de la infección por VPH tras el tratamiento es considerado el principal factor de riesgo.

Los anticuerpos producidos de forma natural tras una infección por VPH no suelen ser suficientes para proteger de futuras infecciones en esta población susceptible<sup>67</sup>. Esto es debido a la gran variabilidad en la respuesta de anticuerpos dirigidas contra L1, que varían desde una respuesta nula o baja hasta una respuesta modesta en otros individuos. Una respuesta baja puede condicionar que un individuo seropositivo siga siendo susceptible a una reinfección con el mismo tipo de VPH<sup>68</sup>. Solo las mujeres con niveles muy altos de anticuerpos naturales son capaces de generar protección frente al mismo tipo de VPH<sup>69</sup>.

Los beneficios esperables de la vacuna según la Guía de Vacunación de la AEPC<sup>70</sup> se citan textualmente:

- En pacientes cuyas lesiones cervicales estén producidas por los tipos VPH no incluidos en la vacuna: protección de nuevas infecciones por tipos VPH incluidos en la vacuna.
- En pacientes con lesiones producidas por alguno de los tipos VPH incluidos en la vacuna: protección frente al otro tipo y parcialmente frente a otros tipos no incluidos (protección cruzada).
- En pacientes con lesiones producidas por tipos incluidos en la vacuna y en las que se ha producido un aclaramiento post-tratamiento: protección frente a la reinfección/reactivación por el mismo tipo viral.

La evidencia científica disponible, pone de manifiesto cómo la vacunación profiláctica frente al VPH en mujeres que han recibido tratamiento por SIL/CIN comporta una reducción significativa del riesgo de aparición de nuevas lesiones. El mecanismo de protección frente a una nueva lesión en mujeres conizadas no se conoce con exactitud. Parece ser que el beneficio de la vacunación peritratamiento en este perfil de pacientes esté limitado a mujeres que desarrollan una nueva lesión debido a la adquisición de otro genotipo viral<sup>71</sup> o reinfección con el mismo genotipo de VPH en pacientes sin inmunidad protectora<sup>72</sup> (Figura 5). Además, se puede asumir que se prevendrá la autoinoculación tras la reactivación viral debido a la pérdida del control inmunitario<sup>32</sup> (Figura 6).

Para comprender el mecanismo de protección de las vacunas contra el VPH frente a la enfermedad subsecuente, es importante conocer el tipo de VPH responsable de las lesiones originales y posteriores. Sin embargo, los estudios sobre vacunación en el período peritratamiento rara vez han informado sobre el tipo de VPH responsable de la lesión original<sup>83,76,73</sup>. Incluso, aún disponiendo de datos sobre el tipo de VPH, su interpretación se ve afectada ya

que la detección de un tipo de VPH no indica necesariamente el tipo causante, especialmente si se detectan múltiples genotipos en un mismo paciente<sup>32</sup>. Además, es difícil distinguir entre una reexposición al mismo tipo de VPH o a una autoinoculación debido a la evasión viral del control inmunitario del huésped. Es probable que la vacunación peritratamiento pueda prevenir de la enfermedad subsecuente relacionada con el VPH resultante de una exposición exógena a un nuevo tipo de VPH o al mismo (reinfeción) a través de la actividad sexual con una pareja infectada. Esto podría explicarse porque durante la conización, se produce la extirpación quirúrgica del área infectada por VPH, por lo que el paciente vuelve a ser “VPH naïve”, pudiendo dejar al paciente sin células infectadas por el VPH, salvo el presente en el flujo vaginal<sup>74</sup>. Por ello, la vacuna nonavalente, que protege frente a 5 genotipos más, podría incrementar aún más el beneficio de la vacunación<sup>75</sup>. Sin embargo, es menos probable que la vacunación peritratamiento pueda prevenir la autoinoculación del VPH causada por viriones en nuevas localizaciones<sup>32</sup>. Independiente de la fuente de viriones del VPH, el desarrollo de la enfermedad requiere una producción activa de viriones e infección del tejido del huésped. Por tanto, la vacunación profiláctica frente al VPH probablemente sea efectiva para prevenir estos casos de enfermedad subsecuente en el contexto de una escisión completa de la lesión<sup>32</sup> (Figura 5 y Figura 6).

Los primeros estudios realizados, publicados entre 2013 y 2015, son retrospectivos y pusieron de manifiesto una reducción del porcentaje de recurrencia lesional en pacientes conizadas por HSIL/CIN y vacunadas frente al VPH de entre el 50-70%<sup>76, 77, 78</sup>.

En el año 2018 se publicó el estudio SPERANZA, primer estudio prospectivo, que demostró una reducción de la recurrencia de lesión en este grupo de población de hasta un 80%<sup>79</sup>, reforzando

la importancia de la vacunación profiláctica frente al VPH en mujeres conizadas. A raíz de los resultados obtenidos hasta este momento, en la actualidad se cuestiona la ética de realizar estudios aleatorizados.

El estudio de Pieralli et al., demuestra una reducción significativa de la recurrencia en pacientes vacunadas, recomendando la vacunación a pacientes tratadas por lesiones asociadas al VPH<sup>80</sup>. Dicha conclusión también es obtenida en la revisión bibliográfica realizada por Velentzis et al en abril 2019<sup>81</sup>.

Datos de un metaanálisis publicado en septiembre de 2020 que recoge los resultados de los 10 trabajos publicados hasta la fecha al respecto, ponen de manifiesto, cómo la vacunación profiláctica frente al VPH reduce el riesgo de recurrencia lesional en mujeres tratadas por SIL/CIN en un 48-63% independientemente de la edad y del momento en el que recibieron la vacunación<sup>82</sup>.

En base a la evidencia científica publicada hasta la fecha, se recomienda la vacunación con pauta de 3 dosis a todas las pacientes sometidas a tratamiento por lesión SIL/CIN<sup>30, 38</sup>. La vacunación a mujeres que han recibido tratamiento por una lesión intraepitelial de alto grado en cérvix (CIN2+) está incluida dentro del calendario de vacunación de población adulta con condiciones de riesgo (Tabla 3)<sup>39</sup>. Deberá iniciarse, preferentemente, antes del tratamiento de la lesión o, si no es posible, cuanto antes después de finalizar el tratamiento.

No obstante, la falta de estudios prospectivos publicados hasta la fecha condiciona la necesidad de continuar investigando sobre el papel que tiene la vacunación en mujeres que han recibido

una terapia escisional por SIL/CIN. El estudio de Marta del Pino et al. demostró que este beneficio era mayor en mujeres sin enfermedad en el primer control<sup>83</sup>, sin encontrar diferencias en mujeres con infección persistente. Como se ha comentado previamente, parece que el papel de la vacunación en mujeres conizadas se debe principalmente a la protección frente a reinfecciones o reactivaciones de VPH y su papel en la infección persistente de mujeres que han recibido un tratamiento escisional no está del todo claro, precisándose más estudios.

Si bien los datos de que disponemos actualmente son limitados en lo que respecta al mejor momento para administrar la vacunación, existe consenso en que el beneficio esperado en mujeres tratadas por SIL/CIN, debería ser mayor cuanto antes se administre la vacunación. La conización constituye en sí misma un trauma sobre el epitelio cervical que podría incrementar de manera transitoria la susceptibilidad al VPH. Para prevenir la reinfección, podría ser útil tener una cantidad suficiente de anticuerpos neutralizantes frente a VPH en el fluido cervicovaginal antes de la intervención<sup>74</sup>. Por ello, parece lógico que la administración de la vacunación antes de la intervención sea una mejor estrategia que administrarla tras la misma. Sin embargo, si bien la mayoría de los estudios considera más beneficioso<sup>84, 85</sup> la vacunación antes del tratamiento, otros no han podido demostrarlo<sup>86</sup>. Se necesita una mayor evidencia con estudios controlados randomizados para evaluar el mejor momento para la administración de la vacuna.

## **2.5 TRATAMIENTO DE LESIONES CERVICALES INTRAEPITELIALES**

En pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino, la elección de la mejor alternativa terapéutica tiene como objetivo eliminar dichas lesiones y prevenir el desarrollo de cáncer de

cuello de útero minimizar los efectos adversos asociados al tratamiento y evitar el sobretratamiento<sup>30</sup>.

El tratamiento tiene como objetivo destruir o extraer las áreas del cuello uterino identificadas como premalignas. Los métodos de tratamiento pueden ser por ablación o destrucción (se destruyen tejidos anormales mediante cauterización o criocirugía) y por extirpación o escisión (se extirpan quirúrgicamente tejidos anormales). Los tratamientos destructivos no permiten obtener muestras tisulares para un examen histopatológico confirmatorio.

### 2.5.1 Tratamientos escisionales

Están basados en la extirpación de la lesión obteniendo una pieza quirúrgica que permite su posterior estudio histológico. Suele implicar la escisión de la zona de transformación.

La escisión debe adaptarse al tamaño y características lesionales. Se distinguen 3 tipos de escisión según la presencia de componente endocervical de la lesión<sup>87</sup>:

- *Escisión tipo 1*: aplicable en casos con zona de transformación tipo 1, en los que el asa diatérmica no debe incluir canal endocervical ni superar los 8 mm de profundidad.
- *Escisión tipo 2*: indicada en zonas de transformación tipo 2, implica reseca una pequeña parte de canal endocervical visible mediante colposcopia.
- *Escisión tipo 3*: indicada en zonas de transformación tipo 3, incluye parte de epitelio endocervical.

Todas las técnicas escisionales tiene tasas de curación elevadas y similares entre sí (90-97%), con tasas de SIL/CIN residual post-tratamiento semejantes para los diferentes procedimientos (conización láser, conización con bisturí o exéresis con asa diatérmica)<sup>88</sup>.

Los principales procedimientos se describen a continuación:

- a) **Escisión con asa diatérmica (también denominada “loop electro-excision procedure” [LEEP]):** Es el método más utilizado. Consiste en la escisión electroquirúrgica de las áreas anormales del cérvix mediante asa de alambre delgado que corta y coagula al mismo tiempo (Figura 10). Existen diferentes formas y tamaños de asa diatérmica que permiten la máxima adaptación a las características de la lesión. La escisión debe hacerse preferiblemente con un solo corte, sin fragmentar la pieza, para no dificultar la valoración del estado de los márgenes.
- b) **Conización con láser:** Su uso es más infrecuente puesto que, no sólo es una técnica más cara y que precisa un mayor entrenamiento, sino que además provoca más artefacto térmico que el asa diatérmica.
- c) **Conización con bisturí frío:** técnica en desuso, porque implica una mayor distorsión de la anatomía cervical post-tratamiento y una mayor tasa de complicaciones.

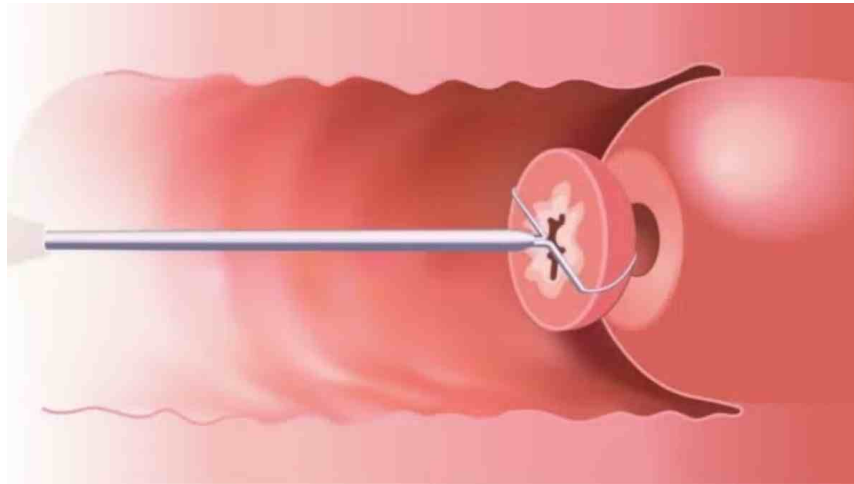


Figura 10. Conización cervical con asa diatérmica.

### 2.5.2 Tratamientos destructivos.

Estos tratamientos destruyen la lesión premaligna incluyendo la totalidad de la zona de transformación hasta una profundidad mínima de 5-7 mm, pero no permite la obtención de una pieza para estudio histológico. Las técnicas empleadas pueden ser: crioterapia, la coagulación térmica y la vaporización láser de CO<sub>2</sub>, siendo las más empleadas la crioterapia y la vaporización láser. Los tratamientos destructivos presentan tasas de curación elevadas (85-95%)<sup>89</sup> y suelen emplearse principalmente en caso de necesidad de tratamiento de lesiones LSIL/CIN1, así como en casos seleccionados de HSIL/CIN 2-3. Su mayor utilidad está en países de renta baja en los que los tratamientos escisionales no son siempre asequibles.

Para su aplicación se deben cumplir los siguientes requisitos<sup>30</sup>:

- Colposcopia adecuada, con completa visualización de toda la zona de transformación.
- No evidencia de afectación endocervical.
- Confirmación histológica del diagnóstico y exclusión con seguridad de invasión (múltiples biopsias si es necesario).

- Resultados concordantes (citología, colposcopia y biopsia).
- Lesiones que ocupen una extensión menor del 75% de la superficie del exocérnix.

### **2.5.3 Histerectomía**

La histerectomía no está indicada como tratamiento primario de la H-SIL/CIN2+. Su indicación se acepta únicamente en pacientes con una lesión cervical premaligna que tengan cumplido el deseo gestacional y en los que no sea factible realizar otro tratamiento conservador o bien en aquellas que coexista otra patología ginecológica que indique la histerectomía<sup>30</sup>. El procedimiento puede realizarse por vía vaginal, con o sin asistencia laparoscópica, (opción preferente) o abdominal (opción aceptable).

## **2.6 SEGUIMIENTO POST-CONIZACIÓN**

El objetivo del seguimiento tras una conización es diagnosticar precozmente una persistencia o una recurrencia lesional asociada con el VPH. El riesgo de HSIL/CIN2+ en mujeres previamente tratadas por una lesión intraepitelial es, aproximadamente, del 5% y el riesgo de desarrollar un CCU entre las mujeres tratadas es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años, lo que justifica un seguimiento estrecho durante 2 años y mantener un programa de cribado durante al menos 25 años, independientemente de la edad de la paciente<sup>30</sup>.

El seguimiento de mujeres tratadas por lesión HSIL/CIN 2-3 dependerá fundamentalmente de la afectación de márgenes, puesto el riesgo absoluto de persistencia/recurrencia lesional por

HSIL/CIN2-3 en caso de márgenes afectos por SIL/CIN (de cualquier grado) es del 17%. Se define el “margen afecto” como cualquier margen en el que se identifique lesión de CIN/SIL residual de cualquier grado<sup>90</sup>. La afectación del margen endocervical supone mayor riesgo de persistencia/recurrencia lesional con respecto a la afectación de margen exocervical.

El algoritmo de seguimiento vigente se extrae de la guía de la AEPCC “Prevención secundaria del cáncer de cuello de útero, 2022”<sup>30</sup> y se resume en la Figura 11.

Una prueba VPH negativa supone un riesgo muy bajo de persistencia o recurrencia lesional (valor predictivo negativo [VPN] próximo al 100%)<sup>91</sup>, sobre todo en mujeres vacunadas tras la conización<sup>83</sup>.

