

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX EN CANTABRIA

DESCRIPTIVE ANALYSIS OF THE CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMME IN CANTABRIA

Autor/a: Nora Sáenz de Ormijana Padilla

Director/es: José Javier Gómez Román
Javier Freire Salinas

Santander, Junio 2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
LISTADO DE ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	22
AGRADECIMIENTOS	24

RESUMEN

Introducción:

El Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix en Cantabria ha experimentado recientemente una renovación significativa, adoptando un enfoque poblacional y una estrategia basada en el riesgo. En la actualidad, se invita activamente a las mujeres de 30 a 65 años a participar mediante SMS, seguido del envío domiciliario de un dispositivo de autotoma vaginal para la detección del VPH-AR.

Objetivos:

Análisis de los primeros resultados del programa piloto de cribado de cáncer de cérvix desde su implementación, incluyendo el estudio de los genotipos de VPH detectados y su distribución, así como la evaluación de la cobertura vacunal en aquellas mujeres que resultaron positivas.

Material y métodos:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, de 562 autotomas recibidas, a partir de los datos registrados en el sistema informático de Anatomía Patológica entre Junio y Septiembre de 2024.

Resultados y discusión:

85 muestras (15,12%) fueron positivas. Se ha observado un incremento de genotipos VPH distintos a 16 y 18, especialmente el VPH 68, el más prevalente, seguido del VPH 56, en segunda posición. No se evidenciaron aparentes fallos vacunales.

Conclusiones:

El cambio genotípico analizado resalta la importancia de evaluar la circulación de genotipos no vacunales en el futuro y de fortalecer las estrategias preventivas frente al VPH.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano; Cáncer de cérvix; Cribado.

ABSTRACT

Introduction:

The Cervical Cancer Screening Programme in Cantabria has recently undergone a significant renewal, adopting a population-based approach and a risk-based strategy. Currently, women aged 30 to 65 are actively invited to participate via SMS, followed by the home delivery of a vaginal self-sampling device for the detection of HR-HPV.

Objectives:

To analyse the initial results of the pilot cervical cancer screening programme since its implementation, including the study of the HPV genotypes detected and their distribution, as well as the evaluation of vaccination coverage among women who tested positive.

Material and methods:

An observational, descriptive and retrospective study of 562 self-collection samples received, based on data recorded in the Pathological Anatomy computer system between June and September 2024.

Results and discussion:

85 samples (15.12%) were positive. An increase in non-16/18 HPV genotypes was observed, particularly HPV 68, the most prevalent, followed by HPV 56 in second place. No apparent vaccine failures were detected.

Conclusions:

The genotypic shift observed highlights the importance of monitoring the circulation of non-vaccine HPV genotypes in the future and strengthening preventive strategies against HPV.

Key Words: Human Papillomavirus; Cervical cancer; Screening.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **AGC:** Células Glandulares Atípicas (por sus siglas en inglés, *Atypical Glandular Cells*).
- **Anyplex™ II HPV HR Detection:** Prueba de detección de Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo mediante Anyplex™ II (por sus siglas en inglés, *Anyplex™ II High-Risk Human Papillomavirus Detection*).
- **ASC-H:** Células escamosas atípicas en las que no se puede excluir una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (por sus siglas en inglés, *Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL*).
- **ASC-US:** Células escamosas atípicas de significado indeterminado (por sus siglas en inglés, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*).
- **CC.AA.:** Comunidades Autónomas.
- **CCU:** Cáncer de Cuello Uterino.
- **CE-IVD:** Conformidad Europea / Diagnóstico In Vitro (por sus siglas en francés, *Conformité Européenne*, e inglés, *In Vitro Diagnostic*).
- **CIN:** Neoplasia Intraepitelial Cervical (por sus siglas en inglés, *Cervical Intraepithelial Neoplasia*).
- **GSK:** GlaxoSmithKline.
- **HPV:** Virus del Papiloma Humano (por sus siglas en inglés, *Human Papillomavirus*).
- **HR-HPV:** Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (por sus siglas en inglés, *High-Risk Human Papillomavirus*).
- **H-SIL:** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (por sus siglas en inglés, *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*).
- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- **IARC:** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (por sus siglas en inglés, *International Agency for Research on Cancer*).
- **IC:** Intervalo de Confianza.
- **ITS:** Infección de Transmisión Sexual.
- **L-SIL:** Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (por sus siglas en inglés, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*).
- **MSD:** Merck Sharp & Dohme.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa (por sus siglas en inglés, *Polymerase Chain Reaction*).
- **S.A.:** Sociedad Anónima.
- **SAGE:** Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico de la OMS (por sus siglas en inglés, *Strategic Advisory Group of Experts*).
- **SCS:** Servicio Cántabro de Salud.
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.
- **SMS:** Servicio de Mensajes Cortos (por sus siglas en inglés, *Short Message Service*).
- **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- **VPH:** Virus del Papiloma Humano.
- **VPH-AR:** Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo oncogénico.
- **VPH 16:** Virus del Papiloma Humano genotipo 16.

- **VPH 18:** Virus del Papiloma Humano genotipo 18.
- **VPH 31:** Virus del Papiloma Humano genotipo 31.
- **VPH 33:** Virus del Papiloma Humano genotipo 33.
- **VPH 35:** Virus del Papiloma Humano genotipo 35.
- **VPH 39:** Virus del Papiloma Humano genotipo 39.
- **VPH 45:** Virus del Papiloma Humano genotipo 45.
- **VPH 51:** Virus del Papiloma Humano genotipo 51.
- **VPH 52:** Virus del Papiloma Humano genotipo 52.
- **VPH 56:** Virus del Papiloma Humano genotipo 56.
- **VPH 58:** Virus del Papiloma Humano genotipo 58.
- **VPH 59:** Virus del Papiloma Humano genotipo 59.
- **VPH 66:** Virus del Papiloma Humano genotipo 66.
- **VPH 68:** Virus del Papiloma Humano genotipo 68.

INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el agente responsable de la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial. Se trata de un virus de ADN de doble cadena, perteneciente a la familia *Papillomaviridae* (1). Está vinculado con la aparición de verrugas genitales en ambos sexos y se asocia también con el desarrollo de varios tipos de cáncer, como el de cérvix, vulva, vagina, ano y pene (2). De todos ellos, el cáncer de cérvix destaca por ser uno de los más significativos debido a su alta incidencia y morbilidad. Actualmente representa la cuarta neoplasia con mayor frecuencia entre las mujeres a nivel global. Se estima que en el año 2020 se detectaron unos 604.000 nuevos casos en todo el mundo, lo que representa el 6,5% del total de los cánceres diagnosticados en mujeres, con cerca de 342.000 muertes atribuidas a esta causa (3). En el contexto nacional, según las estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se prevé que en el año 2025 se diagnosticarán en España más de 2.300 nuevos casos de cáncer de cérvix uterino. Esta cifra situaría a esta neoplasia en la tercera posición entre los tumores ginecológicos más frecuentes en el país, solo por detrás del cáncer de endometrio y del de ovario (4).

La vía principal de transmisión del VPH es a través del contacto directo de piel o mucosas, siendo la vía sexual la forma más común de contagio. Toda persona que haya iniciado su vida sexual está en riesgo de adquirir el virus a través del contacto genital, incluso sin que exista penetración. Por este motivo, un uso correcto del preservativo disminuye el riesgo de infección, pero no lo previene por completo (1). Se estima que aproximadamente el 80% de la población entrará en contacto al menos una vez a lo largo de la vida, siendo la mayoría de las infecciones asintomáticas. La probabilidad de infección es más alta durante los primeros años de actividad sexual, en especial antes de los 30 años, disminuyendo este riesgo a medida que avanza la edad (5). Además, el virus es capaz de entrar en un estado de latencia durante muchos años tras la infección inicial, pudiendo reactivarse en el futuro en determinados grupos de riesgo. Entre ellos, se encuentran las mujeres con infección por VIH, de edades avanzadas o con antecedentes personales de displasia cervical (1).

En la actualidad, se han identificado más de 200 genotipos distintos de VPH, cuyas manifestaciones clínicas varían ampliamente en función de su tropismo tisular. Estos genotipos se agrupan, de manera general, en dos grandes categorías: los cutáneos, responsables de lesiones en la piel como verrugas plantares, vulgares, planas o condilomas de Butcher; y los mucosos, con capacidad para infectar el tracto anogenital. Dentro de esta última categoría, se distinguen dos grupos: los genotipos de bajo riesgo o no oncogénicos (como los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72 y 81), asociados principalmente a verrugas genitales y otras lesiones benignas de piel y mucosas; y los genotipos de alto riesgo u oncogénicos (como los tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 y 82) (1). Este último grupo se caracteriza por su elevado potencial de transformación maligna y constituye la principal causa de lesiones preneoplásicas y cáncer de cérvix en la mujer, siendo condición necesaria pero no suficiente una infección

persistente en el tiempo de alguno de estos genotipos de alto riesgo para que se desarrolle el cáncer (2).

En cuanto a la evidencia de causalidad, ya en el año 2009 un grupo de expertos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó al VPH como agente carcinógeno. Concretamente, los genotipos VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 fueron catalogados como carcinógenos para el ser humano (grupo 1). Entre ellos, los genotipos VPH 16 y 18 causan la mayor parte de los cánceres cervicales, siendo responsables de alrededor del 70% de los casos. Por su parte, el VPH 68 se consideró probable carcinógeno (grupo 2A) y el resto de los genotipos como posiblemente carcinógenos (grupo 2B) (6). Debido a esta sólida evidencia, resulta esencial prestar especial atención a la prevención de este tipo de cáncer mediante una vacunación efectiva y programas de cribado eficaces que permitan detectar estos genotipos de alto riesgo oncogénico.

En este contexto, el cribado adquiere una relevancia especial como estrategia de prevención secundaria del cáncer de cuello uterino (CCU), permitiendo identificar precozmente las lesiones cervicales precursoras con mayor riesgo de progresión oncogénica. Así, el objetivo principal del cribado es la reducción de la mortalidad y la morbilidad del CCU (7).

Tradicionalmente, la citología cervical ha sido la principal herramienta utilizada como método de cribado, mientras que la colposcopia y la biopsia se utilizaban como métodos diagnósticos adicionales ante resultados anómalos de la citología (8).

No obstante, en los últimos años se ha evidenciado que la prueba del VPH ofrece una sensibilidad superior a la citología en la detección de lesiones premalignas, en especial en mujeres mayores de 30 años (9). Esta diferencia se explica debido a la elevada prevalencia de infecciones transitorias por VPH en mujeres jóvenes, lo que podría conllevar un riesgo considerable de casos de sobrediagnóstico y sobretratamiento. Por esta razón, los nuevos programas de cribado limitan el uso de la citología cervical a mujeres entre 25 y 30 años, mientras que recomiendan la prueba del VPH como estrategia principal en aquellas mujeres mayores de 30 años (8).

Una revisión sistemática publicada por la *Cochrane Library*, que incluyó un total de 40 estudios con más de 140.000 mujeres entre 20 y 70 años, evaluó la precisión diagnóstica de las pruebas de detección del VPH para identificar neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de grado 2 o superior (CIN 2+), en comparación con la citología. Los resultados mostraron que la prueba del VPH presenta una sensibilidad significativamente mayor para la detección de lesiones de alto grado (H-SIL/CIN 2+), con una sensibilidad del 89,9%, frente al 62,5% de la citología convencional y el 72,9% de la citología en base líquida. Estos hallazgos respaldan el uso de la prueba de VPH como una herramienta de cribado más eficaz, dado que su mayor sensibilidad contribuye a una reducción sustancial en los resultados falsos negativos, permitiendo un diagnóstico y tratamiento más precoces (10).

Por otra parte, en el año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el documento titulado *Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer de cuello uterino como problema de salud pública*, una iniciativa global con el objetivo de reducir de manera significativa la incidencia y la morbilidad asociadas al cáncer de cérvix. Para alcanzar este objetivo, la OMS propuso la estrategia 90-70-90, en la que estableció las siguientes metas para el año 2030: vacunar contra el VPH al 90% de las niñas antes de los 15 años; garantizar que el 70% de las mujeres se sometan a pruebas de cribado de alto rendimiento antes de los 35 años y nuevamente antes de los 45 años; y asegurar que el 90% de las mujeres con cáncer de cérvix reciban el tratamiento adecuado. El logro de estos objetivos tendría un impacto crucial en la Salud Pública, ya que se estima que podría prevenir más de 62 millones de muertes por cáncer de cérvix para el año 2120 (11).

