



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**“ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN DEL  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN MUJERES  
PERTENECIENTES AL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y  
DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO  
DE CASTILLA Y LEÓN”**

Presentada por Sara García Villanueva para optar al grado de  
doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Jorge Gayete Martínez  
Dra. Marta Domínguez-Gil González





## ÍNDICE





---

## INDICE DE CONTENIDO.

### 1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Breve reseña histórica .....	31
1.2. Estructura del VPH.....	34
1.3. Clasificación y tipos de VPH .....	36
1.4. Epidemiología de la infección por VPH.....	40
1.4.1. Transmisión.	
1.4.2. Prevalencia.	
1.4.3. Incidencia.	
1.5. Historia natural y patología. ....	47
1.6. Formas anatomoclínicas de la infección por VPH.....	57
1.6.1. Formas anatomoclínicas de la infección del cérvix.	
1.6.2. Formas anatomoclínicas de la infección de la vagina.	
1.6.3. Formas anatomoclínicas de la infección de la vulva.	
1.7. Diagnóstico del VPH. ....	61
1.7.1. Técnicas para la detección de lesiones cervicales.	
1.7.2. Técnicas de biología molecular para la detección de VPH.	
1.7.3. Detección de anticuerpos.	
1.7.4. Determinación de la carga viral.	
1.7.5. Determinación de VPH en orina.	
1.8. Prevención del VPH.....	68
1.8.1. Impacto de la infección por VPH.	
1.8.2. Prevención.	
1.8.2.1. Prevención primaria.	
1.8.2.2. Prevención secundaria.	



---

2. OBJETIVOS.....	83
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1. Planteamiento metodológico.....	89
2.1.1. Diseño del estudio.	
2.1.2. Área del estudio.	
2.1.3. Periodo del estudio.	
3.2. Población a estudio.....	90
3.2.1. Criterios de inclusión.	
3.2.2. Criterios de exclusión.	
3.2.3. Muestra.	
3.3. Protocolo de estudio .....	91
3.3.1. Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León.	
3.3.2. Técnicas utilizadas en el procesamiento de las muestras para la detección y genotipado de VPH.	
3.4. Variables de estudio.....	107
3.5. Plan de análisis estadístico de los datos.....	112
3.5.1. Recogida y tratamiento de datos.	
3.5.2. Estadística descriptiva.	
3.5.3. Estadística inferencial.	
3.6. Aspectos éticos.....	114
3.7. Limitaciones del estudio.....	115
3.8. Búsqueda bibliográfica.....	115



---

## 4. RESULTADOS.

4.1. Evolución de la demanda de la prueba de cribado en el programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero en Castilla y León.....	121
4.2. Variables de persona de la muestra del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León.....	122
4.2.1. Edad.	
4.2.2. Menopausia.	
4.2.3. Nacionalidad y país de origen.	
4.3. Variables de procedencia de la muestra del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de la junta de Castilla y León .....	131
4.3.1. Estudio de las muestras procesadas por áreas de salud.	
4.3.2. Estudio de las muestras por tipo de zona de salud	
4.3.3. Estudio de las muestras por zona básica de salud.	
4.4. VPH en las mujeres del programa de Castilla y León .....	139
4.4.1. Estudio de las determinaciones VPH por grupos etarios.	
4.4.2. Estudio de las muestras VPH positivas por grupos etarios.	
4.4.3. VPH y menopausia.	
4.4.4. Estudio de las diferencias de VPH en mujeres extranjeras y españolas.	
4.4.5. Procedencia de las muestras VPH positivas del programa.	
4.4.6. Estudio de las muestras VPH positivas según la zona geográfica de procedencia.	
4.5. Prevalencia de VPH en Castilla y León .....	151
4.5.1. Prevalencia de VPH en las mujeres de Castilla y León por provincias.	
4.5.2. Prevalencia de VPH en las mujeres de Castilla y León por grupos etarios.	



4.5.3. Prevalencia de VPH en las mujeres españolas y extranjeras de Castilla y León.	
4.5.4. Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de Castilla y León.	
4.6. Factores asociados a VPH positivo .....	159
4.7. Estudio del perfil de riesgo de las determinaciones VPH positivas del programa.....	160
4.8. Estudio de los diferentes genotipos de VPH en el programa .....	165
4.9. Coinfecciones por diversos genotipos de VPH.....	182
4.10. Patología de las muestras del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León .....	188
4.10.1. Alteraciones y cambios morfológicos. ....	188
4.10.1.1. Evolución de las alteraciones morfológicas.	
4.10.1.2. Alteraciones morfológicas en la menopausia y no menopausia.	
4.10.1.3. Alteraciones morfológicas en mujeres españolas y extranjeras.	
4.10.1.5. Alteraciones morfológicas por tipo de zona de salud.	
4.10.1.6. VPH positivo en los cambios y alteraciones morfológicas.	
4.10.1.7. Alteraciones morfológicas ante la presencia de los diversos genotipos de VPH.	
4.10.1.8. Alteración morfológica y perfil de riesgo.	
4.10.2. Alteraciones microbiológicas. ....	203
4.10.2.1. Alteraciones microbiológicas en la menopausia y no menopausia.	
4.10.2.2. Alteraciones microbiológicas en mujeres españolas y mujeres extranjeras.	



4.10.2.4. Estudio de las alteraciones microbiológicas en los diferentes tipos de zonas de salud.

4.10.2.5. Alteraciones microbiológicas ante la presencia de muestras VPH positivas.

4.10.2.6. Alteraciones microbiológicas ante la presencia de los diversos genotipos de VPH.

4.10.2.6. Alteraciones microbiológicas ante la presencia de los diversos genotipos de VPH.

4.10.3. Alteraciones microbiológicas en el estudio morfológico de las muestras del programa. .... 215

## 5. DISCUSIÓN.

5.1. Programa de cribado .....221

5.2. Evolución de la demanda de muestras de frotis de cérvix/ Variables de persona y procedencia de las muestras procesadas.....222

5.3. Características de las muestras procesadas de VPH del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León .....226

5.4. Prevalencia de VPH en la comunidad de Castilla y León. ....228

5.5. Factores asociados a VPH positivo .....230

5.6. Perfil de riesgo de las determinaciones VPH positivas .....231

5.7. Los genotipos de VPH estudiados en el programa .....232

5.8. Infección múltiple por VPH .....236

5.9. Alteraciones y cambios morfológicos .....237

5.10. Alteraciones microbiológicas .....240



6. CONCLUSIONES .....	243
7. ANEXOS.....	249
8. BIBLIOGRAFÍA.....	267



---

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Organización del genoma de VPH .....	34
Figura 2: Árbol filogenético con 118 tipos de VPH .....	39
Figura 3: La prevalencia de VPH en mujeres con citología normal en el Mundo .....	41
Figura 4: Ranking de cáncer de cuello uterino a otros tipos de cáncer entre todas las mujeres y las mujeres de entre 15 a 44 años, de acuerdo con las tasas de incidencia en Mundo (estimaciones para 2012) .....	43
Figura 5: Esquema de la historia natural de la infección cervical por VPH-AR	50
Figura 6: Estado de los programas de vacunación de VPH en el mundo .....	72
Figura 7: Recomendaciones de cribado en España, por tramos etarios .....	78
Figura 8: Esquema del proceso de cribado .....	95
Figura 9: Primera fase de cribado en mujeres de 25 a 34 años .....	96
Figura 10: Primera fase de cribado en mujeres de 35 a 64 años .....	97
Figura 11: Segunda fase de cribado. Resultados y conductas .....	98
Figura 12: Hoja de soporte de información del programa .....	100
Figura 13: Esquema del método de visualización .....	104
Figura 14: Tubo y torunda para la recogida de la muestra para la posterior detección de VPH, utilizados en el programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León .....	106
Figura 15: Número de peticiones realizadas por año en el programa de cribado .....	121
Figura 16: Distribución etaria del número de peticiones del programa de cribado .....	122



Figura 17: Número de peticiones realizadas por grupos de edad, según programa.....	123
Figura 18: Número de peticiones por cada subgrupo de edad estudiado .....	124
Figura 19: Evolución de la muestra por año, de mujeres españolas y extranjeras. ....	127
Figura 20: Frecuencias y porcentajes de las muestras recogidas, según la distribución mundial, establecida por la ONU, en 17 áreas geográficas. ....	130
Figura 21: Porcentaje de muestras recogidas por áreas de salud. ....	132
Figura 22: Número de muestras recogidas por tipos de zonas de salud. ....	135
Figura 23: Porcentajes de determinaciones por grupo etario, según el tipo de zona (urbana, semiurbana o rural). ....	137
Figura 24: Evolución del número de determinaciones del programa a las que se realizan o no se realizan, detección de VPH. ....	139
Figura 25: Evolución del número de muestras VPH positivas del programa y la evolución del número de muestras totales de VPH procesadas. ....	140
Figura 26: Número de detecciones VPH realizadas para los diferentes grupos etarios. ....	141
Figura 27: Comparativa de los porcentajes VPH negativos con VPH positivos, en los diferentes grupos etarios. ....	142
Figura 28: Comparativa del número de determinaciones de VPH realizados en el programa, con los VPH positivos resultantes. ....	143
Figura 29: Diferencia de VPH positivos en mujeres con menopausia y mujeres sin menopausia. ....	144
Figura 30: Diferencia de VPH positivos en mujeres nacionales y extranjeras. ....	145
Figura 31: Número de determinaciones de VPH positivas en las diferentes áreas de salud de CyL, por orden decreciente. ....	147



---

Figura 32: Número de determinaciones VPH positivas en los diferentes tipos de zonas de salud. ....	148
Figura 33: Porcentaje de VPH positivos en las 18 áreas geográficas estudiadas .....	150
Figura 34: Prevalencia de VPH en las mujeres de CyL por provincias. ....	151
Figura 35: Prevalencia de VPH en los diferentes grupos etarios de la población femenina de CyL. ....	153
Figura 36: Diferencia de la prevalencia de VPH en mujeres de CyL españolas y extranjeras. ....	155
Figura 37: Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de CyL. ....	157
Figura 38: Distribución de las determinaciones VPH positivas en función del riesgo de transformación celular. ....	160
Figura 39: Distribución de las determinaciones VPH positivas por grupos etarios en función del riesgo de transformación celular. ....	162
Figura 40: Distribución de las determinaciones VPH positivas en mujeres menopáusicas y no menopáusicas en función del riesgo de transformación celular. ....	163
Figura 41: Perfil de riesgo de las muestras VPH positivas en las mujeres españolas y extranjeras del programa. ....	164
Figura 42: Número de determinaciones por cada uno de los 35 genotipos estudiados en el programa, en orden decreciente. ....	167
Figura 43: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en mujeres menopáusicas. ....	169
Figura 44: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en mujeres no menopáusicas. ....	169

---



Figura 45: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en las mujeres extranjeras del programa. ....	172
Figura 46: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en las mujeres españolas del programa. ....	172
Figura 47: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas africanas. ....	175
Figura 48: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas americanas. ....	177
Figura 49: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas asiáticas. ....	179
Figura 50: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas europeas. ....	181
Figura 51: Genotipos de VPH ordenados de mayor a menor en función del número de determinaciones con infección múltiple de VPH. ....	184
Figura 52: Número de determinaciones con infección múltiple por VPH, en función del número de genotipos detectados en la muestra y del perfil de riesgo de transformación celular. ....	187
Figura 53: Número de determinaciones con alteraciones morfológicas del programa. ....	188
Figura 54: Porcentaje de alteraciones morfológicas en las mujeres menopáusicas y no menopáusicas del programa. ....	192
Figura 55: Diferencia en los cambios y alteraciones morfológicas en mujeres nacionales y extranjeras. ....	194
Figura 56: Porcentaje de VPH con resultado positivo y negativo en el estudio morfológico. ....	197
Figura 57: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras sin lesión. ....	199



## INDICE

---

Figura 58: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con inflamación. ....	199
Figura 59: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con atrofia. ....	199
Figura 60: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con metaplasia. ....	199
Figura 61: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con ASC-US/ASC-H. ....	200
Figura 62: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con CIN I. ....	200
Figura 63: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con CIN II/ III/ CIS. ....	200
Figura 64: Perfil de riesgo de los tipos de VPH presentes en muestras con alteraciones morfológicas. ....	202
Figura 65: Porcentaje de alteraciones microbiológicas en las muestras del programa. ....	203
Figura 66: Frecuencia de alteraciones microbiológicas en las mujeres menopáusicas del programa. ....	206
Figura 67: Diferencias de las alteraciones microbiológicas entre las mujeres nacionales y extranjeras del programa. ....	207
Figura 68: Comparación de porcentajes de alteraciones microbiológicas en muestras VPH positivas y negativas. ....	210
Figura 69: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con ausencia de flora. ....	212
Figura 70: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por <i>Gardnerella</i> . ....	212
Figura 71: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por <i>Cándida sp.</i> ....	212



Figura 72: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por *Actinomyces sp.* ..... 212

Figura 73: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por *Trichomonas Vaginalis.* ..... 212

Figura 74: Perfil de riesgo de las muestras VPH positivas en las distintas alteraciones microbiológicas. .... 214



---

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Presencia de VPH en los diferentes tipos de neoplasias y sus localizaciones. ....	47
Tabla 2: Características de las vacunas de VPH comercializadas. ....	70
Tabla 3: Países que tienen implantado la prueba de VPH como cribado de cáncer de cérvix, el año de implantación de la prueba, la edad a las que se les realiza y la tasa de adherencia de las mujeres al programa. ....	73
Tabla 4: Cobertura vacunación VPH 2014. Cohorte 2000. Evaluación final. ..	74
Tabla 5: Resultado final de cribado. ....	99
Tabla 6: Los 35 genotipos que detecta GENOMICA por la técnica <i>Clart</i> ® VPH2. Clasificados según el riesgo oncogénico, por Dunne et al. 2007. ....	103
Tabla 7: Evolución etaria de la muestra en los tres años del estudio. ....	125
Tabla 8: Evolución anual del número de peticiones y porcentaje de las mujeres menopáusicas del programa. ....	126
Tabla 9: Distribución etaria de las muestras recogidas de mujeres españolas y extranjeras. ....	128
Tabla 10: Porcentaje de las muestras según el área de salud de procedencia. ....	131
Tabla 11: Evolución anual de peticiones por área de salud. ....	133
Tabla 12: Distribución etaria de las muestras en las áreas de salud de CyL. ....	134
Tabla 13: Evolución anual de las muestras en los distintos tipos de zonas de salud. ....	136
Tabla 14: Porcentaje y número de determinaciones de VPH positivos en las diferentes áreas de salud de CyL. ....	146
Tabla 15: Prevalencia de VPH en las mujeres de CyL por provincias. ....	152



Tabla 16: Prevalencia de VPH en los diferentes grupos etarios de la población femenina de CyL. ....	154
Tabla 17: Diferencia de la prevalencia de VPH en mujeres de CyL españolas y extranjeras. ....	156
Tabla 18: Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de CyL. ....	158
Tabla 19: Regresión logística para VPH positivo. ....	159
Tabla 20: Distribución de las determinaciones VPH positivas por grupos etarios en función del riesgo de transformación celular. ....	161
Tabla 21: Porcentaje y número de muestras totales de los 35 genotipos determinados en el programa. ....	166
Tabla 22: Frecuencia de los genotipos de VPH en las mujeres menopáusicas vs no menopáusicas. ....	170
Tabla 23: Diferencia porcentual de los 35 genotipos estudiados, en mujeres nacionales y extranjeras. ....	173
Tabla 24: Frecuencia y porcentaje de los 35 genotipos de VPH que se han presentado junto a otros tipos de VPH. ....	183
Tabla 25: Frecuencia de número de genotipos de VPH AR, que coinfectan en una misma muestra. ....	185
Tabla 26: Frecuencia de número de genotipos de VPH BR, que coinfectan en una misma muestra. ....	185
Tabla 27: Evolución anual de las lesiones morfológicas en el programa de CyL. ....	189
Tabla 28: Estudio morfológico por grupos etarios. ....	190
Tabla 29: Frecuencia de alteraciones morfológicas en los tres tipos de zona de salud. ....	195
Tabla 30: Evolución de las alteraciones microbiológicas. ....	204



## INDICE

---

Tabla 31: Alteraciones microbiológicas por grupos etarios. ....	205
Tabla 32: Alteraciones microbiológicas para los tipos de zonas de salud. ....	208
Tabla 33: Porcentaje de las diferentes alteraciones microbiológicas para las alteraciones morfológicas. ....	216
Tabla 34: Diferentes estudios de los genotipos de VPH más comúnmente encontrados. ....	234



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**ACG:** Células Glandulares Atípicas.

**ACIP:** *Advisory Committee on Immunization Practices.*

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico.

**AEPCC:** Sociedad Española de patología Cervical y Colposcopia.

**AR:** Alto Riesgo.

**ASCUS:** Atipia de Células Escamosas de significado indeterminado.

**BR:** Bajo Riesgo.

**BPV:** Virus del Papiloma Bovino.

**CCU:** Cáncer de Cuello Uterino.

**CDC:** *Center of Disease control and Prevention.*

**CEIC:** Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos.

**CIN:** "*Cervical Intraepithelial Neoplasia*" (*Neoplasia cervical Intraepithelial*).

**CP:** Cribado Poblacional.

**CRPV:** Cotton tail Rabbit Papillomavirus.

**CO:** Cribado Oportunista.

**CyL:** Castilla y León.

**EV:** Epidermodisplasia Verruciforme.

**FDA:** *Federal Drug Administration.*

**GSK:** *Glaxo Smith Kline.*

**H-SIL:** "*High Squamous Intraepithelial Lesion*". (Lesión Escamosa Intraepithelial de alto grado).

**IARC:** *La internacional Agency of Research on Cancer.*



**IC:** Intervalo de Confianza.

**ICTV:** Comité Internacional de Taxonomía.

**INGESA:** Instituto Nacional de Gestión Sanitaria.

**ITS:** Infecciones de Transmisión Sexual.

**kDa:** Kilodaltons.

**LabNet:** Red de Laboratorios de VPH.

**LCR:** *Long Control Region*.

**L-SIL:** "*Low Squamous Intraepithelial Lesion*". (Lesión Escamosa Intraepithelial de bajo grado).

**MSG:** *Merk Sanofi Pasteur*.

**NCBI:** National Center for Biotechnology Information.

**NIH:** National Institutes of Health.

**NK:** *Natural Killer*.

**NLM:** National Library of Medicine.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ONU:** Organización de las Naciones Unidas.

**OR:** Odds Ratio.

**ORF:** "*Open Reading Frame*" (*Marco abierto de lectura*).

**PCAN:** Programa de Cáncer (Aplicación informática).

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa.

