

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
ANDALUCÍA ORIENTAL, CEUTA Y MELILLA

DISCURSO

Pronunciado por el

ILMO. SR. D. JORGE FERNÁNDEZ PARRA

En su recepción académica

**POSIBLE ERRADICACIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO
UTERINO
EN LOS PRÓXIMOS AÑOS**

y contestación

del

EXCMO. SR. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

En sesión celebrada en el salón de actos de la Real Academia de Medicina y Cirugía

el 27 de octubre de 2023



Granada 2023

A mis padres

A mi esposa Inés

A mis hijos, Jorge, Javier e Inés

A mis hermanos

A todos los que me han enseñado

1.-ÍNDICE

1.- Índice	5
2.- Prólogo y agradecimientos	7
3.- Introducción	13
4.- Epidemiología	15
5.- Repercusiones del cáncer de cérvix sobre la mujer	17
6.- Revisión histórica del cáncer de cérvix y su tratamiento	19
7.- Prevención del cáncer de cérvix	27
7.1. Cribado del cáncer de cérvix	28
7.2. Vacunación	36
8.- Virus del papiloma humano y cáncer	39
8.1. Virus del papiloma humano	39
8.2. Infección por el virus del papiloma humano	41
8.3. Oncogénesis del virus del papiloma humano	42
9.- Estrategia para erradicar el cáncer de cérvix en el mundo	45
9.1. Vacunación	45
9.2. Cribado del cáncer de cérvix	50
9.3. Tratamiento de las lesiones precursoras y del cáncer de cérvix	56
10.- ¿Es posible erradicar el cáncer de cérvix en el año 2030?	57
11.- Bibliografía	63
12.- Discurso de contestación	71

2.- PRÓLOGO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, Ceuta y Melilla,

Excmas. e Ilmas. Autoridades,

Excmos. e Ilmos. Académicos,

Señoras y Señores:

Para mí es un enorme honor pertenecer a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, Ceuta y Melilla. Jamás pensé que algún día podría estar en este lugar rodeado de aquellos que fueron mis profesores y maestros, a los que admiré entonces y aún a día de hoy sigo haciéndolo.

También asumo este momento con una gran responsabilidad. Las Academias de Medicina han sido y siguen siendo fundamentales en la generación del conocimiento, en el intercambio de ideas, en el debate profundo y cualificado, en el fomento de la divulgación y la cultura científica y en el asesoramiento médico. Pertenecer a esta ilustre corporación significa un compromiso con los académicos presentes y con los pasados, así como con la sociedad.

Mi primer contacto con esta academia fue cuando mi padre fue nombrado en el año 1988 académico correspondiente. cursaba entonces cuarto año de carrera. Me impresionó el lugar, la solemnidad del acto y la profundidad de los discursos. Posteriormente tuve la oportunidad de hacer la defensa de mi tesis doctoral sobre el cáncer de endometrio en este mismo salón de actos.

Estoy muy agradecido al Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Angulo, al Excmo Sr. D Antonio Campos Muñoz y al Ilmo. Sr D Manuel López Cantarero Ballesteros, por su aval a mi candidatura de ingreso. También mi agradecimiento a todos los académicos por su demostración de afecto y cariño en estos años.

Soy médico, y me siento enormemente orgulloso de serlo. Solamente por haber llegado a tener el gran privilegio de ejercer esta maravillosa profesión debo estar agradecido a todos los que han sido participes de mi formación. Desde aquel maestro en un pueblo de Córdoba que me enseñó a leer, a todos los profesores y hermanos Maristas que a lo largo de mi vida me han ido formando en conocimientos y en valores. Entrar en

la facultad de Medicina de Granada fue uno de los momentos más importantes de mi vida y así lo recuerdo. Aprendizaje de grandes profesores que al mismo tiempo se convirtieron en maestros, hoy muchos de ellos presentes aquí.

El sillón número cinco no siempre ha estado ligado a la ginecología. Desde el año 1831 han sido muchos los académicos que dedicados a la enseñanza de la anatomía.

Según los datos de esta Real Academia, fue ocupado el 5 de febrero de 1831 por el granadino D. Antonio José Serrano Diaz, que ocupó la Cátedra de Aforismos, aunque posteriormente dejó la Universidad para dedicarse a la práctica privada. Le siguió el madrileño Francisco Javier Alonso Romera, profesor de la cátedra de Medicina, que donó su biblioteca a esta Real Academia si bien solicitó que se quemaran todos sus escritos. D. José Montero y Ríos, ocupó este sillón sólo durante 2 meses, cuando ocupaba la Cátedra de Clínica Médica para irse a Madrid a la Cátedra de Patología General y Anatomía. Siguiendo la carrera de su hermano Eugenio, se dedicó posteriormente a la política como diputado y senador por Pontevedra.

El siguiente académico fue D. Félix Martí y Martín que ocupó este sillón siendo Catedrático de Ampliación de Patología y Anatomía Patológica, aunque solo permanece 8 meses en el puesto para trasladarse a Valencia, su ciudad natal. Le sucede D. Gerardo Jeremías Devesa, que también tiene un corto periodo como Catedrático de Anatomía Normal y Descriptiva en Granada, ya que se traslada a su ciudad natal de Santiago de Compostela.

Más estabilidad hubo con D. Arturo Perales Gutiérrez, también valenciano de nacimiento, pero granadino de adopción. Catedrático titular por oposición, explica obstetricia y enfermedades de los niños y permanece en esta Real Academia durante 30 años, siendo secretario de la Junta de Gobierno. Durante un corto periodo en 1901 fue decano.

Le siguió D. Enrique Gómez Entralla, médico granadino que ocupó la Cátedra de Técnica de Anatomía y de Anatomía Descriptiva y Embriología. Permaneció en esta Real Academia durante 37 años, siendo secretario de la facultad de medicina, tesorero del Colegio de Médicos de Granada, y secretario de la Real Academia. También ocupó el decanato en 1936 de forma accidental.

D. José Escolar García fue un insigne profesor que ocupó la Cátedra de Anatomía Humana y Técnica Anatómica de nuestra Facultad de Medicina y fue académico de

número de este sillón. Cuando volvió a su Aragón natal fue académico de número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Si bien D. Arturo Perales Gutiérrez impartió obstetricia, es D. Vicente Salvatierra Mateu el primer ginecólogo que ocupa este sillón y que inicia una nueva etapa en la Academia. Tuve la enorme suerte de ser alumno de D. Vicente Salvatierra y pude escuchar toda su sabiduría sobre un tema que dominaba y le entusiasmaba: el dolor pélvico crónico. De hecho, el discurso de ingreso en esta Real Academia en junio de 1973 versó sobre “El dolor pelviano crónico y la pelvipatía vegetativa”.

D. Vicente Salvatierra forma parte de la historia de la Ginecología en España. Valenciano de nacimiento, comienza su carrera académica en Valencia, obteniendo la cátedra de Obstetricia y Ginecología en Salamanca y trasladándose a Granada. En 1962 constituyó el Departamento de Obstetricia y Ginecología del hospital San Cecilio y la Escuela de Obstetricia y Ginecología. Fue Decano de la facultad de Medicina y también jefe de servicio de obstetricia y ginecología del hospital Ruiz de Alda durante el año 1974. Presidente de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología y fundador de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia. Su legado lo conocemos por su propia obra y por los innumerables discípulos que tuvo y que promovió y mejoró la salud de la mujer.

A su fallecimiento, ocupó este sillón D. José Luis Malde Veiga, discípulo y amigo de D. Vicente. Excelente profesional y persona. Con un brillante currículum académico y un enorme prestigio entre compañeros y pacientes.

Posteriormente fue Dña. Rosa Sabatel López, también profesora mía y excelente profesional que siempre deja una huella imborrable en todo aquel que la conoce. Además del conocimiento y su brillante trayectoria profesional y docente, su bondad, su humanidad y su empatía son sus mejores referencias.

En esta profesión de médico aprendemos de muchos y extraordinarios compañeros que en el camino te enseñan y acompañan. De grandes maestros de los que aprender, como fueron Francisco Valdivieso o Alfonso Herruzo, de grandes compañeros que conforman el gran equipo del Servicio de Obstetricia y Ginecología del hospital Virgen de las Nieves. Destaco a mi compañero y amigo, Antonio Rodríguez Oliver. Juntos hemos incorporado nuevas técnicas quirúrgicas en Granada y juntos hemos andado un camino de trabajo e innovación.

Los médicos también tenemos que estar enormemente agradecidos a nuestros pacientes, el contacto diario con ellos nos hace ser mejor personas. Como decía Albert Einstein, “solamente una vida dedicada a los demás merece ser vivida”.

Mi vocación por la medicina también me ha permitido dedicarme a su enseñanza tanto en la formación MIR como en la facultad de medicina.

Ser presidente del Colegio de Médicos de Granada ha sido un enorme honor y también una gran responsabilidad. Conozco la profesión en toda su extensión y el contacto con otros colegiados me ha enriquecido en lo personal y en lo profesional, así como la profundización en la ética y deontología.

Sin duda el ejercicio de la medicina es un camino largo y sin una meta definida. Cuando reflexiono sobre mi vida profesional pasada y futura recuerdo algunos versos del poema Ítaca de Konstantio Kavafis,

Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.

Ítaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el camino.
Pero no tiene ya nada que darte.

Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Ítacas.

En este viaje tuve la suerte de aprender valores en mi familia y en mi colegio, que he intentado aplicar a mi vida. Sin duda la familia es el núcleo principal de la educación y la formación. El ejemplo de mi padre, médico de profesión, también ha sido fundamental para mi vocación y el ejercicio de mi profesión. Mi madre es la fuerza que nos apoya y nos une a todos, conformando una gran familia con mis hermanos.

No sería lo que soy sin Inés, mi esposa. Ella me acompaña desde la juventud, me apoya, me anima y es mi refugio en los malos momentos. Con ella he crecido en todos los sentidos. Juntos hemos tenido la difícil tarea de educar y transmitir valores a nuestros tres hijos, Jorge, Javier e Inés que además de grandes personas, son extraordinarios profesionales que vuelan solos, de los que estamos enormemente orgullosos.

3.- INTRODUCCIÓN

Aquel mes de julio de 1952 fue un día triste para todos los argentinos. Había muerto Eva Perón, jefa espiritual de la nación. El dolor se extendió por toda Argentina y el entierro fue multitudinario. Algo menos de un año había pasado desde que el Doctor Jorge Albertelli intentara curar a su paciente. Eva Perón había sido diagnosticada de un cáncer de cérvix. El tratamiento inicial fue la radioterapia y posteriormente fue intervenida en una cirugía inútil que no prolongó su vida. A los 33 años moría. Su pasado como famosa artista pudo ser decisivo para su corta vida.

El cáncer de cérvix uterino causa 311.000 muertes de mujeres cada año en el mundo, la mayoría en países en vías de desarrollo. A nivel mundial es el cuarto cáncer más frecuente y la cuarta causa de muerte más frecuente en mujeres. En 2018 se diagnosticaron 570.000 nuevos casos¹.

Este tumor tiene además un gran impacto en la salud de las mujeres, en su calidad de vida, en su capacidad reproductiva e incluso su salud sexual. Aunque la primera preocupación de una persona diagnosticada de cáncer es la supervivencia, no podemos olvidar que tanto el cáncer como los tratamientos tienen consecuencias. Este tipo de cáncer imposibilitará a muchas mujeres jóvenes el poder tener hijos y a otras muchas incluso la imposibilidad de tener una satisfactoria vida sexual.

Son mujeres que todos los que nos dedicamos a su cuidado tenemos en nuestra memoria. Médicos de familia, matronas, ginecólogos, oncólogos, radiólogos, anatomopatólogos, psicólogos... nos afecta en exceso el sufrimiento de estas mujeres. Porque este cáncer, a día de hoy, puede evitarse. A lo largo de los siguientes minutos hablaré sobre los tres pilares imprescindibles para evitar estas muertes y el sufrimiento que conlleva, y las aportaciones que durante muchos años han realizado médicos e investigadores para mejorar la salud de las mujeres. Detrás de todas estas personas excelentes, también hay muchos profesionales sanitarios que cada día vacunan, realizan citologías en los centros sanitarios, diagnostican y tratan a mujeres con lesiones precancerosas o a mujeres con cáncer de cérvix.

El futuro es esperanzador si desarrollamos las estrategias que pueden hacer que este cáncer incluso desaparezca en el futuro. La Organización Mundial de la Salud plantea una estrategia mundial para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema mundial

de salud pública en 2030. Esta estrategia se basa en cumplir tres objetivos que se han denominado 90-70-90 que significa la cobertura de la vacunación al 90% de las niñas a los 15 años, el 70% de cobertura de detección en mujeres entre 35 y 45 años y que el 90% de las lesiones precancerosas y el 90% de los cánceres invasivos sean correctamente tratados.

4.- EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix es más frecuente en países con escaso desarrollo económico², en aquellos que no tienen un programa de cribado del cáncer de cérvix eficaz ni cuentan con un programa de vacunación del VPH. Son los países africanos, especialmente del centro, del sur y del oeste los que tienen una mayor incidencia. En países de centro y américa del sur también la incidencia es mayor que en los países desarrollados.

Además del desarrollo económico hay otros factores que influyen. En países de religión islámica tanto la incidencia como la mortalidad son bajas, debido a sus leyes, a sus normas de convivencia, a sus convicciones morales y a las medidas represivas contra las mujeres.

Es preocupante observar un leve incremento del cáncer de cuello uterino en los últimos años en países desarrollados en mujeres jóvenes, después de haber asistido a la disminución de la incidencia de este tumor debido a los programas de cribado con la citología cervical. Se debe al alarmante aumento de enfermedades de transmisión sexual que preocupa a médicos y autoridades sanitarias³. Este incremento de incidencia resulta llamativo en algunos países desarrollados como Japón e Italia, no solo debido al aumento de enfermedad de transmisión sexual sino también a la menor cobertura de los programas de cribado⁴.

El cáncer de cérvix afecta a mujeres jóvenes. Su incidencia comienza a partir de los 25 años, con un pico a los 40 años en países desarrollados y de 55-69 años en países en vías de desarrollo⁵.

5.- REPERCUSIONES DEL CÁNCER DE CÉRVIX SOBRE LA MUJER

La situación ideal sería realizar un diagnóstico precoz en mujeres asintomáticas con una citología anormal. Lamentablemente no siempre ocurre. Cuando la paciente no tiene pruebas de cribado y el cáncer de cérvix sigue su evolución, el primer síntoma suele ser el sangrado vaginal sin relación con la menstruación, el sangrado vaginal tras el coito y una leucorrea sanguinolenta. En estadios avanzados, las mujeres pueden presentar síntomas relacionados con la extensión de su enfermedad.

Según los datos del National Cancer Institute⁶, la supervivencia global a 5 años del cáncer de cérvix es del 67,2%. Dependiendo del estadio de diagnóstico, la supervivencia es del 91,2% cuando está localizado en el útero, del 59,8% cuando hay afectación regional (incluye afectación ganglionar) y del 18,9% cuando el cáncer ha metastatizado. De aquí la enorme importancia de realizar un diagnóstico temprano.

Los tratamientos quirúrgicos del cáncer de cérvix pueden ser conservadores (extirpando el cuello) o bien radicales (histerectomía simple y radical). Dependiendo del estadio de la enfermedad es necesario extirpar el útero en estas mujeres dejando sin opciones de gestación. En estos casos se podría plantear la gestación por sustitución, aceptado por nuestro código de deontología de una forma reglada y altruista, pero que no permite la legislación vigente.

Algunas de estas mujeres precisan de radioterapia, bien como tratamiento inicial junto a la quimioterapia cuando la cirugía no es posible, o bien asociado a la cirugía cuando tiene factores de riesgo de recidiva. La radioterapia, si se da en forma de braquiterapia, afecta a la vagina de estas mujeres, impidiéndoles a muchas de ellas tener una vida sexual normal.