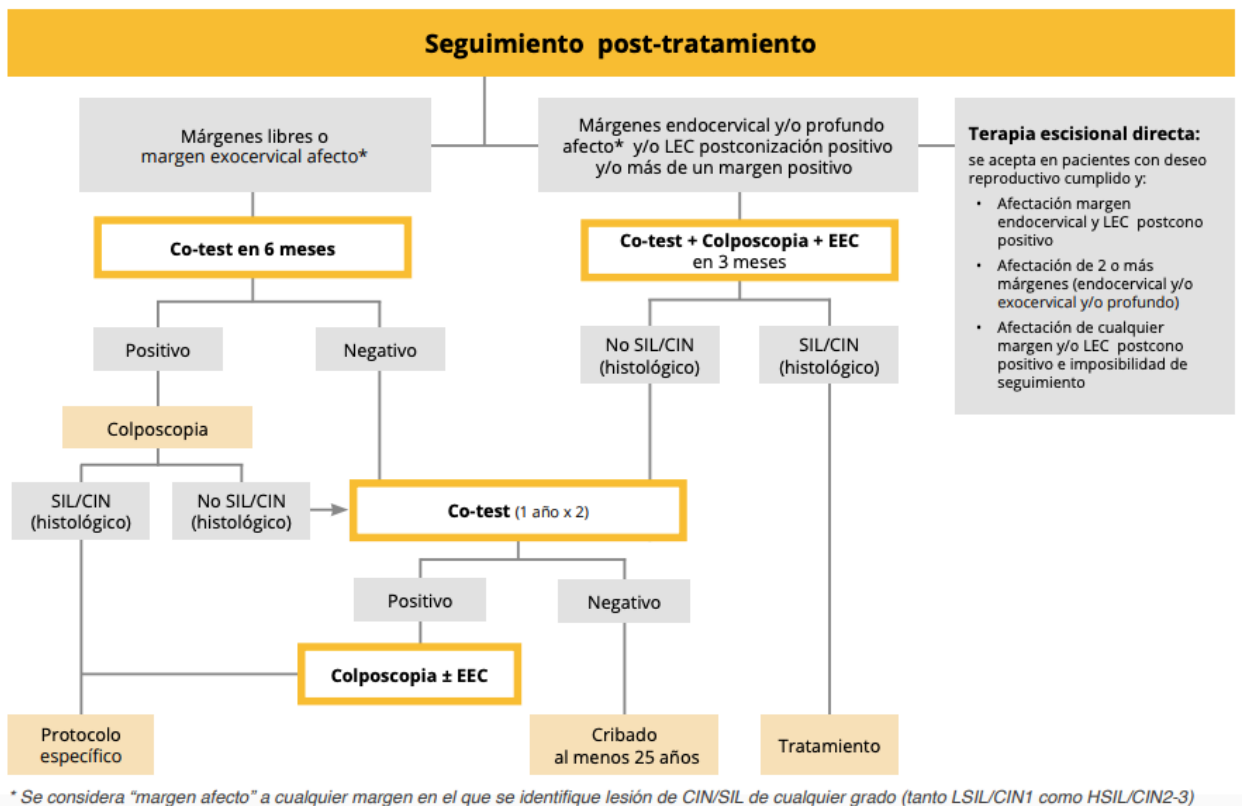


Figura 11. Algoritmo de seguimiento postratamiento. Extraído de AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello de útero, 2022<sup>30</sup>.



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## 3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 3.1 HIPÓTESIS

En los últimos años, diferentes comunidades autónomas españolas han ido incorporando la vacuna profiláctica frente al VPH de manera financiada en sus “calendarios de vacunación del adulto” dirigida, entre otros grupos de riesgo, a mujeres tratadas mediante terapia escisional por HSIL/CIN. En abril de 2015, la Comunidad de Madrid fue una de las pioneras e incluyó en esta estrategia de vacunación a las pacientes menores de 45 años con diagnóstico de HSIL/CIN 2+ a las que se les había realizado una conización en los últimos 3 años. La Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior (PTGI) del Hospital Clínico San Carlos fue una de las primeras unidades de la Comunidad en acogerse a esta financiación, constituyendo por tanto uno de los centros pioneros en España en iniciar de forma financiada la vacunación profiláctica frente al VPH en mujeres conizadas. En octubre de 2018 la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad elaboró el Calendario de Vacunación del Adulto para grupos de riesgo, aprobado ya por el Consejo Interterritorial<sup>92</sup>. En este calendario la Vacunación profiláctica frente al VPH se incluye para determinados grupos de riesgo, entre ellos, las mujeres conizadas por HSIL/CIN independientemente de la edad. Esta estrategia está ya implementada en la Comunidad de Madrid desde marzo de 2019. En base a la evidencia actual, se plantea la hipótesis de que la vacunación profiláctica frente al VPH en las mujeres que han recibido una terapia escisional por lesiones HSIL/CIN del Área Sanitaria A7 de la comunidad de Madrid debería reducir el riesgo de recurrencia frente a mujeres no vacunadas.

## 3.2 OBJETIVOS

### Primario

1. Analizar si la vacunación profiláctica frente al VPH puede reducir el riesgo de persistencia/recurrencia lesional en mujeres que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN2-3.

### Secundarios

1. Analizar el riesgo de enfermedad recurrente en mujeres que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN y tienen cotest negativo en el primer control.
2. Analizar si la vacunación profiláctica frente a VPH puede reducir el riesgo de infección por VPH alto riesgo persistente/recurrente en mujeres que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN.
3. Analizar si el momento de la vacunación profiláctica frente al VPH tiene impacto en la persistencia/recurrencia lesional en mujeres que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN.
4. Analizar si el momento de la vacunación profiláctica frente al VPH tiene impacto en la persistencia/recurrencia de infección por VPH en mujeres que han recibido una terapia escisional por HSIL/CIN.
5. Evaluar los factores predictores de recurrencia tras una terapia escisional por HSIL/CIN.

# MATERIAL Y MÉTODOS





## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo de mujeres que recibieron una terapia escisional con diagnóstico de lesión HSIL/CIN2+ en el Hospital Clínico San Carlos entre los años 2009-2019 y que cuentan con seguimiento posterior en nuestras consultas. Se comparará el porcentaje de recurrencia y/o persistencia entre el grupo de mujeres conizadas y vacunadas frente al VPH con una serie histórica, que servirá como grupo control, de mujeres conizadas y no vacunadas frente al VPH.

En ambos grupos la inclusión de las mujeres será de forma consecutiva a su atención en las Consultas de Tracto Genital Inferior (TGI) y homogénea, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión referidos más abajo. Todas las mujeres incluidas, independientemente del grupo analizado, han sido diagnosticadas por el mismo equipo y manejadas según el mismo protocolo clínico. Ambos grupos serán homogéneos en edad, características sociodemográficas, tipo de lesión, tipo de virus de alto riesgo y tipo de conización.

### 4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión:

- ✓ Mujeres mayores de 18 años que recibieron una terapia escisional por lesión HSIL/CIN confirmada histológicamente mediante biopsia y/o legrado endocervical.
- ✓ Mujeres que firmen consentimiento informado.

- ✓ Pacientes que acuden al primer control post-conización.
- ✓ En el grupo de casos, se incluirán las pacientes que hayan recibido al menos una dosis de vacunación frente al VPH.

**Criterios de exclusión:**

- ✗ Mujeres que no deseen o no puedan dar su consentimiento informado y/o no cumplan con los requisitos del estudio.
- ✗ Pacientes conizadas con otra indicación distinta de HSIL/CIN 2-3 (cáncer de cuello de útero, AIS, LSIL/CIN 1 persistente con resultado en pieza de conización LSIL/CIN 1).
- ✗ Pacientes en condiciones de inmunodepresión.

### **4.3 MÉTODO DE DETECCIÓN DE VPH**

La detección de VPH se realizó en citología en medio líquido mediante el test CLARK PAPILOMAVIRUS HUMANO que detecta la presencia de 35 genotipos del VPH (6, 11, 16,18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71,72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89). El test utilizado presenta una sensibilidad diagnóstica del 98,2% y una especificidad diagnóstica del 100%, con una especificidad analítica del 100%. La sensibilidad analítica de este test es del 100% cuando el número de copias es de 1.000 o de 10.000 según el tipo de VPH. El Laboratorio ha realizado control externo de calidad de la SEAP.

#### 4.4 EVALUACIÓN PRE-QUIRÚRGICA

Aquellas pacientes con alteración citológica y/o test de VPH positivo fueron remitidas a las consultas del Tracto Genital Inferior del Hospital Clínico San Carlos para evaluación de acuerdo con las Guías de Prevención de cáncer de cuello de útero de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) en 2006 y 2014<sup>85</sup>, guías vigentes en el intervalo de seguimiento. A dichas pacientes se les realizó colposcopia con toma de biopsia en caso de ser necesario. Las pacientes con diagnóstico de HSIL/CIN 2+ fueron sometidas a conización cervical. Las pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron reclutadas para el estudio. Las pacientes que acudieron a los sucesivos controles firmaron el consentimiento informado aprobado por el CEIC (24/09/20; 19/320-E).

#### 4.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La conización cervical se realizó en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria de forma programada bajo analgesia local y sedación. Bajo control colposcópico directo y tras infiltración con anestésico local y vasoconstrictor en los 4 cuadrantes del cérvix, se realiza la conización con asa diatérmica cuyo tamaño difirió según el tipo de conización y las características de la lesión. La pieza se orienta con un hilo largo a las 12:00 h, se introduce en formol y se envía a anatomía patológica para estudio diferido. En todos los casos se realizó legrado endocervical (LEC) post-conización inmediata con cánula de Novack. Posteriormente se procedió a la revisión hemostática del lecho quirúrgico y a la coagulación química con solución Monsel o coagulación eléctrica. Todas las conizaciones fueron realizadas por parte de los miembros de la Unidad de PTGI del centro, expertos en el procedimiento.

#### 4.6 SEGUIMIENTO CLÍNICO

La primera revisión se realiza a los 30 días de la cirugía y en ella se informa a la paciente del resultado histológico de la pieza quirúrgica. Posteriormente, se determinó la fecha en que se realizará el primer control post-tratamiento en función del diagnóstico, afectación de márgenes o de la necesidad de completar tratamiento. La afectación de márgenes se consideró negativa en aquellos casos sin presencia de ningún tipo de lesión SIL/CIN en borde endocervical ni exocervical.

Siguiendo el protocolo de la AEPCC de 2014<sup>85</sup>, en caso de no afectación de márgenes y legrado endocervical negativo, la paciente acude a los 6 meses desde la intervención para realizar un primer control post-conización con citología y test de VPH. Si el legrado endocervical post-conización fue positivo, o bien, el estudio histológico de la muestra informó de afectación de márgenes, el primer control postcirugía, fue realizado a los 4 meses con citología + test de VPH + estudio endocervical y colposcopia, de acuerdo con las Guías Clínicas vigentes en ese momento.

En ambos casos, cuando el resultado del cotest es negativo, el seguimiento se realizará con nuevo cotest a los 12 meses, 24 meses y 36 meses a contar desde la fecha del primer control post-conización. Tras 3 años de negatividad de pruebas la paciente es devuelta al programa de cribado de cáncer de cuello de útero vigente. En pacientes con cotest basal alterado el seguimiento variará según dichos resultados y los hallazgos colposcópicos y para este trabajo

hemos escogido las fechas de seguimiento que más se ajustan al seguimiento de la población previamente descrita con la finalidad de unificar protocolos de seguimiento. Ver Figura 12.

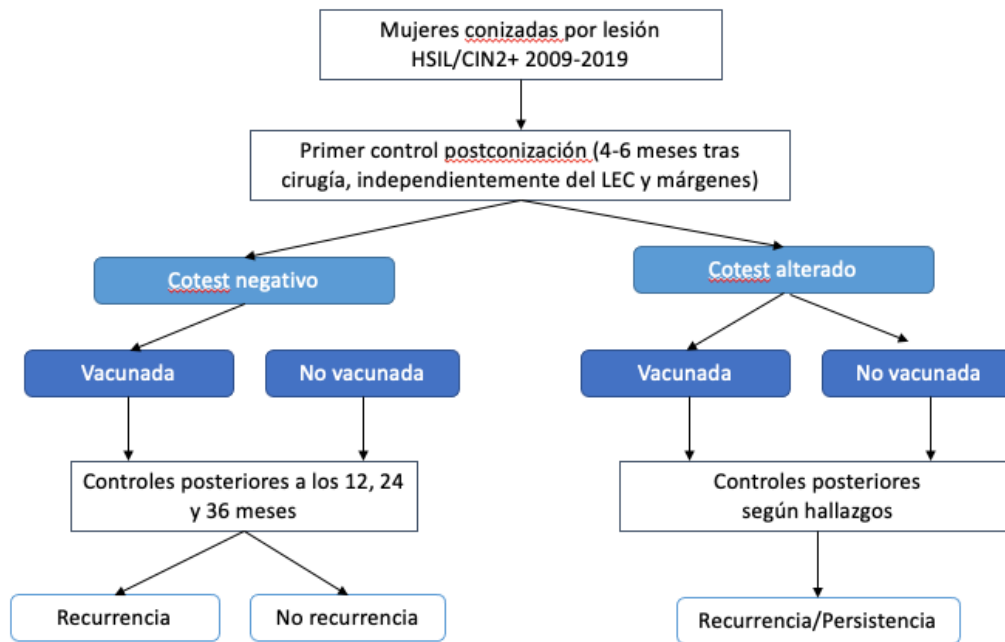


Figura 12. Diagrama de flujo de la distribución de pacientes

El estado basal en el primer control post-conización se definirá en base al resultado de la prueba de cotest como:

- Persistencia lesional: citología o biopsia positiva (SIL/CIN) para cualquier tipo de lesión).
- Persistencia de infección de VPH: determinación positiva para VPH de alto riesgo.
- Ausencia de enfermedad: citología y/o biopsia negativa junto a una determinación negativa para VPH-AR.

El resultado clínico de las pacientes al final del seguimiento se categorizará de la siguiente manera:

- Enfermedad persistente/recurrente: determinación positiva para VPH-AR y/o resultado citológico o histológico de SIL/CIN de cualquier grado en cérvix o vagina.

- Ausencia de enfermedad: determinación negativa para VPH-AR y citología o biopsia negativa. La citología ASCUS se ha tenido en cuenta únicamente en casos con determinación positiva para VPH-AR.

El tiempo de seguimiento se definió como el tiempo desde la conización hasta el diagnóstico de persistencia / recurrencia o hasta la última visita registrada.

#### **4.7 ESTATUS DE VACUNACIÓN**

A partir del año 2013 se comenzó a recomendar la vacunación en pacientes tratadas por lesión de alto grado, aunque su financiación no estaba incluida en el sistema nacional y las pacientes debían abonarlas. La Comunidad de Madrid, fue una de las primeras comunidades en instaurar la vacunación financiada en dichas pacientes a partir del año 2015, por lo que las pacientes con diagnóstico de HSIL/CIN2+ fueron remitidas a sus centros de atención primaria para vacunación.

Se considerarán como casos las pacientes vacunadas con al menos una dosis de cualquiera de las vacunas disponibles: Bivalente (frente a genotipos 16/18), Tetravalente (frente a genotipos 6, 11, 16 y 18) o (Nonavalente frente a 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). La vacuna bivalente cuenta con un esquema de vacunación a los 0 – 1 – 6 meses, mientras que la vacuna tetravalente y nonavalente que se administró a los 0 – 2 – 6 meses<sup>93, 94</sup>.

El estatus de vacunación en torno a la conización (definido por la fecha de la administración de la primera dosis), así como las fechas de administración de cada dosis han sido recogidas de la historia de Atención Primaria mediante el sistema HORUS.

#### **4.8 APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA**

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con las leyes y normativas aplicables, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BCP) de la Conferencia Internacional de Armonización y los principios éticos que tienen sus orígenes en la Declaración de Helsinki. Debido a que el estudio es retrospectivo, no se realizará a las pacientes ninguna prueba o test, ni se aplicará ninguna medicación.