**SEAP:** Sociedad Española de Anatomía Patológica.

**SEC:** Sociedad Española de Citología.

**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.



**SIL:** "*Squamous Intraepithelial Lesion*". (Lesión Escamosa Intraepithelial).

**SV-40:** virus Vacuolizante de los Simios.

**TAR:** Tratamiento Anti Retroviral.

**VaIN:** *Neoplasia Intraepitelial Vaginal*.

**VEB:** Virus de Epstein-Barr.

**VHC:** Virus de la Hepatitis C.

**VHS-2:** Virus Herpes Simple tipo 2.

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

**VIN:** Neoplasia Intraepitelial Vulvar.

**VLPs:** *Virus Like Particles*.

**VP:** Virus del Papiloma.

**VPH:** Virus del Papiloma Humano.

**VPN:** Valor Predictivo Negativo.

**VPP:** Valor Predictivo Positivo.

**VS:** Versus.







## INTRODUCCIÓN





### 1.1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA.

Durante muchos siglos, se ha sospechado la naturaleza vírica de las verrugas de la piel. Eran ya conocidas por los antiguos romanos y griegos las verrugas genitales, considerándolas potencialmente infecciosas y del resultado de la promiscuidad sexual<sup>1</sup>.

Pero hasta hace poco más de 100 años, no se comenzó a investigar a la familia de los papilomavirus. En 1896, McFadyean y Hobday, demostraron la transmisión acelular de las verrugas en los perros. No es hasta 1907, cuando se demuestra en humanos, de la mano de Ciuffo, en Italia, quien estableció la naturaleza viral de las verrugas de la piel, al demostrar su transmisión a través de filtrados acelulares<sup>2</sup>.

En 1930, se demostró por primera vez el potencial carcinógeno de los papilomavirus en los conejos, Richard Shope describió el primer Papilomavirus, reconociéndolo como el agente etiológico de la papilomatosis cutánea del conejo de cola de algodón, el CRPV (*Cotton tail Rabbit Papillomavirus*). Este virus producía papilomas que progresaban a carcinomas en la mayoría de los casos<sup>3</sup>.

A partir del estudio de R. Shope, aparecieron nuevos estudios que establecieron los principios más importantes de los virus que producen tumores:

- La exposición a ciertos agentes físicos y químicos (cofactores) aumenta el porcentaje de malignización<sup>4</sup>.
- El virus "desaparece" (se hace latente) con la progresión de las lesiones a la malignidad<sup>5</sup>.
- El ácido desoxirribonucleico (ADN) aislado de partículas virales purificadas es infeccioso<sup>6</sup>.



La caracterización del Virus del Papiloma Humano (VPH) fue lenta, ya que este virus no se pueden cultivar "*in vitro*", porque sólo se replica en queratinocitos diferenciados. La morfología del virus se describió tan pronto se desarrolló el uso de la microscopía electrónica.

En 1956, Koss y Durfee acuñaron el término atipia coilocitótica, para describir los cambios de las células escamosas anormales caracterizadas por grandes vacuolas perinucleares (coilocitos), que se encontraban en la citología cervical de pacientes con displasia y carcinoma invasor<sup>7</sup>.

En los años 60 se pensaba que sólo existía un tipo de VP (Virus del Papiloma) y que la naturaleza del epitelio infectado era responsable de las características morfológicas y del comportamiento de dicho virus<sup>8</sup>.

Pero ya en la década de 1970, la pluralidad de los diferentes tipos de VPH se convirtió en aparente. Gracias a un estudio de aglutinación de partículas, realizado por Almeida (1969), mediante el uso de la microscopía electrónica, demostraron diferencias antigénicas entre partículas del VPH en verrugas cutáneas y verrugas genitales.

No obstante, la investigación en este campo no volvió a cobrar interés hasta que se demostró la relación entre algunas infecciones específicas por VPH y el Cáncer de Cuello Uterino (CCU), basándose en técnicas empleadas previamente para detectar ADN del *Virus de Epstein-Barr* (VEB) en linfoma de Burkitt y en cáncer naso-faríngeo. Estas técnicas se aplicaron para detectar ADN de Virus Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) en CCU, dada la asociación estadística entre tener una serología positiva para dicho virus y padecer CCU. Al no demostrarse la presencia de ADN de VHS-2, y dado que la epidemiología del CCU sugería ciertamente una causa infecciosa, se investigaron otros patógenos de transmisión sexual, llegándose finalmente, en 1983, al hallazgo de ADN de VPH tipo 16 en el Cáncer de Cérvix (CC), mediante la técnica de Southern blot, descubrimiento por el que fue merecedor del Premio Nobel de Medicina en 2008, Harald zur Hausen, junto con Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi, descubridores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>1,3,9,10</sup>.



## INTRODUCCIÓN

---

Poco después, se aisló el VPH 18 en ADN de biopsias de CCU. Tras una explosión de diferentes estudios y datos moleculares y epidemiológicos en los años siguientes, merecen la pena mencionar los diferentes hallazgos.

A principios de 1985, se descubrió la transcripción selectiva de genes E6 y E7 en el CCU y de deleciones específicas que se producen en el curso de la integración del ADN viral en célula huésped por Schwar<sup>11</sup>, en ese mismo año fue confirmado por otro grupo de trabajo liderado por Yee<sup>12</sup>. La degradación de p53, al producirse la interacción de la proteína E6 con p53, fue descrita en 1990<sup>13</sup>, y el bloqueo de la función de pRb por E7<sup>14</sup> en 1992, estos procesos fueron importantes para la comprensión de los procesos intracelulares que se producen en el genoma de las células virales.

La transformación celular por estos oncogenes virales se mostró inicialmente en células de roedores<sup>15</sup> y en el transcurso de un año en los queratinocitos humanos<sup>16,17</sup>. Además, la inducción de tumores en animales, demostró claramente el potencial oncogénico de estos genes<sup>18,19</sup>. Estudios epidemiológicos globales han identificado los tipos 16 y 18 y algunos otros como los principales factores de riesgo<sup>1</sup>.

En julio del 2006, la Agencia Reguladora del Medicamento (*Federal Drug Administration - FDA*) de los Estados Unidos y el Comité Asesor para la Inmunización y Vacunación (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*) del Centro para el Control de Enfermedades (*Center of Disease control and Prevention - CDC*) aprobaron y regularon la utilización de la primera vacuna contra el CCU<sup>20</sup>.

## 1.2. ESTRUCTURA DEL VPH

Taxonómicamente el VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*. Son virus muy estables, con capacidad de infección duradera y resistencia a numerosos agentes terapéuticos. El VPH, es un virus ADN de doble cadena circular de unos 8000 pares de bases<sup>21</sup>.

Las partículas virales son proteínicas y éstas carecen de envoltura, lo que hace que sean muy estables con capacidad de infección duradera y gran resistencia a numerosos tratamientos.

El tamaño del virus es de 55-60 nm de diámetro, con una cápside viral en forma de icosaedro que consta de 72 capsómeros<sup>22</sup>.

El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés *Early*), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, conocidos como L (del inglés *Late*). Ambas secuencias codificadoras de las proteínas se encuentran en una única hebra de ADN.

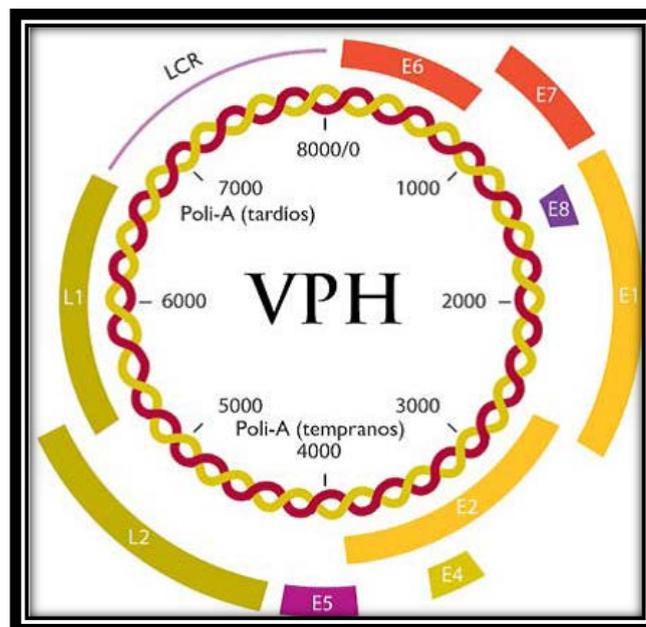


Figura 1: Organización del genoma de VPH<sup>8</sup>.



## INTRODUCCIÓN

---

La región temprana conforma el 45% del genoma viral, formada por 4000 pares de bases. Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gen tardío), son proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, e incluso algunos de ellos tienen potencial transformador, por lo que están implicados en las características de contagiosidad del virus.

Son las proteínas E6 y E7, las que están implícitas en el proceso de oncogénesis, ya que son las que producen las proteínas necesarias para la transformación de la célula. Por lo que debido a las diferencias funcionales de las proteínas E6 Y E7 de cada genotipo de VPH, tendrán mayor o menor capacidad para inducir la transformación celular maligna, así se dividen los virus en Alto Riesgo (AR) y Bajo Riesgo (BR).

La región tardía conforma el 40% del genoma viral, formada por 3.000 pares de bases. Se conocen dos genes tardíos: la proteína mayor o principal (L1) de 57 *Kilodaltons* (kDa), que representa el 80% de la cápside y la proteína menor (L2) de 43 kDa. Estos genes codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral<sup>23</sup>. (La descripción detallada de las proteínas de *Papilomavirus*, se encuentran desarrolladas en el anexo I.)

Otro componente del genoma es la región no codificante, que contiene elementos de control y reguladores virales, denominada “*Long Control Region*” (LCR), y está formada por unos 1.000 pares de bases. Ésta última región conforma el 5% del genoma viral.

El genoma del VPH no codifica las enzimas necesarias para la replicación ni la transcripción de ADN viral, por lo que debe sostener la proliferación celular del huésped para poder replicarse.

Actualmente más de 150 tipos, han sido secuenciados y caracterizados. La clasificación de los distintos genotipos de VPH se basa en las diferencias en las secuencias de nucleótidos del ADN, así como los genes que conforman la expresión temprana difieren significativamente unos de otros, los genes de la expresión tardía presentan grandes similitudes entre los diferentes tipos.



### 1.3. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE VPH

Desde los años 60 en los que se descubrió la diferente tipología de los virus, se ha ido avanzando en su investigación.

En 1976 se conocían 83 genotipos de VPH, habiendo sido aislados y caracterizados de diferentes formas, actualmente se conocen más de 150 genotipos del VPH totalmente caracterizados, por medio de productos de amplificación basados en la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)<sup>24</sup> de ellos 40 tipos son capaces de infectar el tracto genital.

Atendiendo al criterio filogenético, se han formado diferentes niveles taxonómicos "familia", "género", "especies", "tipos", "Subtipos" y "variantes".

El VPH pertenece a la familia *Papilomaviridae*. Históricamente se los incluyó en la familia *Papovaviridae*, en la que también estaban incluidos los *Poliomavirus* y el virus Vacuolizante de los Simios (SV-40)<sup>25,26,27</sup>, ya que todos ellos son virus sin envoltura con ADN circular de doble hélice y cápside esférica. Posteriormente se ha comprobado que los papilomavirus y los poliomavirus son muy diferentes en el tamaño de su genoma y la organización del mismo, y que no comparten secuencias de aminoácidos ni de nucleótidos, con la excepción de una pequeña homología en su antígeno T y genes E1, por lo que actualmente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) los ha reconocido como dos familias diferentes, *Papillomaviridae* y *Poliomaviridae*<sup>21,24</sup>.

Dentro de la familia *Papillomaviridae* existen virus que afectan a diferentes animales vertebrados. Característicamente, las distintas especies de este virus del papiloma tienden a ser muy específicas en su replicación, que suele realizarse en una sola especie animal.

El término *papilomavirus* proviene del latín "*papilla*", cuyo significado es pezón o pústula y del sufijo griego "-oma" que significa tumor. El papilomavirus se identifica con la abreviatura VP, más una o dos letras que identifican la especie



## INTRODUCCIÓN

---

hospedadora. Al virus del papiloma humano se identifica como VPH (“*homo*” evitando la especie sapiens), así como “BPV” (con B de bovino o “*Bos*”, pero evitando la designación especies “*taurus*”)<sup>21,24</sup>.

Los tipos de papilomavirus conocidos hasta la fecha, forman 16 géneros diferentes, de los cuales solo 5 de ellos están compuestos por VPH y *papilomavirus* identificados en monos. Los restantes géneros contienen tipos encontrados en otros mamíferos y pájaros<sup>21</sup>. A cada género se le identifica con una letra griega.

Los 5 géneros principales VPH son<sup>27</sup>:

- *Alphapapilomavirus*.
- *Betapapilomavirus*.
- *Gammapapilomavirus*.
- *Mu virus del papiloma*.
- *Nu virus del papiloma*.

El género clínicamente más importante es el *alphapapilomavirus*, contiene todos los tipos de VPH que están asociados a lesiones mucosas y genitales<sup>24</sup>. La mayoría de los tipos oncogénicos o de alto riesgo que están asociados al cáncer cervical invasivo, se encuentran agrupados a este género<sup>21,28,29</sup>.

Los *betapapilomavirus* incluyen todos los tipos de VPH asociados con epidermodisplasia verruciforme cutánea (EV)<sup>21</sup>.

Existe otro nivel, por debajo del género y por encima del tipo VPH, denominado especie. No es un término comúnmente usado, pero se introdujo al comprobar que diferentes tipos de VPH tenían propiedades biológicamente similares. Todos los genotipos pertenecientes al género *alphapapilomavirus*, forman 15 especies<sup>21</sup>.

La actual clasificación, se basa en la descripción de tipos y subtipos en relación con el grado de homología del ADN. La clasificación inicial fue modificada tras la secuenciación del genoma, en 1995, en la conferencia de Quebec. El nuevo



concepto de clasificación de VPH, se basa en la comparación de la secuencia de ADN de E6, E7 y L1 de todos los VPH conocidos<sup>30</sup>.

Se determinó que los genotipos tienen que tener una homología en la secuencia de estas regiones del virus del 90%, así los que tienen mayor homología, hasta alcanzar el 98%, se denominan subtipos, y los que superan el 98%, se les llama variantes. Sin embargo, para pertenecer a un mismo género basta con alcanzar entre 60% y 70% de similitud<sup>21,27,28,30</sup>.

En cuanto a las variantes, son un número limitado por cada tipo de VPH, y dichas variantes presentan menor similitud cuando pertenecen a grupos étnicos diferentes que han evolucionado a lo largo del tiempo sin tener contacto alguno entre sí, como pueden ser los indios americanos y los africanos.

Puesto que la tasa de descubrimiento de nuevos VPH es cada vez mayor, el centro de referencia internacional de VPH, establecido en Suecia desde 1012, en el *Instituto Karolinska*<sup>28</sup>, ofrece un servicio para comparar nuevos tipos de VPH, con las secuencias de todos los clones presentados anteriormente, e informa al científico de origen, si la secuencia es realmente nueva o si ya se ha presentado. Este servicio se considera importante para evitar la duplicación del trabajo y la priorización de los esfuerzos de clonación.

Por último, la Red de Laboratorios de VPH (*LabNet*) fue establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para desarrollar procedimientos de garantía de calidad comparables a nivel internacional en la prueba de VPH y emitió estándares en las pruebas de competencia, así como un manual de laboratorio de la OMS para procedimientos recomendados<sup>31</sup>.

Epidemiológicamente, el VPH anogenital, se ha dividido según la capacidad de transformación celular y de un posterior desarrollo de cáncer cérvico uterino.

Así, podemos encontrar un primer grupo con un alto riesgo de desarrollar CC (VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 y 85), un segundo grupo asociado a un bajo potencial carcinogénico (VPH 6, 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89 y 91), que producen habitualmente verrugas genitales, papilomatosis recurrente laríngea y cambios de bajo grado en el cuello uterino<sup>21</sup>.

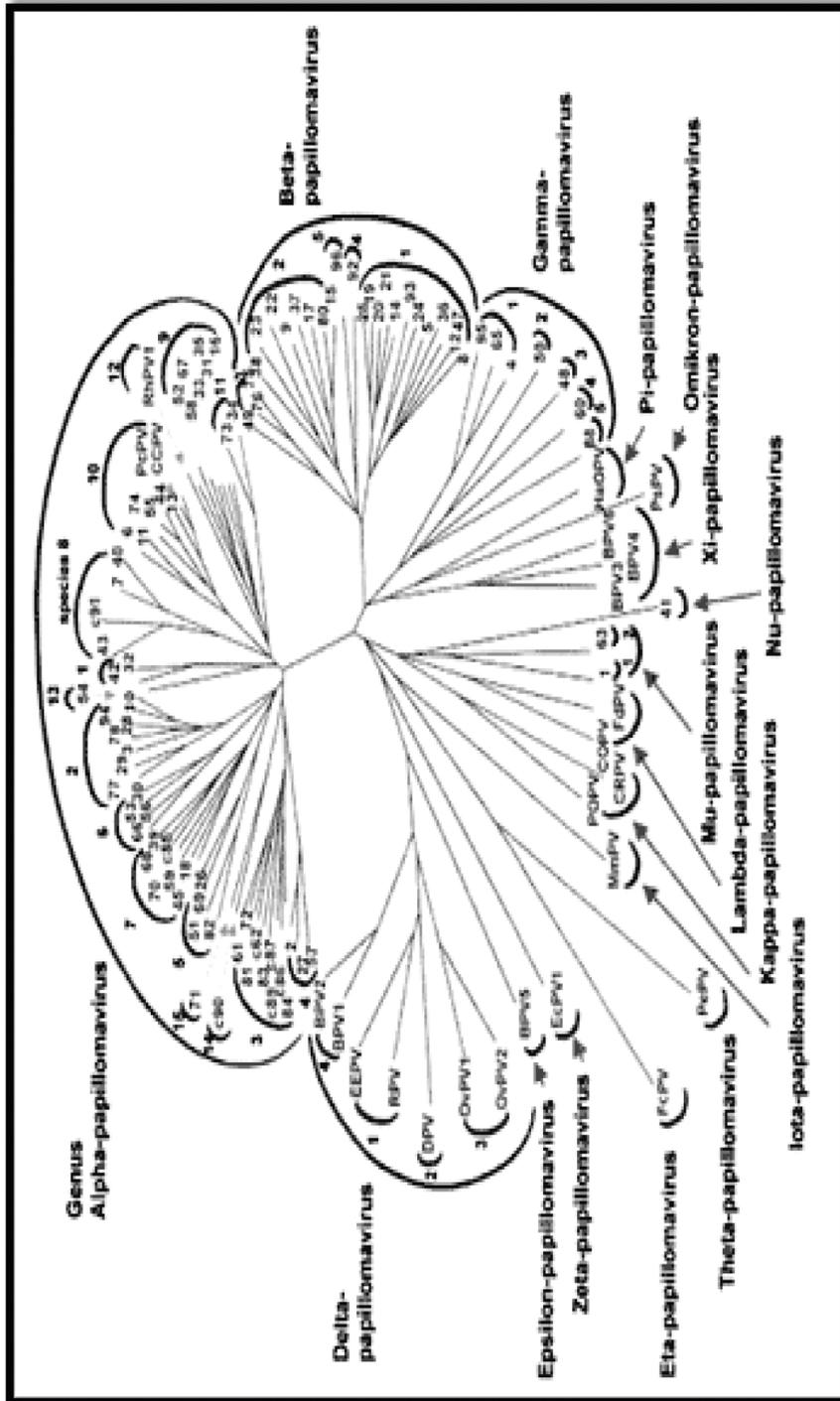


Figura 2: Árbol filogenético con 18 tipos de VPH.