Por lo tanto, el tratamiento del cáncer de cérvix tiene una importante morbilidad asociada. El diagnóstico temprano de la enfermedad evitaría estas complicaciones.

El futuro depende del desarrollo de la prevención con el cribado, de la vacunación y por supuesto del tratamiento. Históricamente primero se desarrolló el tratamiento, posteriormente el cribado y por último la vacunación.

6.- REVISIÓN HISTÓRICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX Y SU TRATAMIENTO

La definición de cáncer se realiza a partir de la aplicación del microscopio al estudio de los tejidos normales y anormales en 1830. En 1858 se publica el libro *Cellular Pathology* por Virchow que desarrolla los fundamentos actuales del conocimiento del cáncer.

No obstante, anteriormente pueden buscarse algunas referencias que por sintomatología o por descripción podrían ser las primeras reseñas del cáncer de cérvix. Así Galeno (131-201 d.C.) en su obra *De Morbis Mulierum* describía el cáncer de útero y su mal pronóstico. También Aetius de Amida (502-575 d.C.) lo hacía en sus escritos *Medici Graeci Tetra Biblos*.

Más adelante Ambrosio Paré (1510-1590) utilizó el espéculo y recomendó la amputación del cérvix. También Jean Astruc (1684-1766) recomendó el espéculo y la exploración bimanual.

Al inicio los tratamientos del cáncer de cérvix consistían en sangrías realizadas mediante escoriaciones o sanguijuelas en el cuello uterino, o medidas para aliviar el dolor y mejorar la debilidad en las últimas fases⁷. Así se describe como Aetius de Amida en el siglo VI utilizaba irrigaciones vaginales con hierbas para aliviar la sintomatología. Años después, 1762, Astruch describía la inyección intratumoral de belladona para quitar el dolor.

Las primeras aproximaciones quirúrgicas fueron realizadas por Nikolaas Tulpius de Amsterdam en 1652 mediante una amputación cervical. Posteriormente Frederich Benjamin Osiander refirió 8 casos de amputación del tumor por vía vaginal entre 1801 y 1808⁸. La primera histerectomía se realizó por vía vaginal en 1813, recopilando 25 casos en 1850 por Conrad Langenbeck⁹.

A partir del año 1878 Freund realizó la histerectomía por vía abdominal. Al año siguiente, McGraw propuso ampliar los tejidos extirpados y en 1895 Ries proponía extirpar los ganglios cercanos, cirugía que realizó JG Clark en 1895 en Johns Hopkins Hospital, si bien los 12 casos publicados eran diferentes en su extensión por lo que no se puede extraer conclusiones.

Si hay un nombre que ha perdurado en el tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix es Ernst Wertheim (1864-1920). Fue un médico ginecólogo austriaco que

desarrolló una técnica quirúrgica en 1898 que consistía en una histerectomía total con extirpación de los parametrios y de los ganglios linfáticos pélvicos cuando eran sospechosos o aumentados de tamaño. En el año 1905 publicó una serie de 270 casos recogidos durante siete años. Las cifras no fueron muy esperanzadoras porque la mortalidad era alta (18%) y la tasa de complicaciones graves eran del 31%.



Figura 1: Ernst Wertheim (1864-1920)

El que fue maestro de Ernst Wertheim en Praga, Friederich Schauta (1849-1919), desarrolló la histerectomía radical en 1901 por vía vaginal, con menos complicaciones y menos mortalidad operatoria, aunque precisaba más destreza. A principio del siglo XX surge la primera controversia entre los cirujanos sobre la vía ideal del abordaje del cáncer de cérvix, si la vía abdominal o la vaginal. Más de 100 años después surgiría otro debate respecto a la técnica quirúrgica para tratar el cáncer de cérvix.

A pesar de los avances de la cirugía, las complicaciones eran inasumibles. El Dr. Reeves Jackson de Chicago afirmó que *“la histerectomía por cáncer de cérvix era poco más que un examen antemorten”*¹⁰.

Sin embargo, la iniciativa de cirujanos como el inglés Victor Bonney (1872-1953) que incorporó la desinfección de la vagina mediante una solución antiséptica, consiguió una importante disminución de las infecciones quirúrgicas. Desde 1907 realizó 483 intervenciones radicales de cáncer de cérvix incorporando el manejo de los electrolitos, y mejorando la técnica quirúrgica. Disminuyó la mortalidad del 14% al inicio de su serie a 9,5%, y la tasa de curación del cáncer aumentó del 20% a los 5 años hasta el 40%.

A principio del siglo XX se inició el uso de las radiaciones en el tratamiento del cáncer. Esto permitió que Bonney operara a pacientes seleccionadas con estadios más precoces, y esto junto a las medidas propuestas, mejoró la supervivencia de su serie.

A partir del descubrimiento de Wilhelm Conrad von Roentgen en 1895 de una nueva clase de rayos y del radio por parte de Marie y Pierre Curie en 1898, fueron Margaret Cleaves en 1903 y Danysz los primeros en utilizar el radio como tratamiento para el cáncer de cérvix. Los centros que impulsaron este tratamiento fueron el Radiumhemmet en Estocolmo, el centro Curie Foundation y en Manchester. Tanto Roentgen como Marie Curie fueron reconocidos con el premio Nobel. La radioterapia externa se desarrolló en la década de los años 1920 y 1930, y las bombas de cobalto estuvieron disponibles en 1950.

Por tanto, en estas primeras décadas del siglo XX hubo un interesante debate entre los defensores de la cirugía y los defensores de la radioterapia que conseguía igual eficacia en el tratamiento, pero con muchas menos complicaciones.

Este debate lo cerró Joe Vicent Meigs (1892-1963), ginecólogo americano, cuando publicó en 1944 una serie de 47 mujeres con cáncer de cérvix confinados al cuello uterino con mejores resultados que la radioterapia en supervivencia y complicaciones

similares. La aportación más importante que incorporó este cirujano fue extirpar todos los ganglios pélvicos. Actualmente a la histerectomía radical del cáncer de cérvix se sigue denominando histerectomía tipo Wertheim-Meigs, en honor de Ernst Werheim y Joe Vicent Meigs.

Otro cirujano que mejoró la técnica y los resultados fue Okabayashi¹¹ en 1921 que con un conocimiento extraordinario de la anatomía de la pelvis describió los espacios avasculares que facilitaban la cirugía y mejoró la técnica de la histerectomía radical. De esta forma disminuyó la morbilidad de la cirugía especialmente en complicaciones urológicas como era la denervación de la vejiga.

A medida que se conocía más la enfermedad, se incorporaron protocolos de tratamiento que combinaban la cirugía y la radioterapia, mejorando la supervivencia y disminuyendo las complicaciones. Con esta finalidad en 1971 se empleó la estadificación del cáncer de cérvix propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Durante muchos años el tratamiento del cáncer de cérvix se fundamentaba en la cirugía y en la radioterapia, en ocasiones combinadas. Pero había un grupo de mujeres con cáncer inoperable y con tasas de fracaso de radioterapia en torno del 50% (IIB-III). Estas pacientes no tenían una adecuada opción terapéutica. En el año 1985 el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) plantea el tratamiento conjunto de quimioterapia y radioterapia¹².

Para mejorar la eficacia de la radioterapia se habían investigado métodos de sensibilización celular como el oxígeno hiperbárico o la hipertermia con escasos resultados. La administración conjunta de quimioterapia y radioterapia podía mejorarlos. Así se había demostrado en otras localizaciones (cabeza, pulmón, esófago, vejiga, ano...).

En 1999 el mismo grupo (GOG) publica una nueva investigación¹³ con 5 fluoruracilo y cisplatino asociado a radioterapia. El estudio llevado a cabo demostró que el uso de 5 fluoruracilo y cisplatino con radioterapia, mejoraba la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global cuando se comparaba al grupo de hidroxiurea y radioterapia.

Comenzaba el siglo XXI con varias opciones de tratamiento adaptadas a cada paciente: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, buscando mejorar los resultados oncológicos y disminuir las complicaciones de las pacientes se inició el

abordaje laparoscópico que realizó el conocido cirujano francés Michel Canis¹⁴ que lideraba el equipo del hospital de Clermont Ferrand.

La laparoscopia obliga a un aprendizaje específico y complejo, aunque la visión laparoscópica nos permite ver con mayor precisión las estructuras anatómicas, preservando los plexos nerviosos con una menor tasa de complicaciones urológicas y neurológicas. La cirugía asistida por robot nos aporta además una visión en tres dimensiones y facilita la adquisición de habilidades con una tecnología que permite tener movimientos imposibles para la laparoscopia.

Otro avance para disminuir las complicaciones fue la incorporación del estudio del ganglio centinela en el cáncer de cérvix. Meigs había mejorado la supervivencia de las mujeres realizando linfadenectomía pélvica bilateral de forma sistemática, aunque esta intervención conlleva una complicación que afecta de forma grave a las pacientes: el linfedema de miembros inferiores. Después de la buena experiencia de la detección del ganglio centinela en melanoma o tumores de mama a principio de la década de los años 90 del siglo pasado, se planteó la posibilidad de realizarlo en el cáncer de cérvix. El ganglio centinela es el primer ganglio al que drena una región anatómica (en este caso el cuello uterino) y su examen histológico podría representar el estado de los ganglios linfáticos de esa paciente sin tener que extirparlos.

Kinney en 1995¹⁵ identificó un grupo de tumores de cáncer de cérvix que tenían escasa probabilidad de extenderse a los ganglios vecinos. En el año 1999 y 2000 varios cirujanos describieron su experiencia en la detección del ganglio centinela^{16,17,18}, incluso por vía laparoscópica¹⁹.

La detección del ganglio centinela en el cáncer de cérvix aporta otras ventajas desde el punto de vista oncológico: identifica ganglios en vías aberrantes y evita la realización de cirugías oncológicamente innecesarias. La existencia de un ganglio metastásico durante la cirugía finaliza con la cirugía puesto que la afectación de los ganglios tiene peor pronóstico y el tratamiento indicado es la quimioterapia conjunta con la radioterapia y no la cirugía.

A lo largo de los años los avances quirúrgicos habían conseguido que las pacientes con cáncer de cérvix en estadios precoces podían ser operadas mediante cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia o robótica) y determinando el ganglio centinela. Un

ginecólogo español, Javier Magriña, que trabaja en la Clínica Mayo (USA) ha sido uno de los cirujanos que más ha aportado al tratamiento quirúrgico del cáncer de cérvix²⁰.

En 2017 la publicación de un estudio multicéntrico cambió el abordaje del cáncer de cérvix. En cirugía es infrecuente encontrar estudios aleatorizados. La mayoría de las veces se comparan series de diferentes equipos de cirujanos con la variabilidad que todo ello conlleva. En el caso del cáncer de cérvix, el conocimiento de los beneficios de los diferentes abordajes quirúrgicos estaba limitado a estudios retrospectivos. Comenzó un estudio²¹ fase 3, multicéntrico y aleatorizado con el principal objetivo de evaluar que la histerectomía radical laparoscópica (asistida o no por robot) no era inferior a la histerectomía radical abdominal en el tratamiento del cáncer de cérvix en estadio IA2 a IIA.

En junio de 2017 hubo que finalizar el estudio de forma prematura al encontrar diferencias importantes a los 4 años y medio de seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad en el grupo de laparoscopia era inferior al grupo de laparotomía (86% vs 96,5%), la supervivencia global también era inferior a 3 años (93,8% vs 99%). Las mujeres intervenidas mediante laparoscopia tenían más riesgo de recurrencia locoregional (4,26) y más riesgo de muerte por cáncer de cérvix (6,56).

A partir de este estudio la mayoría de los hospitales aceptamos las conclusiones y esperamos nuevas investigaciones que aclaren el impacto de estas técnicas en grupos específicos de pacientes. Los posibles factores que contribuyen a peores resultados de la cirugía laparoscópica son: la utilización de movilizadores uterinos que facilitan la técnica pero que puede producir una extensión de células durante la cirugía, y el empleo de insuflación con CO₂ que también podría contribuir a la diseminación por la cavidad abdominal de células cancerosas. Esta última hipótesis es corroborada porque en el grupo de cirugía laparoscópica las recurrencias fueron en pelvis y a distancia, mientras que en el grupo de laparotomía las recurrencias fueron más frecuentes en cúpula vaginal.

En un futuro próximo podremos conocer si modificando la técnica quirúrgica, evitando la utilización de manipuladores uterinos y seleccionando mejor a las pacientes podremos recuperar la cirugía laparoscópica para el cáncer de cérvix.

Algunas de las mujeres que tienen cáncer de cérvix son jóvenes y no han completado sus deseos reproductivos. Por este motivo han sido propuestas técnicas quirúrgicas que preservan el útero siempre que se trate de estadios muy iniciales. El

prestigioso cirujano ginecológico francés, D Dargent, describió en 1994 la técnica de la traquelectomía radical como alternativa a la histerectomía radical²². De esta forma se extirpa el cérvix y los parametrios cervicales, realizando posteriormente un cerclaje cervical para evitar la prematuridad en los embarazos.

A pesar de todos los avances del tratamiento del cáncer de cérvix, este tumor tiene una supervivencia global a los 5 años del 66%⁶ y tiene una importante repercusión sobre la mujer, tanto en su futuro reproductivo como en su salud sexual.

Evidentemente, no se puede erradicar este cáncer sólo con las opciones terapéuticas actuales, es necesario otro abordaje que se inicia desde la prevención del cáncer de cérvix.

7. PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

A pesar de los avances en cirugía, radioterapia y quimioterapia, todavía fallecen muchas mujeres en el mundo por el cáncer de cérvix. Es imprescindible establecer una estrategia de prevención del cáncer de cérvix. La Organización Mundial de la Salud ha planteado una estrategia mundial para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema mundial de salud pública en 2030 que se basa en la vacunación, en la cobertura del cribado del cáncer de cérvix y en hacer accesibles los tratamientos de las lesiones precancerosas y del cáncer.

Las dos primeras estrategias son acciones preventivas del cáncer de cérvix.

En la prevención de cualquier enfermedad se establecen tres niveles de actuaciones:

- Prevención primaria: medidas cuya finalidad es disminuir / eliminar las causas para evitar el desarrollo de la enfermedad. Ejemplos son evitar los comportamientos de riesgo y la vacunación.
- Prevención secundaria: medidas frente a la enfermedad en estadios iniciales. El tratamiento inicial evita consecuencias graves. Ejemplos es el cribado de enfermedades.
- Prevención terciaria: medidas encaminadas a prevenir la incapacidad y complicaciones o daños mayores.

En la historia de la lucha contra el cáncer de cérvix, primero se inició la prevención secundaria y posteriormente la prevención primaria. Empezaremos por la prevención secundaria.

7.1.- Cribado del cáncer de cérvix

A partir de los estudios histológicos del útero, la moderna patología de los tejidos se fue abriendo paso gracias a médicos como Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), John Clarke, R Hooper y JH Bennett. Virchow describió un tumor epitelial que crecía en el cérvix y afectaba a sus capas.

Es de especial importancia el hallazgo de lesiones que se diagnosticaban de forma asintomática y que incluso podían tratarse con escisiones locales. Sir John Williams (1886) describió lo que más tarde conoceríamos como carcinoma in situ: *“...ésta es la manifestación más precoz que yo he visto de un cáncer indudable de la portio vaginalis; y es la forma más precoz identificable de un cáncer. No da síntoma específico alguno y fue descubierta accidentalmente”*.

Schauenstein (1908) plantea la hipótesis que el cáncer invasivo es precedido de una lesión de crecimiento intraepitelial que es corroborada por Rubin (1910) quién afirmó que *“...el examen histopatológico...puede con frecuencia proporcionar la primera evidencia de un carcinoma latente, y el diagnóstico patológico del carcinoma de útero en estadio preclínico”*. Más adelante se introduce el término carcinoma in situ (Broders, 1932) y la displasia (Reagen, 1953). Posteriormente en 1966 se introdujo la terminología moderna de neoplasia intraepitelial cervical (CIN).