De acuerdo con Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en vigor desde el 7 de diciembre de 2018, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados para la realización del estudio sin desvelar en ningún momento su nombre y apellidos. Los datos sólo serán utilizados para desarrollar el estudio y su tratamiento tendrá estrictamente fines estadísticos.

Las pacientes incluidas firmaron el consentimiento informado durante los controles. El estudio siguió los protocolos clínicos de la Unidad. El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) número 19/320-E.

## 4.9 VARIABLES DEL ESTUDIO

### 4.9.1 Variables resultado

- **Primaria:** La variable de resultado primaria es la recurrencia, definida como la existencia de infección persistente por VPH y/o presencia de anomalía citológica y/o presencia de SIL/CIN/VaIN de cualquier grado.
- **Secundaria:** La variable de resultado secundaria es la persistencia, definida como la existencia de infección persistente por VPH y/o presencia de anomalía citológica y/o presencia de SIL/CIN/VaIN de cualquier grado en el primer control post-conización.

### 4.9.2 Variables de interés o independientes

- Características demográficos y personales de la paciente.
- Estatus de vacunación: número de dosis y fechas en torno a la conización.
- Resultado histológico de la pieza de conización: afectación de márgenes.
- Resultado del cotest del primer control.
- Afectación de márgenes en la conización.

## 4.10 ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Los resultados del estudio SPERANZA demostraron una tasa de recurrencia para CIN2+ en mujeres vacunadas del 1.2% frente a un 6.4% en mujeres no vacunadas. Otros estudios

realizados en mujeres más jóvenes entre 15 y 26 años obtuvieron una prevalencia de SIL/CIN del 4.3% en mujeres vacunadas con la tetravalente y del 8.2% en las no vacunadas<sup>9</sup>. En nuestro caso, dado que definimos la recurrencia como infección persistente y/o alteración citológica en mujeres con una media de edad de 35-40 años, hemos extrapolado las tasas de recurrencia del estudio de Pieralli para nuestro cálculo del tamaño muestral. Con una tasa de recurrencias del 4% en el grupo de mujeres vacunadas y del 13% en el de no vacunadas, se necesitarían 154 mujeres en el grupo de vacunadas y 308 mujeres no vacunadas (razón 1:2); calculado para un estudio de cohortes con una potencia del 90% con un error alfa del 5% y un IC del 95% (Epidat). Estimando una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% (46 mujeres) el volumen total de la muestra sería de 508 mujeres conizadas con primer control post-tratamiento negativo.



# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

The image shows the exterior of the Hospital Clínico San Carlos. The building is a multi-story structure with a prominent entrance area supported by several large, light-colored columns. Above the entrance, the name "HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS" is written in large, white, capital letters. The building has many windows, some of which are visible on the upper floors. The entire image is overlaid with a blue gradient and a white rectangular box containing the title "ANÁLISIS ESTADÍSTICO".



## 5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumirán con la mediana. Se evaluará la asociación de los grupos entre variables cualitativas con la prueba de Chi-cuadrado  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para las variables cuantitativas con dos categorías se compararán la media mediante el test de la t de Student o bien el test de la U de Mann-Whitney en caso de que las variables cuantitativas no se ajustaran a una distribución normal. En caso de más de dos categorías, se usarán los test de ANOVA o Kruscal Wallis dependiendo de la distribución de la variable.

Se realizará un test de homogenización entre los grupos del estudio con las variables que pueden afectar el resultado principal (edad, tipo de lesión, tipo de virus de alto riesgo, factores sociodemográficos). La recurrencia será la variable de resultado principal. Las tasas de recurrencia se calcularán a partir de los 6 meses post-conización. La distribución de la recurrencia a lo largo del tiempo se estudiará a través del método Kaplan-Meier y se usará el test de log Rank o Breslow para la significación estadística. Para calcular el Hazard Ratio (HR) se utilizarán modelos de regresión de Cox. Con el objetivo de encontrar un subconjunto de factores predictores independientes de recurrencia, se realizará un modelo multivariante de regresión de Cox incluyendo aquellas variables que hayan resultado ser significativas en el análisis univariado. Se calcularán las relaciones de riesgo (HR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para todas las pruebas se considerará la significación estadística con un valor de  $p < 0.05$  a dos colas. El procesamiento y análisis de los datos se realizará mediante el paquete estadístico SPSS

21.0

# RESULTADOS

HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

The image shows the exterior of the Hospital Clínico San Carlos building. The building is a multi-story structure with a prominent entrance featuring large glass windows and columns. The name "HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS" is displayed in large, white, sans-serif capital letters across the top of the entrance. The entire image is overlaid with a semi-transparent blue filter.



## 6 RESULTADOS

Desde enero de 2009 hasta enero de 2019 se reclutó un total de 640 pacientes conizadas con lesión histológica de alto grado (CIN2+) en el Hospital Clínico San Carlos. Del total de pacientes, 563 cumplieron los criterios de inclusión y dieron su consentimiento de participación en el estudio.

### 6.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Tabla 6 muestra las características de la población. Treinta y tres pacientes tratadas por lesión persistente LSIL/CIN1 presentaron un resultado histológico en la pieza de conización de HSIL/CIN 2-3. Treinta y cuatro pacientes conizadas por HSIL/CIN 2-3 obtuvieron un resultado histológico negativo en la pieza de conización: 26 provenían de una biopsia HSIL/CIN 2 y 8 mujeres provenían de un resultado HSIL/CIN 3 en la biopsia prequirúrgica. Del total de conos analizados, se halló lesión LSIL/CIN1 en 61 muestras: 49 provenían de un resultado de HSIL/CIN 2 en la biopsia mientras que 13 tenían un HSIL/CIN 3. Estas pacientes con HSIL/CIN 2-3 fueron incluidas para el análisis.

**Tabla 6.** Características clínicas y datos referentes a la conización en mujeres vacunadas y no vacunadas. VPH: virus del Papiloma Humano. VPH-AR: VPH de alto riesgo.

Características	Grupo Vacunadas (%)	Grupo No Vacunadas (%)	<i>p</i>
Clínicas	(n= 277)	(n = 286)	
<b>Edad</b>			
<35 años	128 (46.2)	109 (38.2)	0.060
>=35 años	149 (53.6)	176 (61.8)	
<b>Fumadora</b>			
No	122 (44)	78 (27.3)	0.440
Sí	61 (22)	47 (16.4)	
Desconocido	94 (34)	161 (56.3)	
<b>Embarazos</b>			
No	153 (55.4)	113 (43)	0.815
Sí	123 (44.6)	150 (57)	
<b>Genotipo VPH</b>			
16/18	66 (53.7)	39 (42.9)	0.127
Otros VPH-AR	51 (41.5)	42 (46.2)	
<b>Indicación Conización</b>			
LSIN/CIN1 Persistente	17 (6)	16 (5.8)	0.908
HSIL/CIN2-3	266 (94)	261 (94.2)	
<b>Afectación Márgenes</b>			
No	221 (79.8)	239 (83.5)	0.270
Sí	56 (20.2)	47 (16.6)	

## 6.2 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE VACUNADAS Y NO VACUNADAS

277 (49.2%) mujeres fueron vacunadas mientras que 286 (50.8%) no estaban vacunadas. La edad media fue de 36.91 años (DS 8.15). La Tabla 6 muestra las características clínicas, el diagnóstico histológico de la pieza de conización y la afectación de márgenes en ambos grupos. Ambos grupos fueron homogéneos.

### 6.3 ESQUEMA DE VACUNACIÓN

De las 277 mujeres, 255 (92.1%) recibieron las tres dosis de vacuna de VPH, 16 (5.8%) recibieron 2 dosis y 6 mujeres (2.2%) se administraron una dosis de vacunación.

Del total de pacientes vacunadas, 69 recibieron la primera dosis antes de la conización: 13 (2.3%) mujeres en los 30 días previos a la intervención, 43 (7.6 %) entre 1 y 9 meses antes de la conización y 13 (2.3 %) recibió la primera dosis de vacunación más de 9 meses antes de la conización. Ciento noventa y nueve mujeres se vacunaron tras la conización de las cuales: 15 (2.7%) recibieron la primera dosis en el primer mes post-conización, 132 (23.4%) entre 1 y 6 meses tras la intervención y 52 mujeres (9.2%) se vacunaron pasados los 6 meses. Nueve pacientes se vacunaron durante el seguimiento, si bien no hay registro de las fechas de administración (Figura 13).

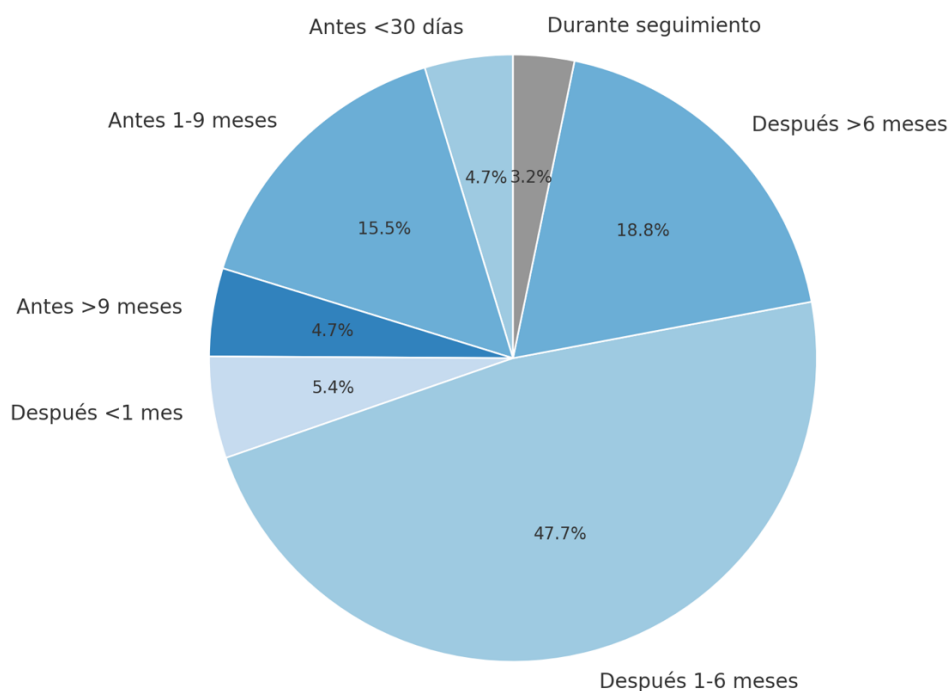


Figura 13. Distribución de mujeres según el momento de vacunación.

## 6.4 RESULTADOS DEL CONTROL A LOS 6 MESES POST-CONIZACIÓN

El tiempo medio de realización de la primera visita fue de 7.1 meses (DE 8). Los resultados de este primer control se recogen en la Tabla 7. De las 167 pacientes con infección positiva para VPH-AR, 106 (63.5%) obtuvieron una citología alterada.

**Tabla 7.** Resultados a los 6 meses post-tratamiento. AR: alto riesgo. VPH: Virus del Papiloma Humano. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

Resultados a los 6 meses	Grupo Vacunadas (%) (n = 277)	Grupo No-Vacunadas (%) (n = 286)	p
<b>Citología</b>			
Negativa	239 (86.3)	246 (86)	0.490
LSIL/ASCUS	34 (12.3)	34 (11.8)	
HSIL	4 (1.4)	6 (2.1)	
<b>Test VPH-AR</b>			
Positivo	83 (30)	84 (29.4)	0.707
Negativo	194 (70)	202 (70.6)	
<b>VPH 16/18</b>			
Positivo	22 (7.9)	24 (8.4)	0.870
Negativo	255 (92.1)	262 (91.6)	
<b>Cotest</b>			
Positivo <sup>1</sup>	93 (33.6)	91 (31.8)	0.657
Negativo	184 (66.4)	195 (68.2)	

<sup>1</sup> Cotest positivo hace referencia a la presencia de VPH-AR + y/o de citología anormal.

### 6.4.1 Persistencia de Infección por VPH

No hay diferencias estadísticamente significativas en la persistencia de infección por VPH en el primer control en función del estado de vacunación, así como tampoco lo hay al estudiar la persistencia de infección únicamente por los genotipos 16/18 (Tabla 7).

#### 6.4.1.1 Persistencia de infección por VPH según el momento de vacunación

De las 22 mujeres vacunadas con VPH 16/18 positivo en el primer control, **3 recibieron la primera dosis antes de la conización** mientras que 19 la recibieron tras el procedimiento, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.196$ ) en la eliminación del virus tras el tratamiento. Las 3 mujeres que estaban vacunadas antes de la intervención recibieron la primera dosis: 1 en el mes previo a la conización y dos en el intervalo entre 1 y 9 meses antes de la conización (Figura 14).

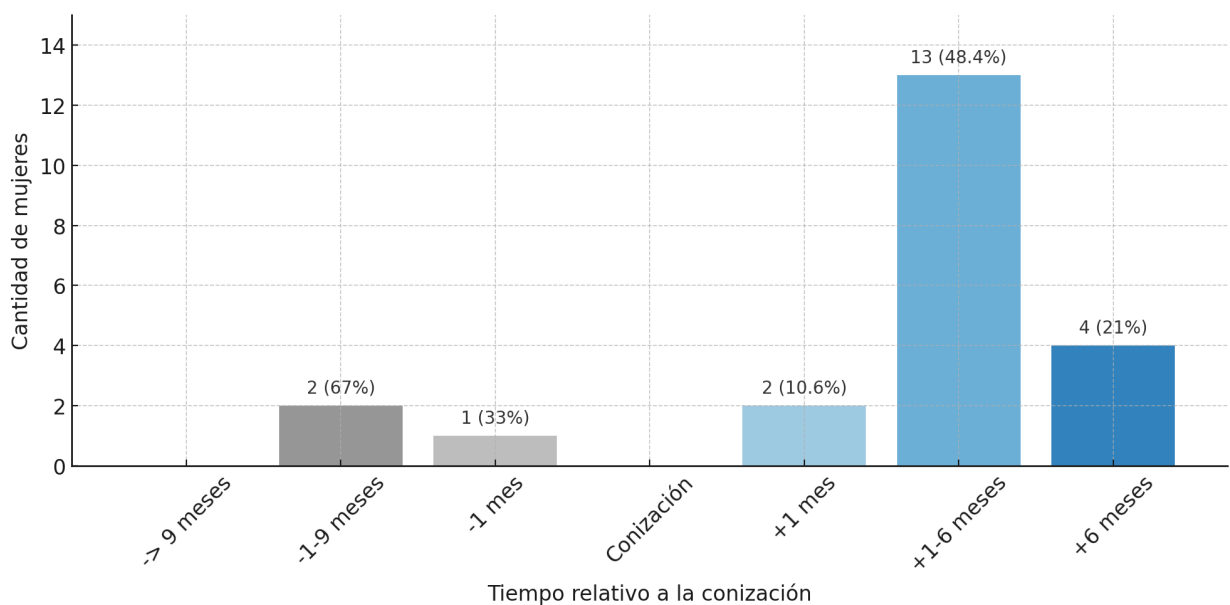


Figura 14. Distribución de mujeres vacunadas con VPH 16/18+ en primer control según el momento de vacunación

#### 6.4.2 Persistencia lesional

Las 10 mujeres con citología HSIL y confirmación histológica de HSIL/CIN en el primer control se sometieron a una re-conización. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de lesión de alto grado en el primer control en mujeres vacunadas y no vacunadas.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la persistencia lesional en primer control en mujeres vacunadas y no vacunadas.

#### 6.4.2.1 Persistencia lesional según el momento de vacunación

De las 4 pacientes vacunadas con persistencia lesional de alto grado en el primer control, tan sólo una de ellas recibió la primera dosis 3 meses antes de la conización. Dos de ellas iniciaron el proceso de vacunación en los 30 días posteriores a la conización y la cuarta paciente comenzó el proceso de vacunación a los 2 meses tras la cirugía (Figura 15).