En línea con las recomendaciones internacionales, Cantabria ha implementado recientemente un cambio en su Programa Poblacional de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix, coordinado por la Consejería de Salud. Este programa ha evolucionado hacia un modelo de Cribado Poblacional basado en la prueba primaria de detección del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR), siguiendo la evidencia científica disponible que respalda la superioridad de esta prueba para la detección temprana de lesiones precoces (12).

En este nuevo modelo, se ha puesto en marcha un sistema de cribado organizado que invita de manera activa a las mujeres residentes en Cantabria, con edades comprendidas entre los 30 y los 65 años, a participar en el programa. Esta iniciativa supone una transición desde un enfoque de cribado oportunista hacia uno poblacional, lo que conlleva importantes implicaciones en términos de Salud Pública (12).

En el cribado oportunista, que se realiza cuando la mujer acude a los servicios sanitarios de forma voluntaria por otros motivos, solo se beneficiarían aquellas que mantienen un contacto regular con el sistema de salud, ya que carece de sistematicidad. Por el contrario, el cribado poblacional se ofrece activamente a toda la población diana, en el marco de una estrategia protocolizada, lo que permite alcanzar una mayor cobertura y equidad en el acceso. Por ello, los programas de cribado poblacional han demostrado ser más efectivos y eficientes (13).

En este contexto, el cribado en Cantabria se ha diseñado con el objetivo de garantizar una cobertura eficaz y equitativa. Así, las invitaciones se realizan mediante el envío de un SMS o una carta a toda mujer perteneciente a la población objetivo. Una vez aceptada la invitación, se le remite a su domicilio un dispositivo de autotoma vaginal para la recogida de la muestra, destinada a la detección de VPH-AR. Para ello, se emplea el kit de detección de VPH HR Anyplex™ II (Seegene), que detecta 14 genotipos de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Este cribado se realizará cada cinco años en mujeres de entre 30 y 65 años que hayan iniciado actividad sexual y no estén histerectomizadas, independientemente de su estado vacunal. En cuanto a las mujeres de 25 a 29 años, el inicio del cribado dependerá de su historial de vacunación. Aquellas con la pauta completa

comenzarán el cribado a los 30 años. Por otro lado, las mujeres no vacunadas o con pauta incompleta iniciarán el cribado a los 25 años, con una citología cervical cada tres años (12).

En relación con la comunicación de los resultados, el procedimiento varía en función del hallazgo obtenido y del riesgo de cáncer de cérvix. Si la prueba de detección de VPH-AR es negativa, se considera que el riesgo es bajo. En este caso, la mujer recibe un SMS o un informe por correo postal con los resultados de la prueba, concluyendo así el proceso y con la recomendación de repetir la prueba de VPH-AR cada cinco años, conforme a las directrices del programa de cribado. Por otro lado, si la prueba de VPH-AR es positiva, el seguimiento variará en función del genotipo de VPH detectado (VPH 16/18 o VPH no 16/18). Si se identifica VPH 16 o 18, se considera de alto riesgo, y se citará directamente en el Servicio de Ginecología para realizarse una citología y una colposcopia. Si, por el contrario, el genotipo de VPH es distinto a los tipos 16 y 18, el riesgo se considera intermedio. Se llamará por teléfono y se programará una cita con enfermería obstétrico-ginecológica de atención primaria para la realización de una citología de triaje. Si esta citología es negativa, ASC-US o L-SIL, se recomienda realizar un co-test al año siguiente, el cual consiste en una prueba simultánea de detección de VPH-AR y una citología. Estos resultados serán comunicados por el personal de enfermería o medicina de atención primaria. En cambio, si en la citología se detecta ASC-H, H-SIL o AGC, se estima como un riesgo alto y se le citará en el Servicio de Ginecología para la práctica de una colposcopia (12).

A medida que se incorporen de manera progresiva todas las mujeres al nuevo Programa de Cribado Poblacional, coexistirán ambos programas – el Poblacional y el Oportunista – durante los primeros cinco años. Se espera que, tras este periodo, el programa oportunista desaparezca y se logre una cobertura del 100% en la invitación a la población diana. Esta transición supondría un cambio hacia una estrategia de cribado más eficiente y con la posibilidad de personalizar la atención clínica según el riesgo específico de cada mujer (12).

A continuación, se muestra el algoritmo de actuación general de cribado poblacional instaurado, con la prueba de VPH-AR y basado en el riesgo (ver figura 1).

Mujeres de 30 a 65 años que hayan iniciado actividad sexual y no hysterectomizadas