Es importante conocer estos avances en histopatología para poder comprender lo que ocurrió a principio del siglo XX con las aportaciones de George Nicholas Papanicolaou (1883-1962). Este médico griego, emigró a Estados Unidos y comenzó a trabajar en los cambios citológicos que se producían en la vagina en animales según el momento de su ciclo reproductivo. Estudiando las células que se descamaban en la vagina de estos animales, podía identificar el momento del ciclo estral de los mismos.

George Papanicolaou comenzó a estudiar estos cambios citológicos en mujeres (1928) y desarrolló una tinción que lleva su nombre, la tinción de Papanicolaou (1942). Los primeros diagnósticos citológicos de cáncer datan del año 1843, cuando Julius Vogel de Gottingen fue el primero en diagnosticar mediante citología exfoliativa de las úlceras de un cáncer de mandíbula y un cáncer de mama.



Figura 2: George Papanicolaou

Antes que Papanicolaou, FA Pouchet en 1847 estudió en París los cambios citológicos de las secreciones vaginales según el ciclo menstrual y Aurel Babes en 1927 describió en Bucarest el diagnóstico citológico de 20 casos de cáncer de cérvix. Sin embargo, no aportaba nada realizar un diagnóstico citológico en vez de la biopsia de un cáncer macroscópico.

George Papanicolaou en 1928 expuso en una conferencia que había descubierto células tumorales del cáncer de cérvix en aspirados vaginales de mujeres reclutadas en el Women's Hospital de Nueva York. En 1941 publica un artículo junto al ginecólogo Traut²³, en que plantea la importancia de realizar un diagnóstico temprano del cáncer de cérvix en mujeres asintomáticas con cuello macroscópicamente normal, ya que cuando aparecen los síntomas el cáncer está muy avanzado y los resultados son catastróficos para las mujeres. Describe la técnica de recogida de muestras, su extensión en cristal y la tinción para el estudio de las células. En opinión de los autores *“el método es tan simple y tan barato que podría ser aplicado a muchas mujeres”*.

Además de explicar cómo se recoge la muestra con una pipeta, explica el proceso de tinción para ser valorada por el microscopio. En este artículo, Papanicolaou también describe las características de la célula atípica, centrándose en la forma y estructura del núcleo celular y del citoplasma.

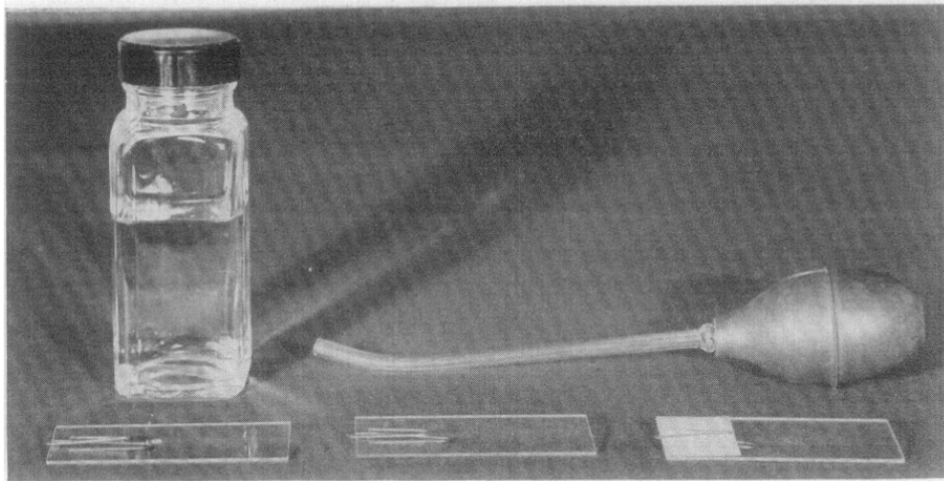


Figura 3: Pipeta para toma de muestra vaginal para citología utilizada por George Papanicolaou

En la discusión del artículo, George Papanicolaou y Herbert F. Traut afirman “*Al presentar este método de diagnóstico en este momento, esperamos que pueda resultar ser un medio confiable por el cual se pueden reconocer las principales enfermedades malignas del útero; y además, debido a su sencillez, eventualmente puede aplicarse ampliamente de modo que las fases incipientes de la enfermedad puedan entrar más rápidamente dentro del alcance de nuestros modos modernos de tratamiento que han demostrado ser altamente efectivos en el carcinoma temprano. En conclusión, puede ser bueno reiterar que mientras que el método hace que el material para el examen sea fácil y frecuente de obtener a bajo costo, la interpretación del frotis requiere los servicios de un citólogo cuidadoso y discriminatorio que haya tenido experiencia en este campo. En la actualidad se puede depender de pocas personas para este trabajo; sin embargo, si el método demuestra ser digno de mayor desarrollo, como esperamos que sea, entonces será posible en un tiempo relativamente corto proporcionar las facilidades necesarias para la instrucción*”.

Es decir, es un método de bajo coste y es fácil la obtención de la muestra. Además, permite el diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad con mejor posibilidad de curación. Sin embargo, precisa de citólogos preparados para la interpretación de los frotis por lo que plantean que, si el método tiene buenos resultados, habría que formar a citólogos.

Dos años después²⁴, los mismos autores publican su serie con 193 pacientes con cáncer de cérvix con 191 citologías positivas y sólo 2 negativas, una de ellas fue tras la radioterapia y otra tenía un sangrado excesivo que impidió la identificación de las células.

Sólo seis años después se publica una serie de 450 citologías en un pequeño hospital con un error del 6,6% (falsos positivos, falsos negativos y citologías sospechosas). Este autor²⁵, afirmaba que el denominado método Papanicolou-Traust era fácil de implementar en un pequeño hospital donde hubiese técnicos con experiencia previa en citología después de un periodo de aprendizaje.

Una vez demostrado que el método tenía capacidad de diagnosticar lesiones neoplásicas en estadios iniciales y en mujeres asintomáticas, para George Papanicolaou se plantea el problema de la difusión de este importante hallazgo al resto del mundo. En su primera publicación de 1941, ya aparecían fotografías de citologías, pero por su calidad eran insuficientes para enseñar las características de las células atípicas.

Las circunstancias hicieron que dos conocidos, George Papanicolaou y Hashime Murayama volvieran a trabajar conjuntamente en adversas circunstancias para este último. Hashime Murayama era un pintor japonés nacido en Kyoto y que vivía en Nueva York desde 1906²⁶. Durante un tiempo realizó el dibujo de células y especímenes anatómicos trabajando con George Papanicolaou en Cornell. Sin embargo, la gran pasión de Murayama era el dibujo de animales. Durante muchos años colaboró con National Geographic como ilustrador. Hasta que en 1941 fue arrestado y posteriormente despedido de la revista tras el bombardeo de Japón en Pearl Harbor por su origen japonés. George Papanicolaou le ofreció trabajo en el libro que quería publicar para difundir la interpretación citológica de los frotis. Dos años después fue nuevamente detenido, pero la importancia de la labor que estaba desarrollando fue suficiente para ponerlo de nuevo en libertad.



Figura 4: Hashime Murayama en el laboratorio

Hashime Murayama no sólo fue un excelente dibujante, sino que desarrolló técnicas para mejorar la capacidad de dibujar las imágenes histológicas y citológicas. Finalmente, en 1943 se publicó el libro *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smears* con los inestimables dibujos de Murayama, y la colaboración de la Commonwealth Fundation, permitiendo que citólogos de todo el mundo pudieran estandarizar el diagnóstico.

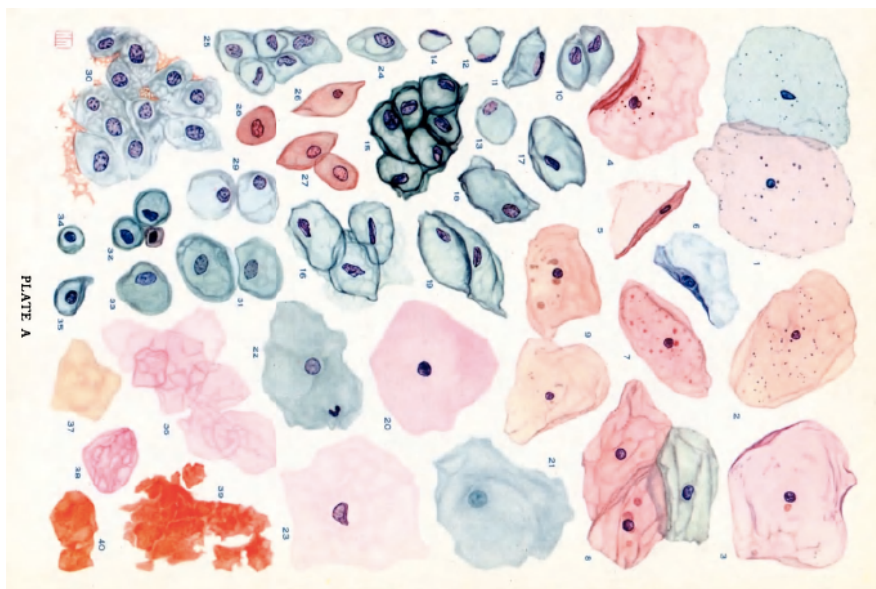


Figura 5: Dibujo del libro Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smears (Hashime Murayama).

Otra aportación que hizo Papanicolaou en su *Atlas of Exfoliative Cytology* fue intentar disminuir la variabilidad interobservador. Para ello en 1954 clasificó las citologías en cinco clases: 1 o negativa, 2 atípico/inflamatorio, 2 sospechoso, 4 fuertemente sugestivo de malignidad y 5 característico de malignidad.

En un primer momento los patólogos no fueron muy entusiastas en la utilización de la citología, siendo los ginecólogos los que asumieron ese papel. D. José Botella LLusía reconocido ginecólogo español fundó la Sociedad Española de Citología en 1948. En nuestro entorno muchos ginecólogos se dedicaron a estudiar e informar las citologías, como el Dr. Napoleón Fernández Ore en el hospital clínico de Granada, el Dr. Luis Rodríguez Rico en el hospital Virgen de las Nieves y el Dr. Fermín Fontecha, de quien yo aprendí, en el hospital de Jaén.

George Papanicolaou recibió el premio Lasker, aunque no fue propuesto para el premio Nobel. Sus investigaciones han tenido un gran impacto beneficioso en la salud de las mujeres en el mundo y por esto tiene el reconocimiento de la sociedad. En muchos países americanos de habla hispana se utiliza la palabra Papanicolaou en vez de citología cervical habiendo sufrido un proceso de lexicalización poco conocido en medicina. De esta forma las mujeres hablan de forma cotidiana en “ir a hacerse un Papanicolaou” o preguntan “cómo ha salido el Papanicolaou”. En países de habla inglesa se utiliza el término Pap-smear (citología de Papanicolaou). También el término Pap test se utiliza en Alemania. En mi opinión es el mayor homenaje que se puede hacer al médico que más ha influido en la salud de las mujeres.

Desde mitad del siglo XX la citología ha ido mejorando de forma progresiva. Ayre en 1945 diseñó una espátula para la toma de la citología con espéculo. Posteriormente Wied propuso la triple toma en la que había muestra de exocérvix y endocérvix con un objetivo de detectar al cáncer y a lesiones precancerosas, y la muestra vaginal que serviría para hacer una estimación del estado hormonal de la mujer con el índice de maduración.

A partir de 1945 se establecen programas de cribado citológico encontrándose pacientes con citologías anormales que tenían un cuello uterino aparentemente normal. En estas situaciones se utilizaba el colposcopio que había diseñado en 1924 Hans Hinselmann. Insatisfecho con la visión del cérvix, diseñó un microscopio binocular Leitz con un aumento entre 3,5 y 30 veces. De esta forma consiguió detectar tumores muy pequeños que no se veían a simple vista. Desde aquel diciembre de 1924 en que utilizó el primer colposcopio, Hinselmann comenzó a mejorar la técnica. Introdujo el ácido acético

para limpiar el moco cervical después de haber utilizado diferentes sustancias químicas. De esta forma consiguió visualizar zonas de leucoplasia que estaban en relación con lesiones cervicales. También utilizó una solución de yodo que Schiller había recomendado en 1928, que hoy en día denominamos como el test de Schiller. Aunque lo utilizaba para la visión macroscópica, Hinselmann lo aplicó también a la colposcopia.

Con el tiempo Hinselmann también utilizó un sistema de terminología colposcópica. Como bien dice O'Dowd y Philipp, *“la colposcopia, la citología cervical, la histopatología y las teorías sobre la morfogénesis del carcinoma cervical evolucionaron conjuntamente”*.

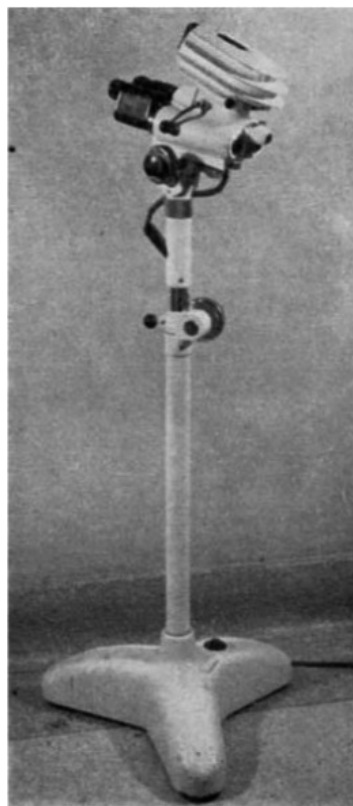


Figura 6: Colposcopio

Aunque en Alemania era utilizado el colposcopio ampliamente, no lo era en otros países. Para la detección del cáncer de cérvix necesitaba personal entrenado, tiempo para cada paciente y la citología cervical era más sencilla y menos costosa. De forma que la colposcopia quedó relegada a su realización en aquellas mujeres con citología anormal para localizar la lesión microscópica.

Con el desarrollo de la histopatología se fueron describiendo lesiones no invasivas que fueron denominadas por los diferentes autores como carcinoma superficial, carcinoma preinvasivo aunque en 1930 se empleó el término carcinoma in situ. En 1953 Reagan introduce el término displasia refiriéndose a lesiones intraepiteliales cuyos patrones de crecimiento desordenados eran menos severos que los del carcinoma in situ. Ricart introduce la terminología de CIN en 1966 como dijimos anteriormente.

Richart y Barron (1969) estudiaron aquellas pacientes con displasia citológica y observaron que la displasia leve tardaba 58 meses en progresar a carcinoma in situ (cuando lo hacía), de 38 meses para la displasia moderada y de 12 meses para la displasia grave. Se conocía entonces el modelo de carcinogénesis en que la noxa producía alteraciones citológicas en capas superficiales, que luego afectaban a las capas intermedias y posteriormente a todo el epitelio del cérvix con diferentes grados de atipias. Las lesiones podían regresar, y otras progresar, siendo más rápida la progresión de las displasias graves.

7.2.- Vacunación

Domenico Rigoni-Stern (1842) observó menor incidencia de cáncer de cérvix en mujeres solteras y en monjas, pensando que las mujeres que habían parido tenían desgarros en el cuello, más infecciones y erosiones relacionados con los cuidados obstétricos, y estas lesiones condicionaban la aparición del tumor. Posteriormente otros autores (von Scanzoni en 1861) detectaron que el cáncer de cérvix tenía una incidencia más alta en las ciudades que en las zonas rurales, relacionándolo con el “exceso de excitación”.