El árbol se construyó utilizando el programa Treeview de la Universidad de Glasgow. Las secuencias de L1 ORF se utilizaron en una versión modificada de la versión Phylip 3.572. Los números en los extremos de cada una de las ramas identifican un tipo de VPH; las demás abreviaturas se refieren a tipos de animales papillomavirus. Los símbolos semicirculares ultraperiféricos identifican géneros.

El número en el símbolo semicircular interior se refiere a especies de virus del papiloma



## 1.4. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR VPH

### 1.4.1. Transmisión.

El modo más frecuente de transmisión de los VPH genitales es la actividad sexual, mediante el contacto con epitelios infectados. El contagio ocurre a través de abrasiones microscópicas de la piel o las mucosas<sup>9</sup>. Además, aunque el virus inicialmente durante el contagio solo infecte un punto concreto del epitelio, posteriormente puede tener lugar una diseminación del mismo a otras zonas mediante autoinoculación<sup>32</sup>.

Las vías de transmisión genital, distintas al coito, son probables aunque menos comunes. El riesgo de transmisión por contacto digital-genital u oral-genital parece ser mínimo.

La transmisión del VPH por vía no sexual es un hecho ya demostrado, por diferentes estudios, en los que se ha encontrado VPH en mujeres que no habían mantenido relaciones sexuales, o en niños<sup>33</sup>. La mayoría de los estudios demuestran que es infrecuente, aunque posible, y que puede contagiarse vía vertical, por medio de fómites o por contacto no sexual con piel portadora del virus. En el caso de la transmisión vertical, los datos disponibles sugieren que se trata de casos poco frecuentes y con pocas probabilidades de desencadenar una infección persistente. Se ha demostrado como la manera de transmisión exclusiva de la papilomatosis recurrente juvenil<sup>9,33</sup>.

### 1.4.2. Prevalencia.

#### Datos generales de prevalencia en mujeres

---

Según estimaciones, existen a nivel mundial unos 300 millones de casos anuales de infección de cuello uterino por VPH sin alteraciones citológicas, 30 millones de displasias de bajo grado, 10 millones de displasias de alto grado y 527.624 casos de CC, con 265.653 fallecimientos en 2012<sup>34</sup>. Resulta difícil conocer la frecuencia real de la infección genital por VPH debido a que no se notifican los casos diagnosticados y, además, como la mayoría de infecciones

son asintomáticas y autolimitadas, gran cantidad de pacientes no se diagnostican<sup>35</sup>.

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente, estimándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algún momento de su vida<sup>35</sup>.

Una aproximación plausible de la prevalencia de ADN de VPH en la población femenina, oscila entre el 5 y 10% en los países desarrollados y en cifras ligeramente superiores al 15% en los países en vías de desarrollo<sup>36</sup>.

Se podría estimar que aproximadamente 20 millones de mujeres mayores de 15 años de los 195 millones censados en la Unión Europea (10,3% de la población en este grupo de edades) tienen en un momento determinado, una afección genital, clínica o subclínica, atribuible a infecciones por VPH o a alguna de sus secuelas neoplásicas.

Los valores más elevados se observan en África y en Sudamérica, siendo la prevalencia mínima en Europa, e intermedia en Asia. España se sitúa entre los países de baja frecuencia.

La prevalencia de infección por VPH en mujeres con citología normal, es de un 10,2% a nivel global, en África un 22,4%, en América un 13%, en Europa un 8,2% y en Asia un 7,9%<sup>36</sup>.

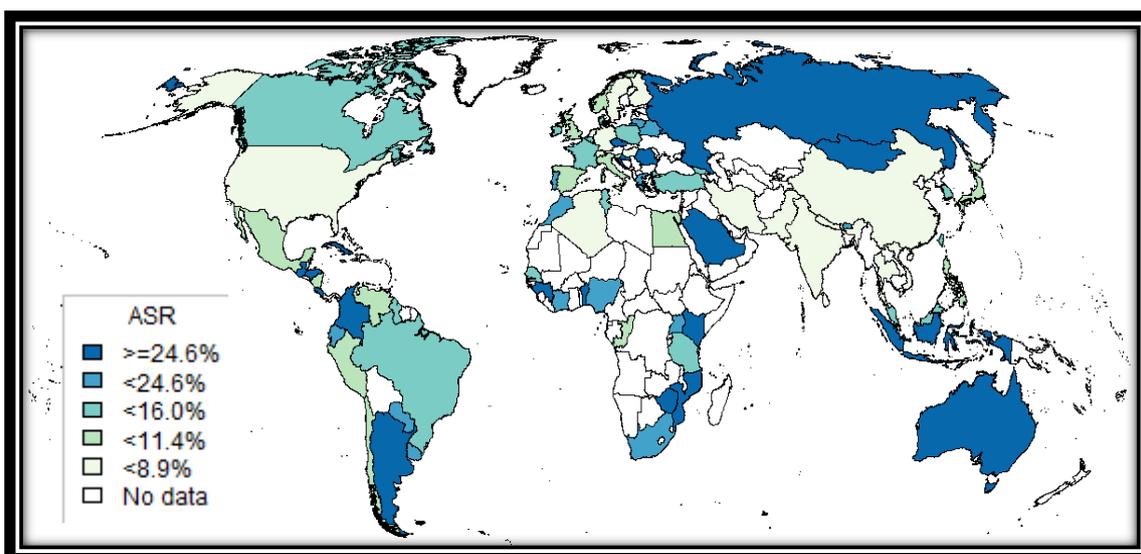


Figura 3: La prevalencia de VPH en mujeres con citología normal en el Mundo.

Datos actualizados en 15 de diciembre 2014 (datos a partir del 31-10-2014)<sup>37</sup>.



Los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer según estimaciones mundiales. Entre los tumores del aparato genital femenino, el más frecuente es el de mama, estando en segundo lugar el de cérvix (9,9%), seguido del cáncer de ovario (1,0%), endometrio (4,0%), y de los cánceres de vagina y de vulva (1%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad<sup>38</sup>.

El CC es uno de los más importantes problemas de salud en el mundo, ya que éste, es el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial, y el segundo en edades entre los 15 y 44 años<sup>37</sup>, con estimaciones de 527.624 casos en 2012, de los cuales un 85.5% de éstos se produjeron en países en desarrollo<sup>39</sup>.

La incidencia del CC es muy variable de unas regiones a otras y está íntimamente relacionada con el nivel de desarrollo de una población. Aproximadamente el 83 % de ellos se producen en países en vías de desarrollo, principalmente en Asia, África y Sudamérica, donde el CC representa el 15% del total de los cánceres femeninos. Sin embargo en los países industrializados el CCU supone alrededor del 3,6% de los nuevos casos de cáncer<sup>40</sup>.

En España, se estima que 2.103 mujeres son diagnosticadas de CC anualmente, es el séptimo más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país, y el segundo si nos circunscribimos al rango de edad entre los 15 y los 44 años, produciéndose por esta causa 739 muertes al año<sup>41</sup>. El 55,8% de los casos de CC en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH<sup>41</sup>.

En Castilla y León se produjeron 35 fallecimientos por CC en 2005<sup>5</sup>.

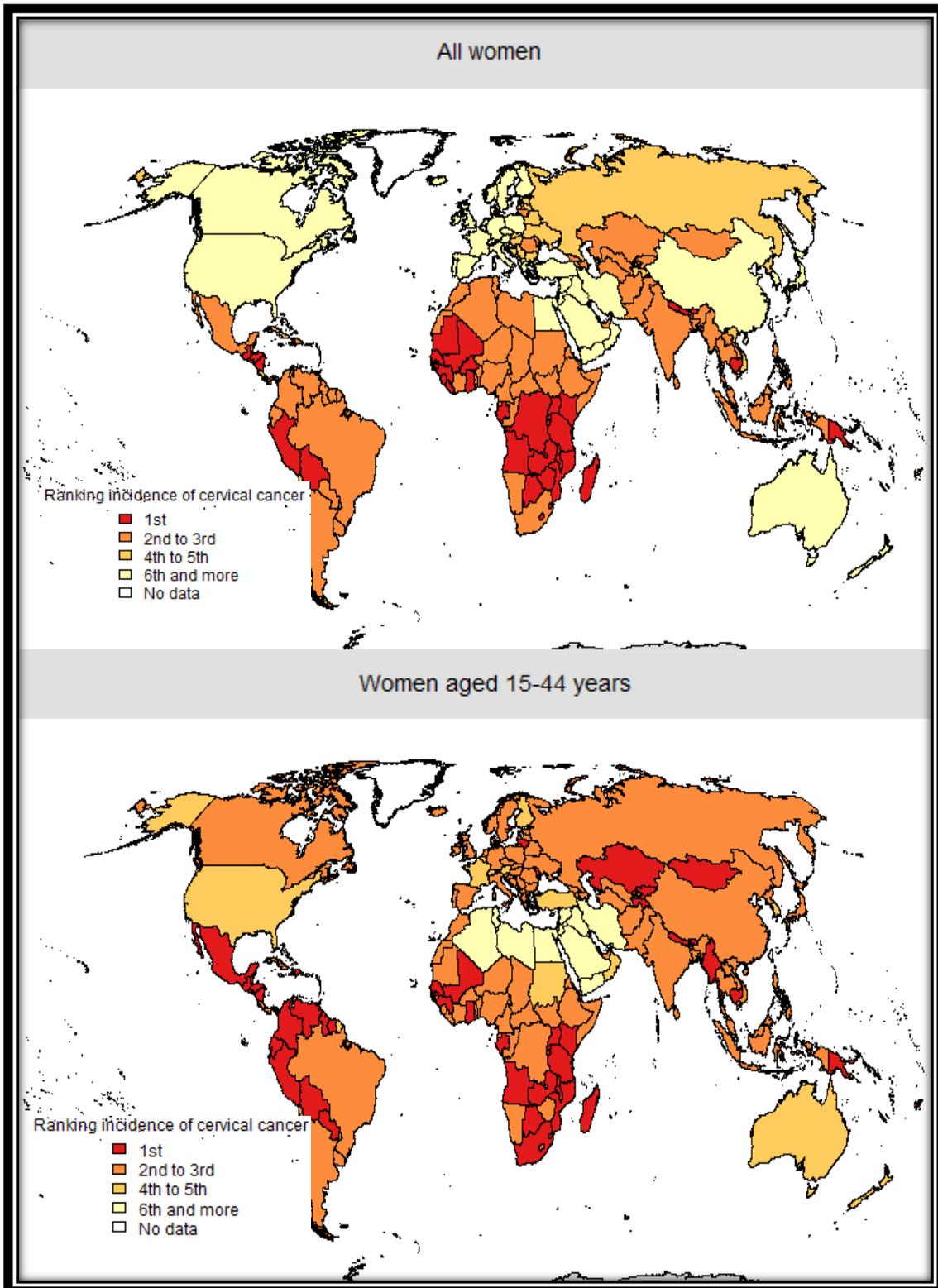


Figura 4: Ranking de CCU a otros tipos de cáncer entre todas las mujeres y las mujeres de entre 15 a 44 años, de acuerdo con las tasas de incidencia en Mundo (estimaciones para 2012)<sup>37</sup>.



---

## Variación de la prevalencia en función de la edad

---

La prevalencia de la infección por VPH, varía en función de la edad de la población estudiada, siendo mayor en las edades que siguen al inicio sexual.

En algunas poblaciones tiene lugar un declive de esta prevalencia en los grupos de mayor edad, debido a la transitoriedad de esta infección y a la menor incidencia en estos grupos de edad. Sin embargo, esta tendencia no es cierta en todo el mundo, ya que en poblaciones de la India y de África subsahariana no se observa este declive. En América latina y España, se ha observado un segundo pico de infección en mujeres perimenopáusicas, que puede ser debido a una reactivación de infecciones latentes, causadas por una pérdida gradual de la inmunidad o infecciones nuevas que ocurren en el periodo perimenopáusicico<sup>42</sup>.

En España, se estima que la prevalencia es superior en las mujeres jóvenes y experimenta un descenso gradual con la edad, hasta llegar a valores inferiores al 4% en edades perimenopáusicas<sup>43</sup>.

En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, llegando a afectar hasta a un 70% de individuos en algunos grupos de adolescentes o de mujeres. En la tercera década de la vida, la prevalencia disminuye y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5%<sup>44</sup>.

De manera paralela a la infección por VPH, la prevalencia del CC tiene también un pico 20-25 años después, entre ambos picos, existe asimismo un pico de prevalencia de lesiones precursoras<sup>9</sup>.

---

## Tipos virales más frecuentes

---

En líneas generales, el tipo 16 de VPH es el más frecuentemente aislado en los estudios de muestras cervicales, aunque su prevalencia es muy variable según



## INTRODUCCIÓN

---

los resultados obtenidos en los mismos (entre un 8% y un 66% del total de las mujeres infectadas por VPH). En estas mismas investigaciones, de manera sistemática, los tipos 6, 11, 59, 68, 73 y 82 se detectaron con escasa frecuencia<sup>41</sup>.

A nivel mundial, los genotipos de VPH 16 y 18, contribuyen al 70% del total de los casos de CC, entre el 41-67% de las lesiones de alto grado y entre el 16 y 32% de las lesiones de bajo grado. Tras los tipos VPH 16 y 18, los seis tipos más comunes, son los mismos en casi todas las áreas geográficas del planeta, siendo el 31, 33, 35, 45, 52 y 58, entre ellos contribuyen al 20% de los casos de CC<sup>37</sup>.

La prevalencia de unos y otros genotipos en mujeres, también sufre variaciones según la localización geográfica. A nivel mundial los genotipos 16 y 18 son los más frecuentes, en contraste con lo que ocurre en el Sur de Europa y en España, donde el genotipo 18 es menos frecuente y lo son más el 31, el 33 y el 66<sup>41,45</sup>.

De cualquier forma, si seleccionamos sólo mujeres con CC invasivo, el genotipo 18 pasa a ser el segundo más frecuente también en España, aunque de manera menos diferenciada que en el resto del mundo<sup>41</sup>.

El genotipo 16 de VPH es el más frecuente en el mundo, excepto Indonesia y Argelia donde el genotipo 18 es el más común. El genotipo 45 de VPH es de alta frecuencia en África Occidental. Los tipos 33, 39 y 59 se concentran en América central y Sudamérica<sup>37</sup>.

El estudio de Gómez-Román, realizado en España, ofrece datos de la distribución de los diferentes tipos virales en mujeres estudiadas en un programa de detección precoz de CCU. Los tipos más frecuentes fueron el genotipo 16 y el genotipo 53.

La infección simultánea por más de un tipo viral, como constatan Gómez-Román, que describen que el 22,4% de las mujeres de su muestra tenían más de un genotipo viral<sup>45</sup>.



### 1.4.3. Incidencia.

La estimación exacta de la incidencia de la infección por VPH, no está disponible para varias razones. En primer lugar, el VPH no es una enfermedad de notificación obligatoria. Además, la mayoría de las infecciones son subclínicas. En los pacientes que tienen manifestaciones más evidentes de infección, como las verrugas genitales externas, no se suele realizar ninguna prueba para documentar la presencia de VPH. Finalmente, el VPH también provoca brotes recurrentes de lesiones. Debido a que la mayoría de las infecciones son asintomáticas, puede dificultar el reconocer nuevos casos de infecciones recurrentes, que también influyen en la incidencia<sup>46</sup>.

La tasa de incidencia anual de la infección por VPH que se puede estimar, oscila entre un 5 y un 15%. La incidencia es más alta con los tipos de AR, siendo también el más frecuente el genotipo 16. Al igual que ocurre con la prevalencia, las tasas de incidencia son más altas en las mujeres jóvenes.



## 1.5. HISTORIA NATURAL Y PATOLOGÍA.

La relación del CC con el VPH, ya ha sido demostrada, de hecho no es infrecuente que un germen se relacione con una neoplasia. En el 25% de las neoplasias a nivel mundial, está relacionado un virus. Los gérmenes más prevalentes son, en primer lugar, el *Helicobacter pylori*, que afecta principalmente al estómago, el Virus de la Hepatitis C (VHC), afectando al hígado y el VPH en tercer lugar, que desempeña su acción cancerígena en diferentes localizaciones<sup>47,48</sup>.

En la tabla se muestra la presencia de VPH, detectado por PCR, en diferentes cánceres y sus diferentes localizaciones.

*Tabla 1: Presencia de VPH en los diferentes tipos de neoplasias y sus localizaciones*

LOCALIZACIÓN	TIPO DE CARCINOMA	%(+) ADN VPH
Cérvix uterino	Escamoso	>95%
	Glandular	
Canal anal	Escamoso	>70%
Vulva	Escamoso queratinizante	<25%
	Basaloide	>75%
	Verrucoso	>75%
Vagina	Escamoso	<60%
Pene	Basaloide	>60%
	Escamoso	<40%
Piel	Escamoso	>25%
Cabeza y cuello	Escamoso	>20%

*Ref*<sup>47</sup>.

En las localizaciones donde coexisten carcinomas relacionados y no relacionados con el VPH, se asume que las vías de oncogénesis son diferentes. En 1999, Flowers, publicó que los carcinomas vulvares con ADN VPH positivo, tienen distintas alteraciones genéticas de los ADN VPH negativo<sup>49</sup>.



El VPH tiene tendencia a producir cáncer en la zona de transformación, (zona en la cual un tipo de epitelio gradualmente reemplaza a otro, transformándose a través de un proceso denominado metaplasia). El cuello uterino, el ano, y las amígdalas son ejemplos de tejidos con zonas propensas a la transformación. En el caso del cérvix, es el área de epitelio columnar que se transforma en epitelio escamoso<sup>50</sup>.

La certeza y evidencia que relaciona el VPH con los procesos oncológicos se basa en los siguientes hechos<sup>47</sup>:

- Los estudios de casos y controles en diferentes países, demuestran que el ADN del VPH, está presente en más del 99% de muestras cervicales con carcinoma, frente al 5-20% de los controles.
- En casi todos los CC están expresados los genes víricos E6 Y E7.
- Los genes E6 y E7 son capaces de interferir en la apoptosis de las células epiteliales humanas.
- Estos genes son esenciales en el mantenimiento del fenotipo maligno de las células de CC. La inhibición de su expresión ocasiona senescencia y activación de la apoptosis en las células tumorales.

El ciclo comienza cuando las partículas infecciosas contactan con las células basales del epitelio, a través de microerosiones cervicales, y se producen una serie de etapas morfológicas con una fuerte tendencia a la regresión y baja tendencia a la progresión. Es decir, que la mayoría de las infecciones, alrededor del 90%, se resuelven espontáneamente, en un periodo de tiempo entre los 4 meses y 2 años, el sistema inmunológico es capaz de eliminar las infecciones<sup>47,51</sup>.