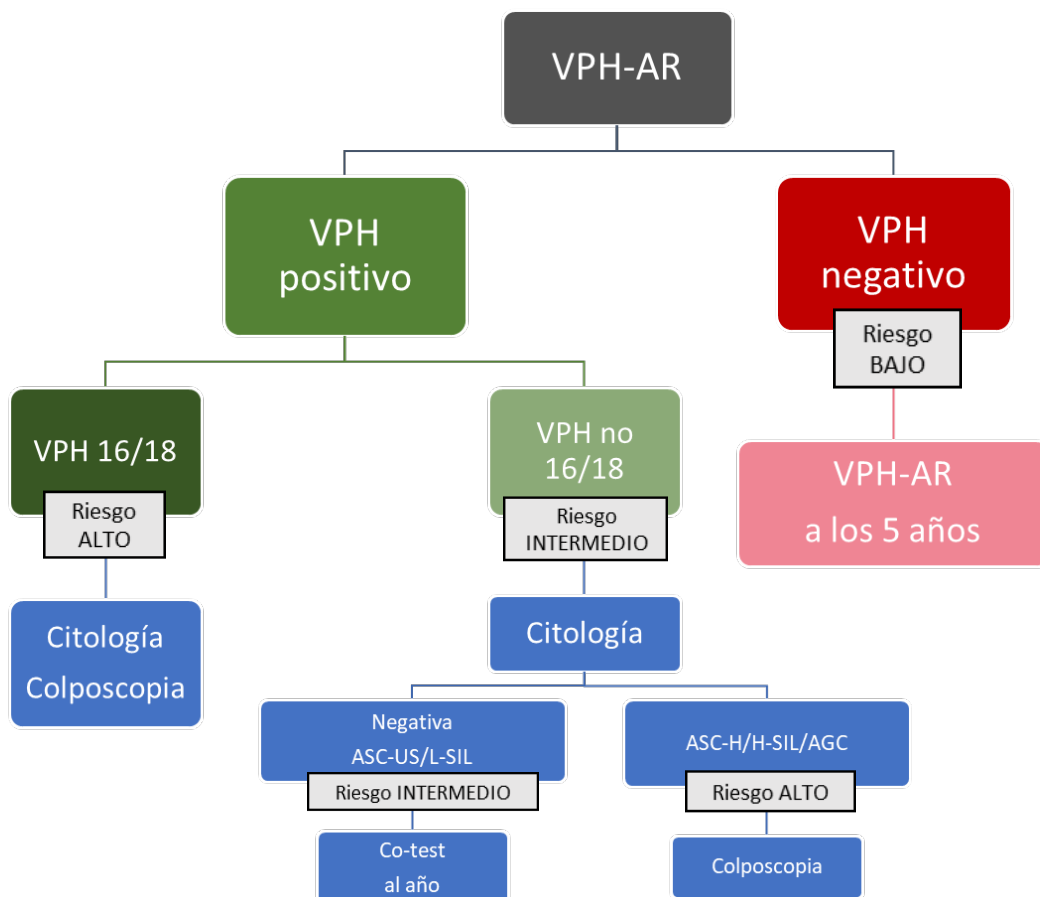


Figura 1. Algoritmo jerárquico de actuación general del cribado poblacional de cáncer de cérvix en Cantabria, con prueba de VPH-AR basado en el riesgo.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Programa poblacional de detección precoz de cáncer de cérvix basado en el riesgo con prueba primaria de VPH-AR. Servicio Cántabro de Salud, Gobierno de Cantabria. 2024 (12).

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es la realización de un análisis preliminar de los primeros resultados obtenidos en el marco del nuevo programa de cribado de cáncer de cérvix en la comunidad autónoma de Cantabria, empleando los datos recogidos entre los meses de Junio a Septiembre de 2024. Con ello, se evalúa la fiabilidad y aceptación del método de autotoma por parte de las mujeres, y la implementación automatizada de tecnología robótica para la detección de genotipos de VPH de Alto Riesgo mediante el sistema Anyplex™ II HPV HR Detection (Seegene) frente al sistema de rutina Clart HPV, con el objetivo final de su incorporación en los programas de cribado poblacional de VPH en Cantabria y contribuir así a la mejora de las estrategias preventivas frente al cáncer de cérvix.

Entre los objetivos específicos del estudio, el primero de ellos consiste en analizar la prevalencia de los distintos genotipos de VPH en la población participante en el programa durante el periodo mencionado. Esta información permitirá conocer la distribución genotípica del VPH y proporcionará una base sólida para el diseño y optimización de futuras estrategias de prevención y cribado, permitiendo enfocar los esfuerzos hacia aquellos genotipos de alto riesgo más prevalentes.

Un segundo objetivo se centra en la determinación del estado de vacunación frente al VPH de las mujeres que resultaron positivas para alguno de los genotipos de alto riesgo analizados. Esta evaluación permitirá analizar la cobertura y efectividad de las vacunas administradas, así como la identificación de posibles fallos vacunales, mediante la comparación entre los registros de vacunación y los casos de infección detectados en el cribado.

Y, por último, la comprobación de la validez del método de autotoma, reflejada en el porcentaje de muestras no válidas para el análisis y en la tasa de aceptación de la invitación a participar en el Programa de Cribado. Estos datos permiten reafirmar la decisión tomada respecto a la recogida de muestras o revisar la posibilidad de transformar el cribado y basarlo en la recogida por parte de profesionales en otro tipo de dispositivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, basado en los primeros resultados del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix en Cantabria, promovido por el Servicio Cántabro de Salud (SCS).

La población de estudio estuvo compuesta por mujeres residentes en Cantabria, con edades entre los 30 y 65 años, cuyas muestras fueron registradas en el sistema informático del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), durante el periodo comprendido entre los meses de Junio y Septiembre de 2024.

Se enviaron un total de 3.002 invitaciones vía SMS a las mujeres residentes en Santander, Laredo, Torrelavega y Reinosa. Se obtuvo una tasa de aceptación del 37%. Una vez aceptada la invitación, cada mujer recibió un kit con un dispositivo de autotoma en su domicilio. Una vez recogida la muestra, este kit fue entregado en su centro de Atención Primaria para su posterior derivación al centro de referencia de biología molecular. Se recibieron un total de 562 autotomas, lo que representa en torno a un 50% de las aceptaciones y un 18,72 % del total de invitaciones enviadas (ver figura 2).

Área	Invitaciones por SMS	Invitaciones por envío de autotoma	Total de invitaciones	Aceptaciones	Negativas a participar	Autotomas enviadas	Autotomas recibidas
Santander	1583	127	1710	673	25	947	368
Laredo	485	23	508	178	6	195	94
Torrelavega/Reinosa	714	70	784	256	3	320	100
Total	2782	220	3002	1107	34	1462	562

Figura 2. Tabla que muestra el número de invitaciones enviadas (por SMS, por envío de autotoma y el total), aceptaciones, negativas a participar, y autotomas enviadas y recibidas; distribuidos según las distintas localidades: Santander, Laredo y Torrelavega/Reinosa, y el total general.

Fuente: Datos proporcionados por el Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

Según la localidad, el porcentaje de participación en el programa fue más alto en Santander, con un 21,52 % de autotomas recibidas entre el total de invitaciones, seguido de Laredo con un 18,50 % y Torrelavega/Reinosa con un 12,76 % (ver figura 3).