A final del siglo XIX se había planteado la teoría parasitaria. Es premonitoria la opinión del ginecólogo español Miguel Fargas²⁷ que afirma que *“esperemos, por tanto, que los estudios histológicos y bacteriológicos vengan a demostrarnos que es un microbio la causa del cáncer, única esperanza que hoy tenemos de llegar a saber algo de su verdadera etiología, y, entretanto, digamos que la etiología del cáncer de útero es casi tan oscura y poco conocida como la de las demás neoplasias malignas”*

Vineberg (1906) observó que el cáncer de cérvix era 20 veces más frecuente en mujeres no judías frente a las mujeres judías, relacionándolo con las leyes judías sobre el coito, la dieta o incluso factores genéticos. En 1936 Handley describe un factor protector de la circuncisión en mujeres nativas de las islas Fidji.

Rojel (1953) detectó mayor incidencia de cáncer de cérvix en prostitutas danesas. Aunque el estudio más importante fue el de Rotkin en 1967²⁸ que incluyó a 416 mujeres con cáncer de cérvix o lesiones preneoplásicas que completaron un cuestionario. Los factores de riesgo más importantes para el cáncer de cérvix eran la edad precoz del primer coito, edad joven al matrimonio, los compañeros sexuales múltiples y matrimonios múltiples.

La relación entre el comportamiento sexual y el desarrollo del cáncer de cérvix quedaba establecida a partir de ese momento. Otros estudios posteriores aportaron más información y confirmaron esta teoría.

Harald zur Hausen, fue un científico y médico alemán fallecido recientemente en 2023. Intentando explicar la relación entre el comportamiento sexual y la patología cervical se planteó la posibilidad de que un virus estuviera implicado. Se pensó en un principio en el virus herpes simple tipo 2 sin poder detectar el genoma. En 1980 Lutz Gissman²⁹, profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen, utilizó el ADN del VPH 1

como sonda, e identificó y aisló el genoma del VPH 6 en un condiloma acuminado y el VPH 11 en un papiloma laríngeo. Estaban cerca de descubrir la relación del cáncer de cérvix con el VPH, hecho decisivo que ocurrió en 1983 cuando aislaron el VPH 16 y VPH 18 en muestras del cáncer de cérvix. Se abría un camino importantísimo para el futuro de la salud de la mujer.

Este camino fue fruto de un gran equipo de investigadores dirigidos por Harald zur Hausen. En el Institut für Virologie, Zentrum für Hygiene de la Universidad de Freiburg, Lutz Grissman, Ethel Michele de Villiers y Harald zur Hausen habían identificado a un heterogéneo grupo de virus del papiloma humano (VPH) compuesto por al menos 8 tipos distintos que se relacionaban con verrugas benignas. Harald zur Hausen fue reconocido con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2008 por el descubrimiento del papel del virus del papiloma humano en el cáncer de cérvix uterino, premio que compartió con Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier premiados ambos por el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana.

En junio de 1991 el inmunólogo Ian Frazer, profesor de la Universidad de Queensland en Australia, desarrolló la vacuna contra el virus del papiloma humano. Dos años antes, había coincidido con el científico chino Jian Zhou en la universidad de Cambridge en Inglaterra y los había unido su interés por el VPH.

El principal problema para desarrollar la vacuna fue la dificultad de replicar este virus en un laboratorio y para ello utilizaron ingeniería genética para copiar el virus. Identificando el código genético de la parte externa del virus lo consiguieron recrear a través de un cultivo celular. Este fue el primer y más importante paso. Una vez desarrollada la vacuna comenzaron los ensayos médicos. El primero concluyó en 2001 e incluyeron a 6000 mujeres vacunadas con una efectividad del 100%. En 2006 llegaba al mercado la vacuna del VPH.

8.-VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER

La transmisión del virus del papiloma humano (VPH) es la causa más frecuente de infección sexual en el mundo. Es responsable del cáncer de cérvix en mujeres, pero también es causante del cáncer orofaríngeo, anal, vaginal, vulvar y de pene. Además, se asocia a otra patología benigna como son los condilomas anogenitales y verrugas cutáneas.

No es el único virus relacionado con un cáncer. Los virus de la hepatitis B y C se relacionan con el cáncer hepático, el virus de Epstein Barr con el linfoma tipo Hodgkin y con carcinoma nasofaríngeo, el herpes virus se asocia al sarcoma de Kaposi y poliomavirus de las células de Merck con este carcinoma³⁰. Se estima que 1.400.000 cánceres cada año son producidos por un virus.

8.1.- Virus del papiloma humano

Actualmente se conocen más de 205 tipos diferentes de VPH con más de 100 variantes o subtipos, que se clasifican en alto o bajo grado según su capacidad de establecer infecciones persistentes y alterar el ADN³¹.

El VPH es un virus pequeño (60 nm de diámetro) que pertenece a la familia *Papillomaviridae*, compuesto por una doble cadena de ADN circular de alrededor de 8000 pares de bases³². Tiene una cápside proteica icosaédrica con dos proteínas, L1 o proteína mayor, y L2 o proteína menor. Para poder replicarse requiere células epiteliales escamosas bien diferenciadas.

El genoma del VPH, de aproximadamente 8 kb, tiene tres regiones³²:

- Región temprana (E), con varios open reading frame ORF (porciones de una molécula de ADN) que codifican proteínas necesarias para la replicación del ADN viral, para la regulación transcripcional y para la transformación celular. Son el E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8.
- Región tardía (L), con dos ORF (L1 y L2), que codifican las proteínas de la cápside viral.
- Región de control larga (LTR), también denominado URR (upper regulatory región) que contiene elementos de regulación transcripcional y replicacional,

pero no tiene genes. En esta región se localizan los promotores que inician la replicación.

Para la replicación del genoma viral y para la síntesis y liberación de viriones son esenciales los genes E6 y E7, y también E1, E2, E4 y E5. Tanto E5, como E6 y E7 están relacionados con la capacidad de transformación celular.

La principal proteína capsular viene codificada por L1 que es reconocida por los anticuerpos específicos de grupo. La proteína capsular más pequeña, L2, es importante en el ensamblaje del virión. Debido a que el ORF L1 es el más estable, se utiliza para la organización filogenética y la clasificación del VPH.

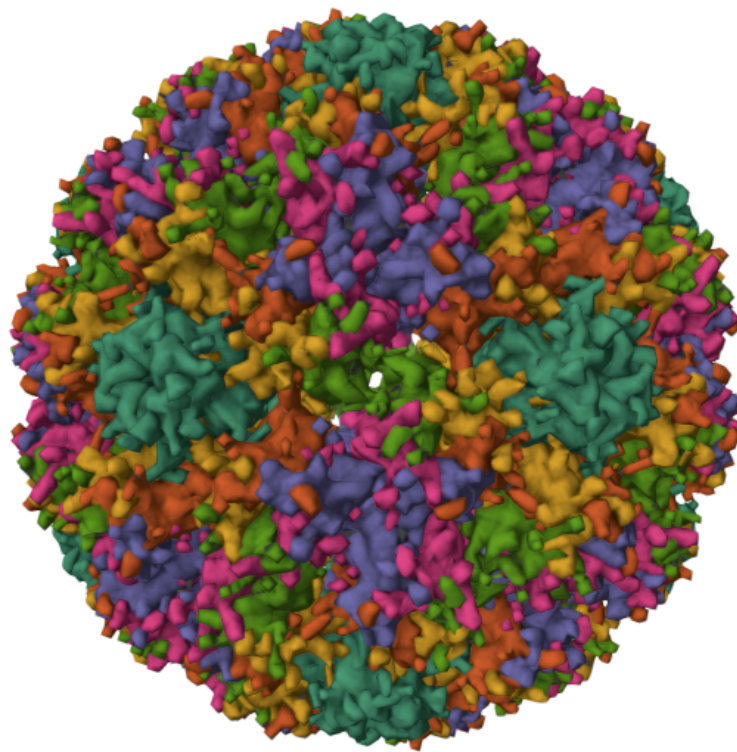


Figura 7: Virus del papiloma humano

La familia de los *Papillomaviridae* está dividida en 39 géneros, basado en poseer la misma secuencia de L1 en un porcentaje mayor al 60%. Si la secuencia es igual entre

el 60 y el 70% se denominan especies, si esta igualdad es entre el 81 y el 90% se consideran tipos, entre el 90 y el 98% son subtipos y más del 98% son variantes.

Conocemos 205 tipos de VPH clasificados en cinco géneros³¹. Los tipos de más alto riesgo son el 16 y el 18, responsables de la mayoría de los cánceres de cérvix. También se consideran virus de alto riesgo al 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los virus de bajo riesgo más frecuentes son el 6 y el 11, además del 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72 y 81 (tabla 1).

Género	Especie	Tipos VPH	Tropismo	Enfermedad
Alpha	$\alpha 1$	32	Mucosa	Enfermedad de Heck's
	$\alpha 2$	3,10,28	Cutáneo	Verrugas planas
	$\alpha 4$	2,27,57	Cutáneo	Verrugas comunes
	$\alpha 7$	18,39,45,59,68	Mucosa	Neoplasia intraepitelial, cáncer de cérvix
	$\alpha 9$	16,31,33,35,52,58	Mucosa	Neoplasia intraepitelial, cáncer de cérvix
	$\alpha 10$	6,11	Mucosa	Condilomas acuminados
			13	
Beta	$\beta 1c$	5,8,12,14,19,20,21,24,25,36,47	Cutáneo	Epidermodisplasia verruciforme
	$\beta 2$	9,15,17,22,23,37,38	Cutáneo	Epidermodisplasia verruciforme
	$\beta 3$	49	Cutáneo	Epidermodisplasia verruciforme
Gamma	$\delta 1$	4,65	Cutáneo	Verrugas
	$\delta 4$	60	Cutáneo	Verrugas
Mu	$\mu 1$	1	Cutáneo	Verrugas plantares
	$\mu 2$	63	Cutáneo	Verrugas
Nu	ν	41	Cutáneo	Verrugas

Tabla 1: Información sobre los diferentes tipos de VPH³³.

8.2.- Infección por el virus del papiloma humano

El VPH es capaz de realizar la división celular en las capas basales del epitelio escamoso, por lo que son estas células las que son infectadas por el virus donde puede persistir por años o décadas. El virus se mantiene con un número bajo de copias en las células basales, hasta que estas se diferencian en células epiteliales cuando el virus se

replica a un alto número de copias y expresa los ORF L1 y L2, lo que resulta en la producción de nuevos viriones de progenie que se liberan desde la superficie epitelial.

La mayoría de las infecciones del VPH son transitorias, pero cuando la infección se realiza en células madre de la capa basal, entonces el virus persiste durante tiempo³⁴. Esto ocurre con más frecuencia en los VPH de alto riesgo. Otro factor importante para la persistencia del virus es la accesibilidad y la vulnerabilidad de las células presentes en las zonas de transformación del cuello y del ano.

8.3.- Oncogénesis del virus del papiloma humano

El VPH fue responsable de 690.000 cánceres en el mundo en 2018³⁵. Casi todos los cánceres de cérvix son causados por el VPH, y el 72% de ellos por los VPH 16 y 18, y el resto por VPH 31,32,45,52 y 58³⁵. Pero además el VPH causa el 90% de los cánceres de ano, el 70% de los cánceres de orofaringe³⁶, el 60% de los cánceres de vagina, el 50% de los cánceres de vulva y el 35% de los cánceres de pene³⁷.

El cáncer no es el objetivo del virus, sino un daño colateral³⁸. La mayor capacidad oncogénica de los virus 16 y 18 se explican por varios mecanismos. Uno de ellos es que los virus de alto riesgo activan la proliferación celular en las capas basales, activan vías esenciales para la transformación epitelial, desarrollan varios mecanismos para evitar la respuesta inmunitaria del huésped y por la actividad oncogénica de las oncoproteínas E6 y E7, que están sobreexpresadas en este grupo de virus.

Estas proteínas E6 y E7 alteran al p53 y al pRB (producto del gen supresor del tumor retinoblastoma) respectivamente³⁹, e interactúan con otras proteínas celulares para demorar la diferenciación, promover la replicación y como dijimos anteriormente evadir la inmunidad⁴⁰.

Es importante reseñar la importancia de la inmunidad como mecanismo de defensa ante la infección y el desarrollo del cáncer, puesto que la inmunodeficiencia es un factor de riesgo para el desarrollo de los tumores relacionados con el VPH y por tanto son motivo de un cribado específico, así como la recomendación de la vacunación del VPH.

El VPH mantiene un perfil bajo para evitar la defensa inmunitaria. Por ello hace un ciclo celular dentro del epitelio por lo que evita la señal proinflamatoria asociada. Las

células de Langerhans y la liberación de citoquinas están ausentes en la infección por el VPH. Además, regulan la señalización del interferón, la inhibición de las células de Langerhans por la actividad de la E6 y E7, la inhibición de las moléculas de adherencia y la modulación de las vías de señalización intracelular⁴¹.

E5 es una oncoproteína accesoria que tiene una función de soporte, pero no es necesaria. Tanto E1 como E5 son proteínas implicadas en la replicación del genoma, y E4 asiste a la amplificación del genoma⁴².

La E6 como E7 no están sobreexpresados en VPH de bajo riesgo y si en los virus de alto riesgo. La oncoproteína codificadas por E6 potencia la capacidad proliferativa de E7. Sin embargo, la proliferación de las células no es sinónimo de cáncer. Para ello es necesario que ambas oncoproteínas afecten al p53 y al pRB. Al gen p53 se le ha denominado el guardián del genoma⁴³ puesto que la proteína que sintetiza es capaz de reparar el ADN dañado, y si esto no es posible, conduce a la célula a la apoptosis. También en pRB es una proteína celular involucrada en la regulación del ciclo celular.

Los cofactores son importantes para que se produzca la transformación maligna de la célula. Sabemos que sólo el 2% del total de las infecciones por VPH van a desarrollar una lesión escamosa intraepitelial o un cáncer invasor. Es necesario otros factores coadyuvantes para la transformación maligna de la célula. Entre estos factores se ha considerado el tabaco, los esteroides (incluidos anticonceptivos orales hormonales), agentes infecciosos (Chlamydia, herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana), entre otros. Desconocemos a día de hoy el mecanismo que estos factores contribuyen al desarrollo del cáncer.

9.- ESTRATEGIA PARA ERRADICAR EL CÁNCER DE CÉRVIX

La Organización Mundial de la Salud ha planteado una estrategia mundial para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema mundial de salud pública en 2030. Esta estrategia se basa en cumplir tres objetivos que se han denominado 90-70-90:

- 1.- Vacunación del 90% de las niñas a los 15 años.
- 2.- Cribado del cáncer de cérvix en el 70% de las mujeres entre 35 y 45 años.
- 3.- Tratamiento del 90% de las lesiones precancerosas y el 90% de los cánceres invasivos.

Sin embargo, la OMS no ha realizado otras recomendaciones de prevención primaria encaminadas a la disminución de la incidencia de las enfermedades de transmisión sexual. Asistimos a un preocupante incremento de estas enfermedades relacionadas con un cambio en el comportamiento sexual especialmente en jóvenes. Actualmente el deseo inmediato prevalece sobre otras conductas en las que los afectos son más importantes. En la época de la información observamos un desconocimiento de nuestros jóvenes, más relacionado con una voluntad de no saber que por limitaciones a su acceso. La pérdida de valores nos lleva a unas relaciones superficiales con importante impacto sobre la salud de las personas, tanto físicas como psicológicas. Y en muchas ocasiones, son las mujeres las que sufren las consecuencias de las conductas de sus parejas.

9.1.- Vacunación

La vacuna del VPH es un importante hito en el mundo de la ciencia porque supone la primera vez que una vacuna puede evitar un cáncer. Fue gracias al inmunólogo Ian Frazer y al virólogo Jian Zhou. Después de múltiples ensayos que demostraron una alta efectividad, la vacuna llegaba al mercado en 2006.