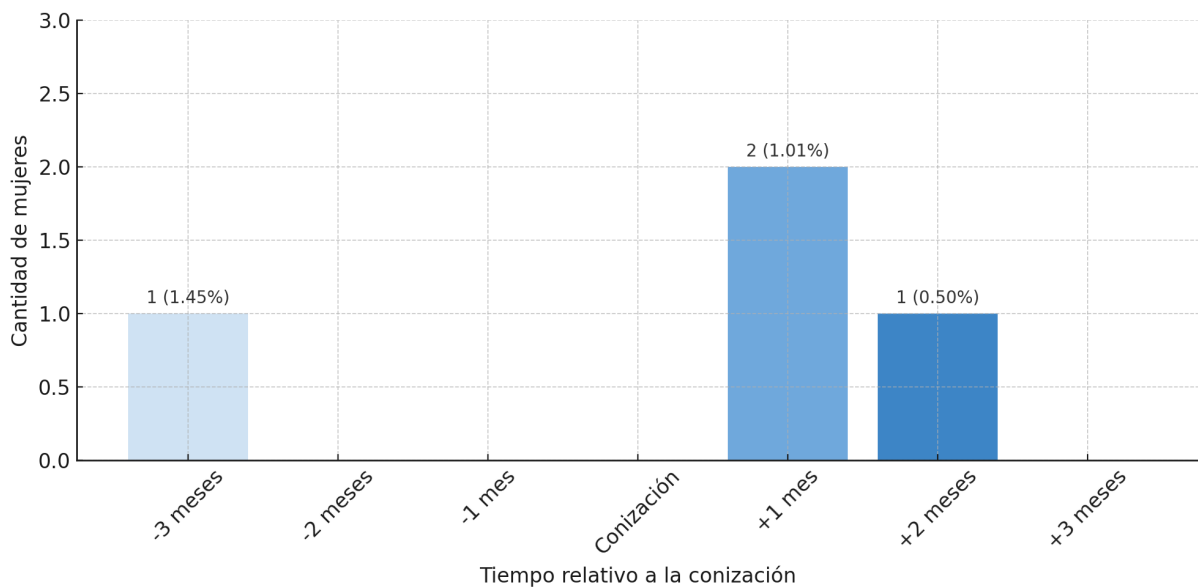


Figura 15. Distribución de mujeres vacunadas con HSIL en primer control según la fecha de vacunación.

## 6.5 RESULTADOS CLÍNICOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO

El tiempo medio de seguimiento fue de 34.4 meses (DS 16.9; mediana 34.3 meses). En el grupo de mujeres vacunadas la media de seguimiento fue de 31.19 meses (DS 14.8, mediana 30.8 meses), siendo de 37.5 meses (DS 18.2; mediana 37.8) en el grupo de mujeres no vacunadas.

### 6.5.1 Persistencia/Recurrencia de Infección por VPH

Al final del seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia/recurrencia de VPH-AR en mujeres vacunadas (40.79%) frente a no vacunadas (35.66%),  $p=0.21$ .

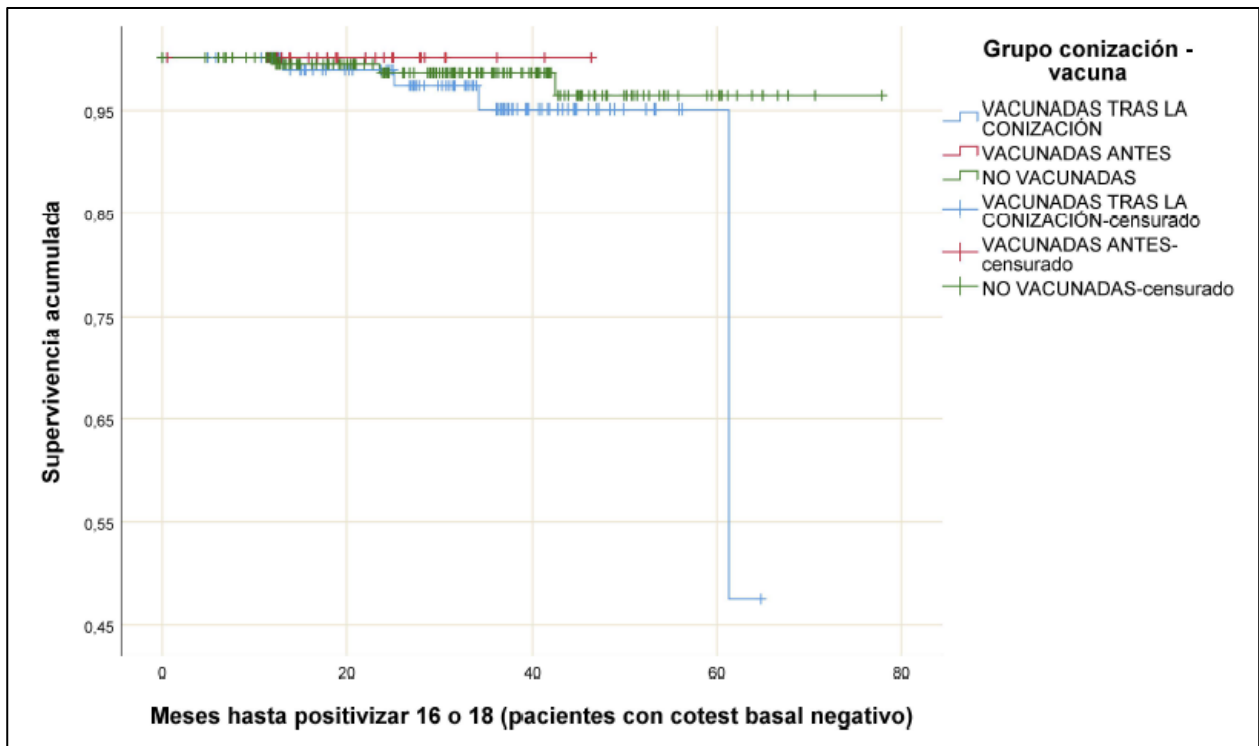
Analizando únicamente los genotipos 16/18: 55 (9.8%) de las 563 mujeres tuvieron una infección persistente/recurrente por VPH 16/18, de las cuales 28 (9.7%) fue en las 286 mujeres no vacunadas frente a 27/277 (9.7%) de las mujeres vacunadas ( $p=0.98$ ).

#### 6.5.1.1 Persistencia/Recurrencia de Infección por VPH en mujeres con primer Cotest negativo

Aunque la positivización para VPH 16/18 a lo largo del seguimiento fue muy baja en todos los grupos (Figura 16), y no hay diferencias estadísticamente significativas al comparar vacunadas frente no vacunadas ( $p=0.71$ ) y tampoco al analizar el momento de administración de la misma, ninguna mujer vacunada antes de la conización con primer control negativo, presentó positivización para los genotipos cubiertos en la vacuna a lo largo del seguimiento (Figura 17). Las 4 pacientes que positivizaron para VPH 16/18 y que fueron vacunadas tras la conización, recibieron la primera dosis a los 13, 25, 34 y 61 meses después de la cirugía.

Por otro lado, analizando el subgrupo de pacientes con cotest negativo en el primer control, independientemente del estatus de vacunación, el riesgo de recurrencia de infección por VPH 16/18 desciende de 48/184 (26.1%) hasta 7/379 (1.8%) ( $p<0.001$ ).

Figura 16. Tiempo hasta la positivización por VPH 16/18 según el estado de vacunación en mujeres con primer control negativo.



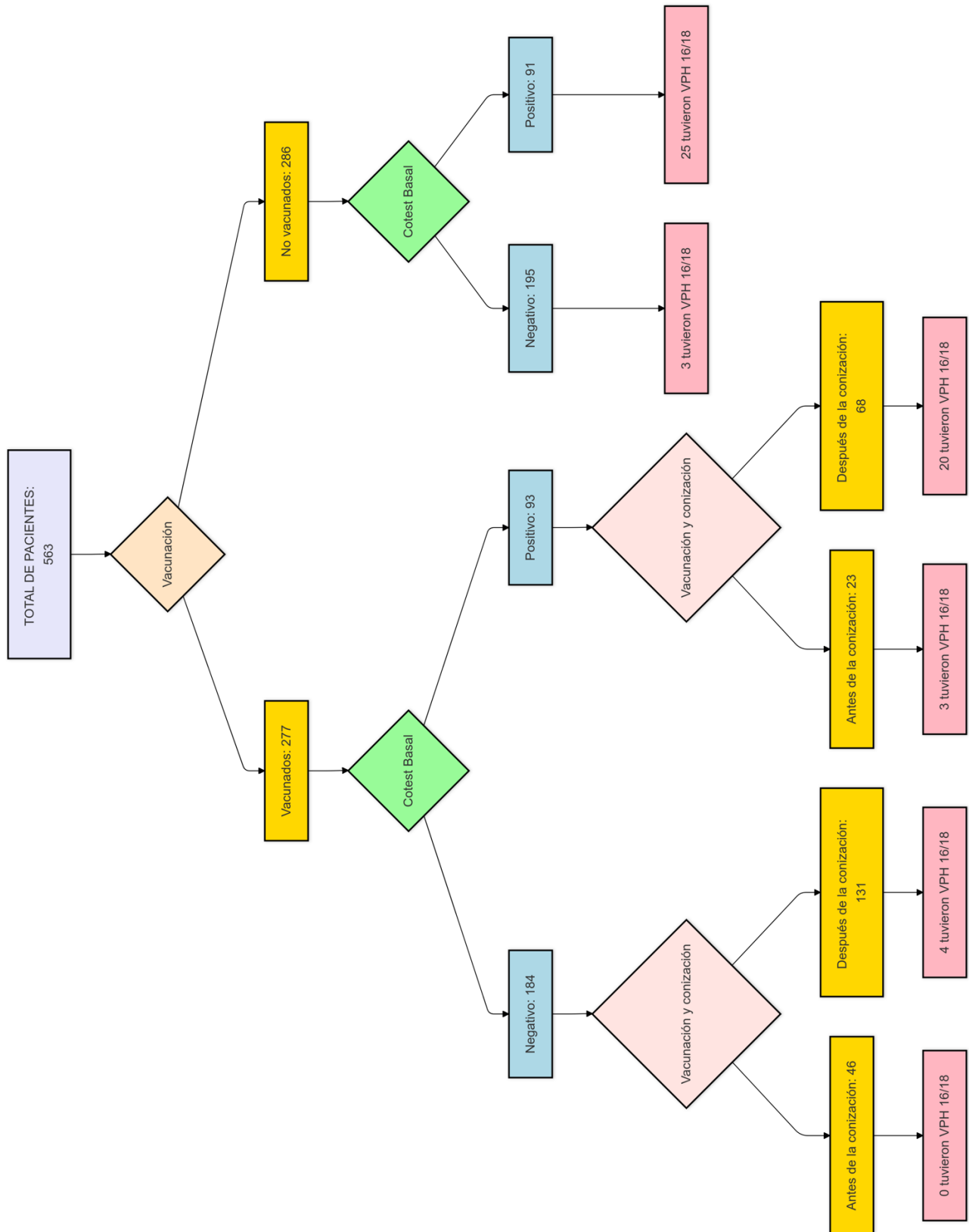


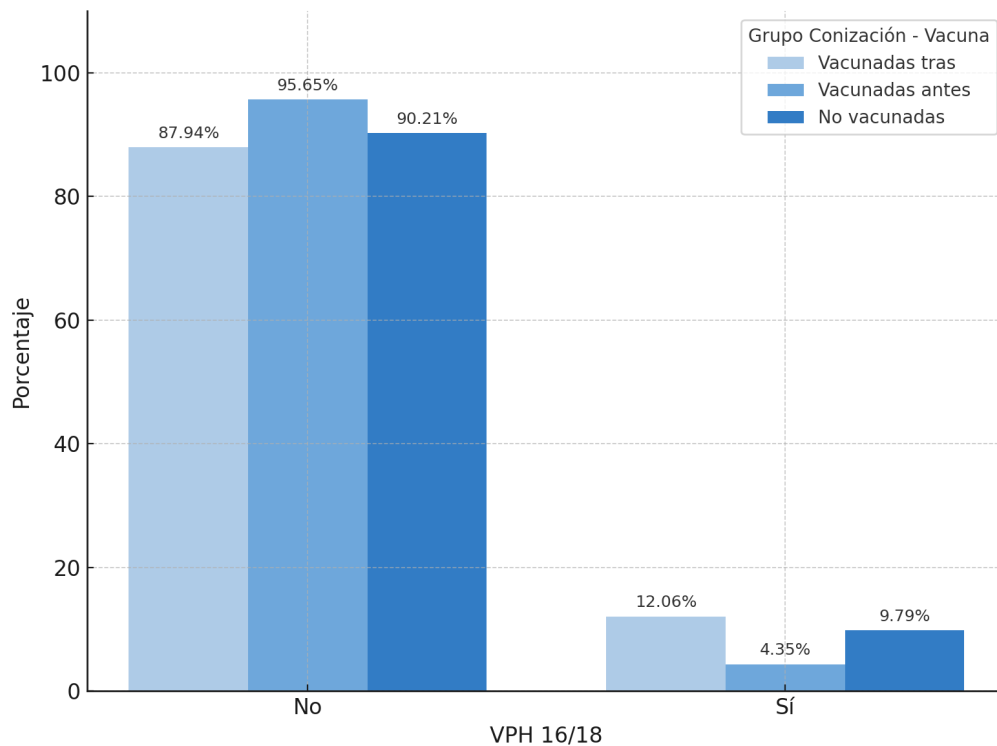
Figura 17. Distribución de pacientes con VPH16/18 positivo al final del seguimiento según el estatus de vacunación y el resultado del primer control. Elaborado con Mermaid Chart a través de IA.

## 6.5.1.2 Persistencia/Recurrencia de Infección según el momento de vacunación

La distribución de mujeres con infección persistente/recurrente de VPH al final del seguimiento según el momento de administración de la vacuna se resume en la siguiente Tabla 8 y Figura 17.

**Tabla 8.** Persistencia/Recurrencia de infección por VPH al final del seguimiento según el momento de vacunación.

	VPH 16/18 positivo (%)	VPH 16/18 negativo (%)
<b>Vacunadas tras la conización</b>	24 (12.06)	175 (87.94)
<1 mes	1	14
1-6 meses	15	117
>6 meses	8	44
<b>Vacunadas antes de la conización</b>	3 (4.35)	66 (95.65)
< 1 mes	1	12
1-9 meses	2	41
>9 meses	0	13
<b>No vacunadas</b>	28 (9.79)	258 (90.21)

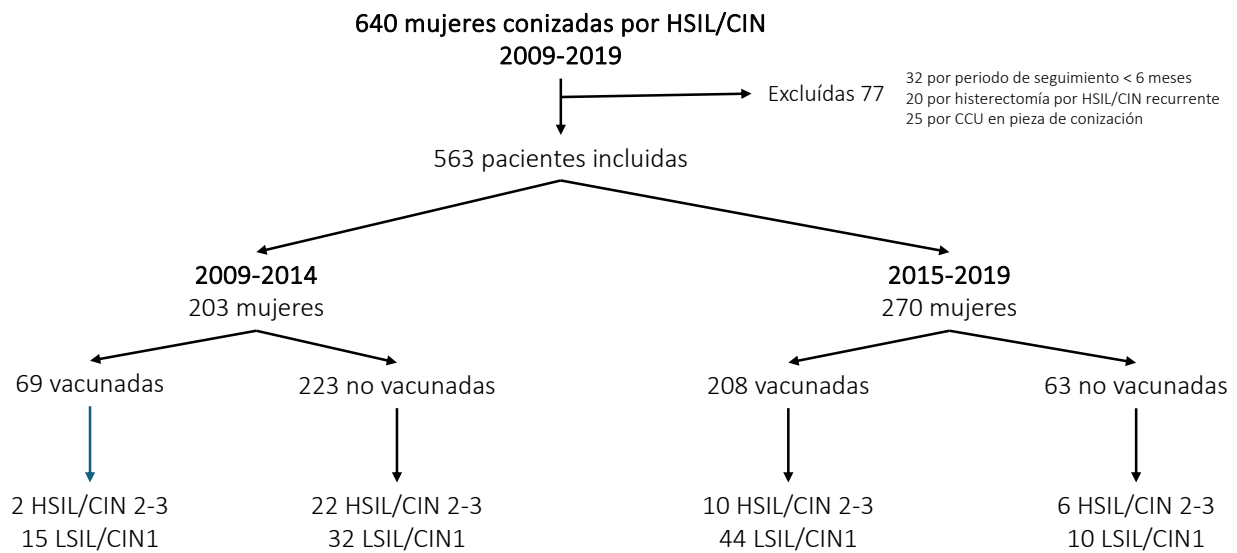


**Figura 18.** Distribución de mujeres con persistencia/recurrencia de infección por VPH 16/18 según el estatus de vacunación.