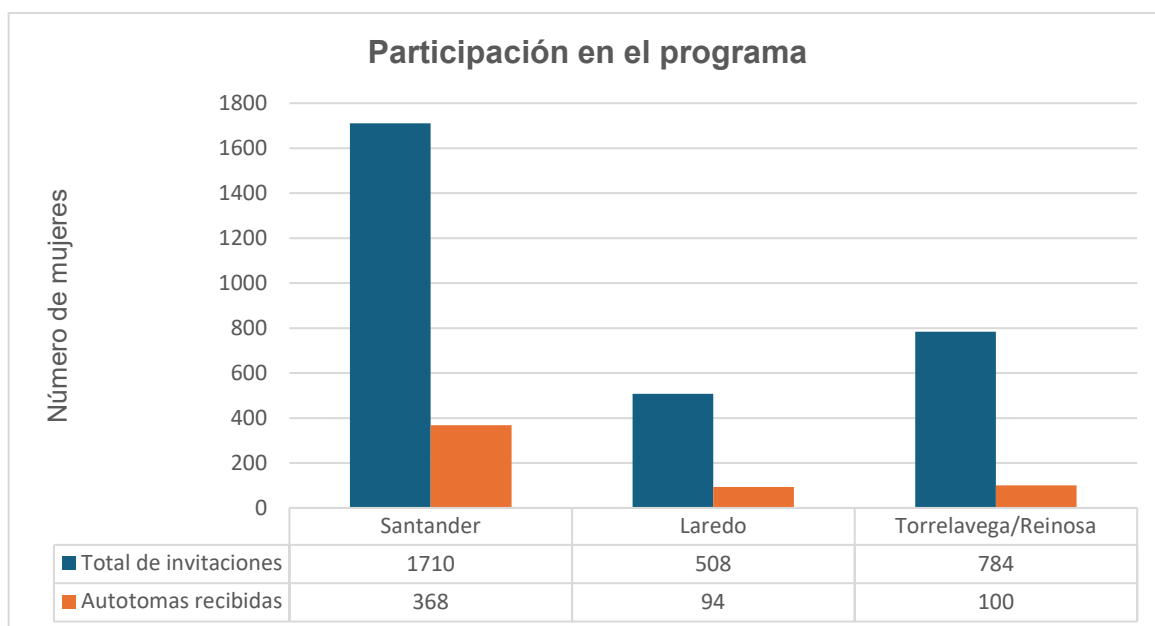


Figura 3. Gráfico de columnas donde se muestra el número de mujeres invitadas a participar y el número final de autotomas recibidas, distribuido según las distintas localidades: Santander, Laredo y Torrelavega/ Reinosa.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

Las muestras recibidas fueron procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica del HUMV, donde se utilizaron equipos automatizados para la hidratación, resuspensión y alícuotas de las muestras. La extracción y el análisis por métodos de amplificación genómica a tiempo real multiplex (PCR) fue realizado en la plataforma STARlet-AIOS, utilizando el kit de detección de VPH HR Anyplex™ II (Seegene CE-IVD), capaz de detectar 14 genotipos de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Estas muestras analizadas fueron las que se evaluaron en este estudio, en el marco del programa de cribado poblacional autonómico.

Los datos clínicos de las participantes se integraron en los sistemas de Atención Primaria, junto con la plataforma de programación Ticares y el sistema de patología Gestpath, encargado de procesar los informes tanto del cribado como de las colposcopias. La población diana del programa se actualiza en tiempo real a través del sistema DYANA, facilitando así el registro centralizado, el seguimiento individualizado y la programación de citas clínicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se efectuó el análisis de las 562 autotomas recibidas en total entre los meses de Junio y Septiembre de 2024, consultando para ello la base de datos de referencia del Servicio de Anatomía Patológica.

El primer objetivo del estudio fue identificar los genotipos de VPH de alto riesgo más prevalentes entre las muestras que resultaron positivas.

Del total de muestras analizadas, 85 (15,12%) fueron positivas para alguno de los genotipos incluidos en el estudio. De estas, 65 (76,47%) presentaron monoinfección, es decir, infección por un único genotipo, mientras que 20 (23,53%) evidenciaron la coexistencia de infecciones múltiples, con la presencia simultánea de dos o más genotipos. En concreto, 15 muestras presentaron dos genotipos, 4 exhibieron tres genotipos y 1 mostró la presencia de cuatro genotipos, lo que resultó en un total de 111 genotipos de VPH de alto riesgo detectados.

Esta distinción resulta especialmente relevante, ya que las infecciones múltiples pueden conllevar distintas implicaciones clínicas respecto a la persistencia viral, la progresión a lesiones de alto grado y su posible respuesta a la vacunación, en comparación con las infecciones causadas por un único genotipo.

GENOTIPOS	Monoinfecciones	Infecciones múltiples	Total
VPH 16	10	2	12
VPH 18	1	2	3
VPH 31	4	4	8
VPH 33	1	1	2
VPH 35	1	3	4
VPH 39	4	0	4
VPH 45	2	4	6
VPH 51	4	7	11
VPH 52	7	4	11
VPH 56	7	6	13
VPH 58	7	2	9
VPH 59	5	2	7
VPH 66	3	3	6
VPH 68	9	6	15
TOTAL	65	46	111

Figura 4. Tabla que recoge la distribución de los genotipos de VPH de alto riesgo detectados (n=111) en las muestras positivas (n=85), diferenciando entre monoinfecciones e infecciones múltiples. Se indican los casos positivos para cada genotipo, junto con el total correspondiente.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

En relación con la frecuencia de los distintos genotipos detectados, el VPH 68 resultó ser el más prevalente, con 15 casos positivos, lo que representa el 13,5 % del total. En segundo lugar, se identificó el VPH 56, con 13 casos positivos, equivalente al 11,7 %. En tercera posición se ubicó el VPH 16, con 12 casos positivos, correspondiente al 10,8 %. Los genotipos 51 y 52 presentaron una prevalencia idéntica, con 11 casos positivos cada uno, lo que representa el 9,9 % del total para cada genotipo. El genotipo 58 registró 9 casos, correspondiente al 8,1 % del total. El genotipo 31 fue identificado en 8 casos, equivalente al 7,2 %. El genotipo 59 presentó 7 casos positivos, lo que representa el 6,3 %, mientras que los genotipos 45 y 66 registraron 6 casos positivos cada uno, representando el 5,4 % del total cada uno. Los genotipos 35 y 39 mostraron una prevalencia similar, con 4 casos positivos cada uno, equivalente al 3,6 % del total para cada uno. El genotipo 18 resultó positivo en 3 casos, lo que corresponde al 2,7 %. Finalmente, el menos prevalente resultó ser el genotipo 33, con tan solo 2 positivos, lo que equivale al 1,8% del total. Toda esta distribución se recoge de forma detallada en la tabla superior (ver figura 4).

A continuación, se muestra de forma gráfica la distribución de los genotipos analizados, tanto según el número de genotipos positivos detectados (ver figura 5), como según el porcentaje que representa cada genotipo con respecto al total (ver figura 6).