En los diferentes ensayos clínicos realizados para demostrar la eficacia de la vacuna, se plantearon dos cuestiones metodológicas. La primera fue la variable de eficacia que se determinó que fuese la presencia de una neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o más grave (CIN 2 / CIN2+), puesto que dejar evolucionar una lesión que sabemos que puede progresar a un cáncer no es éticamente aceptable. También la

persistencia del VPH durante 6 meses o más es un criterio aprobado por la International Agency for Research on Cancer (IARC).

El otro punto de debate metodológico era la forma de analizar los resultados del estudio. El análisis por protocolo incluye sólo a las participantes que cumplen todos los criterios del protocolo del ensayo, y aunque es la situación idónea no siempre es real. Otra opción era realizar un análisis por intención de tratar que incluye a los participantes que al menos han recibido una dosis de vacuna. Por último, el análisis por intención de tratar modificada que incluye sólo a mujeres que son negativas al VPH al inicio del estudio. Estas dos últimas situaciones se acercan más a la situación real y nos permite conocer la eficacia en la población general.

Los primeros ensayos clínicos se realizaron con vacunas monovalentes frente al VPH 6, 11⁴⁴ y 16⁴⁵, demostrando una buena tolerancia con una excelente respuesta inmunitaria (casi 40 veces la respuesta que se produce en infecciones naturales).

Posteriormente se planteó la posibilidad de mejorar las vacunas añadiendo un adyuvante que produjese una potente respuesta de las células T. El laboratorio Merck utilizó un adyuvante a base de aluminio y GSK utilizó el AS04, que había empleado anteriormente en otras vacunas.

Debido a que la respuesta inmunitaria inducida por las VLP es de tipo específica y tienen escasa inmunidad cruzada, se comercializaron dos vacunas bivalentes y tetravalentes, que fueran eficaces frente a los virus de más riesgo, 16 y 18.

- Cervarix®, vacuna bivalente cuyos VPH diana son VPH16 y VPH18.
- Gardasil®, vacuna tetravalente cuyos VPH diana son VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18.

Posteriormente se ha comercializado una vacuna nonavalente, Gardasil 9®, cuyos VPH diana son 6 y 11 asociados a verrugas genitales, 16 y 18 (causantes de más del 70% de los cánceres de cérvix) y otros cinco tipos de alto riesgo: 31,33, 45, 52 y 58.

En el primer ensayo clínico realizado con una vacuna monovalente los resultados fueron extraordinarios, ninguna mujer del grupo vacunado tuvo VPH 16 y si lo tuvo el 3,8% por 100 mujeres/año del grupo no vacunado⁴⁶. No hubo ninguna neoplasia intraepitelial en el grupo vacunado y 9 lesiones en el grupo placebo. Esta vacuna no fue comercializada por el desarrollo de la vacuna tetravalente por el mismo laboratorio.

La vacuna bivalente demostró en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con placebo una eficacia del 92% contra la infección incidental⁴⁷. Incluso en aquellas mujeres que no se administraron todas las dosis de recuerdo la eficacia era alta, del 95% contra la infección cervical persistente con VPH-16/18 y del 93% contra las citologías anormales asociadas con la infección por VPH 16/18. En una ampliación del estudio⁴⁸ con un seguimiento de 4,5 años la seropositividad frente al VPH 16 y 18 se mantuvo en el 98%, confirmando la eficacia de la vacuna: eficaz frente a la infección incidental del 96,9%, de la persistencia de la infección a 12 meses del 100%, y una eficacia del 100% frente a la presencia de lesiones intraepiteliales.

La vacuna tetravalente también demostró su eficacia en 2005⁴⁹ frente a la incidencia o persistencia de la infección de los cuatro tipos de virus del 90%. Estudios posteriores con más de 8400 mujeres reclutadas, y con un seguimiento de 48 meses, se pudo comprobar que la eficacia de la vacuna tetravalente frente a la presencia de neoplasia intraepitelial (CIN 2/3) fue del 100% con ninguna lesión en el grupo de mujeres vacunadas⁵⁰.

En 2014 se comercializa la vacuna nonavalente que también ha demostrado su eficacia en los diferentes ensayos clínicos presentados en las diferentes agencias de evaluación de medicamentos demostraron su eficacia⁵¹.

En los diferentes ensayos clínicos, las vacunas han demostrado ser muy eficaces en la disminución de la infección incidental, de la persistencia de la infección a 12 meses y en la prevención de lesiones intraepiteliales en cifras cercanas al 100% a largo plazo.

Cada día tenemos más información sobre la eficacia de la vacuna frente al VPH. Por este motivo se han planteado diferentes cuestiones que debemos resolver para una mejora adecuación e información a las mujeres.

La menor eficacia de las diferentes vacunas en mujeres que ya han estado expuestas al VPH es lógica puesto que se trata de una vacuna profiláctica y no terapéutica. Por lo tanto, los programas de vacunación incluyen a niñas, antes de la edad del inicio de las relaciones sexuales. La edad recomendada para la vacunación está en el rango entre 9 y 13 años. En España se vacuna a las niñas a los 12 años con dos dosis separadas 6 meses.

La administración de la vacuna tetravalente a mujeres entre los 24 y los 45 años tiene una eficacia menor, del 85% en condiciones ideales que baja al 42% en el análisis por intención de tratar en la infección persistente, en las lesiones cervicales y en las

lesiones vulvares⁵². Este dato se repite en todos los estudios en los que han participado mujeres con experiencia sexual previa. No hay evidencia que la vacunación en estas mujeres pueda prevenir la progresión o infecciones previas o que pueda contribuir a la resolución de la infección presente en el momento de la vacunación⁵³. En España se vacuna a las mujeres con diagnóstico de una lesión intraepitelial de alto grado en cérvix a cualquier edad.

Otra de las cuestiones planteadas es la posibilidad de la protección cruzada. Recordemos que el VPH del tipo 16 es de la misma especie que el 31, 33, 52 y 58, así como el 18 es de la misma especie que el 45. Es decir, comparten entre el 60 y el 70% de la estructura de la proteína L1. Es muy importante esta protección cruzada puesto que los tipos 16 y 18 son responsables del 73% de los cánceres de cérvix, dejando al 17% sin cubrir.

La vacuna bivalente (16/18) ha demostrado eficacia frente al CIN2+ relacionado con los VPH 31 y 32⁵⁴. También la tetravalente frente al virus 31 si se incluía coinfección por VPH 16/18⁵⁵. No obstante, la vacuna nonavalente es más eficaz en la prevención de lesiones cervicales de alto grado, lesiones vaginales y lesiones vulvares que la tetravalente⁵⁶.

La vacuna también se ha probado en hombres. Hay estimaciones que el 63% de los cánceres de pene y el 91% de los cánceres de ano son producidos por el VPH⁵³. Tanto la vacuna tetravalente como la nonavalente son eficaces en la prevención de lesiones externas o de lesiones precancerosas del ano, llegando su eficacia al 90,4% cuando el cumplimiento del protocolo es completo⁵⁷. No se ha demostrado que la vacunación de los hombres tenga un impacto en la futura erradicación del cáncer de cérvix, aunque es muy posible que a largo plazo contribuya a su desaparición.

Es también importante conocer la duración de la protección de las vacunas. Hay seguimientos de vacunas tetravalentes a 5 años⁴⁹, e incluso a 12 años⁵⁸ sin encontrar cáncer cervical relacionado con el VPH 16 y 18 en ninguna de las mujeres vacunadas.

La seguridad es un aspecto importante en las vacunas. Tanto los ensayos clínicos como el seguimiento postcomercialización han demostrado una excelente seguridad de las vacunas. En 2021 se habían administrado más de 135 millones de dosis en los Estados Unidos. La mayoría de los efectos secundarios fueron locales, como dolor, edema y eritema en el lugar de la inyección con más frecuencia en el grupo de vacuna que en el de

placebo. Estos síntomas desaparecen en pocas horas. Los efectos adversos sistémicos (fiebre, cefalea, astenia y síntomas gastrointestinales) fueron menos frecuentes y sin diferencias significativas entre los grupos control y placebo. Como ocurre en otras vacunas en adolescentes se pueden producir cuadros sincopales que sólo precisan tranquilizar a las jóvenes, informarlas y mantenerlas en observación. En España se produjeron varios casos que fueron difundidos por la prensa y que hizo un gran daño a la vacunación de las adolescentes de nuestro país.

El principal objetivo de la vacunación frente al VPH es la eliminación del cáncer de cérvix, aunque para comprobarlo es necesario mucho tiempo. La edad media del diagnóstico del cáncer de cérvix está entre los 45 y 50 años y la vacunación del VPH comenzó a realizarse a partir del año 2005 en adolescentes (aproximadamente 12-14 años). Si se ha podido observar que tras los primeros 4 años del programa de vacunación en Estados Unidos, las lesiones relacionadas con el VPH habían descendido un 56%⁵⁹. A más largo plazo (12 años) se ha descrito una disminución de infecciones por VPH en un 88% en adolescentes entre 14 y 19 años, y de un 81% entre mujeres entre 20 a 24 años⁶⁰.

Hay una disminución de lesiones precancerosas relacionadas con el VPH 16 y 18 en mujeres vacunadas entre 20 y 24 años que también realizaban el cribado del cáncer de cérvix del 77% entre el periodo 2008-2009 y 2015-2016⁶¹.

En Inglaterra⁶² hay una disminución de cáncer de cérvix de mujeres que fueron vacunadas del 87% cuando la vacuna se administró a los 12-13 años y una disminución del CIN 3 del 97% al mismo grupo vacunado. Estas cifras fueron inferiores en grupos de edad que podían haber tenido alguna experiencia sexual previa. Así en el grupo de edad de 14 a 16 años la reducción fue de un 62% de los cánceres de cérvix y de un 75% de CIN 3, y en el grupo de 16-18 años la reducción fue de 34% y de 39%. Según los autores del estudio, en Inglaterra en junio de 2019 se habían evitado 448 cánceres de cérvix y 17.235 lesiones preneoplásicas (CIN3).

Hay algunas cuestiones que precisan de estudios futuros para poder mejorar nuestro conocimiento, la eficacia de las vacunas en personas inmunodeprimidas (especialmente pacientes VIH), el posible incremento de otras infecciones por tipos de virus que no están en las vacunas, la incidencia de cáncer orofaríngeo y su relación con la vacunación, y la eficacia de la vacuna en aquellas mujeres que son diagnosticadas y tratadas de una lesión preneoplásica⁵³.

9.2.- Cribado del cáncer de cérvix

Una vez que se demostró la eficacia de la detección precoz del cáncer de cérvix mediante la citología, gracias a George Papanicolaou, pronto comenzaron los programas de cribado del cáncer de cérvix. En 1945, Lombard y cols.⁶³, fueron pioneros en realizar citologías a las mujeres que acudían a una revisión ginecológica en su hospital. Dos años después, se introdujo un programa dirigido a mujeres asintomáticas en British Columbia⁶⁴. En este centro también intentaron realizar el cribado citológico de otros tumores con escaso éxito.

Este programa en British Columbia fue pionero y ayudaron a otros centros a incorporarlo. Describieron el programa, difundieron su protocolo interno, sus documentos, informes e incluso realizaron un estudio económico⁶⁵. Los resultados fueron esclarecedores, de 281.942 citologías cervicales realizadas entre 1949 y 1961, detectaron 1.169 lesiones preneoplásicas, 1.055 carcinomas in situ, 67 carcinomas in situ con microinvasión y 47 carcinomas ocultos. Estos datos fueron tan contundentes como para considerar necesario ampliar este programa a otros lugares del mundo.

828 SPECIAL ARTICLE: CYTOLOGY PROGRAM IN B.C.

Canad. Med. Ass. J.
May 5, 1962, vol. 86

TABLE I.—COMPARATIVE LABORATORY STATISTICS

Year	Total number examined (all types)	Total number of cases (genital)	Annual budget \$	Cost per examination (all types)	Stage 0 cases	Stage 0+ cases*	Occult invasive cases	Total pre-clinical cases	Staff		
									Technical	Clerical	Professional†
1949	1,094	904	2,176.00	1.90	3	—	—	3	1	1	2
1950	2,344	1,016	4,330.00	1.85	6	—	—	6	2	1	2
1951	3,737	1,181	7,346.00	1.96	12	1	1	14	2	1	1
1952	5,765	4,140	8,700.00	1.50	26	—	1	27	2	1	1
1953	9,899	5,504	15,086.00	1.52	27	—	5	32	3	2	1
1954	13,656	8,848	17,353.00	1.27	34	4	1	39	3	2	1
1955	16,872	11,707	20,579.00	1.22	53	3	2	58	3	3	1
1956	20,820	15,106	23,780.00	1.14	77	6	3	86	4	3	1
1957	26,817	18,719	40,877.00	1.52	97	6	2	105	5	3	2
1958	35,000	29,875	46,742.00	1.33	141	12	7	160	6	4	2
1959	47,328	38,833	59,889.00	1.26	142	6	7	155	8	6	2
1960	70,867	58,109	82,903.00	1.17	210	9	11	230	11	7	3
1961	93,746‡	88,000	102,615.00	1.09	227	20	7	254	11	10	3
Total	347,945	281,942	432,376.00		1,055	67	47	1,169			

*Stage 0+ is used to designate *in situ* carcinoma with scattered discrete micro-invasive foci.

†Part-time only.

‡These figures are subject to some modification following the completion of analysis by the Division of Vital Statistics.

Figura 8: Tabla del artículo original de Lombard y cols (1945)

La evidencia actual ha demostrado que sólo los programas de cribado del cáncer de cérvix, mama y colon reducen el impacto de la enfermedad tanto en mortalidad como en morbilidad. La OMS define a los programas de cribado como “la identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta

entonces había pasado desapercibida”. El cribado es una medida de prevención secundaria.

Los cribados se dirigen a la población sana por lo que los requisitos éticos son más estrictos que los exigibles a otras pruebas diagnósticas. Por este motivo, los programas de cribado deben cumplir unos requisitos⁶⁶:

1.- **Enfermedad**, debe cumplir las siguientes condiciones:

- Frecuente y grave.
- Claramente diferenciable de la enfermedad, conociendo su curso clínico y el estadio presintomático debe estar claramente definido.
- El tratamiento del estadio presintomático debe reducir la mortalidad o las complicaciones graves.
- Debe ser una enfermedad tratable y controlable como fenómeno de masas.

2.- La **población** susceptible de incorporarse en un programa debe cumplir:

- Prevalencia alta de la enfermedad.
- Población con buenas relaciones comunitarias y actitud cooperativa.
- Se debe contar con datos demográficos sobre dicha población.

3.- Por último, la **prueba diagnóstica**, debe reunir las siguientes características:

- Aceptable por la población.
- Reproducible y válida.

A su vez, los programas de cribado pueden ser oportunistas u ocasionales (cuando el individuo se presenta en el servicio sanitario) o poblacional o sistémico (dirigido al conjunto de la población).

Uno de los problemas más importantes del programa de cribado del cáncer de cérvix en España ha sido su implantación desde un inicio como un programa oportunista, lo que ha condicionado los resultados del programa (tabla 2).

CC.AA.	Tipo de cribado	Edad intervalo	Tipo de prueba
Andalucía	Oportunista	21-65	Citología
Aragón	Oportunista	-	Citología + VPH
Asturias	Oportunista	25-65	Citología
Baleares	Oportunista con captación activa	25-65	Citología
Canarias	Oportunista	25-65	Citología
Cantabria	Oportunista	21-65	Citología
Castilla-LM	Oportunista	35-64	Citología
Castilla y León	Poblacional	25-65	Citología + VPH
Cataluña	Oportunista	25-65	Citología
C. Valenciana	Oportunista con captación activa	25-65	Citología
Extremadura	Oportunista	25-65	Citología
Galicia	Oportunista	21-65	Citología
La Rioja	Poblacional	25-65	Citología
Madrid	Oportunista	25-65	Citología
Murcia	Oportunista	3 años después del inicio de las relaciones sexuales	Citología
Navarra	Oportunista	25-65	Citología
País Vasco	Oportunista	25-65	Citología

Tabla 2 : Programas de cribado en las diferentes comunidades autónomas⁶⁷.