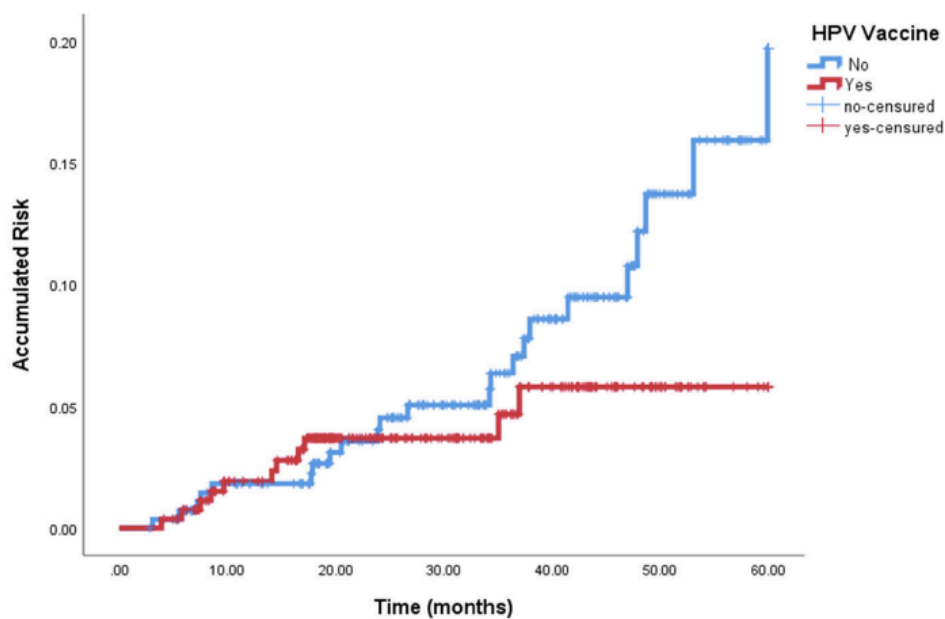
No se han encontrado diferencias en la persistencia/recurrencia de infección por VPH 16/18 al final del seguimiento al analizar el subgrupo de pacientes vacunadas tras la conización frente a mujeres no vacunadas ( $p=0.43$ ). Tampoco se ha encontrado al comparar el subgrupo de pacientes vacunadas antes de la conización frente a mujeres no vacunadas ( $p=0.167$ ) o frente a mujeres vacunadas tras la intervención ( $p=0.77$ ) (Figura 18).

### 6.5.2 Persistencia/Recurrencia lesional

La Figura 19 recoge la distribución de las pacientes al final del seguimiento en los periodos desde 2009-2014 y de 2015-2019. Se observó una tendencia descendente en la recurrencia de HSIL/CIN 2-3 en mujeres vacunadas en comparación con el grupo de no vacunadas (**Figura 20**).



**Figura 19.** Distribución de pacientes. CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.



**Figura 20.** HSIL/CIN 2-3 persistente/recurrente en mujeres vacunadas y no vacunadas.

Del total de pacientes incluidas en el estudio: 12/277 vacunadas (4.3%) vs 28/286 no vacunadas (9.8%) presentaron recurrencia por HSIL/CIN al final del seguimiento ( $p < 0.05$ ) (Tabla 9). En caso de considerar únicamente a las mujeres con positividad para los genotipos vacunales (16/18)

antes del tratamiento, la tasa de recurrencia para lesión HSIL/CIN fue inferior en el grupo de vacunadas frente a no vacunadas, pero sin diferencias estadísticamente significativas: 3/66 (4.5%) vs. 2/39 (5.1%);  $p = 1$ .

**Tabla 9.** Persistencia/Recurrencia lesional al final del seguimiento de todas las mujeres incluidas en el estudio (A) y sólo aquellas con cotest negativo en primer control post-tratamiento (B). CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

<b>(A) 563 mujeres conizadas con HSIL/CIN 2-3</b>			
	<b>Vacunadas 277 (49.2%)</b>	<b>No vacunadas 286 (50.8%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>
Ausencia de enfermedad	205 (74%)	211 (73.8%)	1
LSIL/CIN 1 Persistente/Recurrente	59 (21.3%)	46 (16.1%)	1.3 (0.85-2.03)
HSIL/CIN 2-3 Persistente/ Recurrente	13 (4.7%)	29 (10.1%)	0.4 (0.2-0.9) <sup>1</sup>

<b>(B) 379 mujeres tratadas por HSIL/CIN 2-3 con cotest negativo en primer control post-tratamiento</b>			
	<b>Vacunadas 184 (48.5%)</b>	<b>No vacunadas 195 (51.4%)</b>	<b>OR (95% CI)</b>
Ausencia de enfermedad	160 (87%)	178 (91.3%)	1
LSIL/CIN 1 Persistente/ Recurrente	22 (12%)	12 (6.2%)	2.04 (0.97-4.2)
HSIL/CIN 2-3 Persistente/Recurrente	2 (1.1%)	5 (2.6%)	0.44 (0.08-2.32)

<sup>1</sup> $p < 0.05$ .

### 6.5.2.1 *Persistencia / Recurrencia lesional en mujeres con Cotest negativo en primer control*

Si se tiene únicamente en cuenta aquellas mujeres con cotest negativo en el primer control (Tabla 9), no se encontraron diferencias en la recurrencia final por HSIL/CIN 2-3 ( $p=0.450$ ) ni LSIL/CIN 1 ( $p=0.084$ ) al comparar el grupo de vacunadas frente a no vacunadas.

En cuanto a las dos mujeres vacunadas que presentaron recurrencia HSIL/CIN 2-3 tras un primer control negativo, ambas presentaban genotipos virales distintos al 16/18 y las dos habían recibido la primera dosis de vacunación en el primer mes tras la conización. En una de ellas, la recurrencia apareció a los 3 años de seguimiento junto con una persistencia por VPH 58. La otra paciente, con infección persistente por VPH 33, tuvo una recurrencia a los 2 años tras la conización.

Por el contrario, en pacientes con primer cotest positivo las tasas de persistencia/recurrencia para HSIL/CIN fueron de 11/92 en el grupo de vacunadas y de 24/91 en el grupo de no vacunadas ( $p<0.05$ ).

### 6.5.2.2 *Persistencia/Recurrencia de HSIL/CIN según el momento de vacunación.*

La distribución de mujeres con persistencia/recurrencia de HSIL/CIN al final del seguimiento según el momento de administración de la vacuna se resume en la Tabla 10 y en la Figura 21.

**Tabla 10.** Persistencia/Recurrencia de HSIL/CIN al final del seguimiento según el momento de vacunación.

Persistencia/Recurrencia HSIL/CIN	
<b>Vacunadas tras la conización</b>	<b>10</b>
<1 mes	2
1-6 meses	6
>6 meses	2
<b>Vacunadas antes de la conización</b>	<b>3</b>
< 1 mes	0
1-9 meses	2
>9 meses	1
<b>No vacunadas</b>	<b>29</b>

Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la persistencia/recurrencia de HSIL/CIN en función del momento de administración de la vacuna ( $p>0.05$ ), ninguna paciente vacunada antes de la conización con primer control negativo presentó recurrencia para lesión de alto grado.

Por otro lado, analizando el subgrupo de pacientes con cotest negativo en el primer control, independientemente del estatus de vacunación, el riesgo de recurrencia de HSIL/CIN desciende de 35/184 (19%) hasta 7/379 (1.8%) ( $p<0.001$ ).

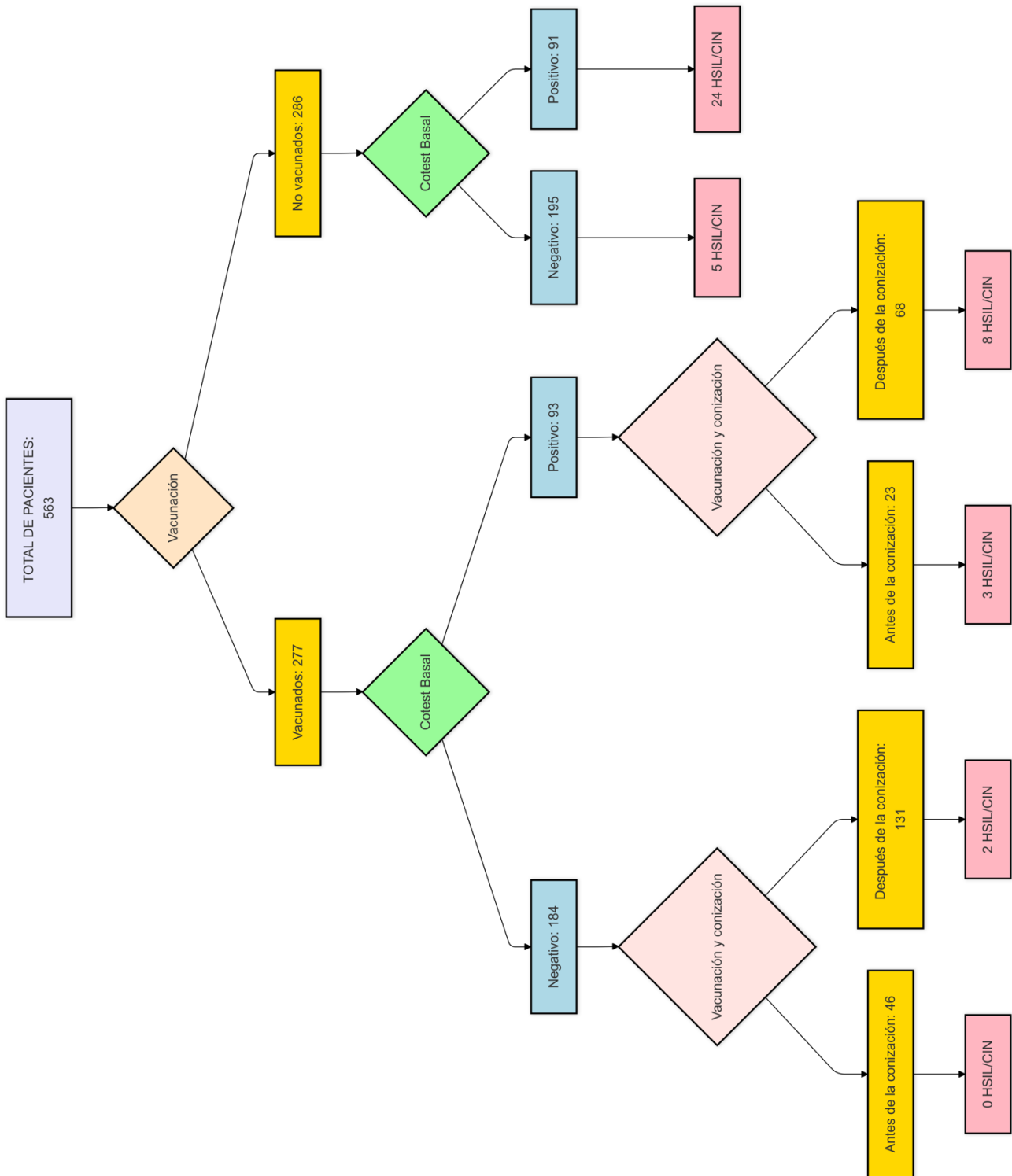


Figura 21. Distribución de pacientes HSIL/CIN al final del seguimiento según el estatus de vacunación y el resultado del primer control. Elaborado con Mermaid Chart a través de IA.

### 6.5.3 Factores de riesgo asociados a la recurrencia HSIL/CIN

La Tabla 11 muestra el análisis univariante de persistencia/recurrencia de HSIL/CIN al final del seguimiento. El estado de vacunación fue el factor que se asoció con una disminución en la persistencia/recurrencia por HSIL/CIN 2-3 mientras que un cotest positivo en el primer control fue el factor que se asoció con un incremento del riesgo de persistencia/recurrencia ( $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado, ambas variables son factores independientes de riesgo de recurrencia para HSIL/CIN.

**Tabla 11.** Análisis de Regresión de Cox univariante de los factores de riesgo asociados a la persistencia/recurrencia de HSIL. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; VPH-AR: VPH de alto riesgo.

Variable	HSIL/CIN 2-3 persistente/recurrente al final del seguimiento (análisis univariante)		
	HR	95% IC	<i>p</i>
<b>Edad</b>			
< 35	1		0.281
≥35	0.70	0.37 - 1.37	
<b>Fumadora</b>			
No	1		0.367
Sí	0.64	0.25 - 1.68	
<b>VPH-AR</b>			
No	1		
Sí	0.44	0.08 - 2.35	0.340
<b>Afectación de márgenes</b>			
Negativo	1		
Positivo	1.30	0.63 - 2.70	0.475
<b>Estado de vacunación</b>			
No	1		
Sí	0.42	0.21 - 0.84	0.014
<b>Resultado del primer control</b>			
Cotest negativo	22.62	7.91 - 64.67	0.001
Cotest positivo	1		

**Tabla 12.** Análisis de Regresión de Cox multivariante de los factores de riesgo asociados a la persistencia/recurrencia de HSIL. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Variable	HSIL/CIN 2-3 persistente/recurrente al final del seguimiento (análisis multivariante)		
	HR	95% IC	<i>p</i>
Estado de vacunación	0.382	0.18 - 0.77	0.008
Resultado del primer control	13.183	5.69 – 30.52	0.000

# DISCUSIÓN





## 7 DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el estudio realizado en nuestro país con mayor tamaño muestral que evalúa el impacto de la vacuna frente al VPH en mujeres tratadas por HSIL/CIN 2-3 en la práctica clínica con el mismo protocolo de seguimiento. Los resultados de nuestro estudio respaldan el uso de la vacunación contra el VPH para reducir el riesgo de desarrollar HSIL/CIN 2-3 persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico.

Las lesiones HSIL/CIN tras una conización pueden estar producidas por una persistencia de la infección por VPH tras el tratamiento, ya sea asociado o no a un tratamiento inadecuado de la lesión cervical (fracaso del tratamiento) o a una reinfección por otro genotipo viral<sup>95</sup>.