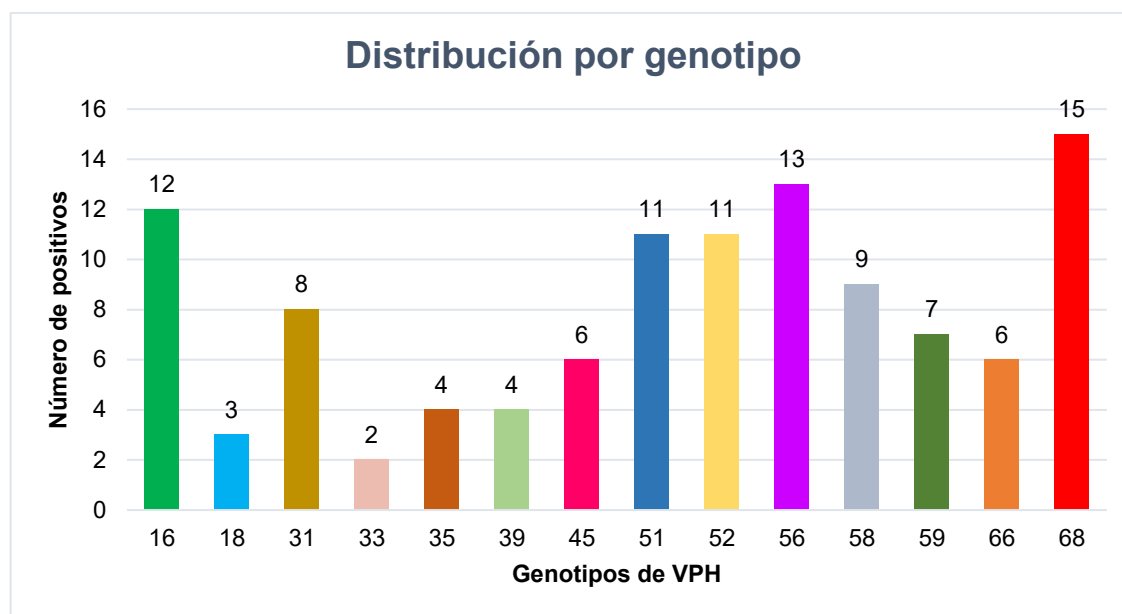


Figura 5. Gráfico de columnas donde se representa la distribución del número de genotipos con resultados positivos, indicando en cada columna el genotipo de VPH-AR correspondiente.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

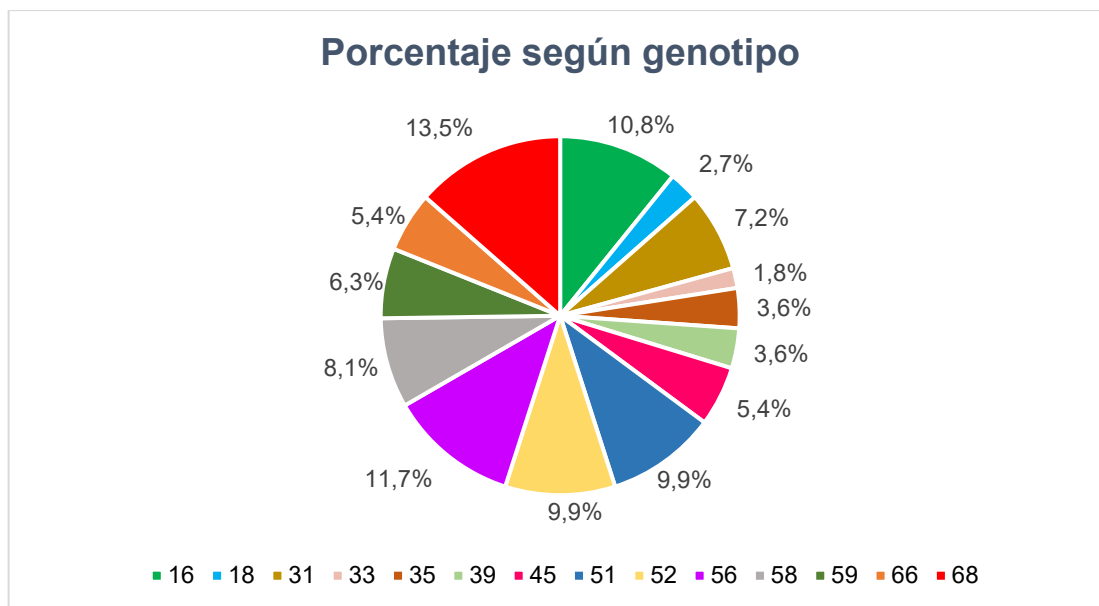


Figura 6. Diagrama circular que muestra la distribución porcentual de los distintos genotipos de VPH identificados entre las mujeres con resultados positivos.

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Servicio de Anatomía Patológica del HUMV.

En base a los resultados obtenidos, resulta esencial realizar una comparación con datos previos con el fin de valorar la evolución de la prevalencia de los distintos genotipos de VPH. Para ello, se han tomado como referencia los datos del *Informe de la Situación del Cribado de Cáncer de Cérvix en Cantabria*, publicado por el Gobierno de Cantabria en 2013, que corresponde a la información más reciente disponible en la web de la Consejería de Salud (13). Este documento recoge, entre otros aspectos, la positividad del VPH en mujeres durante el periodo 2007-2011 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y en el Hospital de Laredo. Entre los genotipos de VPH más frecuentes en esa época, se encontraba en primer lugar el VPH 16 (10,5%), seguido del VPH 53 (5,1%) y VPH 51 (4,7%) (13). Si se comparan estos hallazgos con los obtenidos en este estudio, se observa que la prevalencia del VPH 16 ha descendido del primer al tercer lugar, manteniendo sin embargo un porcentaje muy similar al previo (10,8%). En contraste, otros genotipos como el VPH 68, 56, 51 y 52 han aumentado de manera significativa. Resulta relevante señalar que estos genotipos no estaban incluidos dentro de las primeras vacunas disponibles en España en el año 2008, las cuales únicamente incorporaban los genotipos de alto riesgo oncogénico 16 y 18, como se explicará más adelante.