Según la Encuesta Nacional de Salud de España (2017) el 73,5% de las mujeres en España han realizado un correcto cribado del cáncer de cérvix⁶⁸. Sin embargo, diferentes estudios realizados en Atención Primaria demuestran que sólo el 31% de las mujeres entre 35 y 65 años⁶⁹ o el 25,5% de mujeres entre 40 y 70 años⁷⁰ se han realizado una citología cervical en su vida. Esta falta de cumplimiento de los programas de cribado tiene consecuencias graves para la vida de las pacientes. En Asturias⁷¹ durante el periodo 2000-2010 se diagnosticaron 606 cánceres de cérvix uterino. Se revisaron 374 historias clínicas, incluyendo en el estudio 288 mujeres que tenían entre 25 y 70 años, de las cuales. 189 no tenían una citología cervical en los últimos 5 años (65,6%).

El Ministerio de Sanidad en 2019 modifica la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud Pública (Orden SCB/480/2019) y e introduce dos grandes

cambios: el programa de cribado del cáncer de cérvix será poblacional e insta a incorporar la detección del VPH como prueba primaria de cribado en una parte de la población diana. El Ministerio de Sanidad establece 5 años para que las diferentes comunidades autónomas modifiquen sus programas, y otros 5 años para que la cobertura poblacional sea cercana al 100%.

Conseguir una alta cobertura del cribado es fundamental para evitar el cáncer de cérvix. Más allá de los números que analizan los programas de cribado, están las mujeres que de forma individual tienen un cáncer. Saber que se pueden evitar nos anima a seguir trabajando para prevenirlo.

Hay diferentes razones por las que una mujer no realiza el cribado del cáncer de cérvix. La principal es el desconocimiento del impacto tiene sobre su salud y las consecuencias del cáncer de cérvix. También hay problemas asociados al procedimiento como la vergüenza y el pudor, así como la falta de tiempo. En otras ocasiones el miedo a ser diagnosticada de una patología maligna cuando no se tiene ningún síntoma hace que muchas personas no realicen programas de cribado. Aunque tengamos un cribado poblacional siempre tendremos a mujeres que no acudirán al mismo.

Somos conscientes de que pocas mujeres se hacen muchas citologías, quizás demasiadas, y muchas mujeres pocas citologías. Estamos cribando en exceso a un grupo de la población con más formación que al grupo más desfavorecido.

Una posible solución a algunos de estos problemas es la autotoma para la detección del VPH. Hay diferentes dispositivos como tampones, torundas, hisopos, dispositivos de lavado, cepillos... que facilitan su realización. Enviar por correo un dispositivo de autotoma es más efectivo que las cartas de invitación para la consulta de cribado⁷², y ha demostrado igual eficacia diagnóstica que las muestras obtenidas por personal clínico⁷³.

Hay dos problemas a resolver con la autotoma. El primero es la aceptabilidad de la autotoma que será menor cuanto menor nivel educativo se tenga. En determinados países la mentalidad e incluso la moralidad serán una barrera para la autotoma. El segundo problema es el seguimiento de las mujeres con pruebas positivas. Hay experiencias en diferentes países de América del Sur y Nueva Zelanda con resultados esperanzadores.

La citología cervical, que tantas vidas ha salvado en la población femenina en los últimos 80 años, está siendo postergada por el test del VPH. La citología cervical tiene

una baja sensibilidad (40-75%) por lo que hace necesaria mejorarla con cribados repetidos y frecuentes. Hemos dejado de hacer citologías anuales a realizarlas cada 3 años, con la consiguiente desconfianza en algunas mujeres. El intervalo de citología se establece según el número de cáncer de cérvix uterino y mortalidad evitada, y teniendo en cuenta el número de colposcopias y costes asociados para evitar un caso de cáncer de cérvix. Diferentes estudios han evidenciado que el número de carcinomas esperado con cribado cada año es de 3 con una mortalidad de 0,03 por 1000 mujeres, si el cribado se realiza cada 2 años el número de cáncer de cérvix es 4-6 y si aumentamos a 3 años aumenta a 5-8 casos de cáncer de cérvix. La mortalidad esperada es igual si la citología se realizada cada 2 o 3 años⁷⁶.

Según las recomendaciones actuales, la citología debe quedar relegada como prueba de cribado para las mujeres no vacunadas entre los 25 y 35 años. Un tercio de las mujeres menores de 35 años tienen infecciones por VPH que no tendrán consecuencias. Hacer un test de VPH en estas edades conllevaría un aumento de sobrediagnósticos y sobretamientos con un impacto negativo sobre las mujeres⁷⁴. En este grupo de edad debemos promover medidas de prevención de enfermedades de transmisión sexual y la vacunación⁷⁶.

La detección del VPH se está imponiendo en los programas de cribado. Hay múltiples técnicas de detección molecular del VPH, cada una con una diferente sensibilidad y especificidad. Idealmente el test del VPH no debe tener una alta sensibilidad analítica (capacidad de detección del virus), sino la mayor sensibilidad clínica (capacidad de detectar lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinomas, con poca capacidad de detección de infecciones transitorias)⁷⁶.

Las pruebas de detección han sido evaluadas por la FDA (Food and Drug Administration) determinando que sólo dos de ellas pueden ser utilizadas como pruebas de cribado. El resto, se puede utilizar para realizar junto a la citología (co-test) o en caso de citologías atípicas inciertas.

Estos test de VPH pueden detectar el ADN o el ARN mensajero de los genes del VPH relacionados con la transformación neoplásica. Su detección se basa en la amplificación de fragmentos del ácido nucleico viral diana mediante PCR o bien la amplificación de la señal del ADN total.

Las dos pruebas aprobadas actualmente para el cribado del VPH son⁷⁵:

- Cobas[®]: que tiene un sensibilidad relativa para el HSIL/CIN2 o superior del 1 (0,98-1,03) y una especificidad relativa para el HSIL/CIN2 o superior del 1 (0,99-1,01). Detecta el ADN del VPH mediante PCR y es capaz de detectar los 14 tipos de alto riesgo, proporcionando información individual del VPH 16 y 18.
- Onclarity[®], con una sensibilidad relativa para el HSIL/CIN2 o superior del 1 (0,97-1,03) y una especificidad para el HSIL/CIN2 o superior del 1 (0,98-1,01).

Los diferentes programas de cribado han ido modificando en función del conocimiento científico. El actual es del año 2022 y nace desde el consenso de varias sociedades científicas⁷⁶. Se inicia a partir de los 25 años, con independencia de la edad del inicio de las relaciones sexuales, del estado de vacunación y de tener otros factores de riesgo. Y se finaliza a los 65-70 años, decisión que se sustenta en que la incidencia de lesiones CIN2+ en mujeres de más de 65 años que han tenido un cribado adecuado, es muy baja. Con el incremento de la esperanza de vida, algunos países están aumentando la edad a los 69-74 años.

Análisis de coste-efectividad respecto a los cribados de cáncer de cérvix, recomiendan que el cribado se realice:

- Mujeres vacunadas antes del inicio de las relaciones sexuales: cribado con test de VPH entre 30 y 65 años.
- Mujeres no vacunadas, realizar citología cervical entre los 25 y los 35 años y posteriormente test de VPH entre los 35 y 65 años.

9.3.- Tratamiento de las lesiones precursoras y del cáncer de cérvix

Las lesiones precursoras del cáncer de cérvix las ha clasificado la OMS en dos grupos⁷⁷:

- LSIL (Low grade squamous intraepitelial lesion): lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.
- HSIL (High grade squamous intraepitelial lesion): lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. Pueden ser CIN 2 o CIN 3.

Ante una citología anormal o un test de VPH positivo hay que establecer un protocolo en el que se puede hacer seguimiento estrecho o colposcopia. Actualmente se indica la colposcopia en aquellas situaciones que tienen un riesgo de desarrollar un HSIL/CIN3+ mayor o igual del 5%.

Sabemos que una mujer con HSIL/CIN3 que no recibe tratamiento, presenta un riesgo de progresión a cáncer de cérvix del 50% a largo plazo cuando no son tratadas, y de sólo el 0,7% cuando se realiza el tratamiento adecuado⁷⁸.

El tratamiento consiste en la extirpación de la lesión cervical mediante un cono que tiene las ventajas de confirmar el diagnóstico de la lesión, descartar lesión microinfiltrante, comprobar el estado de los márgenes quirúrgicos y tiene escasas complicaciones.

Una vez diagnosticado, las opciones de tratamiento dependerán del estadio de la enfermedad. En estadios precoces se puede realizar una cirugía conservadora si la mujer tiene deseos reproductivos mediante la traquelectomía (IA2-IB2). Si no los tiene o la extensión es mayor el tratamiento es la histerectomía, simple en estadios precoces (IA1) y radical en más avanzados (IA2-IIA1). La estadificación del ganglio centinela es importante en esta cirugía.

El tumor localmente avanzado (>IIA2) o de un tamaño tumoral superior a 4 cms (IB3) debe tratarse con quimioterapia y radioterapia. La radioterapia también se emplea como adyuvante en algunas pacientes con factores de riesgo de recidiva.

10.- ¿ES POSIBLE ERRADICAR EL CÁNCER DE CÉRVIX EN EL AÑO 2030?

La OMS ha planteado un objetivo muy optimista para el año 2030: la erradicación del cáncer de cérvix en el mundo. Este objetivo se conseguiría si en todo el mundo se pudiera llegar a que el 90% de las niñas de 9 años fueran vacunadas, que el 70% de las mujeres hicieran el cribado del cáncer de cérvix y si el 90% tuvieran acceso a resolver aquellas lesiones preneoplásicas o tumorales del cáncer de cérvix.

Conseguir que el cáncer de cérvix tenga una incidencia menor a 4 por 100.000 mujeres años para ser considerado un cáncer infrecuente, es imposible a corto plazo en algunos países. En otros como el nuestro es un objetivo poco ambicioso. De todos modos, puede ser válido en países con una alta incidencia de cáncer de cérvix. En España sería necesario hacer un esfuerzo para que no hubiera ningún cáncer de cérvix.

Los programas de cribado llevan más de 80 años difundiéndose en los diferentes países y, sin embargo, las cotas de adherencia a estos programas son bajas, tanto en países desarrollados y mucho más en países en vías de desarrollo.

Según la Encuesta Nacional de Salud 73,5% de las mujeres españolas han participado en el programa de cribado del cáncer de cérvix según datos del Ministerio⁶⁸, si bien difiere de lo referido por estudios realizados en los Centros de Salud. En Japón la cobertura es del 62%, en Bolivia del 52%, en Brasil del 42%, en Marruecos del 18%, en Egipto del 2% al igual que en Somalia. En los países más poblados encontramos que en China sólo 33% de las mujeres han accedido a un programa de cribado de cáncer de cérvix en los últimos 5 años y en India el 2%⁷⁹. A nivel mundial estamos muy lejos de conseguir el 70% propuesto por la OMS.

Los programas deben estar bien diseñados por los gobiernos, pero al mismo tiempo las mujeres deben ser responsables de su salud. Para la toma de decisiones las mujeres deben tener la información adecuada y obrar en consecuencia. En nuestro hospital hemos detectado que sólo el 50% de las pacientes tratadas por lesiones preneoplásicas de cáncer de cérvix continúan con el cribado recomendado.

La mayoría de las expectativas para erradicar el cáncer de cérvix en el mundo son los programas de vacunación. Realizando modelos de simulación con los datos de incidencia de cáncer de cérvix, eficacia de las vacunas y de los programas de cribado en

países con ingresos medios bajos, se ha estimado dos escenarios para conseguir la erradicación del cáncer de cérvix en 2100⁸⁰. Si se vacunan más del 90% de las niñas el cáncer de cérvix será erradicado en países con baja incidencia. Ahora bien, en países con una alta incidencia de cáncer de cérvix (>25 casos por 100.000 mujeres/años) la vacuna sola, no alcanzará el objetivo siendo necesario realizar programas de cribado. Si se alcanzara este objetivo, se podría evitar en el siguiente siglo más de 74 millones de casos.

País	Incidencia por 100.000
Somalia	25.1
Islas Solomon	25.4
Montenegro	26.2
Ghana	27.4
Rwanda	28.2
Mauritania	28.9
Papua / NewGuinea	29.2
Guyana	29.5
Fiji	29.8
Gabon	30.8
Côte d'Ivoire	31.2
Kenya	31.3
República Democrática del Congo	31.9
Guinea Ecuatorial	32.8
Cameron	33.7
Paraguay	34.1
Botswana	34.4
Sudafrica	35.3
Senegal	36.3
Mali	36.4
Bolivia	36.6
Namibia	37.4
Angola	37.6
Guinea-Bissau	39.6
Liberia	40.8
Madagascar	41.2
La República de Gambia	42.9
Burundi	49.3

Tabla 3: Países con más incidencia de cáncer de cérvix (fuente Global Cancer Observatory⁸¹)

En países africanos la epidemia de tumores malignos cervicales tiene una correlación con la infección por VIH. Son muchas las mujeres africanas con ambas infecciones. Son mujeres con un difícil acceso a los sistemas sanitarios, ni para vacunarse ni para realizar un cribado ni para tratar esta neoplasia.

Las vacunas contra el VPH son caras y por tanto estos programas de vacunación en países de bajos ingresos son un problema económico. Por este motivo se han realizado

diferentes estudios para realizar una vacunación con una sola dosis, demostrando a corto plazo una eficacia similar a las múltiples dosis de vacuna a 18 meses⁸². Este estudio debe prolongarse en el tiempo para conocer su eficacia a largo plazo.

La OMS recomienda la vacunación a los 9 años a las niñas, así como postponer la vacunación a los niños hasta que los países en vías de desarrollo puedan vacunar a todas las niñas.

Ha habido experiencias interesantes en algunos países. En Ruanda, gracias a la intervención de Jeannette Kagame, primera dama de Ruanda, consiguió un acuerdo con una compañía farmacéutica para vacunar de forma gratuita a todas las niñas del país, consiguiendo una cobertura del 93%. También intentó instaurar un programa de cribado con un éxito desigual. Con este esfuerzo la incidencia de cáncer en Ruanda ha disminuido de 34,5 casos por 100.000 mujeres a 31,9⁸³. Un descenso todavía insuficiente pero que nos abre una esperanza a la vacunación en países con bajos ingresos.

Las vacunas también cuentan con personas e incluso profesionales que niegan el enorme beneficio en la salud de la población. Es responsabilidad de las Reales Academias de Medicina difundir la ciencia y la bondad de las vacunas, así como también es responsabilidad de los Colegios de Médicos reconducir aquellas conductas de escasos médicos que perjudican a los pacientes.

El último objetivo de la OMS de conseguir un tratamiento adecuado de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cáncer de cérvix requiere un esfuerzo para mejorar la sanidad en todos los países del mundo, algo difícil de conseguir. Un tratamiento adecuado precisa médicos ginecólogos formados en colposcopia, en el tratamiento de las lesiones preneoplásicas, con un laboratorio que pueda realizar un diagnóstico certero. Para el tratamiento del cáncer de cérvix es imprescindible cirujanos expertos en cirugía oncológica, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos, además de los tratamientos quimioterápicos y la tecnología radioterápica. Estas condiciones no se dan en muchos países del mundo por lo que este objetivo es casi imposible de cumplir.

En definitiva, a pesar de que el cáncer de cérvix es causante de muertes y sufrimiento de muchas mujeres cada año, hoy en día se puede prevenir.