### 7.1 PERSISTENCIA/RECURRENCIA DE HSIL/CIN

Varios estudios <sup>76, 79, 81</sup> han demostrado que la vacunación contra el VPH en mujeres sometidas a conización por **HSIL/CIN 2-3** puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedad **persistente/recurrente**. El estudio SPERANZA fue el primer estudio prospectivo que evaluó la efectividad clínica de la vacuna frente al VPH en la reducción de HSIL/CIN 2+, con una reducción del riesgo de recurrencia del 81.2%. En nuestro estudio, la tasa de HSIL/CIN 2-3 al final del seguimiento fue significativamente menor en el grupo vacunado ( $p < 0.05$ ), con una reducción del riesgo del 57% (IC 95% = 23%-85%), similar al 59% publicado en el metanálisis de Jentschke<sup>82</sup>. Gómez de la Rosa et al<sup>96</sup> reportaron un riesgo relativo intermedio del 73.5% (IC 95% = 21.8%-90.9%).

El análisis de Donato et al.<sup>97</sup> respalda la teoría de que la vacunación contra el VPH puede ser un complemento efectivo a la conización en cuanto a la reducción del riesgo de recurrencia de lesión cervical. Este hallazgo sigue la misma línea de otros estudios que sugieren que la vacunación podría tener un efecto protector en mujeres conizadas<sup>98</sup>. El efecto protector de la vacuna frente al VPH fue particularmente evidente en las lesiones HSIL/CIN 2-3, no habiendo demostrado su eficacia en la disminución de recurrencia de lesión de bajo grado, lo cual podría deberse a que los genotipos de VPH 16/18 (genotipos incluidos en la vacuna) se encontraban en menor proporción en las lesiones de bajo grado. De acuerdo con la literatura, el efecto protector fue generalmente más pronunciado cuando se consideraba únicamente la enfermedad posterior relacionada con los tipos de VPH oncogénicos a los que se dirige la vacuna (VPH16/18)<sup>99</sup>.

En nuestro estudio, las tasas de LSIL/CIN 1 al final del seguimiento fueron similares a las reportadas por del Pino et al.<sup>83</sup>, sin diferencias entre el grupo de mujeres vacunadas y el no vacunadas. Por contra, Donato et al. en su revisión de la literatura sí encontró una reducción del riesgo de LSIL/CIN 1 en mujeres vacunadas<sup>98</sup>.

Nuestro estudio encontró una menor tasa de recurrencia de lesiones HSIL/CIN asociadas a los genotipos VPH 16-18 en el grupo de mujeres vacunadas, aunque sin diferencias significativas entre los grupos. Este resultado podría deberse al bajo número de pacientes con recurrencia y, probablemente, alcanzaría significación con un mayor tamaño muestral. Por lo tanto, la recurrencia asociada exclusivamente a los genotipos incluidos en la vacuna debería estudiarse con mayor profundidad.

La presencia de **HSIL/CIN persistente** en el control a los 6 meses fue similar en ambos grupos (4/277 [1.4%] en el grupo vacunado frente a 6/286 [2.1%] en el grupo no vacunado). Esto podría explicarse, en primer lugar, porque la vacuna no tiene un efecto terapéutico, sino profiláctico. En segundo lugar, los títulos de anticuerpos alcanzan su pico máximo aproximadamente 7 meses después de la administración de la primera dosis<sup>71, 100</sup> y, en nuestro estudio, la mayoría de las pacientes recibieron la primera dosis de la vacuna frente al VPH después de la conización.

Por otro lado, los datos disponibles indican que la vacuna ofrece protección duradera contra los genotipos VPH 16/18 y genera una respuesta sostenida de anticuerpos contra VPH 6/11/16/18 de al menos 14 años post-vacunación, lo que sugiere que no sería necesaria una dosis de refuerzo en ese período<sup>101</sup>. En este sentido, nuestros resultados muestran que la vacuna frente al VPH reduce la recurrencia de lesiones al menos 5 años después de su administración.

### **7.1.1 Recurrencia de HSIL/CIN en mujeres con primer control negativo**

Según los resultados de nuestro estudio, no hay diferencias estadísticamente significativas en la **recurrencia de HSIL/CIN 2-3** ( $p=0,45$ ) ni en **LSIL/CIN 1** ( $p=0.084$ ) **de las mujeres con primer control negativo** según su estado de vacunación. Sin embargo, si se analiza la recurrencia de HSIL/CIN en mujeres con primer control negativo (independientemente de su estado de vacunación), hay una diferencia estadísticamente significativa frente a aquellas mujeres con primer control alterado. Estos resultados sugieren que un cotest negativo inicial podría ser un marcador de buen pronóstico, independientemente del estado de vacunación. Tan sólo dos pacientes vacunadas con primer control negativo presentaron recurrencia por HSIL/CIN a los 2

y 3 años de seguimiento y fue por genotipos no incluidos en la vacuna. La aparición tardía de la recurrencia en ambas pacientes puede ser debido a la reinfección de VPH o a la autoinoculación por la presencia del virus en otras localizaciones. En este sentido, nuestros resultados respaldan la necesidad de un seguimiento prolongado en mujeres tratadas por lesiones de alto grado, independientemente del genotipo de VPH-AR. No obstante, en su estudio, Marta del Pino et al, no obtuvo ninguna recurrencia para HSIL en mujeres vacunadas con un primer control negativo, si bien la recurrencia de HSIL fue muy baja también en ambos grupos (0/89 en vacunadas frente a 4/66 en no vacunadas).

De los datos de nuestro estudio se observa una disminución estadísticamente significativa de la persistencia/recurrencia de HSIL/CIN en mujeres con primer control alterado al comparar el grupo de vacunadas frente al de no vacunadas. Sin embargo, Reuschenbach et al.<sup>32</sup> explica en su artículo que la vacunación no reduce el riesgo de enfermedad subsecuente debido a una resección incompleta debido a que la partícula L1 no se expresa durante el proceso oncogénico de los cánceres asociados a VPH ni en las lesiones premalignas de alto grado por lo que la respuesta inmune generada por las vacunas profilácticas dirigida frente a esa partícula viral L1, es poco probable que elimine las células neoplásicas o afecte a la enfermedad residual. Sin embargo, en su misma revisión comenta que es posible que el uso de la vacunación profiláctica frente al VPH tenga efectos no específicos debido a la estimulación general del sistema inmunológico favorecido por adyuvantes de la vacuna, lo que podría generar efectos antitumorales que probablemente no estén relacionados con el mecanismo de acción de la vacuna profiláctica. Estos efectos no específicos, podrían explicar la regresión de un carcinoma de células escamosas in situ observada en un informe de caso tras la administración sistémica e intratumoral de la vacuna nonavalente<sup>102</sup>. Aunque estos efectos no específicos no han sido

bien establecidos para las vacunas contra el VPH, conceptualmente, este mecanismo de estimulación inmune no específica para inducir una respuesta antitumoral podría ser similar al uso del Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en el cáncer de vejiga para estimular una respuesta inmune antitumoral<sup>103</sup>, aunque el mecanismo inmunológico exacto podría ser diferente. Estos efectos no específicos también podrían explicar los resultados de algunas series que han reportado beneficios de la vacuna frente al VPH en mujeres con infección prevalente por VPH, incluyendo aquellas tratadas por HSIL<sup>76, 85, 104, 105</sup>. No obstante, estos efectos no específicos, no se conoce aún bien con exactitud y son necesarios más estudios para poder corroborar el mecanismo de actuación.

### 7.1.2 Recurrencia de HSIL/CIN según el momento de vacunación

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia o recurrencia de HSIL/CIN en función del **momento de administración de la vacuna** frente al VPH ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, un hallazgo relevante es que ninguna paciente vacunada antes de la conización y con un cotest basal negativo presentó recurrencia de lesión de alto grado durante el seguimiento. Este resultado sugiere que la vacunación previa al tratamiento quirúrgico podría desempeñar un papel protector en la prevención de recurrencias, en concordancia con estudios previos que han señalado una reducción en la tasa de HSIL/CIN en mujeres vacunadas antes de la conización. De acuerdo con estos resultados, Henere et al<sup>85</sup> indica que las mujeres vacunadas antes de la conización tienen un riesgo absoluto menor de HSIL durante el seguimiento en comparación con las no vacunadas, lo que sugiere que el momento óptimo de administración de la primera dosis es antes del procedimiento. En el amplio estudio basado en datos extraídos del registro nacional danés

llevado a cabo por Sand et al<sup>106</sup>, las mujeres vacunadas entre 0 y 3 meses antes de la conización tuvieron un menor riesgo de HSIL/CIN2+ en comparación con aquellas vacunadas los primeros 12 meses tras el procedimiento. Nuestros datos, junto con la literatura<sup>107</sup>, indican que la incidencia enfermedad relacionada con el VPH es particularmente baja en mujeres vacunadas con un primer control negativo.

El hecho de que ninguna paciente vacunada antes de la conización con primer control negativo haya presentado recurrencia puede explicarse por diversos factores. En primer lugar, debido a que la conización es una lesión quirúrgica que podría provocar cierto grado de inflamación local y hay estudios que sugieren que, si la vacunación se realiza en presencia de un bajo nivel de inflamación, la respuesta inmune podría ser más robusta<sup>108, 109</sup>. En segundo lugar, dado que las vacunas profilácticas actúan neutralizando viriones y previniendo la infección, su combinación con un tratamiento eficaz, previene de la persistencia viral y la adquisición de nuevas infecciones, reduciendo así el riesgo de progresión a nuevas lesiones de alto grado<sup>32</sup>. De manera controvertida a estos datos, se postula que el tratamiento quirúrgico podría inducir cambios en el microambiente del tejido inflamatorio, lo que podría contribuir a una respuesta inmunitaria frente a la vacunación cuando esta se administra tras el tratamiento<sup>110</sup>. Apoyando esta hipótesis, Vladimír Dvořák et al<sup>111</sup>. reportan una reducción de la recurrencia por HSIL/CIN del 90% (IC 95% 12-99%) en mujeres vacunadas con la vacuna nonavalente tras la conización. No obstante, debido a que los mecanismo biológicos de la vacuna y la respuesta inmune, tan sólo se puede especular si alguna de estas teorías justifica los resultados.

Así pues, el momento óptimo de vacunación frente a VPH está no aún del todo claro y el “European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>112</sup>” no ha podido fijar hasta la

fecha ningún momento como “idóneo”, siendo necesarios más estudios con mayores tamaños muestrales y seguimiento a más largo plazo para confirmar estos resultados y establecer la estrategia más efectiva de prevención secundaria en mujeres conizadas.

## 7.2 PERSISTENCIA/RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR VPH

Centrándonos a partir de ahora en los datos relativos a la infección por VPH, la tasa de **infección persistente/recurrente por VPH** al final del seguimiento fue especialmente baja para los genotipos 16/18, sin diferencias en mujeres vacunadas y no vacunadas. Los datos del estudio indican que no hay diferencias estadísticamente significativas en la **persistencia de infección por VPH AR+** ni de VPH 16/18 en el primer control según el estado de vacunación. Estos datos sugieren que la vacunación no ha demostrado tener impacto en la persistencia temprana de infección por VPH en mujeres conizadas. No obstante, si bien se ha planteado la hipótesis de que la vacuna frente al VPH podría inducir la producción de anticuerpos locales que previenen la entrada del virus en la capa basal<sup>76</sup>, la efectividad de la vacunación profiláctica contra el VPH en la infección prevalente no ha sido demostrada<sup>75, 77</sup>. Nuestros datos sugieren que la vacuna frente al VPH no reduce el riesgo de infección persistente/recurrente por VPH (incluyendo el genotipo 16/18), en concordancia con los hallazgos de del Pino et al<sup>83</sup>.

De acuerdo con estos datos, Kreimer et al.<sup>113</sup> encontró que la vacunación bivalente frente a VPH no tenía impacto en la persistencia de infección, independientemente del número de dosis administradas. Además, el análisis de Rositch et al<sup>114</sup>. sobre patrones de infección persistente por VPH a nivel mundial también indica que la persistencia de la infección puede no verse afectada por el estado de vacunación, lo que refuerza la idea de que la vacunación no

necesariamente previene la persistencia de infecciones en mujeres con antecedentes de VPH. Asimismo, el estudio de Dominik<sup>115</sup> también sugiere que, aunque la vacunación podría reducir la incidencia de enfermedades asociada con el VPH, su impacto en la persistencia de la infección en mujeres previamente infectadas no es estadísticamente significativo. Esto sugiere que, aunque la vacunación es una herramienta importante en la prevención del cáncer de cuello de útero, su efectividad en la reducción de la persistencia de infecciones en mujeres con antecedentes de VPH es limitada.

### **7.2.1 Recurrencia de infección por VPH en mujeres con primer control negativo**

En mujeres con un **primer control negativo** tras la conización, la positividad para VPH 16/18 fue muy baja en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, al analizar el riesgo de recurrencia por VPH 16/18 en mujeres con primer control negativo, independientemente de su status de vacunación, se encontró una diferencia estadísticamente significativa si se compara con mujeres con primer control alterado. Estos hallazgos respaldan lo previamente expuesto, sugiriendo que un cotest negativo en el primer control postratamiento podría constituir un marcador pronóstico favorable, dado que la ausencia de enfermedad en dicha evaluación se asocia con una reducción en la recurrencia de lesiones y de infección por el virus del papiloma humano.

De acuerdo con estos datos, estudios recientes<sup>116, 117</sup> han observado que las mujeres con primer control negativo tienen una baja positividad para los genotipos 16/18, lo que sugiere un buen pronóstico al compararlo con aquellas con primer control alterado. Así pues, una prueba

positiva para VPH en el primer control post-tratamiento es el principal factor predictor de recurrencia lesional<sup>30</sup>.

### 7.2.2 Recurrencia de infección por VPH según el momento de vacunación

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia o recurrencia de infección por VPH en función del **momento de administración de la vacuna** frente al VPH. De acuerdo con estos datos, Henere et al<sup>85</sup> no observaron diferencias en la persistencia de infección por VPH-AR en el primer control ni en la prevalencia de VPH 16/18 al final del seguimiento en función del momento de administración de la vacuna y tampoco al compararlo con no vacunadas, sugiriendo que el beneficio de la vacunación en mujeres conizadas podría no estar en relación únicamente con los genotipos incluidos en la vacuna.

Sin embargo, un hallazgo relevante de nuestro estudio es que ninguna paciente vacunada antes de la conización y con un cotest basal negativo presentó recurrencia de infección por VPH 16/18 durante el seguimiento. Este resultado sugiere que la vacunación antes de la conización podría otorgar un beneficio significativo en la recurrencia de infección por VPH. Además, cabe destacar que, aunque sólo 3 mujeres vacunadas antes de la conización presentaron persistencia/recurrencia para VPH 16/18+, ninguna mujer vacunada antes de los 9 meses del procedimiento tuvo persistencia o recurrencia por los genotipos virales incluidos en la vacuna. Esto puede estar justificado porque el tratamiento de la lesión premaligna permite en un elevado porcentaje de casos, eliminar la lesión y el VPH causante, asociándose a una negativización de VPH en el primer o segundo control en aproximadamente el 70% de los

casos<sup>118, 119</sup>. Junto a un tratamiento adecuado se ha de hacer hincapié en la importancia de la vacunación frente al VPH, ya que ésta no solo previene la infección inicial, sino que también puede reducir el riesgo de reinfección en mujeres que han sido tratadas por lesiones premalignas. De acuerdo con la literatura<sup>120</sup>, la vacunación puede actuar como una estrategia “adyuvante”, complementando los tratamientos quirúrgicos y reduciendo el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la reinfección por VPH.

Aun así, son pocos los estudios publicados<sup>83, 79, 76, 105</sup> acerca de los efectos beneficiosos de la vacuna en la infección prevalente por VPH en mujeres conizadas y no se han encontrado trabajos sobre la persistencia/recurrencia de infección por VPH en mujeres tratadas con primer control negativo, por lo que se necesitarían más estudios para valorar la eficacia de la vacunación en el tratamiento de la infección persistente/recurrente y para valorar el momento óptimo de administración de la misma en cuanto a la infección por VPH se refiere.