Una vez que la infección ha sido eliminada por el sistema inmunitario, es muy difícil la reinfección posterior por el mismo genotipo, aunque no parece inmunizar frente a otros genotipos, independientemente de la cercanía filogenética que exista. En el caso de reinfección, se atribuye a una activación de una infección latente, lo que podría justificar el aumento de la prevalencia en mujeres mayores de 60 años<sup>52</sup>.



## INTRODUCCIÓN

---

La regresión espontánea o el éxito del tratamiento de las lesiones benignas, parece que depende de la estimulación de la inmunidad de tipo específica, ya sea naturalmente adquirida o iatrogénica. La respuesta humoral de los anticuerpos a las partículas de VPH, es importante en la prevención de la infección.

La carcinogénesis mediada por VPH, es un proceso de etapas bien definidas. Dependiendo de la nomenclatura utilizada, se subdividen en función de su presentación morfológica en: displasias (leve, moderada y grave), los estudios histopatológicos los dividen en tres categorías de Neoplasias Íntraepiteliales Cervicales, CIN (1, 2 y 3), los estudios citopatológicos clasifican las Lesiones Escamosas Intraepiteliales (SIL, *Squamous Intraepithelial Lesion*), en dos grados, de alto grado H-SIL, y de bajo grado L-SIL, basándose en las recomendaciones realizadas en las reuniones de Bethesda del 1988, 1991 y 2001<sup>53</sup>. L-SIL (displasia muy suave y displasias leves, condilomas y lesiones CIN 1). H-SIL (displasias moderadas y severas, CIN 2 y 3) son reconocidos universalmente como los precursores del cáncer<sup>55</sup>.

- L-SIL: Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica). Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes sólo en la parte inferior del epitelio<sup>55</sup>.
- H-SIL: Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplásmica, acompañada de figuras de mitosis). Hay poca o nula diferenciación citoplasmática en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial<sup>55</sup>.

La clasificación CIN, introducida por Richart (Nueva York), en 1967, es muy útil para el manejo clínico de los pacientes, pero para la investigación epidemiológica es más fácil considerar las lesiones preinvasivas como dos estados diferentes, uno de infección y otro de precáncer, así el CIN I es considerado como una lesión que generalmente regresa a epitelio normal, o con menor frecuencia, se convierte en una lesión intraepitelial de alto grado. De la misma forma H-SIL, con mayor probabilidad regresa a L-SIL, siendo tres veces mayor en un año ésta, a que suceda lo contrario, según documentó en 2005 Cantor<sup>56</sup>.



Figura 5: Esquema de la historia natural de la infección cervical por VPH-AR.

Modificada de (48)

El CIN 3, es considerada una lesión precancerígena, pero en cambio el CIN 2, es una categoría histológica muy ambigua, pues tiene gran variabilidad intra e interobservador y de manejo clínico difícil, en muchos casos se considera una infección aguda, pero con morfología de mayor gravedad, de hecho se han descrito que genotipos de bajo riesgo, son capaces de ocasionar CIN 2.

Schiffman en 2005, explicó la posibilidad que aparecieran CIN 3, sin lesiones de bajo grado previas<sup>57</sup>.

El CIN 3 y el carcinoma se caracterizan por ser aneuploides y con inestabilidad genética, consecuencia de la expresión inapropiada de E6 Y E7 con amplificación del centrómero y activación de la telomerasa<sup>47</sup>.

A nivel molecular el proceso consta de varias etapas<sup>47</sup>:

1. Expresión anómala de las oncoproteínas E6 y E7.



2. Alteraciones genéticas y epigenéticas en los oncogenes y genes supresores de la célula infectada.
3. Inmortalización celular y activación de la telomerasa.

El proceso de la oncogénesis relacionado con VPH, es un proceso lento, el periodo comprendido entre la infección y el CIN 3, puede ser de 7 a 15 años<sup>37</sup>, el carcinoma infiltrante ocurre unos 10 años más tarde que el CIN 3. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y transitorias y tienen una duración variable, relacionada con el genotipo infectante, de forma que las producidas por genotipos de VPH-AR, duran aproximadamente el doble, que las ocasionadas por genotipos de BR de VPH, existen datos que demuestran que las infecciones ocasionadas por el VPH 16 duran más que las ocasionadas por otros genotipos<sup>50</sup>, pero la persistencia no es un hecho exclusivo de los VPH-AR, siendo un ejemplo el VPH 61 (BR), que produce lesiones persistentes.

La persistencia del VPH es considerada un requisito para que exista una progresión clínica. Los determinantes que afectan a la persistencia de la infección por VPH se pueden dividir en factores virales (tipos y variantes, carga viral, integración del ADN viral, y virales E6/E7 ARN mensajero), factores relacionados con el huésped (respuesta inmune, susceptibilidad genética), y factores ambientales (tabaquismo, dieta, estilo de vida, promiscuidad, anticoncepción).

### Los cofactores en el proceso de la oncogénesis.

---

La infección por VPH es causa necesaria, pero no suficiente, para llegar a desarrollar CC. Una causa exógena o factores endógenos pueden existir para que, conjuntamente con el VPH, influyan en el riesgo de progresión de la infección cervical por VPH a CCU<sup>58</sup>. Los cofactores de VPH en el proceso del CC, pueden actuar en al menos tres maneras diferentes:

- Influyendo en la adquisición de la infección por VPH.
- Incrementando el riesgo de la persistencia del virus.



- Aumentando el riesgo de progresión de la infección por VPH y el cáncer de H-SIL.
1. Co-factores virales: Entre los cofactores virales, encontramos el genotipo viral, las variantes de VPH, la carga viral, la interacción viral, así como infección por múltiples genotipos de VPH:
- Genotipo viral: Es el factor de riesgo más importante. Según el tipo de VPH la persistencia viral y la posible progresión hacia una lesión cervical, variará de unos a otros. Los genotipos 16 y 18 presentan un mayor riesgo de progresión. Y como se ha citado anteriormente, el genotipo 16 presenta mayor persistencia que otros tipos virales.
  - Variantes del VPH: El reconocimiento de mínimas variaciones en la secuencia de bases del ADN de VPH, ha permitido identificar las variantes. Las variantes de los genotipos de VPH 16, 18 y 58 muestran diferencias geográficas que se han relacionado con distintos riesgos de cáncer, estando asociadas con un mayor riesgo las variantes no europeas<sup>59</sup>.
  - La carga viral: La utilidad potencial de las mediciones de la carga viral como un factor de riesgo etiológico y como una herramienta de diagnóstico para el CC continúa siendo objeto de debate. Estudios epidemiológicos transversales han demostrado una asociación entre el aumento de la carga viral de VPH y el riesgo de CCU. Sin embargo, los datos longitudinales para evaluar los patrones de la carga viral en el tiempo y el consiguiente riesgo de progresión de la infección por VPH a CIN 2 y 3 y el cáncer, son insuficientes<sup>59</sup>. El principal problema se centra en la medición de la carga viral. En mujeres con infección por VPH 16 o 18 y citología normal, una carga viral elevada, determinada por PCR en tiempo real, se asocia con mayor riesgo de progresión a CIN y cáncer<sup>28,54,60,61</sup>. Sin embargo, la presencia de una baja carga viral no debe ser excluyente de una lesión grave.



- Integración viral: El riesgo de que se produzca, aumenta con una elevada carga viral. La integración viral se ha asociado con la oncogénesis, y la integración en la célula huésped del VPH en el CC ha sido confirmada. La frecuencia de la integración de VPH, parece aumentar con el grado de gravedad de la enfermedad, por tanto, correlacionada con la progresión a CC<sup>59</sup>.
  - Co-infección: Es discutible si la coinfección con varios tipos virales aumenta el riesgo de progresión. Algunos autores han evidenciado que la tasa de aclaramiento es independiente de la coinfección con otros genotipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes. Todavía no está claro si la infección por múltiples genotipos de VPH interfiere, ya sea directamente o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH<sup>67</sup>. Los factores asociados a un mayor riesgo de adquirir una infección múltiple por VPH son las mujeres jóvenes, el comportamiento sexual (edad de inicio en las relaciones sexuales, número de parejas sexuales, y comportamiento sexual de la pareja), el estado inmunológico de la paciente y el tabaco.
2. Cofactores del huésped: Incluyen las hormonas endógenas, factores genéticos como el antígeno humano leucocitario, y otros factores relacionados con la respuesta inmune del huésped.
- Inmunosupresión: La respuesta inmune, está considerada como un potente mecanismo de resistencia frente al desarrollo de carcinomas, desde la fase de iniciación, hasta el crecimiento y progresión de los mismos.
- La defensa inmunitaria incluye: la inmunidad innata y la adaptativa. Se piensa que generalmente las respuestas innatas son respuestas que son relativamente inespecíficas al patógeno, es la primera línea de defensa en la mucosa superficie contra la infección, las *Natural Killer* (NK), inducen la apoptosis o muerte celular programada en células infectadas y en células tumorales.

El sistema innato es responsable de desencadenar o la activación de la inmunidad adaptativa, que es especialmente específica con la memoria. La inmunidad humoral, mediada por anticuerpos, elimina partículas libres de virus y puede prevenir la reinfección. Las respuestas inmunes mediadas por células son importantes, por la generación de memoria inmune de la infección viral<sup>58</sup>. En contraste con los anticuerpos, las respuestas de células T al VPH no han demostrado ser de tipo específico, y estas respuestas inmunes celulares son propensas a ser un importante mecanismo efector para la liquidación de las infecciones establecidas. Por lo tanto, las respuestas de células T generadas tras la infección, podrían desempeñar un papel en la protección contra la progresión de la infección y las lesiones tempranas<sup>58</sup>.

3. Cofactores ambientales o exógenos: El uso de anticonceptivos hormonales, el consumo de tabaco, la dieta, el trauma cervical, y la coinfección por el VIH, así como otros agentes de transmisión sexual, como las *Chlamydias* o el *Herpes*.
  - Hábito tabáquico: En mujeres infectadas por el VPH, el tabaco es el cofactor más importante de progresión, con un aumento del riesgo de 2 a 4 veces frente a las no fumadoras. Ya en 1977, Winkelstein, había relacionado el tabaco con el CCU<sup>62</sup>. El tabaco tiene un efecto carcinogénico directo, y además, produce alteración de la inmunidad local en el cérvix, ya que se ha demostrado que fumar pueden reducir el número de células de Langerhans y otros marcadores de la función inmune, esto contribuye a cronificar la infección. De hecho, se han detectado nicotina y carcinógenos específicos del tabaco en el moco cervical de fumadoras, reforzando la hipótesis de una acción sinérgica entre el tabaquismo y el VPH para la desarrollo de lesiones intraepiteliales y CCU<sup>63</sup>.
  - Anticoncepción hormonal: El consumo de anticonceptivos hormonales durante cinco o más años actúa como cofactor para desarrollar CC,



pues aumentan la expresión de E6 y E7 de VPH. Los estrógenos favorecen la proliferación de las lesiones ya establecidas. Los gestágenos pueden estimular la expresión viral. Ambos inhiben la apoptosis a nivel cervical y modifican la respuesta inmunitaria local, lo que facilitaría la carcinogénesis, sobre todo si el consumo es superior a 10 años<sup>58,62,63</sup>. En las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados, el moco cervical es escaso, espeso y altamente viscoso, en un estudio publicado por Guven, ratifica la hipótesis de que los cambios del moco cervical pueden contribuir a la patogénesis del CCU, ya que puede modular y prolongar el efecto de los agentes cancerígenos<sup>64</sup>. El riesgo disminuye 8 años después de haberlos suspendido<sup>62</sup>.

Además hay que añadir que numerosos estudios han corroborado que el uso del preservativo disminuía la persistencia de VPH, reduciendo así el número de lesiones de alto grado y facilitando el aclaramiento y la regresión de las lesiones<sup>58</sup>.

- Alta paridad: Los factores nutricionales, hormonales, traumáticos, y los mecanismos inmunológicos, se han planteado como hipótesis para aportar explicaciones biológicamente plausibles para la asociación entre la paridad y H-SIL/CC, en mujeres infectadas. Sin embargo, a causa de la concordancia de los efectos con el uso de anticonceptivos hormonales, las influencias hormonales presentes durante el embarazo podrían explicar esta asociación, contribuyendo a la persistencia y progresión. Además, la alta paridad mantiene por más tiempo la zona de transformación del exocérvix, facilitando la exposición directa al VPH y posiblemente a otros cofactores. En el gran estudio de *La internacional Agency of Research on Cancer* (IARC) las mujeres con siete o más embarazos, tenían aumentado cuatro veces el riesgo de desarrollo de CC, en comparación con las mujeres nulíparas<sup>62,63</sup>.



- Otras infecciones de transmisión sexual:

La infección por *Chlamydia Trachomatis*, parece ser un cofactor cuyo mecanismo de acción es por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutagénicos<sup>58,62</sup>.

Se ha demostrado la asociación de la seropositividad del VHS-2 en diferentes estudios, uno de los más importantes fue realizado por la IARC. Los autores postulan que la infección por VHS-2, puede actuar en conjunto con la infección por VPH, para aumentar el riesgo de CC invasivo y que este efecto es probable que sea mediado por la inducción de las respuestas inflamatorias<sup>62</sup>.

Las mujeres infectadas por el VIH y el VPH se encuentran en un riesgo mucho mayor de padecer lesiones intraepiteliales escamosas, que las mujeres infectadas con cualquiera de los dos virus por separado. Como la infección por VIH está relacionada con una inmunodepresión, la asociación parece ser más fuerte para las mujeres con recuentos bajos de linfocitos T CD4<sup>62</sup>.

- Factores nutricionales: Se considera que la ingestión de alimentos antioxidantes, como frutas y vegetales, se relaciona con la disminución del riesgo de padecer CCU. La evidencia de la dieta de vitamina A y carotenos en sangre es débilmente consistente, mientras que la evidencia de la vitamina C y E en la dieta, es moderadamente consistente, para un riesgo reducido por un mayor consumo de desarrollar CC. La ingestión en la dieta de folatos, vitamina B6 y B12 pueden estar también implicados en la carcinogénesis cervical. No obstante, no existen conclusiones definitivas que relacionen dieta, VPH y riesgo de CCU<sup>62,65</sup>.
- La circuncisión masculina: Estudios de la IARC, demuestran que la circuncisión masculina se asocia con un menor riesgo de infección genital por VPH en los hombres y con un menor riesgo de CC en mujeres con parejas sexuales de alto riesgo<sup>37,62</sup>.



## 1.6. FORMAS ANATOMOCLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y autolimitadas<sup>66</sup>, detectadas únicamente con técnicas de biología molecular, en las que las lesiones tan sólo se evidencian tras la aplicación de ácido acético o mediante biopsia en la zona<sup>67</sup>.

En el caso de producir manifestaciones clínicas, la infección por VPH con tropismo por mucosas, puede causar verrugas genitales, que constituyen la clásica infección por VPH. Suelen aparecer como lesiones planas, papulosas o pediculadas. Este tipo de verrugas generalmente son producidas por genotipos de BR, pero en algunas ocasiones, se pueden encontrar tipos de AR en verrugas genitales.

Estas lesiones tienen diferentes aspectos macroscópicos y son una importante causa de disminución de la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

También se afectan otras mucosas, la mucosa oral, la mucosa nasal, algunas partes del tracto respiratorio y conjuntival, dando lugar a formaciones verrucosas que tienen diferentes denominaciones en función de su localización<sup>68</sup>.

El VPH puede producir múltiples lesiones premalignas, denominadas “*neoplasias escamosas intraepiteliales*” (CIN). Infectan en genitales externos, tanto masculinos como femeninos, así como en el ano y en el área perianal<sup>69</sup>.

El VPH es causa de carcinomas epidermoides in situ e invasores, en las zonas previamente referidas como asiento de lesiones premalignas, teniendo especial relevancia el CC, estando también implicado en la patogenia de cánceres en otras localizaciones del cuerpo, como carcinomas epidermoides de cavidad oral y orofaringe<sup>70</sup>, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide esofágico, carcinoma anal<sup>71</sup>, carcinoma de pene<sup>51</sup> y carcinoma de vejiga.



### 1.6.1. Formas anatomoclínicas de la infección del cérvix.

Existe una mayor frecuencia de alteraciones en el cuello del útero que en otras localizaciones donde también ocurren infecciones por VPH, hecho que se justifica por la presencia de la zona de transformación en la unión escamocolumnar.

El cérvix uterino está diferenciado en exocérvix, (región del cuello que protuye la vagina), que se encuentra recubierto por epitelio escamoso original, cuyo límite superior se llama orificio cervical externo, y por el endocérvix recubierto por epitelio columnar y que se extiende hasta su unión con el endometrio. La unión entre ambos epitelios es la unión escamocolumnar, ésta varía según la edad y el estado hormonal de la paciente, extendiendo el epitelio columnar hacia el exocérvix, organizándose un epitelio metaplásico, o bien, introduciendo el epitelio escamoso en el endocérvix.

En el caso del cuello uterino, ya se ha explicado anteriormente las diferentes clasificaciones de las lesiones cervicales, en la clasificación CIN, se abrevian como CIN1, CIN2 y CIN3, en orden creciente en función de su grado de atipia histológica. Estas lesiones precursoras se agrupan en CIN de bajo grado (CIN1) y de alto grado (CIN2 y CIN3). Se acepta que el CIN3 puede ser el resultado de la progresión de lesiones de menor grado o aparecer *ex novo* como resultado de una infección por VPH AR. Otra forma de clasificación las divide en lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL).

Pueden aparecer condilomas cervicales, aunque su presencia en el cérvix se considera rara, se han descrito en un 20% de las mujeres con condilomas vulvares. Se pueden reconocer a simple vista por la proliferación papilar epitelial, con vasos intrapapilares en tirabuzón. Se deben diferenciar del carcinoma invasor por su distribución regular, captan el lugol de manera irregular, mientras que el cáncer es iodonegativo. Se encuentran en la zona de transformación pero también adyacentes a la vagina. Es frecuente la asociación de condilomas con CIN<sup>67,72</sup>.



### 1.6.2. Formas anatomoclínicas de la infección de la vagina.

Las lesiones producidas en vagina se asemejan mucho a las producidas en el cuello cervical, ya que ambos epitelios derivan embriológicamente del seno urogenital.

En el 4% de las mujeres el límite entre el epitelio columnar y el escamoso se localiza en la vagina<sup>67</sup>.

En un tercio de las pacientes que tienen condilomas vulvares, también se desarrollan en vagina. A veces, éstos se presentan en forma de “cresta de gallo”, otras veces son placas densas sobreelevadas y blanquecinas, localizándose mayormente en el tercio superior.

Los genotipos implicados suelen ser el VPH 6 Y 11, con general tendencia a la resolución espontánea de la infección.