Este recorrido histórico sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer se resume en unas páginas. Es imposible imaginar las horas que los médicos e investigadores han dedicado a mejorar la vida de las mujeres en el mundo. La mente

abierta a detectar algunas alteraciones con trascendencia clínica como le ocurrió a Papanicolaou. O las horas de aquellos cirujanos que intentaron realizar cirugías eficaces contra el cáncer y seguras para las pacientes. Además del tiempo dedicado, vivieron las complicaciones y los fracasos de sus cirugías como una pesada carga difícil, a veces, de llevar. Como decía el prestigioso cirujano René Leriche *“todo cirujano lleva en su interior un pequeño cementerio al que acude a rezar de vez en cuando, un lugar lleno de amargura y pesar, en el que debe buscar explicación a sus fracasos”*.

La aplicación de la radioterapia (Roentgen y Marie Curie), o de la quimioterapia también han sido fundamentales para ofertar diferentes tratamientos a las mujeres con cáncer de cérvix que han mejorado su supervivencia y su calidad de vida.

No obstante, la esperanza para erradicar el cáncer de cérvix en el mundo la tenemos en la vacunación. El equipo de virólogos de Zur Hausen también dedicaron parte de su vida a encontrar la relación entre la infección del virus del papiloma humano con el cáncer de cérvix. Ian Fraser junto a Jian Zhiou desarrollaron vacunas eficaces contra este virus.

Nunca podremos estar suficientemente agradecidos a todos ellos. Y a todos los ginecólogos, médicos de familia, matronas, oncólogos, patólogos, microbiólogos, radiólogos, psicólogos que día a día intentan evitar el cáncer de cérvix y tratarlo cuando se diagnostica.

Es necesario un esfuerzo de los gobiernos de todo el mundo, además de una responsabilidad social de los laboratorios productores de vacunas. Los médicos somos solidarios y nuestra presencia en cooperación así lo demuestra. Tenemos que persistir en la posibilidad de eliminar el cáncer de cérvix en nuestro país y en un futuro más lejano en el resto del mundo.

En este viaje queremos llegar a Ítaca cuanto antes. Por el camino nos encontraremos lestrigones y cíclopes, incluso al colérico Poseidón pero con un pensar elevado llegaremos al final de nuestro viaje.

He dicho.

Ítaca

Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.

Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de verano
en que llegues -¡con qué placer y alegría!-
a puertos nunca vistos antes.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nácar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes sensuales,
cuantos más abundantes perfumes sensuales puedas.
Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender, a aprender de sus sabios.

Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.

Ítaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el camino.
Pero no tiene ya nada que darte.

Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Itacas.

Konstantino Kavafis

11.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
- ² Lin S, Gao K, Gu S, You L, Qian S, Tang M, Wang J, Chen K, Jin M. Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. *Cancer.* 2021 Nov 1;127(21):4030-4039.
- ³ Shahmoradi Z, Damgacioglu H, Clarke MA, Wentzensen N, Montealegre J, Sonawane K, Deshmukh AA. Cervical Cancer Incidence Among US Women, 2001-2019. *JAMA.* 2022 Dec 13;328(22):2267-2269.
- ⁴ He WQ, Li C. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends. *Gynecol Oncol.* 2021 Dec;163(3):583-592.
- ⁵ Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Bonde J, Ostrbenk Vanlencak A, Zhao FH, Rezhake R, Gultekin M, Dillner J, de Sanjosé S, Canfell K, Hillemanns P, Almonte M, Wentzensen N, Poljak M. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Aug;27(8):1083-1095.
- ⁶ Surveillance, Epidemiology and End Results Program. National Cancer Institute (Internet). USA (Citado 10 septiembre 2023). Recuperado a partir de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- ⁷ O'Dowd MJ, Philipp EE. *Historia de la Ginecología y Obstetricia.* 1ª edición. Barcelona: Edika Med; 1995.
- ⁸ Ricci JV. *The genealogy of Gynecology.* Philadelphia: Blakiston Co; 1950.
- ⁹ Shingleton HM, Orr JV (eds.) *Cancer of the cervix: diagnosis and treatment.* Pp 1-20. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1987.
- ¹⁰ Speert H. *Obstetrics and Gynecology in America. A History,* pp 57. Chicago: American College of Obstetricians and Gynecology; 1980.
- ¹¹ Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri. Modification of the Takayama operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1921; 33: 335-341.
- ¹² Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW 3rd, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979 Mar;5(3):317-22.
- ¹³ Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1339-48.

- ¹⁴ Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Manhes H, Bruhat MA. La chirurgie endoscopique a-t-elle une place dans la chirurgie radicale du cancer du col utérin? [Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1990;19(7):921.
- ¹⁵ Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol*. 1995 Apr;57(1):3-6.
- ¹⁶ Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J*. 1999 Feb;92(2):204-8.
- ¹⁷ Medl M, Peters-Engl C, Schütz P, Vesely M, Sevelda P. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res*. 2000 Mar-Apr;20(2B):1133-4.
- ¹⁸ O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2000 Nov;79(2):238-43.
- ¹⁹ Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Dec;79(3):411-5.
- ²⁰ Magrina JF, Zanagnolo VL. Robotic surgery for cervical cancer. *Yonsei Med J*. 2008 Dec 31;49(6):879-85.
- ²¹ Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1895-1904.
- ²² Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. Trachélectomie élargie une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol* 1994; 2: 285-92.
- ²³ Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1941; 42:193.
- ²⁴ Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *Cal West Med*. 1943 Aug;59(2):121-2.
- ²⁵ Lindsay S. The Papanicolaou-Traut method of cancer diagnosis; its use as a routine pathologic laboratory procedure. *Calif Med*. 1949 May;70(5):413-6.
- ²⁶ Science History Institute (Internet). Philadelphia: USA. (Citado 12 agosto 2023). Recuperado a partir de: <https://sciencehistory.org/stories/magazine/hashime-murayama-and-the-art-of-saving-lives/>
- ²⁷ Fargas MA. Tratado de Ginecología. Segunda edición. Barcelona: Editorial Salvat, 1898.

- ²⁸ Rotkin ID. Epidemiology of cancer of the cervix. 3. Sexual characteristics of a cervical cancer population. *Am J Public Health Nations Health*. 1967 May;57(5):815-29.
- ²⁹ Gissman L, zur Hausen H. Physical characterization of the deoxyribonucleic acids of different human papilloma viruses (HPV). *Med Microbiol Immunol*. 1978, 166: 3-11.
- ³⁰ Schiller JT, Lowy DR. An Introduction to Virus Infections and Human Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2021;217:1-11.
- ³¹ Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, Huyen Y, McBride AA. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan;41(Database issue):D571-8.
- ³² Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*. 6 th. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins Health; 2013.
- ³³ Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun; 772:3-12.
- ³⁴ Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015 Jul 16;7(7):3863-90..
- ³⁵ de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-e190..
- ³⁶ Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruze S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294-301..
- ³⁷ Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):3036-46.
- ³⁸ Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW, Dean M, Wentzensen N, Yeager M, Cullen M, Boland JF; NCI HPV Workshop; Schiffman M, Burk RD. The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses*. 2018 Feb 13;10(2):80.
- ³⁹ Vats A, Trejo-Cerro O, Thomas M, Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res*. 2021 Jun; 11:200-213.
- ⁴⁰ Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Nov;16(11):684-698.
- ⁴¹ Sendangorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2019; 37(5):324-334.
- ⁴² Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res*. 2023 Jun; 15:200-258.

- ⁴³ Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992 Jul 2;358(6381):15-6.
- ⁴⁴ Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Demeter L, Suzich JA, O'Brien D, Campbell M, White WI, Balsley J, Reichman RC. A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis*. 2001 May 15;183(10):1485-93.
- ⁴⁵ Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Feb 21;93(4):284-92.
- ⁴⁶ Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002 Nov 21;347(21):1645-51.
- ⁴⁷ Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65.
- ⁴⁸ Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.
- ⁴⁹ Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005 May;6(5):271-8.
- ⁵⁰ Ault K. Prophylactic use of quadrivalent human papillomavirus (HPV)(types 6,11,16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN)2/3 and adenocarcinoma in situ (AIS) risk. The European Cancer Conference (ECCO-13); octubre 2005; París, Francia.
- ⁵¹ Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(5):342–354.
- ⁵² Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 16;68(32):698-702.
- ⁵³ Markowitz LE, Unger ER. Human Papillomavirus Vaccination. *N Engl J Med*. 2023 May 11;388(19):1790-1798.

- ⁵⁴ Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson G, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Harper DM, Huh W, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Dubin G, Lehtinen M; HPV PATRICIA Study Group. 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. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):100-10. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1): e1.
- ⁵⁵ Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Oct;12(10):781-9.
- ⁵⁶ Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, Bartholomew D, Cestero RM, Fedrizzi EN, Hirschberg AL, Mayrand MH, Ruiz-Sternberg AM, Stapleton JT, Wiley DJ, Ferenczy A, Kurman R, Ronnett BM, Stoler MH, Cuzick J, Garland SM, Kjaer SK, Bautista OM, Haupt R, Moeller E, Ritter M, Roberts CC, Shields C, Luxembourg A. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2143-2159.
- ⁵⁷ Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1481.
- ⁵⁸ 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. *E Clinical Medicine*. 2020 Jun 20; 23:1004-01.
- ⁵⁹ Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, Unger ER. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):385-93.
- ⁶⁰ Rosenblum HG, Lewis RM, Gargano JW, Querec TD, Unger ER, Markowitz LE. Declines in Prevalence of Human Papillomavirus Vaccine-Type Infection Among Females after Introduction of Vaccine - United States, 2003-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Mar 26;70(12):415-420. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Apr 02;70(13): 502.
- ⁶¹ Gargano JW, McClung N, Lewis RM, Park IU, Whitney E, Castilho JL, Pemmaraju M, Niccolai LM, Brackney M, DeBess E, Ehlers S, Bennett NM, Scahill M, Cleveland AA, Querec TD, Unger ER, Markowitz LE; HPV-IMPACT Working Group. HPV type-specific trends in cervical precancers in the United States, 2008 to 2016. *Int J Cancer*. 2023 Jan 15;152(2):137-150.

- ⁶² Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, Elliss-Brookes L, Sasieni P. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092.
- ⁶³ Lombard HL, Middleton M, Wallren S, Gates O. Use of the vaginal smear as a screening test. *N Engl J Med*. 1948 Aug 26;239(9):317-21.
- ⁶⁴ Fidler HK, Boyes DA, Auersperg N, Lock DR. The Cytology Program in British Columbia: I. An Evaluation of the Effectiveness of Cytology in the Diagnosis of Cancer and its Application to the Detection of Carcinoma of the Cervix. *Can Med Assoc J*. 1962 Apr 28;86(17):779-84.
- ⁶⁵ Fidler HK, Boyes DA, Lock DR, Auersperg N. The cytology program in British Columbia. II. The operation of the cytology laboratory. *Can Med Assoc J*. 1962 May 5;86(18):823-30.
- ⁶⁶ Delgado Rodríguez M. Aspectos generales del cribado. EN García A, editor. *Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado*. Sociedad Española de Epidemiología; 2006:9-28.
- ⁶⁷ AEPCC-Guía: Guía del cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Alameda F; Andía D; Castellsagué X; Cortés J, Granados R; Guarch R; Lloveras B; Lubrano A; Martínez-Escoriza JC; Ordl J; Pulg-Tintoré L; Ramírez M; de Sanjosé S; TorrejónR.
- ⁶⁸ Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE). Serie informes monográficos. *Detección Precoz del Cáncer*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2017.
- ⁶⁹ Olazabal-Ulacia JC, Montero Luengo J, Pastor Mateos F, Alario García MJ, García Gutiérrez JF. Diez años de citologías de cérvix uterino en un centro de salud. *Aten Primaria*. 1997, 20 (6): 293-298.
- ⁷⁰ Izquierdo A, Viladiu P, Borrás JM, Moreno V, Catalán G. Percepción de las causas de cáncer y su prevención entre mujeres de Girona. *Med Clin*. 1996, 107:14-19.
- ⁷¹ Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, de Sanjosé S. Evaluación de fallos tras el análisis de la historia de cribado en mujeres diagnosticadas de cáncer infiltrante de cuello uterino [Evaluation of mortality after the analysis of the screening history in women diagnosed with infiltrating cervical cancer]. *Aten Primaria*. 2018 Mar;50(3):151-158.
- ⁷² Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018 Dec 5; 363: k4823..
- ⁷³ Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, Melchers WJG, Bekkers RLM, Molijn AC, Meijer CJLM, Quint WGV, Snijders PJF, Massuger LFAG, van Kemenade FJ, Berkhof J. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):229-238.

⁷⁴ Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis*. 2010 Jan;14(1):73-80.

⁷⁵ Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Bonde J, Ostrbenk Vanlencak A, Zhao FH, Rezhake R, Gultekin M, Dillner J, de Sanjosé S, Canfell K, Hillemanns P, Almonte M, Wentzensen N, Poljak M. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Aug;27(8):1083-1095.

⁷⁶ AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. Coordinador: Torné A. Secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.

⁷⁷ Herrington C, Kim K, Kong C, Longacre T, McCluggage W, Mikami Y. Tumours of the uterine cervix. In: *Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours*. 5 th ed. Lyon: IARC publications, 2020.

⁷⁸ McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):425-34.

⁷⁹ Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, Poljak M, Murillo R, Broutet N, Riley LM, de Sanjose S. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2022 Aug;10(8):e1115-e1127.

⁸⁰ Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, Martin D, Simms KT, Bénard É, Boily MC, Sy S, Regan C, Keane A, Caruana M, Nguyen DTN, Smith MA, Laprise JF, Jit M, Alary M, Bray F, Fidarova E, Elsheikh F, Bloem PJN, Broutet N, Hutubessy R. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):575-590.

⁸¹ Global Cancer Observatory. Internacional Agency for Research of Cancer. World Health Organization (consultado septiembre 2023) <https://gco.iarc.fr/>

⁸² Herman GA, O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS, Hurt CB, Burwen DR, Marovich MA, Musser BJ, Davis JD, Turner KC, Mahmood A, Hooper AT, Hamilton JD, Parrino J, Subramaniam D, Baum A, Kyratsous CA, DiCioccio AT, Stahl N, Braunstein N, Yancopoulos GD, Weinreich DM; COVID-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Efficacy and safety of a single dose of casirivimab and imdevimab for the prevention of COVID-19 over an 8-month period: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct;22(10):1444-1454.

⁸³ Kramer J. Eradicating cervical cancer: Lessons learned from Rwanda and Australia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Aug;154(2):270-276.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
ANDALUCÍA ORIENTAL, CEUTA Y MELILLA

DISCURSO

Pronunciado por el

ILMO. SR. D. JORGE FERNÁNDEZ PARRA

En su recepción académica

**POSIBLE ERRADICACIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO
UTERINO**

EN LOS PRÓXIMOS AÑOS

y contestación

del

EXCMO. SR. D. GONZALO PIÉDROLA ANGULO

En sesión celebrada en el salón de actos de la Real Academia de Medicina y Cirugía del

27 de octubre de 2023



Granada 2023

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos. Señoras. Señores

Querida familia de Jorge:

El representar a la Real Academia en la contestación a un Discurso de ingreso de un nuevo Numerario es siempre un honor. Cuando a eso se añade el hacerlo de un amigo, al que conozco desde que era alumno de nuestra querida Facultad de Medicina y compañero de mi hijo Gonzalo, no es ya sólo un honor, sino una satisfacción y un orgullo para mi persona. Gracias Excmo. Sr. Presidente por permitirme esta alegre tarea, que hago con enorme agrado y satisfacción.

Siguiendo las normas clásicas de estas actuaciones, dividiré mi presentación en tres apartados: el curriculum del nuevo Académico, un breve comentario a su discurso de ingreso y una reseña de consideraciones personales.

Jorge Fernández Parra nació en Córdoba, pero vino a nuestra ciudad con pocos años, estudiando el Bachiller en los Hermanos Maristas de Granada. Desde muy joven sintió la vocación por la Medicina, quizá influido por la observación constante del quehacer médico de su padre.