### 7.3 FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA

En cuanto a los **factores predictores**, nuestros resultados observan que el estado de vacunación se asoció a una disminución en la persistencia/recurrencia de HSIL/CIN 2-3. Este hallazgo es consistente con la literatura que apoya la eficacia de la vacunación en la reducción del riesgo de lesiones cervicales asociadas al VPH.

Por otro lado, la presencia de un primer control alterado se asoció con un incremento del riesgo de persistencia/recurrencia de HSIL, por lo que puede ser considerado un marcador de riesgo para la progresión de la enfermedad. La literatura<sup>121</sup> respalda esta observación, indicando que

la persistencia de infección por VPH es un factor determinante en el desarrollo de lesiones cervicales precancerosas y cáncer. Es por ello un control estrecho y, sobre todo, la identificación de pacientes que precisan un primer control temprano a los 3-4 meses de seguimiento, podría ser una intervención eficaz para mejorar los resultados a largo plazo. La enfermedad subsecuente tras una conización puede ser el resultado de una resección incompleta, lo que implica la proliferación de tejido neoplásico de alto grado residual, no siendo necesaria una infección viral activa<sup>32</sup>. De acuerdo con esto, la literatura demuestra un menor riesgo de enfermedad relacionada con el VPH en pacientes sin evidencia de enfermedad residual o de infección persistente tras el tratamiento<sup>107, 122</sup>.

Es importante considerar que la aceptación de la vacuna y la adherencia a los programas de vacunación pueden variar significativamente entre los diferentes grupos demográficos y etarios, lo que puede influir en la efectividad general de las estrategias de prevención del cáncer de cuello de útero<sup>123, 124</sup>. De hecho, el estudio COVAR<sup>124</sup> aporta una valiosa información sobre la cobertura vacunal frente a VPH en mujeres tratadas por SIL/CIN en España, observando que, aún hoy, a pesar de estar recomendada y financiada, un considerable porcentaje de pacientes sigue sin vacunarse, abogando, además, por estrategias de prevención que puedan paliar los efectos del COVID-19 en estas pacientes. La educación y la concienciación sobre el VPH y su vacuna son fundamentales para mejorar las tasas de vacunación y, por ende, la prevención de lesiones premalignas y cáncer de cuello de útero.

Por lo tanto, la combinación de un tratamiento efectivo de lesiones premalignas y la vacunación frente al VPH representa un enfoque integral para la reducción de la carga del cáncer de cuello de útero en la población.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que el estado de vacunación es un factor protector significativo contra la persistencia y recurrencia de HSIL/CIN 2-3, mientras que un primer control positivo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia lesional. Estos resultados subrayan la importancia de la vacunación en la prevención del cáncer de cuello de útero y la necesidad de un seguimiento riguroso en mujeres con resultados alterados.

#### 7.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La **fortaleza de nuestro estudio** radica en el gran tamaño muestral de la cohorte y el largo período de seguimiento, siguiendo el mismo protocolo. Además, nuestro estudio mostró bajas tasas de márgenes positivos y cotest positivos en el control a los 6 meses después del tratamiento, en concordancia con los estándares de calidad de la Unidad de Colposcopia de acuerdo con el documento de Acreditación de Unidades de PTGI y Colposcopia de la AEPC 2025<sup>125</sup>. Un tratamiento adecuado de las pacientes podría justificar el bajo porcentaje de lesiones persistentes/recurrentes, independientemente del estado de vacunación.

Por otro lado, es importante considerar algunas **limitaciones**: las mujeres fueron vacunadas en diferentes momentos, no todas recibieron el esquema completo de vacunación ni la misma vacuna, sino que, cada mujer fue vacunada con una de las 3 vacunas comercializadas en ese momento, en función de la que estuviese disponible e incluida en el calendario de vacunación. Además, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no fue posible analizar el tipo de vacuna administrada (bivalente o tetravalente). No obstante, actualmente se están llevando a cabo estudios randomizados prospectivos<sup>126, 127, 128</sup> para evaluar la eficacia de la vacuna

nonavalente en la reducción del riesgo de HSIL/CIN en mujeres conizadas y cuyos resultados se espera que estén disponibles para finales de 2025. Además, en el periodo entre 2009-2015, la vacuna no estaba financiada, por lo que las pacientes vacunas abonaron el coste del tratamiento, lo que puede suponer un sesgo ya que es posible que aquellas con peor pronóstico hayan sido las que hayan optado por la vacunación. Finalmente, otra limitación es que el tiempo medio de seguimiento fue más corto en el grupo vacunado, ya que muy pocas mujeres fueron vacunadas antes de 2015.



# CONCLUSIONES





## 8 CONCLUSIONES

### Primaria

1. La vacunación frente a VPH se asocia con una reducción del riesgo de persistencia/recurrencia de lesional por HSIL/CIN 2-3 en mujeres que han recibido una terapia escisional.

### Secundaria

1. En el subgrupo de mujeres conizadas con primer control negativo, la vacuna profiláctica frente al VPH no ha demostrado reducir el riesgo de persistencia/recurrencia de HSIL/CIN 2-3, LSIL/CIN 1 ni de infección por VPH 16/18.
2. La vacunación frente a VPH no se ha asociado con una reducción en la persistencia/recurrencia de infección por VPH-AR (incluido el VPH 16/18) al final del seguimiento.
3. El momento de administración de la vacuna no influye en la persistencia/recurrencia de HSIL/CIN. Sin embargo, ninguna mujer vacunada antes de la conización con primer control negativo presentó recurrencia para lesión de alto grado.
4. El momento de administración de la vacuna no influye en la persistencia/recurrencia de infección por VPH 16/18. Sin embargo, ninguna mujer vacunada antes de la conización

con primer control negativo presentó positivización para VPH 16/18 a lo largo del seguimiento.

5. Los factores de riesgo independientes que predicen la persistencia/recurrencia de HSIL/CIN 2-3 fueron: un cotest positivo en el primer control y la ausencia de vacunación.

# APÉNDICE





## 9 APÉNDICE

### 9.1 GLOSARIO

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

AIN: Neoplasia anal intraepitelial

AR: Alto riesgo.

CCU: Cáncer de Cuello Uterino

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.

CTGI: Consulta de Tracto Genital Inferior.

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EICH: Enfermedad injerto contra huésped

HSH: Hombres que mantienen relaciones con hombres

HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

ITS: Infecciones de transmisión sexual

LEC: Legrado endocervical.

LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

NV: No vacunadas.

PTGI: Patología del Tracto Genital Inferior.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TOS: Trasplante de órgano sólido.

TPH: Trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

V: Vacunadas

VAIN: Neoplasia intraepitelial vulvar.

VHS: Virus Herpes Simple

VIN: Neoplasia vulvar intraepitelial

VPH: Virus del papiloma humano.

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo.

## 9.2 RELACIÓN DE FIGURAS



Figura 1. <i>Árbol filogenético de los tipos oficiales de VPH. Extraído de International Human Papillomavirus Reference Center (febrero 2024).</i> .....	38
Figura 2. <i>Ciclo infeccioso del VPH. Extraído del libro monografía "Prevención Primaria de VPH"<sup>3</sup>.</i> .....	42
Figura 3. <i>Mecanismos de respuesta inmune. Extraído de: Prog Obstet Ginecol. 2009;52(5):281-9319.</i> .....	44
Figura 4. <i>Etapas en la carcinogénesis del epitelio cervical. Extraído del libro Monografía "PREVENCIÓN PRIMARIA DEL VPH"</i> .....	46
Figura 5. <i>Modelo de desarrollo de enfermedad subsecuente ("recurrencia") tras el tratamiento escisional de una CIN2+ debido a células infectadas residuales (caso 1) versus la reinfección por VPH por autoinoculación desde un sitio adyacente (caso 2) o la reinfección por VPH por autoinoculación desde un sitio adyacente (caso 2) o la reinfección/nueva infección por parte de una pareja o desde un sitio distante (caso 3). Figura extraída de "Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer"<sup>32</sup> y elaborada por Caroline Walker, Universidad de Cambridge, Reino Unido. CIN, neoplasia intraepitelial cervical; VPH, virus del papiloma humano.</i> .....	47
Figura 6. <i>Modelo de eliminación inmunitaria y desarrollo posterior de la enfermedad por reactivación, incluida la posible reinfección de sitios adyacentes (autoinoculación). Figura extraída de "Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer"<sup>32</sup> y elaborada por Caroline Walker, Universidad de Cambridge, Reino Unido. VPH, virus del papiloma humano.</i> .....	48
Figura 7. <i>Calendario de Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo</i> .....	55
Figura 8. <i>Cribado de cáncer de cuello de útero. Adaptado del documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS<sup>39, 48</sup></i> .....	59
Figura 9. (A) <i>Respuesta natural inmune en individuos sin anticuerpos o con anticuerpos en títulos bajos. (B) Mecanismo de acción de la vacunación frente al VPH en individuos con alto título de anticuerpos. Figura extraída de "Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer"<sup>32</sup> y realizada por Caroline Walker, University of Cambridge, UK. HPV, human papillomavirus; IgA, inmunoglobulin A; IgG, inmunoglobulin G.</i> .....	62
Figura 10. <i>Conización cervical con asa diatérmica.</i> .....	73

Figura 11. Algoritmo de seguimiento postratamiento. Extraído de AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello de útero, 2022 <sup>30</sup> . .....	75
Figura 12. Diagrama de flujo de la distribución de pacientes.....	87
Figura 13. Distribución de mujeres según el momento de vacunación.....	101
Figura 14. Distribución de mujeres vacunadas con VPH 16/18+ en primer control según el momento de vacunación .....	103
Figura 15. Distribución de mujeres vacunadas con HSIL en primer control según la fecha de vacunación. ....	104
Figura 16. Tiempo hasta la positivización por VPH 16/18 según el estado de vacunación en mujeres con primer control negativo. ....	106
Figura 17. Distribución de pacientes con VPH16/18 positivo al final del seguimiento según el estatus de vacunación y el resultado del primer control. Elaborado con Mermaid Chart a través de IA. ....	107
Figura 18. Distribución de mujeres con persistencia/recurrencia de infección por VPH 16/18 según el estatus de vacunación. ....	109
Figura 19. Distribución de pacientes. CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. ....	110
<b>Figura 20.</b> HSIL/CIN 2-3 persistente/recurrente en mujeres vacunadas y no vacunadas. ....	110
Figura 21. Distribución de pacientes HSIL/CIN al final del seguimiento según el estatus de vacunación y el resultado del primer control. Elaborado con Mermaid Chart a través de IA. ....	114

### 9.3 RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. <i>Cofactores de infección por VPH</i> .....	36
Tabla 2. <i>Clasificación de los tipos de VPH genitales en función del riesgo</i> .....	37
Tabla 3. <i>VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (≥18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO. Calendario recomendado año 2025. [Extraído textualmente del Calendario común de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2025]</i> .....	50
Tabla 4. <i>Composición y características de las vacunas frente a VPH autorizadas en España</i> . . . * GSK: Glaxosmithkline Biologicals, S.A. ** MSD: Merck Sharp & Dohme B.V .....	60
Tabla 5. <i>Posología de las vacunas frente a VPH según ficha técnica</i> <sup>53, 54, 55</sup> .....	64
Tabla 6. <i>Características clínicas y datos referentes a la conización en mujeres vacunadas y no vacunadas. VPH: virus del Papiloma Humano. VPH-AR: VPH de alto riesgo</i> .....	100
Tabla 7. <i>Resultados a los 6 meses post-tratamiento. AR: alto riesgo. VPH: Virus del Papiloma Humano. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado</i> .....	102
Tabla 8. <i>Persistencia/Recurrencia de infección por VPH al final del seguimiento según el momento de vacunación.</i> .....	108
Tabla 9. <i>Persistencia/Recurrencia lesional al final del seguimiento de todas las mujeres incluidas en el estudio (A) y sólo aquellas con cotest negativo en primer control post-tratamiento (B). CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.</i> .....	111
Tabla 10. <i>Persistencia/Recurrencia de HSIL/CIN al final del seguimiento según el momento de vacunación.</i> ....	113
Tabla 11. <i>Análisis de Regresión de Cox univariante de los factores de riesgo asociados a la persistencia/recurrencia de HSIL. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; VPH-AR: VPH de alto riesgo.</i> .....	115
Tabla 12. <i>Análisis de Regresión de Cox multivariante de los factores de riesgo asociados a la persistencia/recurrencia de HSIL. HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza.</i> .....	116

## 9.4 PREMIO CIÉNTIFICO “HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS 2022”

## Premio Científico “Hospital Clínico San Carlos”

El jurado del XXIX Premio Científico Hospital Clínico San Carlos,  
otorga el:

### Primer Premio

Al Mejor Trabajo Científico original aparecido en la literatura científica, durante el año 2022

**“Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Woman Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study”**

Firmado por los autores:

Andrea Casajuana-Pérez, Mar Ramírez Mena, Estefanía Ruipérez-Pacheco, Inés Gil-Prados, Javier García-Santos,  
 Mónica Bellón-del Amo, Juan J. Hernández-Aguado, Jesús de la Fuente-Valero, Ignacio Zapardiel and Pluvio Coronado-Martín

El Presidente del Jurado  
 Dr., Antonio Álvarez Blanco

Madrid, 6 noviembre 2023

# BIBLIOGRAFÍA





## 10 BIBLIOGRAFÍA

1 Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gac mex oncol*. 2014;13(5):308–15.

2 Organización Mundial de la Salud. Virus del papiloma humano y cáncer [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado 2024 mar 5]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>

3 Asociación VPH Madrid. Monografía actualizada: Prevención primaria del VPH [Internet]. Madrid: Enfoque Editorial, S.C; 2015

4 Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations [Internet]. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [consultado 30 nov 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

5 Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet*. 2024 Aug 3;404(10451):435-444. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01097-3. PMID: 39097395.

6 Ministerio de Sanidad. Vacunas y Programas de Vacunación. Virus del papiloma humano [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [citado 14 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es>

7 Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 Jul;21(7):522-538. doi: 10.1038/s41571-024-00904-z. Epub 2024 May 17. PMID: 38760499.

- 
- 8 Torné Bladé A. 20. Patología premaligna del cuello uterino. In: González-Merlo, editor. Ginecología. España: Elsevier España, S.L.U.; 2020. p. 369–92.
- 9 Dugué, P. A., Rebolj, M., Garred, P. & Lynge, E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* 13, 29–42 (2013).
- 10 Harper DM, Demars LR. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(2):256–278.
- 11 Valasoulis G, Pouliakis A, Michail G, Magaliou I, Parthenis C, Margari N, Kottaridi C, Spathis A, Leventakou D, Ieronimaki AI, Androutsopoulos G, Panagopoulos P, Daponte A, Tsiodras S, Panayiotides IG. Cervical HPV Infections, Sexually Transmitted Bacterial Pathogens and Cytology Findings-A Molecular Epidemiology Study. *Pathogens.* 2023 Nov 14;12(11):1347. doi: 10.3390/pathogens12111347. PMID: 38003814; PMCID: PMC10675441.
- 12 International Human Papillomavirus Reference Center. HPV reference clones [Internet]. [citado 2024 may 22]. Disponible en: [https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/)
- 13 Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70–99.
- 14 Puthenveetil JA, Frederickson SM, Reznikoff CA. Apoptosis in human papillomavirus16 E7-, but not E6-immortalized human uroepithelial cells. *Oncogene.* 1996;13(6):1123–1131.
- 15 Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(4):240–54.
- 16 Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006;6:753–763.