En la vagina a las lesiones premalignas se las denomina VaIN, (*Neoplasia Intraepitelial Vaginal*), y también son graduadas como VaIN 1, 2 y 3. Estas lesiones se relacionan con las que se presentan en el cuello del útero, resultando ser una extensión de las mismas. Aunque también se pueden presentar aisladamente en el tercio superior de la vagina o en la cúpula vaginal tras una histerectomía.

El cáncer de vagina es un cáncer poco común, con una estimación de 13.000 nuevos casos en 2008, lo que representa el 2% de todos los cánceres ginecológicos. Similar al CC, la mayoría de los casos de cáncer vaginal (68%) se producen en países menos desarrollados. La mayoría de los cánceres vaginales son carcinomas de células escamosas (90%) generalmente atribuibles al VPH, seguido por adenocarcinomas de células claras y melanomas. El cáncer vaginal invasivo se diagnostica principalmente en ancianas ( $\geq 65$  años) y el diagnóstico es raro en mujeres menores de 45 años, mientras que el pico de incidencia, se observa de carcinoma in situ, entre los 55 y 70 años<sup>37</sup>.



### 1.6.3. Formas anatomoclínicas de la infección de la vulva.

El diagnóstico de las lesiones resulta más dificultoso, ya que se producen cambios fisiológicos y patológicos producidos por otros gérmenes.

Los tipos que se asocian a condilomas en la vulva son el VPH 6, 11 y 42, y las lesiones intraepiteliales en vulva, denominadas VIN, se asocian al VPH 16.

La localización de los condilomas suelen aparecer en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio, generalmente en zonas de mayor fricción durante el coito, como es la horquilla vulvar, los labios menores y mayores. Debido a las condiciones de humedad y las posibles infecciones asociadas, es fácil la propagación al resto de la vulva, periné y zona anal<sup>67</sup>.

El riesgo de progresión de las lesiones intraepiteliales vulvares, es mucho menor que en la zona del cérvix, siendo bajo el riesgo de progresión en las mujeres jóvenes, y no tan raro en mujeres mayores.

Una presentación rara de condilomas, es el condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein, descrito por éstos mismos autores en 1925, aparecen en el área vulvovaginal y ano. El genotipo relacionado con esta lesión es el VPH 6. Los estudios indican que puede malignizarse, suele infiltrarse y ser recidivante<sup>67</sup>.

La VIN, suele localizarse en la zona de la horquilla vulvar, porque como se ha citado anteriormente, es donde ocurre mayor fricción durante el coito. Existen tipos histológicos de VIN, condilomatoso, basaloide y diferenciado. El condilomatoso y el basaloide son los dos tipos que se relacionan con el VPH, estando presente en el 60-90% de las VIN 2-3, más frecuente exactamente en el condilomatoso, y de muy rara aparición en el diferenciado queratinizante.

Se estiman 27.000 nuevos casos de cáncer de vulva en 2008, lo que representa un 4% de todos los cánceres ginecológicos<sup>37</sup>.



### 1.7. DIAGNÓSTICO DEL VPH.

La importancia de las infecciones subclínicas y latentes por VPH, han producido una revolución en las técnicas diagnósticas, apareciendo nuevos métodos. La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH, están basados en la detección del genoma del virus. De manera ideal, un método para la detección del ADN de VPH debe ser capaz de detectar, identificar y cuantificar la presencia de múltiples tipos de VPH. Debe además, ser un método que pueda realizarse con facilidad, alta reproducibilidad y elevada especificidad y sensibilidad.

#### 1.7.1. Técnicas para la detección de lesiones cervicales.

Estas técnicas tienen la limitación de que la definición de un caso como positivo puede variar, ya que los resultados se evalúan de forma subjetiva. Además, se trata de pruebas de baja especificidad y escaso valor predictivo positivo, siendo en cambio de alto valor predictivo negativo, por lo que son útiles para los programas de cribado<sup>34</sup>.

Una de ellas es la citología, la cual se basa en la obtención de células procedentes del exocérvix y del endocérvix, visualizando la zona de transformación con un espéculo. Siendo el objetivo de la citología la detección de una lesión de alto grado o un cáncer microinvasor<sup>67</sup>.

La colposcopia es la visualización del cuello uterino mediante un colposcopio, posteriormente se aplica ácido acético o la prueba del lugol<sup>67</sup>.

La inspección con ácido acético, consiste en aplicar una solución diluida de dicha sustancia (3-5%) sobre la zona a estudiar, de manera que se produce una tinción de las áreas de epitelio que contienen células con relación núcleo-citoplasma aumentada, por mecanismos desconocidos. Estas lesiones se denominan “zonas acetoblancas”. Existe un amplio rango de cambios epiteliales que se tiñen de blanco con el ácido acético, que incluyen la



metaplasia escamosa inmadura, las displasias producidas por el VPH (tanto las de bajo como las de alto grado), y el cáncer cervical<sup>51</sup>.

La prueba del lugol, se basa en que el yodo que contiene esta sustancia oscurece los depósitos de glucógeno de las células epiteliales de la mucosa cervical, de manera que las áreas de metaplasia inmadura, neoplasia, atrofia y condilomas se tiñen solo de manera parcial o no lo hacen, dado que contienen menos glucógeno.

### 1.7.2. Técnicas de biología molecular para la detección de VPH.

La detección de ADN de VPH mediante técnicas de Biología Molecular, independientemente del método utilizado, se basa en la especificidad de la complementariedad entre los ácidos nucleicos. Básicamente, todas ellas consisten en enfrentar el ADN de una determinada muestra con un fragmento conocido de un ácido nucleico, cuya secuencia es complementaria de la secuencia de ADN que intentamos detectar. Dicho fragmento conocido se denomina sonda y el proceso hibridación. Una secuencia de ADN tiene la capacidad de hibridar específicamente con otros ADNs o ARNs de modo tan específico, que a una determinada temperatura solamente se formarían híbridos si el 100% de las bases son complementarias. El modo de detección de estos híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación de la señal marcarán las diferencias entre las diferentes técnicas de detección.

Existen numerosas técnicas de análisis cualitativo del ADN y una gran diversidad de variaciones y modificaciones de estas técnicas, donde algunas inclusive permiten cuantificar el número de copias del virus. Estas diferentes técnicas presentan entre ellas diferencias en cuanto a su sensibilidad, complejidad y reproductibilidad<sup>9,34,73</sup>.



### Técnicas de tipaje VPH.

---

Actualmente, la tecnología disponible para la detección molecular del ADN viral consiste en sistemas de hibridación directa en soporte sólido (hibridación *in situ*, *Southern blotting*), hibridación en soporte líquido (captura de híbridos) y los métodos basados en la PCR, utilizando oligonucleótidos sintéticos específicos y/o consenso para su aplicación en métodos “*in house*” y comerciales<sup>74</sup>.

- Sistemas basados en la reacción en la técnica de PCR

Es el método de amplificación de secuencias diana más frecuentemente utilizado. La técnica de PCR utiliza pequeñas sondas de ADN que localizarán específicamente secuencias de ADN viral y se denominan cebadores o “*primers*”. La diferencia fundamental con otras técnicas, radica en la amplificación en cadena de la región de interés que luego puede ser visualizada por diferentes técnicas (ELISA, electroforesis, detección láser, etc), con gran eficacia. En este método se combinan, por una parte, la especificidad de la unión de los dos “*primers*” y, por otra parte, la sensibilidad que resulta del proceso de amplificación. (Detección real de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células).

Los sistemas de PCR se diferencian según el diseño del sistema de amplificación, en función de que detecten tipos específicos, o bien aquellos capaces de identificar un amplio número de tipos, denominados de amplio espectro.

Las PCR específicas de tipo, utilizan cebadores que han sido diseñados para detectar un tipo determinado de VPH, por consiguiente, la detección de diferentes tipos implica la realización de múltiples reacciones de PCR.

Los diseños de PCR múltiple (múltiples cebadores específicos de tipo en una única reacción) simplifican la realización de la técnica, pero la estandarización del método suele ser complejo.

Los sistemas de PCR de amplio espectro, son los más utilizados en la detección de VPH y la mayoría están diseñados en la región L1, dado que es una de las regiones más conservadas dentro del genoma de VPH<sup>9,34</sup>.



- Tipado mediante "*Linear Array*"

Una vez obtenido el amplificado del ADN mediante PCR, se puede combinar una técnica de hibridación selectiva para el tipado específico de los diferentes genotipos virales. El sistema "*Linear Array*" es capaz de detectar treinta y siete ADN de diferentes genotipos VPH en células cervicales obtenidas y conservadas en medio líquido.

Las ventajas de la técnica, radican en una notable exactitud en la determinación de los genotipos de AR y BR, y el mejor conocimiento del papel de la persistencia de una infección por VPH en la historia natural del CC, además la sensibilidad de la amplificación tipo-específica se ha incrementado sustancialmente, sobre todo en aquellas muestras infectadas con múltiples tipos de VPH. La amplificación y detección con *Linear Array* es compatible con la automatización, facilitando el uso de este método en estudios de cribado<sup>34</sup>.

- Tipado mediante secuenciación de ADN

La secuenciación de ADN, es decir la obtención de la secuencia de nucleótidos que conforma una determinada región del ADN viral, constituye sin duda, el patrón de referencia para cualquiera de las técnicas anteriores. Mediante este método se puede amplificar o clonar cualquier fragmento del ADN viral y determinar su composición de nucleótidos, enfrentándola a la base de datos que contiene todas las secuencias conocidas de VPH, se puede determinar ante qué tipo, subtipo o variante nos encontramos. Su principal inconveniente es el costo y la necesidad de contar con laboratorios de alto nivel que dispongan de esta metodología. La ventaja, aparte de suponer un tipaje directo e inequívoco, es que permite distinguir variantes y polimorfismos virales, que en este momento se están considerando unas variables de riesgo de transformación neoplásica de gran importancia, además de la presencia de nuevos tipos virales.

- Captura de híbridos. Hibridación en solución.

Este método utiliza sonda de ARN que tiene la capacidad de hibridar con el ADN viral en solución y ser detectados mediante métodos luminiscentes. Los modernos métodos comerciales como el denominado *Hybrid Capture 2*, a diferencia de las versiones anteriores que estaban consideradas como



subóptimas, tienen una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica. La utilización de un *cocktail* de sondas de alto riesgo, que en la última versión incluye 13 tipos y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos, permite la detección de ADN de estos tipos virales. Tiene como ventaja la posibilidad de semicuantificar la carga viral, aunque esta cuantificación solamente indica número de copias virales y no puede ser corregida en función del número de células obtenidas en la toma. El inconveniente principal es que no permite distinguir entre los diferentes tipos virales, ni la presencia de infecciones múltiples y varios estudios refieren inespecificidades debidas a reacción cruzada entre las sondas de alto riesgo y ciertos tipos virales de BR<sup>34</sup>.

### 1.7.3. Detección de anticuerpos.

Los métodos serológicos de VPH no se utilizan en el diagnóstico habitual. Las limitaciones de los métodos serológicos en el estudio de la infección por VPH, desde el punto de vista clínico, están asociadas con la gran variedad de tipos, con las reacciones cruzadas que existen entre diversos tipos y la respuesta inmunológica variable (la ausencia de anticuerpos no implica, como en otras infecciones víricas, la ausencia de infección)<sup>51</sup>.

La determinación de anticuerpos frente a la cápside de VPH, permite conocer el estado de la inmunidad protectora frente a la infección por dicho virus. Asimismo, aporta información sobre exposición al virus, ya sea en la actualidad o en el pasado, que podría servir para predecir posibles lesiones malignas o premalignas asociadas al virus.

La presencia de anticuerpos frente a las proteínas E6 y E7 de los genotipos 16 y 18 es un marcador indirecto de la presencia de lesiones malignas asociadas a esos VPH. Sin embargo, carece de utilidad como método de diagnóstico de estos tumores, ya que gran parte de los pacientes afectados por ellos no muestra estos anticuerpos<sup>9</sup>.

Algunos de estos ensayos se basan en la utilización de “*Virus-Like Particles*” (VLPs), partículas originadas por el autoensamblaje de la proteína L1 ó L1/L2,



que sirven como antígeno unido a soportes sólidos para detectar los anticuerpos presentes en el suero frente a las proteínas estructurales. Otra estrategia, establece el uso de proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de VPH como antígenos. La técnica ELISA con antígenos VLP es específica de tipo y la más frecuentemente utilizada. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica varía en función del antígeno y el protocolo utilizado<sup>75</sup>. El desarrollo de nuevos métodos en formato múltiple (*Luminex*), es una tecnología que permitirá la detección de anticuerpos frente a diferentes tipos de VPH simultáneamente. Se han desarrollado sistemas de detección de anticuerpos neutralizantes, basados en técnicas de cultivos celulares y biología molecular.

#### 1.7.4. Determinación de la carga viral.

La determinación de la carga viral se ha convertido en una necesidad debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral, o al menos de VPH del tipo 16, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada al VPH.

Actualmente, no existe un consenso sobre cuál de los métodos disponibles es el más exacto para la cuantificación de ADN viral en una muestra.

Una de las técnicas utilizadas es la detección en solución de híbridos de ADN viral con sondas de ARN sintético complementario y posterior revelado con fluorescencia, es la denominada captura de híbridos y su versión comercial *Hybrid Capture 2*, es la técnica de despistaje más extendida y la única validada para el diagnóstico por la FDA.

Otra de las técnicas, de base más investigacional y con múltiples formatos de aplicación, es la técnica de PCR. También muy generalizada.

El método, aunque complejo, es extremadamente fiable y permite comparar, individualmente, las cantidades de un determinado gen viral. En relación con un gen celular constitutivo o a otra región génica viral<sup>76</sup>.



### 1.7.5. Determinación de VPH en orina.

Diferentes trabajos han estudiado la detección de la presencia de VPH mediante la realización de test de ADN en orina. La realización de esta prueba es más accesible y aceptable, y podría considerarse como una buena alternativa a los grupos que son más difíciles de alcanzar, como cribado en zonas con pocos ingresos, o como seguimiento a las adolescentes vacunadas, para determinar la presencia de VPH.

Sin embargo, los diferentes estudios concluyen que los resultados obtenidos deben ser interpretados con cautela, debido a la variación entre los estudios individuales, la falta de métodos estandarizados de pruebas de orina, y aunque la prueba cuenta con una alta especificidad, rondando el 96%, no es así para la sensibilidad<sup>76,77</sup>.



## 1.8. PREVENCIÓN DEL VPH.

### 1.8.1. Impacto de la infección por VPH.

Un estudio multicéntrico realizado en Reino Unido, demuestra que las lesiones provocadas por la infección de VPH, tienen un efecto significativamente negativo en el bienestar psicosocial. El estado de salud de los adultos más jóvenes con verrugas genitales, fue significativamente afectado en comparación con los valores normales del Reino Unido. Las mujeres con VIN2/3, experimentaban un impacto negativo en sus relaciones sexuales y éstas habían tenido un deterioro del estado de salud, en comparación con mujeres de la población general del Reino Unido<sup>78</sup>.

El simple hecho de diagnosticar VPH en las mujeres, aumentan los niveles de ansiedad y de insatisfacción en sus relaciones. Este hecho se relaciona con la posible falta de información sobre la infección del VPH que existe en la población.

### 1.8.2. Prevención.

El CCU se puede evitar mediante la prevención primaria y secundaria. Demostrado el origen viral del CC, se han abierto opciones en la prevención y tratamiento de las lesiones asociadas a VPH. Las líneas de investigación epidemiológicas a seguir, incluyen: modificación y ampliación de los programas de cribado y tipificación del VPH, desarrollo de programas de vacunación profilácticas y terapéuticas, y nuevos tratamientos inmunomoduladores (*interferón e imiquimod*) y antivirales.



### 1.8.2.1. Prevención primaria.

#### Vacunación

---

La realización de la vacuna profiláctica frente al VPH comenzó en la década de los 90 con los primeros ensayos clínicos preliminares en humanos, que comenzaron con el descubrimiento y síntesis de las partículas semivirales o partículas similares al virus [*Virus Like Particles (VLPs)*]<sup>79</sup>.

La mayor dificultad en la investigación de vacunas profilácticas contra VPH, ha sido la imposibilidad de reproducir el proceso de crecimiento epitelial y diferenciación en cultivos celulares, por lo que la replicación del virus in vitro no es posible. Una vacuna VPH atenuada, que contiene ADN oncogénico, supondría demasiado riesgo para su aplicación en humanos. Por tanto, en la prevención primaria frente a VPH, se utilizan vacunas constituidas por subunidades virales sintetizadas mediante ingeniería genética<sup>80</sup>.

El fundamento básico de la producción de vacunas profilácticas, es la producción de la proteína estructural L1, mediante la introducción del gen de la misma en cultivos de células eucariotas y posteriormente, la capacidad de autoensamblarse formando unas estructuras tridimensionales vacías llamadas VLPs. Son proteínas recombinantes, morfológicamente idénticas a los viriones VPH originales, pero no contienen genes virales, por lo que no pueden causar infección en el huésped. La vacuna puede incluir partículas L1 o bien L1 más L2<sup>79,80</sup>.

Actualmente en el mercado existen dos tipos de vacunas desde septiembre del 2007, fecha que comenzó la comercialización de éstas en España.

- a. Vacuna bivalente VPH 16 y 18. *Cervarix*®. Laboratorios *GlaxoSmithKline (GSK)*.
- b. Vacuna tetravalente VPH 6, 11, 6 y 18. *Gardasil*®. Laboratorios *MerkSanofiPasteur / MSD*.

El 10 de diciembre de 2014, la FDA anunció la aprobación de una nueva vacuna recombinante frente al VPH, denominada *Gardasil 9*®, que amplía, con

5 nuevos tipos virales (31, 33, 45, 52 y 58), los 4 contenidos en la actual *Gardasil®* (6, 11, 16 y 18). Esta vacuna nonavalente no está actualmente comercializada en Europa<sup>81</sup>.

En cuanto a las vacunas comercializadas en España, son dos vacunas diferentes en cuanto a su composición, carga antigénica, el adyuvante y el sistema de expresión y conformación de las VLP<sup>82</sup>.

Las características de cada una de ellas se detallan en la tabla 2.

*Tabla 2: Características de las vacunas de VPH comercializadas.*

Características	Vacuna Bivalente	Vacuna Tetravalente
Tipos de virus	16 y 18	6, 11, 16 y 18
Substrato	<i>Saccharomyces cerevisiase</i>	Sistema de expresión del <i>Baculovirus</i>
Adyuvante	Proprietary <i>aluminium hydroxyphosphate sulfate</i> (225 µg) ( <i>Merck aluminium adjuvant</i> )	Proprietary <i>aluminium hydroxide</i> (500 µg) plus 50 µg 3-deacylated <i>monophosphoryl lipid A</i> ( <i>GSK AS04 adjuvant</i> )
Intervalos entre Dosis	2 meses entre las dosis 1 y 2; 6 meses entre las dosis 1 y 3.	1 mes entre las dosis 1 y 2; 6 meses entre las dosis 1 y 3

REF.<sup>83</sup>

Ambas vacunas muestran una elevada inmunogenicidad, más de 40 veces los títulos de anticuerpos alcanzados por la infección natural, con tasas de seroconversión cercanos del 100 %. El título de anticuerpos presenta un acmé tras la tercera dosis vacunal, al séptimo mes, con un descenso progresivo hasta los 18 meses, estabilizándose posteriormente, en un nivel superior al obtenido mediante la infección natural. Este hecho es relevante ya que el título de anticuerpos inducidos por la infección natural, en ocasiones, no asegura protección frente a nuevas infecciones. La calidad de la respuesta inmune



generada por las VLPs implica el mantenimiento del elevado título de anticuerpos a lo largo del tiempo.