El recipiendario realizó los estudios de Licenciatura en Granada de 1984 a 1990 con 19 Sobresalientes y 5 Matrículas de Honor. En ese mismo año de finalizar los estudios (1990) obtuvo la plaza de MIR en Obstetricia y Ginecología en el Hospital Ciudad de Jaén, realizando estancias durante su formación en la Unidad de Patología Cervical e Histeroscopia del Hospital Dexeus de Barcelona, y en la Unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Recibe enseñanzas de su maestro el Dr. Francisco Valdivieso, discípulo predilecto de nuestro compañero, el profesor Vicente Salvatierra, en el Hospital San Agustín de Linares. En el 2000 se traslada a Granada donde trabaja, primero en el Hospital Clínico y después en el Hospital Virgen de las Nieves.

En el año 2005 obtiene plaza en el Servicio Andaluz de Salud. En 2008 pasa a Jefe de Sección y en 2020 a Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno-infantil del Virgen de las Nieves, cargo que continúa desempeñando en la actualidad. En el prestigiado “Monitor de Reputación Sanitaria” este Servicio en el año 2022 fue clasificado en el puesto número 11 de toda España y el segundo de toda Andalucía.

El año pasado el Dr. Fernández Parra asumió la Dirección de las Unidades de Obstetricia y Ginecología de los Centros Hospitalarios de Alto Rendimiento de Alcalá la Real y Guadix.

Pertenece a la Comisión Nacional de Reproducción Humana del Ministerio de Sanidad (desde 2019) y a la Comisión Nacional de la Especialidad de Obstetricia y Ginecología del Ministerio de Sanidad (desde 2018). Ha sido vocal de la Junta Directiva de la Sección de Endoscopia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2016-2021).

Destacan sus aportaciones en histeroscopia, laparoscopia y en técnicas robóticas, utilizadas fundamentalmente en oncología ginecológica y endometriosis. Procesos muy importantes en Ginecología, plaza que va a ocupar el recipiendario.

Desde el punto de vista docente, es profesor por concurso-oposición de su especialidad en la Escuela de Ciencias de la Salud, y en el 2013 es Profesor Contratado Doctor con vinculación clínica por la Agencia Andaluza del Conocimiento.

Fue acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía con la calificación de **excelente** en los años 2008 y 2019 (máxima calificación posible).

Tutor de residentes de Obstetricia y Ginecología (2001-2006) y Jefe de Estudios del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada de 2006 a 2011. También ha sido docente en 35 cursos acreditados.

En el año 1997 obtuvo el grado de Doctor en Medicina y Cirugía- Obstetricia y Ginecología, con la calificación Apto Cum Laude en la Universidad de Granada con la Tesis titulada “Estudio inmunohistoquímico de las hiperplasias endometriales y el adenocarcinoma de endometrio”. Esta Tesis fue premiada como la mejor Tesis Doctoral por el Colegio Oficial de Médicos de Jaén.

Ha participado en la elaboración de diferentes documentos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Ha sido invitado como ponente a 44 congresos nacionales e internacionales, el último sobre “Endometriosis” en este mismo año 2023. También ha participado recientemente en dos master de cirugía.

Tiene 42 artículos publicados en revistas (8 de ellas internacionales de gran impacto, como *International Journal of Gynecology and Obstetric*, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *Journals of Medical Microbiology*

o *Journal of Minimal Invasive Gynecology*), el último en 2022, 117 comunicaciones a Congresos nacionales y 15 a Congresos internacionales, 44 Ponencias en Congresos, 30 capítulos de libros y ha editado 12 libros, el último en 2022 sobre “Nuevos retos en torno a la salud de la mujer”. Con estos datos actuales, quiero expresar cómo el doctor Fernández Parra, pese a sus múltiples tareas, continua en la brecha de la especialidad que ocupa desde hoy en esta Academia.

Y por último, quiero también destacar que el Dr. Jorge Fernández Parra ha intervenido ya en varios dictámenes medicolegales de nuestra Corporación, demostrando sus conocimientos y buen hacer profesional, en una de las especialidades en que más se solicitan peritajes a esta Academia.

En suma, tiene una experiencia de 33 años de trabajo en su especialidad. Pero en ellos, no solo aplicó los principios de la ciencia aprendida de cómo combatir las enfermedades, sino algo fundamental; practica la bondad con sus pacientes, ejerciendo el amor a la verdad, el espíritu de sacrificio de la profesión y la honradez de los procedimientos. Estas misiones están recogidas hasta en el arte. Recordemos el famoso cuadro de Picasso, en el que el médico toma el pulso a la paciente, o en el precioso óleo de J.H. Steenen en el Rijkmuseum de Ámsterdam, en el que la joven enferma descansa su cabeza en la almohada, desfallecida por la fiebre. Profesión médica que Jorge ejerce con las mujeres, pacientes a las que ha aprendido a querer, y que ellas le pagan con su confianza y amistad. En resumen, un buen médico.

Como decía Marcel Proust: *“No hay un público que esté esperando ansiosamente lo nuevo, ya que lo nuevo, por definición, es desconocido. Nadie espera lo que sabe que no existe. Sin embargo, esperamos constantemente las novedades que mejoran la vida del ser humano doliente”*. Y el mismo Proust narra que los cuartetos últimos y más radicales de Beethoven, no esperaron a que se creara un público para ellos. Fueron los mismos cuartetos los que poco a poco crearon ese público. Para nosotros el tener un nuevo Académico nos creará ese público en la Sociedad, ese conocimiento de nuestras actividades.

Actividades colegiales

Como llevo casi 20 años en el Patronato de la Fundación Educativa y Científica del Colegio Oficial de Médicos de Granada, conozco de primera mano la labor del

recipiendario en este Colegio. Desde 2016, que fue elegido Presidente, hasta la actualidad, ha dirigido un equipo perfectamente organizado, acercando la labor a los colegiados, donde ha conseguido por primera vez en la historia más de 6.000 afiliados en la provincia.

Ha propuesto nuevas actividades docentes, creando programas de ayuda al médico e incorporando auditorías a la gestión económica, con el objetivo de ser útil y transparente.

Como ejemplo de su actividad, sólo el año pasado se han impartido 4 Cursos de Formación Continuada (uno de soporte vital avanzado, dos de dermatología pediátrica y otro de monitorización de la frecuencia cardíaca fetal) y se han efectuado 34 Sesiones Clínicas. En este año, se han realizado ya 27 Cursos de distintas clases y 36 Sesiones Clínicas.

Además, ha dotado nuevas becas para Residentes, y otras muchas actividades que no puedo enumerar por el tiempo de que dispongo. Pero sí quiero destacar que el presupuesto del Colegio de este año 2023 ha aumentado en un 22% con respecto al 2022.

El Dr. Fernández Parra ha formado parte del Comité redactor del Código de Deontología Médica, que ha sido recientemente aprobado.

Y desde el año 2022, es Presidente del Consejo Andaluz de Colegios de Médicos, que agrupa a los más de 46.000 médicos que en esta Comunidad nos encontramos. Consejo, que como todos ustedes conocen, financia la Revista ACTUALIDAD MÉDICA, tan unida en su historia a este Real Corporación.

El discurso que hoy nos ha planteado el nuevo Académico es un tratado del buen hacer en la especialidad de Ginecología. Ha comenzado con un recuerdo histórico (la historia nunca se debe olvidar, por lo mucho que enseña al pensamiento), recuerdo histórico que ha repetido en cada uno de los avances conseguidos en la lucha contra el cáncer de cuello uterino: el diagnóstico, la cirugía, la quimioterapia, el cribado por el Papanicolau y, por fin, las vacunas.

Pero como pueden ustedes comprender, por mi condición de microbiólogo, que para mí, la clave de la posible erradicación de este cáncer, está en el virus, al que quiero dedicar unos momentos.

El virus del papiloma se identificó por primera vez a principios del siglo XX, cuando se demostró que las verrugas podrían transmitirse entre personas por un agente infeccioso filtrable. En 1935 Francis Peyton Rous, que había demostrado previamente la existencia del cáncer que causa el sarcoma vírico en pollos, demostró que el virus del papiloma podía causar cáncer de piel en conejos infectados. Esta fue la primera demostración de que un virus podía causar cáncer en los mamíferos.

Los virus del género *Papillomavirus* poseen un genoma constituido por ADN de cadena doble circular, con 8.000 pares de bases. y una nucleocápside icosaédrica formada por 72 capsómeros, con dos tipos de proteínas, mayor (L1) y menor (L2). Carecen de envoltura y su tamaño es alrededor de 50 a 55 nanómetros.

El genoma del virus del papiloma, de aproximadamente 8 kilobases, posee diez secuencias codificantes (Open Reading Frames -ORF-), divididas en tres regiones: Una temprana (E) que codifica proteínas necesarias para la replicación del ADN vírico, la regulación transcripcional y la transformación celular. Son el E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8. Una región tardía (L), con dos ORF (L1 y L2), que codifican las proteínas de la cápside vírica y una región de control larga (LTR), también denominada URR (Upper Regulatory Region) que contiene elementos de regulación transcripcional y replicacional, pero no tiene genes. En esta región se localizan los promotores que inician la replicación.

Las secuencias L1 y L2 codifican respectivamente la proteína mayor y menor de la cápside. L1 representa alrededor del 80% de ésta, con un peso molecular de 56.000 dalton, y es la base de un grupo de vacunas que generan anticuerpos neutralizantes del virus, con lo que protegen de la infección inicial. L2, que es menos abundante, con un peso de 76.000 dalton, se sabe que realiza varias funciones importantes, en particular,

facilita el ensamblado del genoma viral en los viriones nacientes, así como la entrada del virus en nuevas células huésped. L2 es interesante como un posible objetivo para vacunas de protección más amplia contra el virus.

Para la replicación del genoma viral y para la síntesis y liberación de viriones son esenciales los genes E6 y E7, y también E1, E2, E4 y E5. Tanto E5, como E6 y E7 están relacionados con la capacidad de transformación celular.

Actualmente se conocen más de 205 tipos diferentes de papilomavirus, y de ellos los papilomavirus humanos se han clasificado en 118 genotipos, basándose en la homología de la secuencia del gen L1. Los genotipos implicados en la oncología del cérvix, denominados de alto riesgo son el 16 y el 18, aunque también se ha descrito otros, como los siguientes: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, que causan varios tipos de cáncer.

.El ciclo replicativo del virus comienza con la entrada de las partículas en el estrato germinativo basal, debido a que se puede detectar la presencia de ADN vírico en los núcleos de las células basales. El virus se une a los peptidoglucanos de dichas células, tras lo que inicia un proceso que incluye una modificación de la conformación de la cápside y las proteínas, lo que permite la entrada por endocitosis. A medida que las células basales se diferencian y se desplazan hacia la superficie del epitelio, tiene lugar la replicación y la transcripción del ADN, y se ensamblan las partículas víricas en el núcleo. Por último, se eliminan los viriones completos, lo que estaría relacionado con el proceso de eliminación de los restos de los queratinocitos muertos. La proliferación excesiva de células de tipo basal, con un cociente núcleo/citoplasma elevado, acompañado de un gran número de mitosis (algunas de ellas atípicas), representa una característica de la transformación maligna incipiente, asociada al papilomavirus.

Por lo general, el sistema inmunitario reconoce y controla estas células infectadas. Sin embargo, a veces quedan células infectadas que siguen multiplicándose y, al final, crean una zona de células precancerosas que podría convertirse en cáncer si no se trata. En distintos tipos de investigaciones se ha descrito que pueden pasar de 10 a 20 años, o más tiempo, hasta que las células del cuello uterino infectadas por el virus se transformen en un tumor canceroso.

Este es pues, el agente causal del cáncer de cérvix, y a partir de su conocimiento detallado se han determinado las vacunas, que nos ha descrito el recipiendario, con un

discurso que demuestra su gran conocimiento del tema y que por otro lado plantea la posibilidad por primera vez de prevenir una neoplasia maligna con una vacuna. Un paso en la Ciencia Médica muy importante.

¿Cómo es la persona de Jorge? Es un hombre sencillo, estudioso nato, con un gran amor al trabajo y un marcado sentido de la unión familiar. Destacan su carácter afable, colaborador y una exquisita educación, cualidades que realzan su personalidad. Y une a su gran experiencia una marcada inquietud científica. Eso puede hacer, sin duda, que nuestra Academia siga siendo más sabia y floreciente.

Presentada por unos amigos conoció a Inés, su esposa, con la que contrajo matrimonio en la Iglesia del Sagrado Corazón, de la Gan Vía granadina, el año 1992. Maestra y Profesora de Música, comparte con él las alegrías y tristezas de la vida, y también comparten tres hijos, Jorge, Javier e Inés, que estos si son siempre alegría y esperanza, como nos ocurre a todos los que somos padres. Con ellos realiza todos los años viajes por España o el extranjero.

Entre sus aficiones, quiero destacar la **música**, al igual que su esposa, y que él no solo oye, sino que practica a la guitarra; la **literatura**, en especial los autores centro y sudamericanos, y el **deporte** tanto el senderismo como la bicicleta.

El cultivo del saber, su búsqueda y transmisión, son valores intrínsecos a las Academias desde el momento de su fundación hasta nuestros días. Nuestro compañero Antonio Campos ha dicho que "es importante señalar que no debe confundirse sabiduría con conocimiento, pues si éste último requiere información, la sabiduría exige reflexión". En la Academia se realiza una síntesis de la Ciencia Médica. La Academia es pues, la sede de dicha Ciencia. Y es nuestra obligación difundir el conocimiento científico y la reflexión intelectual, que de él dimana. Ello hace que nuestras Corporaciones estén siempre, sin olvidar la experiencia del pasado, con los problemas actuales de la salud y el enfermar humanos.

Virgilio en el canto número 12 de La Divina Comedia de Dante, dice: *“¡Oh, humanos, nacidos para remontar el vuelo! ¡Como un poco de viento os tira a la tierra! Nada os debe abatir, porque nuestro objetivo debe ser conquistar la sabiduría, que es algo más profundo que la inteligencia. Pero la inteligencia no basta con alcanzarla, hay que utilizarla”*.

Debemos escuchar, debatir, aprender y por supuesto transmitir. Escuchar significa oír detenidamente cuales son los principales problemas que nos ocupan. Debatir sobre ellos, y de ese debate se consigue aprender, Lo que Sócrates entendía como *la vida examinada*. O como citaba Anatole France, *“Seamos tolerantes, pero no indiferentes y*

tengamos experiencia, pero también inquietud". Por ello, creo que debemos facilitar el paso de las ideas de otros, de forma tan sencilla como el aire vital fluye por las arterias. Y con lo aprendido, debemos transmitirlo a los que nos rodean y a la sociedad que nos debemos.

Hoy, amigo y compañero Jorge, ingresas en esta docta Corporación. Es la recompensa a tu excelente trabajo, a tus conocimientos, a tu experiencia como investigador y como clínico en el campo de la Obstetricia y Ginecología. Ya, hacia el año 900 después de Cristo, declaró Hazel: "*Todo cuanto está escrito en los libros vale menos que la experiencia de un médico que piensa y razona*". Hoy por tu experiencia, tu pensar y razonar, has alcanzado una meta en tu vida. Una meta a la que muy pocos llegan. Pues como anunció Arnold Bennett "*es más fácil caminar colina abajo que hacia arriba, pero las mejores vistas se ven desde lo alto*".

Pero, como ya hemos dicho otras veces, cuando se ingresa en la Academia, no sólo se recibe un honor, sino un compromiso, siendo mayor el saber que se adquiere que el honor que se otorga. No sólo se recibe una medalla, se acepta una responsabilidad y una obligación. Sé bienvenido Jorge a esta Real Corporación, lo que es para ti un honor, pero también una obligación: la de tu aportación científica y clínica a la Academia, a la que todos nosotros nos debemos y que con sumo placer realizamos. Los Académicos somos responsables, todos, del mantenimiento en lo más alto del nivel científico, cultural y social de la Corporación. Y ello nos obliga a trabajar en cada uno de los ámbitos, que son muchos, de nuestras actividades. Para ello, contamos contigo.

Bienvenido a esta tu nueva casa.