- 
- 17 Gonçalves CA, Lopes-Júnior LC, Nampo FK, Zilly A, Mayer PCM, Pereira-da-Silva G. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(7):e026975. Published 2019 Jul 17. doi:10.1136/bmjopen-2018-026975.
- 18 Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K53–K61.
- 19 Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:421–439.
- 20 Davidson EJ, Boswell CM, Sell P, et al. Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. *Cancer Res*. 2003;63(20):6032–41.
- 21 Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215–222.
- 22 Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):14-9
- 23 Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. *Curr Opin Virol* 2013;3:416–21.
- 24 Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses* 2017;9:267.
- 25 Doorbar J. Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:27–41.

- 26 Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F55–70.
- 27 Griffin H, Soneji Y, Van Baars R, Arora R, Jenkins D, van de Sandt M, et al. Stratification of HPV-induced cervical pathology using the virally encoded molecular marker E4 in combination with p16 or MCM. *Mod Pathol* 2015;28: 977–93.
- 28 Bayas JM, Torné A, García-Sicilia J, Alba A. Vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(5):281–93.
- 29 Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.
- 30 Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. 2022. Coordinador: Torné A; Secretaria: del Pino M; Autores: Torné A, Andía D, Bruni L, et al.
- 31 Bosch FX. The viral etiology of cervical cancer: epidemiological evidence. *Rev Oncol*. 2002;4:1.
- 32 Reuschenbach M, Doorbar J, del Pino M, Joura EA, Walker C, Drury R, et al. Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer. *Vaccine*. 2023;41(42):6194-6205. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.047.
- 33 Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vilarrubí-Estrella M, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria*. 2018;50 Supl 1:41-65.

---

34 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2645-54.

35 Moraga-Llop FA. Diez años de vacunación frente al virus del papiloma humano. De la dermatología a la oncología a través de la infectología [Internet]. Barcelona: Asociación Española de Vacunología; 2018. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.013>

36 European Medicines Agency. Gardasil 9: Summary of Product Characteristics [Internet]. London: EMA; 2020 [cited 2020 Sep 9]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf)

37 Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Semergen*. 2017;43(4):265-76.

38 Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación e inmunización a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2025 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/home.htm>

39 Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas ( $\geq 18$  años) con condiciones de riesgo. Calendario recomendado año 2025 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/home.htm>

---

40 Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV* 2021; 8(9): e531–43. doi:10.1016/S2352-3018(21)00108-9.

41 Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación frente a VPH en varones. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 Oct.

42 Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación en grupos de riesgo [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [cited 2025 Feb 19]. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vac\\_GruposRiesgo.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vac_GruposRiesgo.pdf)

43 Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Linnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014;111(5):965–969

44 Grupo de trabajo de cribado de cáncer de cérvix. Documento de consenso para el desarrollo e implementación del programa poblacional de cribado de cáncer de cérvix en el SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.

45 Torné A, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. AEPCG-Guía: Cribado del cáncer de cuello de útero. Madrid: Publicaciones AEPCG; 2014. p. 1–80. ISBN: 978-84-608-3655-1.

46 Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448–458.

47 Torné A, del Pino M, Ramírez M, eds. Guía de Cribado del cáncer de cuello del útero en España 2025. de San José S, coord. Ibáñez R, sec. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025.

---

48 Díaz Sanchís M, De Sanjosé Llongueras S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

49 Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132–43.

50 Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):253-269.

51 Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2048–55.

52 Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721–8.

53 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cervarix, suspensión inyectable. Ficha técnica. [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2025 mayo 22]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT\\_07419004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html)

54 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Gardasil, suspensión inyectable. Ficha técnica. [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2025 mayo 22]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT\\_06357007.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html)

55 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Gardasil 9, suspensión inyectable. Ficha técnica. [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2025 mayo 22]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT\\_1151007002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html)

---

56 Cambroneró Martínez R, Blanco Quirós A. Papel de los adyuvantes en las vacunas frente al virus del papiloma humano. *Semer - Med Fam.* 2007;33(Supl.2):46–51.

57 Boxus M, Lockman L, Fochesato M, Lorin C, Thomas F, Giannini SL. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine.* 2014;32(26):3232–3236.

58 Puthanakit T, Schwartz T, Esposito S. Immune responses to a 2-dose schedule of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls (9–14) versus 3 doses in women (15–25): a randomised trial. En: *EUROGIN 2013; 2013 nov 3–6; Florencia, Italia.* Disponible en: <http://www.eurogin.com/2013/images/pdf/EUROGIN-2013-Abstracts-Part-2.pdf>

59 Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(17):1793–1802

60 Grupo de trabajo de Recomendaciones de Vacunación frente a VPH. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH: revisión de la estrategia de una dosis. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 jul.

61 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme [Internet]. Londres: UK Government; 2022 ago 5 [citado 2023 oct 26]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concludingadvice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>

62 Wheeler CM, Castellsagu. X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *LancetOncol.* 2012;13(1):100–110

- 
- 63 Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Oncoguía: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: SEGO; 2018 oct.
- 64 Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol* 2020;31:213–27.
- 65 Preti M, Rosso S, Micheletti L, Libero C, Sobrato I, Giordano L, et al. Risk of HPV-related extra-cervical cancers in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer* 2020;20:972.
- 66 Ebisch RMF, Rutten DWE, IntHout J, Melchers WJG, Massuger LFAG, Bulten J, et al. Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2017;35:2542–50.
- 67 Viscidi RP, Snyder B, Cu-Uvin S, Hogan JW, Clayman B, Klein RS, et al. Human papillomavirus capsid antibody response to natural infection and risk of subsequent HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:283–8.
- 68 Velicer C, Zhu X, Vuocolo S, Liaw KL, Saah A. Prevalence and incidence of HPV genital infection in women. *Sex Transm Dis* 2009;36:696–703.
- 69 Lin SW, Ghosh A, Porras C, Markt SC, Rodriguez AC, Schiffman M, et al. HPV16 seropositivity and subsequent HPV16 infection risk in a naturally infected population: comparison of serological assays. *PLoS One* 2013;8:e53067.
- 70 Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Campins M, coordinador. Torné A, del Pino M, revisores-editores. Barcelona: AEPCC; 2016. p. 1–46.

---

71 Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:212.e1.

72 Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen OE, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019;154:110–7.

73 Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: a single institution's experience. *Vaccines (Basel)* 2020;8:45.

74 Tjalma WAA, van Heerden J, Van den Wyngaert T. If prophylactic HPV vaccination is considered in a woman with CIN2+, what is the value and should it be given before or after the surgical treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Feb;269:98-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.008. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34979365.

75 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044. PMID: 25693011.

76 Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol.* 2013 Aug;130(2):264-8.

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

- 
- 78 Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women aged 24–45 years. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):28–37.
- 79 Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol*. 2018 Nov;151(2):229–34.
- 80 Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, Cariti G, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention of HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Dec;298(6):1205–10.
- 81 Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):633–40.
- 82 Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Sep 22;38(41):6402-6409. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.055. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32762871.
- 83 Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines (Basel)*. 2020 Mar 26;8(2):245.
- 84 Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer*. 2020 Aug 1;147(3):641-647. doi: 10.1002/ijc.32752. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31648368.
- 85 Henere C, Torné A, Llupia A, Aldea M, Martí C, Glickman A, et al. HPV vaccination in women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing excisional treatment: insights into unsolved questions. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jun 8;10(6):887. doi: 10.3390/vaccines10060887.

- 
- 86 Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M, Fusté P, Torné A, Ordi J. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol.* 2013;128(2):271–6.
- 87 Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-72
- 88 Martin-Hirsch PPL, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD001318.
- 89 Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(8):929–42.
- 90 Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665–79.
- 91 Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Chris CJL, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F88–99.
- 92 Calendario de Vacunación del Adulto. Madrid: Servicio de Prevención de la Enfermedad, Consejería de Sanidad; 2019 mar [citado 2025 may 23]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/spub/calendario\\_vacunacion\\_adulto\\_2019.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/spub/calendario_vacunacion_adulto_2019.pdf)

- 
- 93 European Medicines Agency. Gardasil, suspensión inyectable. Ficha técnica [Internet]. Londres: EMA; 2012 [citado 2025 may 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>
- 94 European Medicines Agency. Cervarix suspensión inyectable. Ficha técnica [Internet]. Londres: EMA; 2014 [citado 2025 may 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>
- 95 Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *Int J Cancer*. 2017;141(1):8–23.
- 96 Gómez de la Rosa AG, Quesada López-Fe A, Vilar Chesa M, Ferrer Machín A, Gimeno Gil A, Molina Bethancourt A, García Bello MÁ, Pérez-Méndez LI. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccination 4 Years After Conization for High-Grade Cervical Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2021 Oct 1;25(4):287-290. doi: 10.1097/LGT.0000000000000625. PMID: 34456270.
- 97 Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Cavallari EN, Palaia G, Perniola G, Ralli M, Sorrenti S, Romeo U, Pernazza A, Pierangeli A, Clementi I, Mingoli A, Cassoni A, Tanzi F, Cuccu I, Recine N, Mancino P, de Vincentiis M, Valentini V, d'Ettore G, Della Rocca C, Mastroianni CM, Antonelli G, Polimeni A, Muzii L, Palaia I. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 4;10(2):239. doi: 10.3390/vaccines10020239. PMID: 35214697; PMCID: PMC8879645.
- 98 Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, Plotti F, Angioli R, Muzii L, Benedetti Panici P, Bogani G. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 21;9(5):410. doi: 10.3390/vaccines9050410. PMID: 33919003; PMCID: PMC8143003.

---

99 Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Paraskevaidis E, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;378:e070135.

100 Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18–45 years: end-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3435–45.

101 Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadóttir L, Munk C, Berger S, Enerly E, Hortlund M, Ágústsson ÁI, Bjelkenkrantz K, Fridrich K, Guðmundsdóttir I, Sørbye SW, Bautista O, Group T, Luxembourg A, Marshall JB, Radley D, Yang YS, Badshah C, Saah A. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020 Jun 20;23:100401. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100401. PMID: 32637895; PMCID: PMC7329692.

102 Nichols AJ, De Bedout V, Fayne RA, Burke GW, Kirsner RS, Ioannides T. Systemic and intratumoral 9-valent human papillomavirus vaccine treatment for squamous cell carcinoma in situ in a renal transplant recipient. *JAAD Case Rep* 2020;6: 289–91.

103 Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2018;15:615–25.

104 Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial *BMC Public Health* 2020;20:274.

105 Choi H. Can quadrivalent human papillomavirus prophylactic vaccine be an effective alternative for the therapeutic management of genital warts? An exploratory study. *Int Braz J Urol.* 2019;45(2):361–8.

---

106 Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer* 2020;147:641–7.

107 Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Simoncini T, et al. Assessing the long-term role of vaccination against hpv after loop electrosurgical excision procedure (leep): a propensity-score matched comparison. *Vaccines (Basel)* 2020;8:717.

108 Petráš M, Dvořák V, Lomozová D, Máčalík R, Neradová S, Dlouhý P, Malinová J, Rosina J, Lesná IK. Timing of HPV vaccination as adjuvant treatment of CIN2+ recurrence in women undergoing surgical excision: a meta-analysis and meta-regression. *Sex Transm Infect.* 2023 Dec;99(8):561-570. doi: 10.1136/sextrans-2023-055793. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37553234; PMCID: PMC10715477.

109 Zhuang CL, Lin ZJ, Bi ZF, Qiu LX, Hu FF, Liu XH, Lin BZ, Su YY, Pan HR, Zhang TY, Huang SJ, Hu YM, Qiao YL, Zhu FC, Wu T, Zhang J, Xia NS. Inflammation-related adverse reactions following vaccination potentially indicate a stronger immune response. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):365-375. doi: 10.1080/22221751.2021.1891002. PMID: 33583360; PMCID: PMC7928063.

110 Zhuang C-L, Lin Z-J, Bi Z-F, Qiu L-X, Hu F-F, Liu X-H, Lin B-Z, Su Y-Y, Pan H-R, Zhang T-Y, et al. Inflammation-related adverse reactions following vaccination potentially indicate a stronger immune response. *Emerging Microbes Infect.* 2021;10(1):365–75. doi:10.1080/22221751.2021.1891002.

111 Dvořák V, Petráš M, Dvořák V, Lomozová D, Dlouhý P, Králová Lesná I, et al. Reduced risk of CIN2+ recurrence in women immunized with a 9-valent HPV vaccine post-excision: retrospective cohort study. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1). doi:10.1080/21645515.2024.2343552.

---

112 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Efficacy, effectiveness and safety of HPV vaccination in women with conisation: a systematic review and meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2024.

113 Kreimer A, Rodríguez A, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1444–51. doi:10.1093/jnci/djr319.

114 Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;133(6):1271–85. doi:10.1002/ijc.27828.

115 Dominik P, Sonja M, Robert J, Marcin P. Effect of vaccination against HPV in HPV-positive patients not covered by primary prevention on the disappearance of infection [preprint]. 2024. doi:10.21203/rs.3.rs-4594994/v1.

116 González-Yebra B, Mojica-Larrea M, Alonso R, González A, Romero-Morelos P, Taniguchi-Ponciano K, et al. HPV infection profile in cervical lesions. *Gac Med Mex.* 2022;158(4). doi:10.24875/gmm.m22000679.

117 Wayne D. Historia natural de la infección del cérvix uterino por el virus del papiloma humano. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2015;53(2):84–92. doi:10.31403/rpgo.v53i945.

118 Nobbenhuis MAE, Meijer CJLM, Van Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EKJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2001;84(6):796–801.

119 Torné A, Fusté P, Rodríguez-Carunchio L, Alonso I, Del Pino M, Nonell R, et al. Intraoperative postconisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A pilot study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(4):392–9.

---

120 Sarabando R, Vilela-Gomes A, Reis I, Pacheco A, Nogueira-Silva C. Associated factors to human papillomavirus vaccine adherence in adult women: a cross-sectional study. *Porto Biomed J.* 2023;8(1):e181. doi:10.1097/j.pbj.0000000000000181.

121 Chacón A, Campos N, González S. Cáncer de cérvix y su asociación con el virus del papiloma humano. *Rev Med Sinergia.* 2023;8(8):e1083. doi:10.31434/rms.v8i8.1083.

122 Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, Sopracordevole F, Bay P, Tonetti A, et al. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines (Basel)* 2021;9:83.

123 Kepka D, Ding Q, Hawkins A, Warner E, Boucher K. Factors associated with early adoption of the HPV vaccine in US male adolescents include Hispanic ethnicity and receipt of other vaccines. *Prev Med Rep.* 2016;4:98–102. doi:10.1016/j.pmedr.2016.05.014.

124 Blade AT, Del Mar Ramírez Mena M, de la Fuente Valero J, Sánchez RO, Conde JQ, Ferichola MS, Pérez JO, Rivera A, Bruch BH, Fernández G, López N, Villarejo M, Del Pino Saladrigues M. HPV vaccination coverage rate in women undergoing conization for cervical intraepithelial neoplasia in Spain: The COVAR study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2025 May 2. doi:10.1002/ijgo.70170. Epub ahead of print. PMID: 40318047.

125 del Pino M, Ramírez M, de la Fuente J, Cararach M, Centeno C, López JA, Torné A. *Programa de acreditación de calidad de unidades de colposcopia y patología del tracto genital inferior (TGI) 2025.* Madrid: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC); 2025. ISBN: 978-84-09-67283-7.

126 van de Laar RLO, Hofhuis W, Duijnhoven RG, et al. Adjuvant vaccination against HPV in surgical treatment of cervical intra-epithelial neoplasia (VACCIN study): a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer.* 2020;20:539. doi:10.1186/s12885-020-07025-7.

127 European Union Clinical Trials Register. Efficacy of the HPV vaccine administered after surgical treatment for CIN2+ lesions [Internet]. 2018 [cited 2025 May 22]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003507-19/IT>

128 European Union Clinical Trials Register. Efficacy of HPV vaccination in prevention of recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) after local treatment [Internet]. 2018 [cited 2025 May 22]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004662-33/FI>