Dichas vacunas frente al VPH, inducen concentraciones elevadas de anticuerpos neutralizantes que migran desde el suero hasta la mucosa cérvicovaginal mediante trasudación o exudación, obteniendo así niveles de anticuerpos lo suficientemente elevados en el cuello del útero como para prevenir la infección<sup>84,85</sup>. No se conoce el nivel mínimo de anticuerpos que resulta protector, pero a mayor título y persistencia de anticuerpos, mayor será la protección a largo plazo<sup>86,87</sup>.

Recomendaciones de vacunación frente al VPH:

1. Niñas de 9 a 14 años: máxima prioridad por su máximo potencial preventivo (Evidencia 1A):

Este rango de edad se caracteriza por la elevada inmunogenicidad, (mayor que en edades posteriores), por la no exposición previa al VPH y por tanto máximo potencial preventivo, por tener mayor accesibilidad y mejor cumplimiento de la pauta vacunal.

Hay que tener en cuenta, que existe un alto riesgo de adquisición precoz de VPH desde el inicio de la actividad sexual, y del mayor riesgo de lesiones cancerígenas cuanto más precoz es la exposición al VPH.

2. Mujeres hasta los 25/26 años: alto potencial preventivo (Evidencia 1A).

3. Mujeres de 27 a 45 años: indicación individualizada.

4. Varones: indicación individualizada.

En la infección natural por VPH, la inmunidad humoral inducida es tipo-específica. La protección cruzada de las vacunas frente a otros genotipos de VPH no incluidos en su composición, se fundamenta en la relación filogenética que existe entre los distintos tipos de VPH, esto supone un incremento adicional de la eficacia en la reducción del número de carcinomas, en aproximadamente un 11-16%, respecto a la protección conferida únicamente por tipos de VPH incluidos en la vacuna<sup>86</sup>.

En el caso de *Gardasil*®, se ha demostrado protección significativa frente a CIN2 causado por VPH 31 (70%), y también por VPH 31/54 (59%)<sup>88,89</sup>. En el caso de *Cervarix*®, se ha demostrado protección cruzada significativa frente a CIN 2-3 causados por VPH 31 (100%), VPH 33 (72,3%), no significativa para el VPH 45<sup>85,87,90</sup>.

El impacto de la protección cruzada en la práctica clínica, es decir la eficacia en la prevención de CIN2, causado por cualquier tipo de VPH en los programas de vacunación organizados, se ha estimado en 70,2% para *Cervarix*®<sup>91</sup> y en 42,7% para *Gardasil*®<sup>92</sup>.

Las vacunas frente al VPH actualmente disponibles, han demostrado una elevada eficacia profiláctica, mayor o igual al 95%, especialmente en mujeres no expuestas. Teniendo siempre en cuenta que estas vacunas no han demostrado valor terapéutico<sup>87</sup>.

La instauración de programas de vacunación con buenos niveles de cobertura no permitirá prescindir de los programas de cribado.

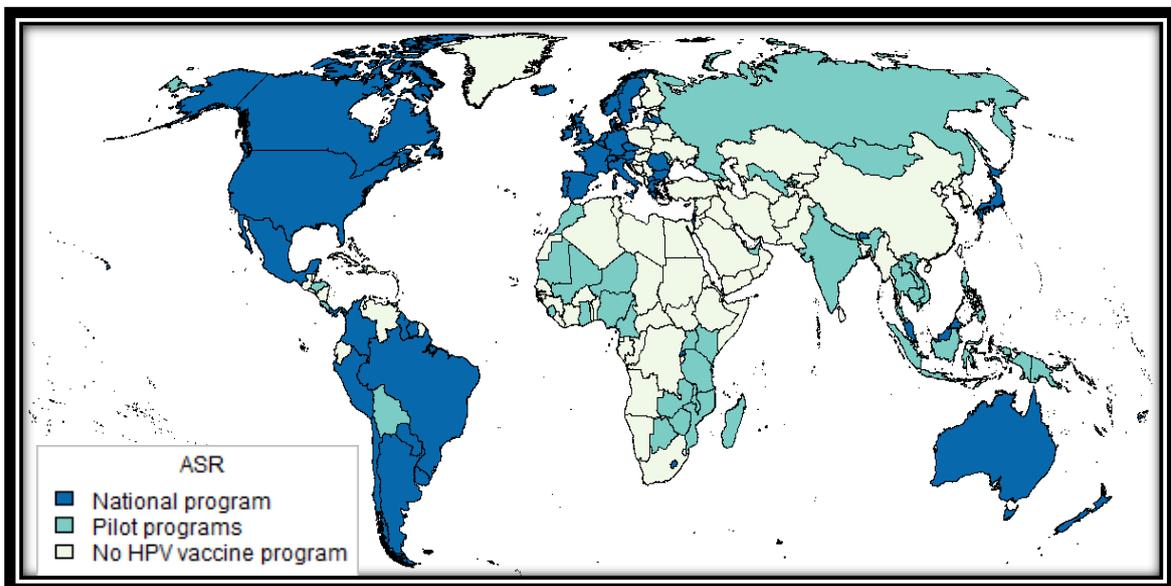


Figura 6: Estado de los programas de vacunación de VPH en el mundo<sup>37</sup>.

Se conocen estadísticas de algunos países que tienen implantado el programa de vacunación con el VPH, estos estudios revelan datos como la participación de las mujeres en los programas, teniendo España una de las adherencias más altas, por detrás de Reino Unido, Bélgica y Portugal.



## INTRODUCCIÓN

*Tabla 3: Países que tienen implantado la prueba de VPH como cribado de cáncer de cérvix, el año de implantación de la prueba, la edad a las que se les realiza y la tasa de adherencia de las mujeres al programa.*

<b>País</b>	<b>Año de implantación</b>	<b>Adherencia al programa</b>	<b>Edad de vacunación</b>
Australia	2007	71% (2009)	12-13
Bélgica	2007	82% (2010)	11
Canadá	2007-2009	50-86%	9-14
Dinamarca	2009	58% (2010)	12
Francia	2007	25-29.3% (2012)	11
Italia	2007-2008	35% (2009)	12
Latvia	2010	60.6% (2011)	12
Luxemburgo	2008	17% (2009)	12-18
Macedonia	2010	67% (2011)	12
Méjico	2008	67% (2010)	11-13
Nueva Zelanda	2008	40% (2010)	12
Noruega	2009	63% (2011)	12
Panamá	2008	67% (2010)	10
Portugal	2009	81% (2009)	13
Rumanía	2010	<5%	12
Eslovenia	2009	55%(2010)	12
España	2008	70.8% (2012)	11-14
Emiratos Árabes	2008	59% (2011)	15-17
U.K	2008	84-92% (2009)	12-13
EE.UU	2006	32% (2010)	11-12

REF: <sup>37</sup>



La cobertura de vacunación frente al VPH en el año 2013, ha alcanzado cifras muy elevadas en la comunidad castellano-leonesa, según los datos aportados por el portal de sanidad de la Junta de Castilla y León.

Tabla 4: Cobertura vacunación VPH 2014. Cohorte 2000. Evaluación final.

Provincia	Población Diana	Cobertura 1º dosis	Cobertura 2º dosis	Cobertura 3º dosis	Pauta completa 3º dosis/ 1º dosis
Ávila	703	96.54%	95.45%	92.60%	96.02%
Burgos	1.459	95.82%	95.41%	94.38%	98.50%
León	169	95.81%	94.97%	92.87%	96.94%
Palencia	621	92.75%	92.59%	91.79%	98.96%
Salamanca	1.259	98.17%	97.70%	96.19%	97.98%
Segovia	672	98.21%	97.32%	95.39%	97.12%
Soria	345	93.67%	93.16%	90.89%	97.03%
Valladolid	2.232	88.13%	87.63%	85.93%	97.51%
Zamora	683	90.34%	89.90%	86.97%	96.27%
CyL	9.693	93.89%	93.31%	91.552%	97.47%

Datos obtenidos del portal de salud de la junta de Castilla y León.

<http://www.saludcastillayleon.es>

CyL se encuentra por encima de las cifras de la cobertura total en España, y de los diferentes países a nivel mundial. Observándose gran diferencia con otras comunidades autónomas como es Andalucía, en la que el porcentaje de mujeres vacunadas, hasta el 2010, no llegaba al 10%<sup>93</sup>.

La reducción de la prevalencia de las anomalías escamosas condicionará en la citología una pérdida del Valor Predictivo Positivo (VPP). Se estima que el actual VPP de la citología es del 50-70% pasará a ser del 10-20% en el caso de que la mayoría de mujeres cribadas estén vacunadas<sup>92</sup>. El test VPH, los test de genotipado o los nuevos marcadores moleculares ofrecerán mejor capacidad para seguir a las mujeres vacunadas, y la citología quedará como test de selección para los casos VPH positivos.



Otras recomendaciones de prevención primaria.

---

La OMS recomienda que la prevención primaria del CC, debe incluir la educación, la sensibilización y otras estrategias adecuadas a nivel local para promover comportamientos que reduzcan el riesgo de exposición al VPH. Tales comportamientos, incluyen retrasar la aparición de actividad sexual, la reducción del número de parejas sexuales, evitando parejas sexuales que tienen múltiples parejas y el uso de preservativos<sup>94</sup>. Estas recomendaciones se apoyan en datos, lo que demuestra que el uso del preservativo masculino sistemático y correcto, acelera la eliminación del VPH en los hombres y mujeres, aumenta la regresión de las lesiones cervicales, y reduce el riesgo de lesiones precancerosas de cuello uterino y el cáncer. El uso del preservativo también previene la infección con otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), en particular la infección por:

- *Chlamydia Trachomatis* y HSV-2, que son posibles cofactores para el CCU.
- VIH, que aumenta la probabilidad de adquirir VPH de alto riesgo, la persistencia del VPH y la progresión de las lesiones precancerosas cervicales de alto grado.

Asimismo, la OMS recomienda la búsqueda de un tratamiento inmediato para los síntomas de ITS que pueden facilitar el desarrollo de CCU y evitar o reducir el consumo de tabaco, que es un conocido factor de riesgo para el CC.

Se debe promocionar una buena dieta equilibrada que ayude al organismo a estimular el sistema inmune, rica en antioxidantes, alimentos ricos en vitamina C, fibra vegetal y ácido fólico, así como reducir el consumo de carnes rojas.



### 1.8.2.2. Prevención secundaria.

El cáncer de mama, colorrectal y el de cérvix, son los tres tumores sólidos en los que está demostrado que las campañas de detección precoz son eficaces en lo que respecta a aumentar las probabilidades de curación y, por tanto, en aumentar la supervivencia. La prevención secundaria de CCU se introdujo a mediados del siglo pasado, mediante la citología de *Papanicolaou*, para el CC en concreto, la citología ha sido la mejor técnica jamás utilizada por la medicina preventiva y ha conseguido reducir la incidencia y mortalidad por CC en más de un 75% (en los países con cobertura suficiente y aplicación adecuada).

Existen unos criterios básicos que deben cumplirse para que el cribado sea efectivo: incidencia del cáncer relativamente elevada; que sea detectable en fase preclínica; que exista un tratamiento efectivo en esta fase; que haya una alta cobertura y participación de la población en el programa de cribado y que se garantice la calidad y accesibilidad a pruebas diagnósticas adicionales, al tratamiento y rehabilitación en el caso necesario.

Para conseguir una disminución de la mortalidad, debe alcanzarse una cobertura mínima y continuada del 70% de la población.

Una técnica de cribado no es una técnica diagnóstica y debe cumplir los siguientes criterios: simple, aceptable, no dolorosa, segura, validada y barata.

Existen dos tipos de cribados:

- El cribado Poblacional (CP): tiene estructura propia, utiliza una base censal para la captación de las personas del grupo de edad seleccionado como diana, con sistemas de rellamada a las no asistentes, sólo ofrece la técnica de cribado validada y cuenta con circuitos propios de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados. El diseño incluye dos niveles: el básico, práctica exclusiva del test de cribado (está situado por los programas más expertos en la Asistencia Primaria); el segundo escalón diagnóstico y tratamiento de los casos detectados (recae en Unidades Especializadas vinculadas al programa)<sup>95</sup>.

- El cribado Oportunista (CO): no tiene estructura propia, ya que aprovecha para su captación la consulta realizada por la persona al Sistema Sanitario, con lo que penaliza la equidad, el que no consulta “no es cribado”, crea confusión metodológica cribado/asistencia y es difícilmente eficiente y eficaz: tiende a reiterar innecesariamente la práctica del test de cribado y le resulta muy problemático alcanzar niveles suficientes de cobertura. Es claramente más eficaz aplicar con la frecuencia adecuada el test de cribado a una amplia proporción de mujeres que reiterar con frecuencia excesiva el control a un pequeño grupo. Además, el CO es más costoso que cualquier diseño de CP<sup>95</sup>.

En la última década, la mayoría de sociedades científicas han incorporado en sus recomendaciones las pruebas de detección de VPH en diferentes ámbitos de la prevención secundaria del CC.

En España, desde el año 2006, la *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* (SEGO), la *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia* (AEPCC), la *Sociedad Española de Anatomía Patológica* (SEAP) y la *Sociedad Española de Citología* (SEC) han incluido de forma opcional en sus recomendaciones la utilización de la prueba de VPH en mujeres mayores de 35 años, proponiendo dos posibles estrategias de cribado: combinación de citología y prueba de VPH (prueba conjunta o cotest) cada 5 años, o citología exclusiva cada 3 años<sup>95,96</sup>.

Existen estrategias de salud pública diferentes para cada una de las 17 comunidades autónomas españolas. Mayoritariamente los programas de prevención del CC son oportunistas y con una importante heterogeneidad en sus características y criterios de aplicación. En el anexo 2, se muestran los tipos de cribado y las poblaciones diana, de las comunidades autónomas españolas [a excepción de Ceuta y Melilla gestionadas por el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA)].

Castilla y León, es la única región con cribado poblacional que incluye la prueba de VPH no solo a las mujeres con alto riesgo de padecer CC.

En el anexo 3, se pueden observar las pruebas de cribado que se realizan en cada comunidad autónoma y los intervalos que existen entre ellas.

Aunque no existen registros fidedignos, el grado de implementación de la prueba para la detección del VPH en el cribado primario ha sido muy bajo. La guía *European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*, en su segunda edición publicada en 2010, también recomienda una política de cribado poblacional para los países europeos<sup>95</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio de simulación basado en el modelo de cribado holandés<sup>97</sup>, en el que se investiga a nivel europeo bajo qué condiciones reales se prefiere la prueba de VPH a la citología como técnica de cribado del CCU. En la mayor parte de los escenarios se consideró de elección la prueba de VPH, siendo elegida la citología únicamente en aquellos países en los que el coste de esta era menor, o en aquellos con una alta prevalencia de infección VPH y alto coste de la prueba de VPH. Los autores concluyen que la mayoría de los países europeos deberían sustituir la citología por la prueba de VPH como técnica inicial de cribado, siempre que dicho cambio se realice en el seno de un programa de cribado organizado.

En España, en el año 2010, se protocolizó la prueba de VPH, ya recomendada en el informe del 2006 por la SEGO, la AEPCC, y la SEC<sup>47,95,96</sup>.

Recomendaciones de cribado:

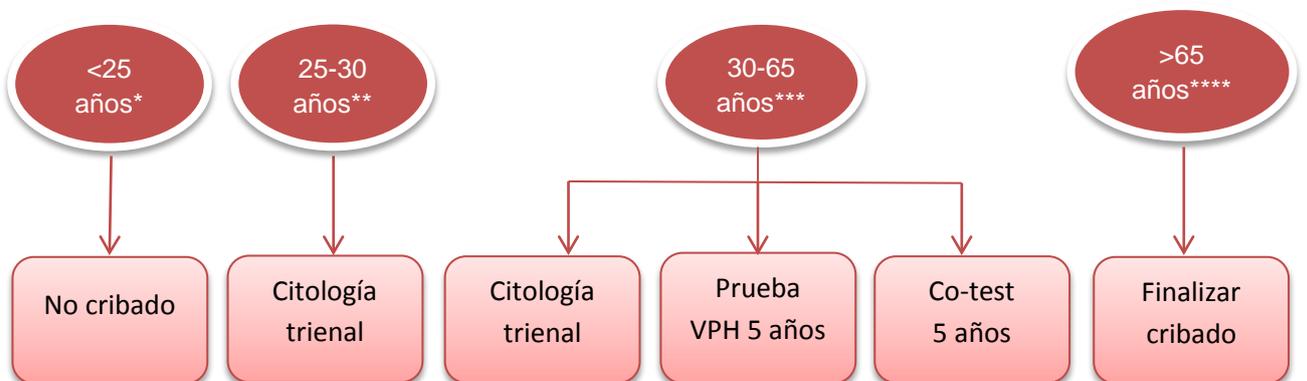


Figura 7: Recomendaciones de cribado en España, por tramos etarios.

\* La incidencia de CC por debajo de 25 años es extremadamente baja y el cribado sistemático no ha demostrado ningún beneficio en la reducción de la incidencia<sup>98,99</sup>. Por el contrario, el cribado en mujeres jóvenes comporta la detección de un elevado número de casos con alteraciones citológicas menores e infecciones por VPH transitorias cuyo estudio se traduce en un elevado coste económico, sobrediagnóstico y sobretratamiento. Antes de los 25 años se debe promover la prevención primaria de CC<sup>47,91</sup>.

\*\* El intervalo de cribado óptimo es el periodo en el que es muy improbable que se desarrolle un CCU. El intervalo óptimo entre citologías se establece teniendo en cuenta el número de cánceres y mortalidad evitada y el número de colposcopias y coste asociado. Los antecedentes de la mujer y sus factores de riesgo no deben motivar modificaciones en el intervalo de cribado, excepto en mujeres inmunodeprimidas. El cribado con prueba de VPH para mujeres menores de 30 años, no está indicado, ya que en este grupo de edad, aproximadamente una tercera parte de estas mujeres son portadoras de infecciones transitorias por VPH<sup>47,91</sup>.