Otro estudio más reciente, publicado en 2021 por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, ofrece una visión más actualizada de los genotipos del VPH tras la

introducción del programa de vacunación. En este estudio, se analizaron muestras recogidas entre 2002 y 2016 en las CC.AA. de Cantabria y Aragón. Los resultados post-vacunación mostraron un aumento significativo de los genotipos VPH 31 (7,81%), 45 (1,46%) y 52 (4,83%), observándose, por tanto, un fenómeno de reemplazo con otros genotipos distintos del VPH 16 y 18 (14). De manera análoga, los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran patrones semejantes: un incremento aún mayor en los genotipos VPH 45 (5,4%) y 52 (9,9 %), con una prevalencia ligeramente similar del VPH 31 (7,2%). Sin embargo, en el estudio de 2021, los porcentajes de los genotipos VPH 56 y 68 fueron considerablemente más bajos (2,39% y 2,55%, respectivamente) en comparación con los hallados en este trabajo (11,7% y 13,5%, respectivamente) (14). En conclusión, se observa un incremento notable de la prevalencia del VPH 68 y 56, que ocupan el primer y segundo lugar respectivamente, superando incluso al VPH 16. Este cambio refleja un desplazamiento hacia genotipos no incluidos en ninguna de las vacunas actualmente disponibles, lo que refuerza la necesidad de una vigilancia continua para caracterizar estos cambios genotípicos a lo largo del tiempo.

Tras el análisis de los resultados de los genotipos, se procedió a la revisión de la vacunación frente a VPH en aquellas mujeres cuyos resultados fueron positivos, con el objetivo de evaluar la efectividad de las vacunas administradas o, de lo contrario, si hubo algún fallo vacunal.

Con este propósito, se consultó su historial médico a través de la Intranet del HUMV (sistema interno de acceso a información clínica del hospital). La revisión del estado vacunal frente al VPH se realizó mediante el ingreso al Visor Corporativo (herramienta digital utilizada para consultar datos clínicos), accediendo posteriormente al área correspondiente de Atención Primaria y, dentro de esta, al apartado de vacunas.

Cabe mencionar que los datos recogidos en este estudio corresponden a las vacunas registradas en el SCS. No obstante, deben considerarse posibles sesgos derivados de la adquisición de vacunas por vía privada, la omisión o el olvido en el registro de las dosis administradas, así como el traslado de domicilio desde otras CC.AA., lo que podría haber afectado a la sensibilidad y exactitud de la información disponible.

Entre las 85 mujeres que resultaron positivas para alguno de los genotipos de alto riesgo analizados, solo siete de ellas (8,2%) habían recibido la vacunación frente al VPH. De estas mujeres vacunadas, se obtuvo la siguiente información: cinco de ellas, nacidas en el año 1994 (actualmente con 30 años), habían recibido la pauta completa de vacunación con tres dosis de Cervarix[®] (GSK) a los 14 años, es decir, en 2008. Por otro lado, una mujer nacida en 1989 fue vacunada en ese mismo año (2008) con la vacuna Gardasil[®] (MSD), fuera del programa sistemático de vacunación. Finalmente, se registró un único caso de una mujer nacida en 1984 que fue vacunada también con Gardasil[®], en el año 2018, tras recomendación por parte del servicio de Ginecología debido a antecedentes de displasia cervical de alto grado (CIN III).

Además, cabe destacar que tres de las siete mujeres vacunadas presentaron infecciones múltiples. Una de ellas presentó cuatro genotipos simultáneamente, y otras dos fueron positivas para dos genotipos.

A la luz de estos datos, resulta fundamental analizar el papel de la vacunación como medida de prevención primaria frente al VPH.

En España, la vacunación sistemática frente al VPH en mujeres adolescentes fue aprobada en noviembre de 2007, implementándose en todas las CC.AA. a lo largo de 2008 (15). En ese momento, se habían desarrollado dos vacunas frente al VPH: Cervarix[®] de la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline (GSK) Biologicals S.A., y Gardasil 4[®] de la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD (16).

Cervarix[®] es una vacuna bivalente recombinante, que confiere inmunidad frente a los genotipos 16 y 18 del VPH. Su primera autorización en España fue en septiembre de 2007 (17). Por su parte, Gardasil 4[®] es una vacuna tetravalente recombinante, que protege frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, y fue autorizada en España un año antes, en octubre de 2006 (18).

A partir de la información presentada, se puede inferir que no se registraron fallos vacunales, puesto que ninguna de las mujeres previamente inmunizadas mostró positividad para VPH 16 y/o 18, que son los genotipos de alto riesgo incluidos en las vacunas Cervarix[®] y Gardasil 4[®]. En cambio, las infecciones detectadas correspondieron a otros genotipos no cubiertos por estas vacunas, entre los cuales se identificaron los siguientes: VPH 31, 35, 39, 51, 56, 59, 66 y 68. Los genotipos más prevalentes en estas mujeres vacunadas fueron el 35, el 51 y el 59. El genotipo 35 se detectó en tres casos, los genotipos 51 y 59 estuvieron presentes en dos casos cada uno, y el resto de los genotipos se hallaron en un solo caso cada uno.

Los datos obtenidos plantean la necesidad de evaluar la posible protección cruzada ofrecida por las vacunas Cervarix[®] y Gardasil 4[®] frente a genotipos no incluidos en su composición. Según sus correspondientes fichas técnicas, Cervarix[®] ha evidenciado protección cruzada de manera consistente frente a los tipos de VPH 31, 33 y 45 (17), mientras que Gardasil 4[®] solo ha demostrado eficacia estadísticamente significativa frente al VPH 31 (18). Esto sugiere que la protección cruzada de las vacunas ha sido eficaz en la mayoría de los casos, excepto en una de las siete mujeres, que presentó positividad para VPH 31. Esta mujer, que había sido vacunada con Gardasil 4[®], debería haber mostrado cierta protección frente al VPH 31, por lo que la eficacia de la protección cruzada no fue completa. De hecho, según ficha técnica, la eficacia de Gardasil 4[®] sobre el VPH 31 es de 55,6%, lo que demuestra que la protección cruzada es parcial y no asegura una prevención completa.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la relevancia de revisar las estrategias de prevención actuales, dado que la mayoría de las infecciones detectadas en mujeres vacunadas corresponden a genotipos del VPH no contemplados en la vacunación estándar empleada con anterioridad, ni tampoco cubiertos por la protección cruzada documentada. Esta situación podría generar una falsa percepción de protección total frente al VPH, lo que

refuerza la necesidad de mantener medidas complementarias como los programas de cribado poblacionales y la educación sanitaria.