\*\*\* La opción preferente para el cribado entre los 30 y 65 años, es una prueba de VPH clínicamente validada cada 5 años. La prueba de VPH ha demostrado, una mayor sensibilidad que la citología en función del umbral de detección elegido (a CIN2 o a CIN3) o del punto de corte de la citología (ASC-US o LSIL)<sup>47,98</sup>. Por otra parte, la especificidad se reduce respecto a la citología. Las pruebas de VPH validadas, han demostrado una mejor reproducibilidad respecto a la citología (menor variabilidad inter-laboratorio)<sup>47,99,100</sup>. Además, poseen un elevado Valor Predictivo Negativo (VPN), cercano al 99%, en mujeres mayores de 30 años, lo que significa que una determinación negativa se traduce en una muy baja probabilidad de tener una lesión a H-SIL/CIN2 actual y en los próximos 5-7 años<sup>99,101</sup>. Tras un resultado negativo de la prueba VPH, el riesgo de desarrollar a H-SIL/CIN3 en los siguientes 6 años es del 0,27%, valor similar al riesgo tras un resultado negativo de co-test de 0,28%<sup>101</sup>. La estimación de riesgo para el mismo periodo tras una citología negativa es de 0,97%. La mejor sensibilidad de la prueba VPH frente a la citología se confirma al observar una menor incidencia de CC a los 5 años de una prueba VPH negativa, que la incidencia a los 3 años de una citología negativa<sup>47,101</sup>.



\*\*\*\* Finalizar cribado, si éste es adecuado. Se considera cribado adecuado previo negativo si existen tres resultados citológicos consecutivos negativos, dos pruebas VPH negativas o dos co-test negativos, realizados en los diez años previos, con el último realizado dentro de los cinco últimos años. En estos casos la incidencia de lesiones a H-SIL/CIN2 es extremadamente baja<sup>47,95</sup>. Las mujeres de 65 años o mayores que no han cumplido adecuadamente con el cribado previo deben realizarse una prueba de co-test con el objetivo de excluir una posible lesión. No antecedente de CIN o CC tratado durante los 20 años previos.

El cribado exclusivo con citología, sólo debería justificarse por la falta de recursos e infraestructura que impida la implementación de la prueba de VPH. En tal caso, el cribado exclusivo con citología debería aplicarse de forma organizada (cribado poblacional) con tal de garantizar su eficacia, control de calidad, equidad y menores costes globales.

El principal argumento para proponer el co-test versus la prueba de VPH sin citología, se justifica por la previsible baja adherencia entre los profesionales a la hora de incorporar un cambio tan profundo en un sistema de cribado oportunista con las consecuentes implicaciones sanitarias y económicas. Sin embargo esta opción de cribado debe considerarse una opción transitoria, mientras no se establezca el cribado basado en la prueba VPH<sup>47</sup>.

Existen casos especiales como las mujeres con histerectomía previa, las mujeres con antecedentes de lesiones cervicales o mujeres inmunodeprimidas.

- Las mujeres con histerectomía total por patología benigna, deben finalizar el cribado tras la histerectomía independientemente de la edad, existencia de cribado previo, o la presencia de factores de riesgo. Ya que el cáncer primario de vagina, es el menos frecuente del tracto genital (0,69 casos por 100.000). Las mujeres con histerectomía por lesiones H-SIL O CIN una vez se derivan al cribado rutinario deben realizar seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años.
- Las mujeres con antecedente de lesión H-SIL/CIN2 que han sido tratadas, una vez se derivan al cribado rutinario, deben realizar



seguimiento durante un periodo mínimo de 20 años. El antecedente de lesión a H-SIL/CIN2 tratada o con resolución espontánea durante los últimos 2 años conlleva un riesgo de CC entre 5 y 10 veces mayor que el de la población general. La prolongación del cribado rutinario entre estas mujeres hasta 20 años se debe mantener independientemente de que se alcance la edad de 65 años<sup>47</sup>.

- Las mujeres inmunodeprimidas, recomendada la citología anual a partir de los 21 años. La recomendación a los 30 años:
  - ✓ Co-test trienal en mujeres con CD4 > 200 cl/μl o con Tratamiento Anti Retroviral (TAR) activo.
  - ✓ Co-test anual si los CD4 < 200 cl/ μl o no reciben TAR.

Las pacientes con inmunodepresión congénita o adquirida, o las pacientes con infección por VIH, son altamente susceptibles a la infección persistente por VPH y poseen mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras o CC<sup>102</sup>. La prevalencia de VPH en estas poblaciones suele superar el 30% y además se observa una elevada proporción de alteraciones citológicas. Sin embargo, estudios recientes evidencian que el curso clínico de la infección VPH y el riesgo de CIN en mujeres VIH en tratamiento antirretroviral, tiende a ser el mismo que el de las mujeres VIH negativas. Las mujeres VIH positivas correctamente tratadas que tienen un co-test negativo a los 5 años, presentan una tasa de lesiones cervicales premalignas similar a la observada en mujeres VIH negativas<sup>103,104</sup>. El elevado VPN de la prueba para la detección de VPH, permite en mujeres inmunodeprimidas con co-test negativo prescindir con seguridad del control anual. En pacientes VIH con recuento de CD4 <200 cel/μL el control debe ser más estricto<sup>102</sup>. En un análisis multivariante, el recuento bajo de CD4 se comportó como el factor predictor independiente más potente de infección por VPH en este grupo poblacional. Además, las pacientes VIH con recuento bajo de células CD4, presentaron mayor tasa de infección múltiple por VPH con mayor frecuencia de infección por genotipos de AR y mayor riesgo de persistencia<sup>47</sup>.





**OBJETIVOS**





## 2. OBJETIVOS

Objetivo general del estudio:

“Estimar la prevalencia, de las mujeres con infección de VPH, pertenecientes al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León”

Objetivos específicos:

- Identificar los genotipos de VPH más frecuentes en Castilla y León.
- Conocer la prevalencia de infección múltiple por VPH.
- Analizar la prevalencia de la infección en mujeres menopáusicas.
- Comparar la prevalencia de VPH en las mujeres españolas pertenecientes al programa de cribado y las mujeres extranjeras.





**MATERIAL Y  
MÉTODOS**





## 3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

### 3.1.1. Diseño del estudio.

Es un estudio cuantitativo, observacional descriptivo transversal, retrospectivo, de prevalencia de periodo.

### 3.1.2. Área del estudio.

El área de estudio comprende la comunidad autónoma de Castilla y León, cuya población asciende a un total de 2.494.790, de los cuales 1.232.250 son varones y 1.262.540 son mujeres. Siendo la razón por sexos de 0.98 (Datos del padrón municipal de habitantes a fecha de 01/01/2014).

La población extranjera en CyL es de un total de 164.780, entre ellos 84.840 son varones y 79.940 son mujeres. Teniendo las cifras más altas de extranjeros las provincias de Burgos, Valladolid, León y Segovia. (Datos obtenidos del padrón municipal de habitantes a fecha de 01/01/2013).

El sistema sanitario de CyL, está dividido en 11 áreas de salud, una por provincia, (a excepción de León y Valladolid, divididas en dos áreas de salud cada una de ellas). Las áreas de Salud, a su vez, están divididas en zonas básicas de salud, son 255 zonas dónde ha tenido lugar la recogida de muestras del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León.

### 3.1.3. Periodo del estudio.

El periodo estudiado es de tres años, comprende desde el 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2014.



## 3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

### 3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se han incluido a todas las mujeres a quienes se ha realizado una prueba de cribado de cáncer de cérvix, durante el periodo de 2012 al 2014, con edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad, pertenecientes al Sistema de Salud de Castilla y León, incluidas en el programa de prevención de cáncer de cérvix de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.

### 3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para el estudio de las determinaciones de VPH, se han descartado todas aquellas muestras fuera del grupo etario entre los 35 y 64 años, con el fin de disminuir los sesgos del estudio, ya que fuera de este rango de edad, no se realiza a todas las mujeres la determinación de VPH. Han sido un 2,12% las muestras descartadas (n= 2.552).

### 3.2.3. MUESTRA

En este trabajo, entre los años 2012 y 2014, se han estudiado 190.204 muestras de frotis de cérvix uterino, de mujeres incluidas en el programa.



### 3.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

#### 3.3.1. Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León.

El estudio se centra en las mujeres participantes en el Programa de Prevención y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino en Castilla y León. Programa cuya última actualización data del 5 de noviembre del 2012<sup>105</sup>.

CyL cuenta desde 1986, con un programa para la prevención y el diagnóstico precoz de CC. La estrategia de cribado ha variado a lo largo de los años según la evidencia científica.

La última actualización, ha modificado la estrategia de cribado en base a la evaluación del programa y la evidencia científica buscando la eficiencia de éste. Se tuvieron en cuenta variables epidemiológicas, clínicas, técnicas-organizativas y de gestión. Esta modificación, se llevó a cabo con el consenso de un grupo técnico de profesionales de todas las instancias que participan en el Programa: de la Dirección General de Salud Pública, de los Servicios Territoriales de Sanidad y Bienestar Social, de la Gerencia Regional de Salud y de las Gerencia de las Áreas de atención primaria y especializada.

El programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino se caracteriza por<sup>105</sup>:

- Ser un proceso continuo y no una prueba puntual.
- Ser un programa integral que incorpora los pasos del proceso de cribado, incluido el diagnóstico y el tratamiento.
- Ser ofertado a la población diana dentro de un marco de salud pública, protocolizado y con adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados.
- Ser un proceso organizado e integrado en el sistema de salud, en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad.



- Presentar una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas de cribado e intervalo de las mismas.
- Contar con un sistema de información, que sirve para la gestión de la población, de las pruebas y evaluación del proceso de cribado.

Los objetivos del programa se centran en disminuir la incidencia y mortalidad de CCU mediante la detección y tratamiento precoz de lesiones preinvasivas.

La organización y funciones del programa conllevan la implicación de profesionales e instancias del Sistema Sanitario de Castilla y León. Interviniendo desde diferentes niveles.

- A nivel regional, se encuentra el Servicio de Promoción de la Salud y Programas Preventivos (Dirección General de Salud Pública), y las Direcciones Técnicas de Atención Primaria y Atención Especializada (Dirección General de Asistencia Sanitaria).
- A nivel provincial y/o de área, se encuentran las Secciones de Promoción y Protección de la Salud (Servicios Territoriales de Sanidad y Bienestar Social), las Gerencias de Atención primaria y Especializada, los Equipos de Atención Primaria y Atención Especializada.

Correspondiendo a la dirección general de salud pública la planificación de líneas estratégicas y objetivos del programa, la evaluación y control de calidad del mismo, así como la coordinación de las funciones de los distintos niveles.

A la Asistencia Sanitaria le corresponde proporcionar los recursos humanos para la realización de funciones específicas del programa y colaborar con el Servicio de Promoción y Protección de la Salud en la coordinación de las actividades del programa<sup>105</sup>.

Población diana:

---

Como criterios de inclusión en el Programa las mujeres deben de residir en Castilla y León, tener una edad comprendida entre 25 y 64 años, haber mantenido relaciones sexuales y no tener sintomatología ginecológica.



## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Como criterios de exclusión, éstos pueden ser permanentes o temporales. Como criterio permanente se encuentran las mujeres con histerectomía total, y como criterios temporales, las mujeres sin relaciones sexuales o mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

Se entienden como consideraciones específicas:

- Las situaciones de embarazo, inmunosupresión e infección por el VIH, no son criterios de exclusión del programa.
- Las mujeres menores de 25 años que a fecha de 5 de Noviembre de 2012 participaban en el programa, continuarán en el mismo.
- Las mujeres mayores de 64 años que no han participado en el programa, serán derivadas a atención especializada desde atención primaria si lo considera oportuno el profesional.

La población diana deberá ser debidamente informada sobre la naturaleza del programa, las pruebas de cribado según edad, los resultados de las pruebas (posibilidad de falso positivo), la periodicidad de las pruebas (reducción falso negativo) y de la necesidad de estudios en caso de resultado positivo<sup>105</sup>.

### Pruebas de cribado e intervalos

---

Los intervalos y pruebas de cribado se realizan a:

- Mujeres de 25 a 34 años: Citología cervical convencional, cada 3 años (las dos primeras citologías con un intervalo de 12 meses).
- Mujeres de 35 a 64 años: Co-test. Citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional tienen su base en la clasificación *Bethesda* 2001<sup>105</sup>.

- No valorable.
- Negativo:
  - Normal.



- Cambios celulares reactivos.
- Positivo:
  - Alteraciones de células escamosas: ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL, Carcinoma escamoso.
  - Alteraciones de Células Glandulares: ACG (Células Glandulares atípicas), adenocarcinoma endocervical, adenocarcinoma endometrial, otros.

Los resultados de la determinación de VPH, tienen su base en el diagnóstico molecular para el genotipado de los tipos de VPH 16 y 18 , y la detección de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico: 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82.

- No valorable.
- Negativo.
- Positivo alto riesgo (AR) no 16-18.
- Positivo 16-18.

#### El proceso de cribado

---

Es un proceso continuo e integral, se muestra según el siguiente esquema (ver figura 8):

1. Sensibilización y captación de la población diana.
2. Primera fase de cribado:
  - Toma de muestra para pruebas en función de la edad y obtención de resultados.
  - Determinación de resultado de cribado y conducta a seguir según criterios establecidos.
3. Segunda fase de cribado (solo en las mujeres que la precisan):
  - Valoración ginecológica, diagnóstico y seguimiento clínico si procede.
  - Determinación de conductas según criterios establecidos.
4. Resultado final de cribado

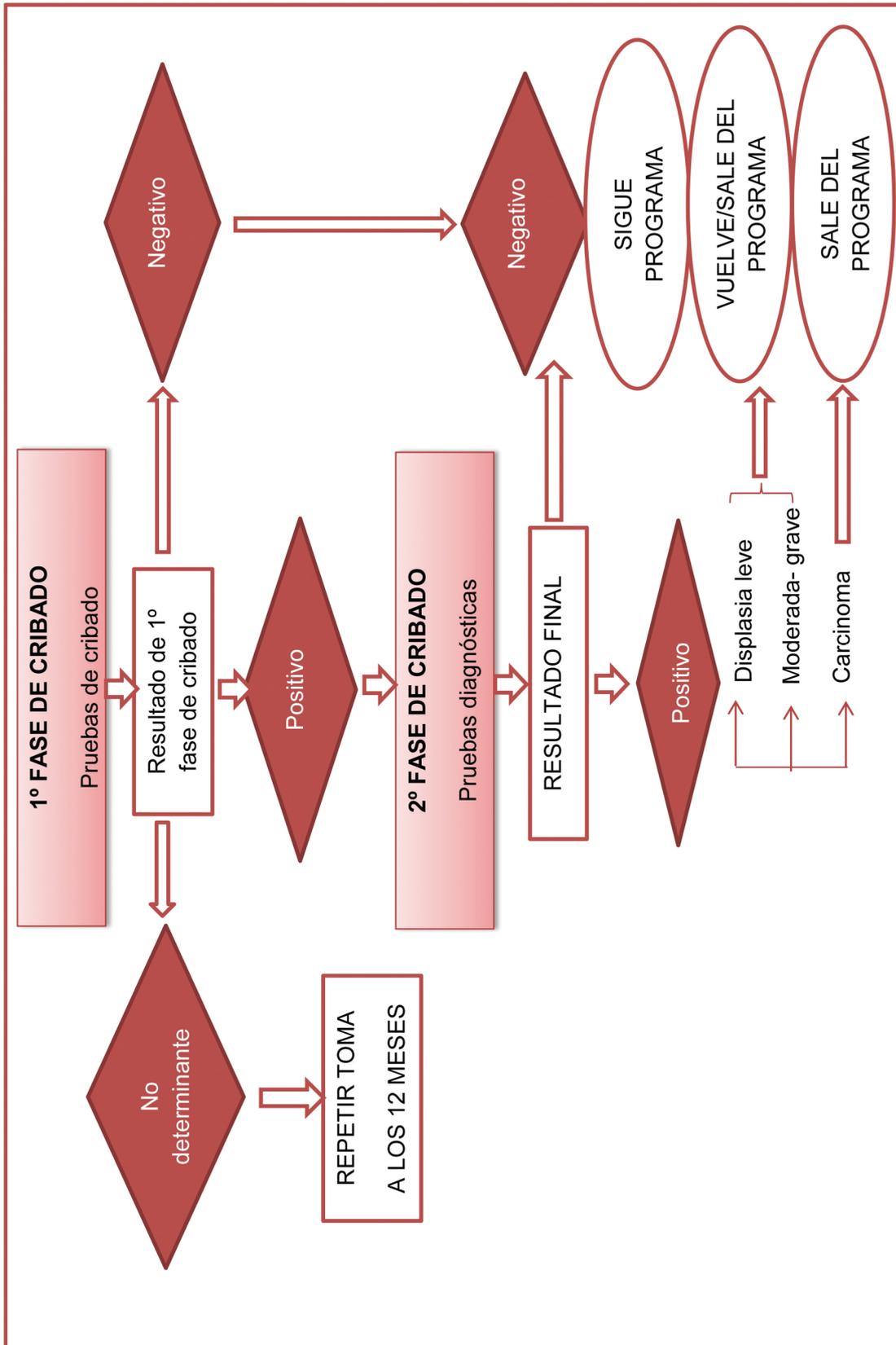


Figura 8: Esquema del proceso de cribado. Modificada de [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)<sup>105</sup>

## Primera fase de cribado

Se define la primera fase de cribado como aquella que va desde la toma de muestra para las pruebas de cribado con obtención de los resultados de las mismas, a la determinación del resultado de cribado y conducta a seguir en función de los criterios establecidos (ver figuras 9 y 10)<sup>105</sup>.

La conducta a seguir está determinada por las siguientes variables:

- Edad de la mujer.
- Resultado de las pruebas de cribado.
- Menopausia.