En este contexto, es relevante mencionar que en enero de 2025 se actualizaron las recomendaciones de vacunación frente al VPH en Cantabria. En esta nueva actualización, se ha priorizado el empleo de la vacuna nonavalente Gardasil 9[®], la cual ofrece una protección más amplia al incluir nueve genotipos del VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (19). Asimismo, la nueva pauta establece la administración rutinaria de una única dosis de la vacuna a todas las niñas y los niños de 12 años, lo que simplifica el proceso de vacunación (20).

Este cambio está en consonancia con las recomendaciones de la OMS, que en abril de 2022, durante la reunión del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico (SAGE) sobre inmunización, evaluó la evidencia que respalda que un esquema de dosis única de la vacuna contra el VPH es considerado más costo-eficiente desde una perspectiva de Salud Pública. Esto se debe a que requiere una menor cantidad de dosis por cada caso de cáncer prevenido, lo que reduce el uso de recursos, al mismo tiempo que proporciona niveles comparables y elevados de protección individual (21).

La introducción sistemática de la vacuna Gardasil 9[®] permitirá ampliar la cobertura genotípica y reducir en un futuro la circulación de genotipos como el VPH 52 y 58, muy prevalentes en este estudio, así como otros como el VPH 31, 33 y 45. Sin embargo, los dos genotipos más frecuentes hallados, VPH 68 y 56, no estarían incluidos dentro de esta vacuna. En conclusión, aunque la vacuna Gardasil 9[®] representa un importante avance, es necesario seguir monitorizando de manera estrecha y continua mediante el cribado poblacional, con el objetivo de evaluar el flujo de los genotipos no vacunales y su posible incremento en el futuro.

CONCLUSIONES

Los resultados derivados de este estudio proporcionan una visión actualizada y detallada sobre la distribución genotípica actual del VPH en las primeras mujeres de Cantabria que han participado en el nuevo programa de cribado poblacional de cáncer de cérvix mediante autotoma vaginal y prueba de VPH-AR, durante el periodo de Junio a Septiembre de 2024.

Del total de las 3.002 mujeres invitadas a participar en este programa, aceptaron un 37%. Se recibieron un 18,72% de autotomas, resultando mejor dicha tasa en áreas urbanas de mayor densidad poblacional (Santander) que en las rurales. Este porcentaje tiene un gran margen de mejora y por tanto parece preciso incidir en los medios de comunicación y mejorar el plan de difusión a la población para incrementar la tasa de aceptación.

Entre las 562 muestras recibidas y analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del HUMV, se obtuvo una tasa de positividad del 15,12%.

El genotipo VPH 68 resultó el más prevalente, seguido por el VPH 56 y el VPH 16. Se ha observado un aumento en la prevalencia de genotipos distintos a 16 y 18, los cuales no estaban incluidos en la vacunación sistemática.

Ninguna de las mujeres con infección por VPH 16/18 había sido vacunada con las vacunas comercializadas (Cervarix[®] y Gardasil 4[®]).

En conclusión, estos hallazgos respaldan la importancia de monitorizar en el futuro la circulación de los genotipos no vacunales, así como de fortalecer y optimizar las estrategias preventivas frente al VPH: el cribado poblacional con prueba de VPH-AR, la vacunación sistemática y la promoción de la educación sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations [Internet]. UpToDate; 2025 [citado 28 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations>
2. Gomez-Roman JJ, Echevarria C, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, García-Higuera I, et al. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS*. 2009;117(1):22-7.
3. Santaballa Bertrán A, Gurrea Soteras M. Capítulo 16. Cáncer de cérvix. En: *Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer*. 2.^a ed. 2024. p. 119-23.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las Cifras del Cáncer en España*. 2025. Madrid: SEOM; 2025.
5. Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública. Folleto información mujeres. Programa de detección precoz de cáncer de cérvix. Servicio Cántabro de Salud, Gobierno de Cantabria. 2025.
6. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: biological agents. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100 B. Lyon, France; 2012.
7. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. AEPCC; 2014.
8. Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, et al. AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado [Internet]. AEPCC; 2022 [citado 2 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
9. Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix. Adaptación de la edad de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas. Ministerio de Sanidad. 2023.
10. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8):CD008587.
11. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2 de marzo de 2025]. 52 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
12. Servicio Cántabro de Salud. Programa poblacional de detección precoz de cáncer de cérvix basado en el riesgo con prueba primaria de VPH-AR. Gobierno de Cantabria. 2024.
13. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Informe situación del cribado de cáncer de cérvix en Cantabria. Gobierno de Cantabria. 2013.

14. Freire-Salinas J, Benito R, Azueta A, Gil J, Mendoza C, Nicolás M, et al. Genotype Distribution Change After Human Papillomavirus Vaccination in Two Autonomous Communities in Spain. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 22;11.
15. Grupo de trabajo de VPH de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Actualización de las recomendaciones de vacunación frente a VPH. Revisión de la estrategia de una dosis. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad. 2024.
16. Pachón del Amo I, Arteaga Rodríguez A, Martínez Aragón MV, Peña-Rey I, Pérez Gómez B, del Amo Valero J, et al. Virus del Papiloma Humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. 2007.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Cervarix [Internet]. CIMA; [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Gardasil 4 [Internet]. CIMA; [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Gardasil 9 [Internet]. CIMA; [citado 15 de marzo de 2025]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html
20. Vilorio Raymundo LJ. Actualización de la pauta de vacunación frente al Virus del Papiloma Humano en Cantabria (enero 2025). Gobierno de Cantabria. 2025.
21. World Health Organization (WHO). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 17 de junio de 2022 [citado 20 de marzo de 2025]; 97(24):261-76. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
22. Torné A, del Pino M, Ramírez M, de Sanjosé S, Ibáñez R, Arenaza E, et al. Guía de Cribado del cáncer de cuello del útero en España, 2025. AEPCC. 2025.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional, por acompañarme en cada etapa y por darme fuerzas en todo momento.

A mis tutores, por su compromiso y acompañamiento a lo largo de este trabajo.

A los profesionales y pacientes durante las prácticas clínicas, por compartir sus conocimientos y experiencias, y por recordarme el valor humano de esta maravillosa profesión.

A mis compañeros y amigos, por su compañía, por hacer este camino más llevadero y por tantos momentos compartidos que hicieron de esta etapa algo inolvidable.