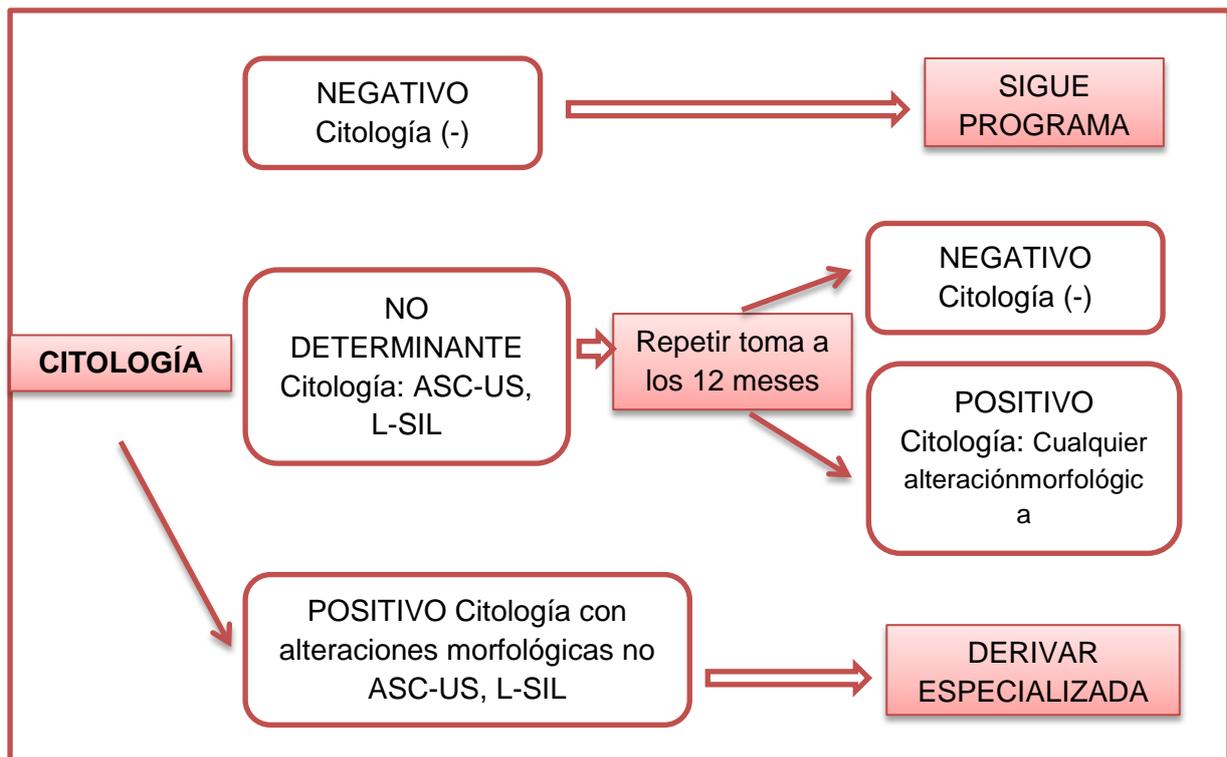


Figura 9: Primera fase de cribado en mujeres de 25 a 34 años. (El resultado “no valorable” implica repetir toma). Modificada de [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)<sup>105</sup>

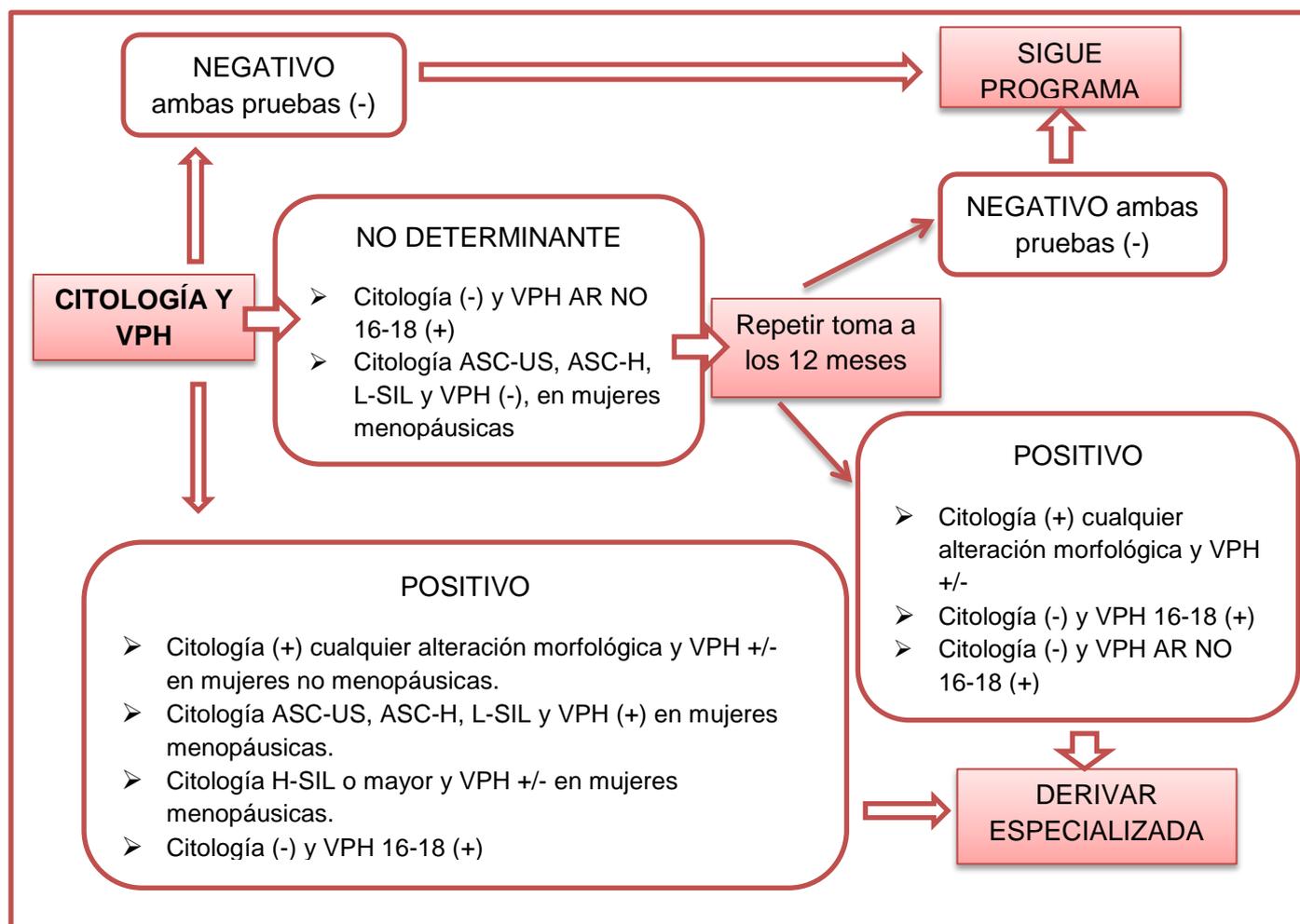


Figura 10: Primera fase de cribado en mujeres de 35 a 64 años. (El resultado “no valorable” implica repetir toma). Modificada de [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)<sup>105</sup>

### Segunda fase de cribado:

Es la fase de aquellas mujeres que han sido derivadas a atención especializada para completar el estudio (ver figura 11).

El programa tiene en cuenta en esta fase las siguientes variables:

- Las pruebas diagnósticas realizadas.
- El tratamiento realizado.
- La categoría histológica de la lesión.
- El seguimiento clínico realizado.

La clasificación histológica del Programa tiene como base la clasificación de "Tumores de mama y órganos genitales femeninos de la OMS. Lyon 2003".

Esta categorización incorpora la perspectiva clínica, y es la utilizada en la actualidad por los Servicios de Anatomía patológica de la Comunidad de Castilla y León<sup>105</sup>.

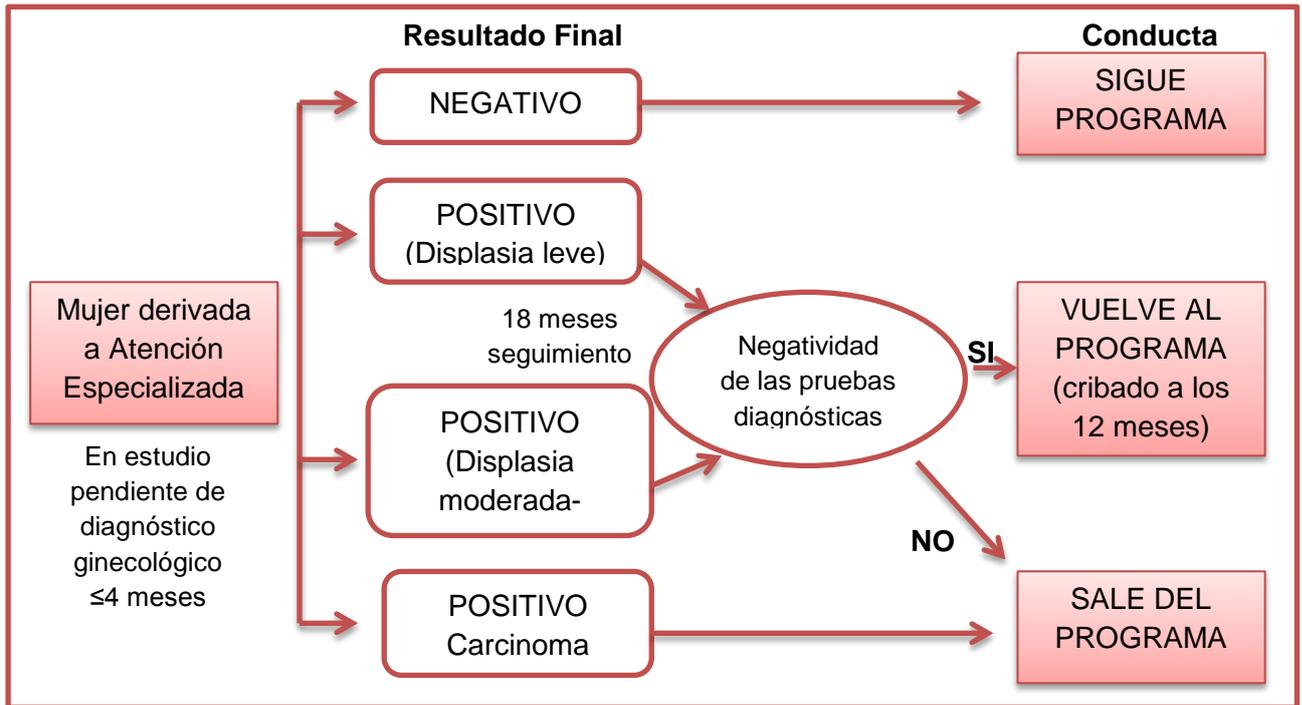


Figura 11: Segunda fase de cribado. Resultados y conductas.

Modificada de [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)<sup>105</sup>

## Resultado final de cribado

Todas las mujeres que participan en el Programa obtienen un resultado final (ver tabla 5).

El resultado final negativo, lo obtienen la mayoría de las mujeres en la primera fase de cribado, y las mujeres que han sido derivadas después de la valoración ginecológica.

El resultado final positivo, hace referencia a patología de cuello de útero (displasia leve, displasia moderada-grave, carcinoma).



Tabla 5: Resultado final de cribado.

<b>Resultados Finales</b>	<b>Seguimiento clínico durante 18 meses</b>	<b>Conductas</b>
<b>Negativo</b>	Ninguno	Seguir el Programa
<b>Positivo</b>	Pruebas clínicas (-)	Vuelve al Programa
<b>(Displasia leve)</b>	Pruebas clínicas (+)	Sale del Programa
<b>Positivo</b>	Pruebas clínicas (-)	Vuelve al Programa
<b>(Displasia leve)</b>	Pruebas clínicas (+)	Sale del Programa
<b>Positivo (Carcinoma)</b>	Seguimiento clínico permanente	Sale del Programa

Modificada de [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)<sup>105</sup>

## Evaluación

---

Se considera intrínseco al programa, la realización de evaluación, tanto del proceso como de los resultados.

El programa cuenta con un sistema de información que permite gestionar la población diana, monitorizar y evaluar el proceso y los resultados; así como la coordinación de los profesionales que intervienen en el mismo<sup>105</sup>.

El análisis se realiza en función de las variables socio-demográficas disponibles.

Tipos de indicadores:

- De participación.
- De proceso.
- De resultados finales de cribado.
- Tiempo en el proceso.

Los indicadores son referidos en el ámbito regional y el ámbito provincial, de área y zona básica de salud.



## Soporte de información del programa

El soporte de información, se realiza mediante el programa informático PCAN. Éste programa fue creado para registrar los tumores ginecológicos, tanto de cérvix, como de mama u otros. Consta de una base de datos para poder localizar a la población diana, también gestiona los datos personales, los resultados de las pruebas y la evolución del proceso<sup>105</sup>.

Permite conocer la actividad de los programas de prevención por área o zona de salud.

 <b>Junta de Castilla y León</b> Consejería de Sanidad			
<b>PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO</b>			
<b>DATOS DE IDENTIFICACIÓN</b>			
CENTRO:		Nº CASO	
Apellidos:		Nombre:	
Fecha de Nacimiento:		D.N.I.:	
Nº Tarjeta sanitaria:		CIP.:	
Dirección:		CITOLOGÍA Nº	
Localidad:		CP Nº Tfn.:	
<b>DATOS RELEVANTES PARA LA LECTURA CITOLÓGICA</b> Fuente:			
Menopausia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No Última regla _____		Tratamientos actuales: <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> QT <input type="checkbox"/> RT	
Alteraciones morfológicas previas: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI Tratamiento			
<b>OBSERVACIONES:</b>			
Médico que solicita la toma de muestra:		Profesional que realiza la toma de muestra:	
<b>INFORME CITOLÓGICO</b>			
<b>Calidad de la Muestra</b>		<b>Morfológico</b>	
<input type="checkbox"/> 1. Satisfactoria para el estudio. <input type="checkbox"/> 2. Satisfactoria para el estudio pero limitado por razones: <input type="checkbox"/> Torna gruesa <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> Inflamación <input type="checkbox"/> Citólisis <input type="checkbox"/> Excesos células endocervicales <input type="checkbox"/> Ausencia de células endocervicales/metaplasia escamosas <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios)		<input type="checkbox"/> 1. No valorable. <input type="checkbox"/> 2. Normal <input type="checkbox"/> 3. Cambios celulares reactivos asociados con: <input type="checkbox"/> Inflamación <input type="checkbox"/> Atrofia <input type="checkbox"/> Metaplasia <input type="checkbox"/> Reparación <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Dispositivo intrauterino <input type="checkbox"/> Hiperqueratosis, paraqueratosis <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios)	
<input type="checkbox"/> 3. Insatisfactoria para el estudio <input type="checkbox"/> Mala fijación o conservación <input type="checkbox"/> Abundante sangre <input type="checkbox"/> Intensa inflamación <input type="checkbox"/> Intensa citólisis <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios) <input type="checkbox"/> Ausencia de células endocervicales		<input type="checkbox"/> 4. Alteraciones de las células escamosas <input type="checkbox"/> 4.1. ASCUS- células escamosas atípicas: <input type="checkbox"/> ASC-US <input type="checkbox"/> ASC-H <input type="checkbox"/> 4.2. SIL de bajo grado <input type="checkbox"/> CIN I <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> 4.3. SIL de alto grado <input type="checkbox"/> CIN II <input type="checkbox"/> CIN III <input type="checkbox"/> CIS Ca "in situ" <input type="checkbox"/> 4.4. Carcinoma escamoso: <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> 4. Alteraciones de las células glandulares <input type="checkbox"/> AGC- células glandulares atípicas <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma endocervical <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma endometrial <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios)		<b>Microbiológico</b> <input type="checkbox"/> 1. No valorable. <input type="checkbox"/> 2. Microorganismos con morfologías compatibles con: <input type="checkbox"/> Flora Normal <input type="checkbox"/> Coque <input type="checkbox"/> Gardnerella <input type="checkbox"/> Cándidas <input type="checkbox"/> Actinomyces <input type="checkbox"/> Tricomonas <input type="checkbox"/> Clamydiae <input type="checkbox"/> Virus <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> Hepas <input type="checkbox"/> Ausencia de flora inespecífico	
Comentarios:			
<b>RESULTADO CITOLOGÍA</b>		Nombre y Apellidos	
<input type="checkbox"/> No Valorable <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo		Ciudad: _____ Fecha: _____ Anatomopatología 1: _____ Anatomopatología 2: _____ Comentarios: _____	
<input type="checkbox"/> 1ª Lectura <input type="checkbox"/> 2ª Lectura <input type="checkbox"/> Consenso		RECOMENDACIONES CITOLOGÍA <input type="checkbox"/> Repetir toma <input type="checkbox"/> Tto. ZBS	
<input type="checkbox"/> <b>TEST DE VPH</b> RESULTADO <input type="checkbox"/> No Valorable <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo AR, No 16-18 <input type="checkbox"/> Positivo 16-18			
<b>RESULTADO DEL CRIBADO</b>		Nombre y apellidos	
<input type="checkbox"/> No Valorable <input type="checkbox"/> No Determinante <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo		Responsable de la comunicación del resultado Fecha: _____	
<b>RECOMENDACIONES DEL CRIBADO:</b>			

Figura 12: Hoja de soporte de información del programa<sup>105</sup>.

### 3.3.2. Técnicas utilizadas en el procesamiento de las muestras para la detección y genotipado de VPH.

La detección y el genotipado del VPH, en el programa de prevención y detección precoz del cáncer del cuello de útero en Castilla y León, se realiza mediante una técnica molecular basadas en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la técnica *Clart® HPV2*, comercializado por *GENOMICA*.

*Clart® HPV2* es una plataforma de diagnóstico molecular, que utiliza el soporte tecnológico *ArrayTube®*, consistente en un *microarray* insertado en la parte inferior de un tubo tipo Eppendorf donde se fijan las sondas específicas<sup>106</sup>.

Una vez amplificado, el ADN es transferido al tubo *microarray*, donde se realiza la hibridación específica entre el producto amplificado y sus sondas de ADN específicas. Su lectura se realiza a través de un lector específico.

Esta técnica ha diseñado un producto cuya sensibilidad y especificidad diagnóstica alcanza el 99 y 100% respectivamente.

#### Características

---

La plataforma *Clart® HPV2* contiene 120 puntos que facilitan la incorporación de gran variabilidad de sondas y de todos los controles necesarios para asegurar la fiabilidad del sistema<sup>106</sup>.

- Especificidad y sensibilidad en todas las sondas introducidas.
- Disminuye la posibilidad de errores en la interpretación de los resultados ya que este proceso se realiza de manera automatizada utilizando un software específico para cada aplicación.
- El lector del *ClinicalArrays*, posibilita el registro de datos y almacenamiento de imágenes.



- Cada tubo en particular va identificado con un código de barras específico para evitar errores por equivocaciones.
- Ahorro de tiempo y dinero que supone el poder realizar varias pruebas diagnósticas de una sola vez, de forma rápida y eficaz. Es fácil de estandarizar en un laboratorio hospitalario y se obtienen los resultados de los análisis en 8 horas.

#### Estrategia de Diseño:

---

*Clart® HPV2* incluye 35 sondas, de los 35 tipos de VPH más frecuentes asociados a diferentes grados de riesgo oncogénico en diferentes tipos de muestras, (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85, y 89). Los detecta en distintos tipos de muestras humanas (frotis, suspensiones celulares y tejido fijado en formol e incluido en parafina) (ver tabla 6)<sup>106</sup>.

Tabla 6: Los 35 genotipos que detecta GENOMICA por la técnica Clart® VPH2.  
Clasificados según el riesgo oncogénico, por Dunne et al., 2007.

TIPO	RIESGO ONCOGÉNICO	TIPO	RIESGO ONCOGÉNICO
VPH 6	Bajo Riesgo	VPH 58	Alto Riesgo
VPH 11	Bajo Riesgo	VPH 59	Alto Riesgo
VPH 16	Alto Riesgo	VPH 61	Bajo Riesgo
VPH 18	Alto Riesgo	VPH 62	Bajo Riesgo
VPH 26	Alto Riesgo	VPH 66	Alto Riesgo
VPH 31	Alto Riesgo	VPH 68	Alto Riesgo
VPH 33	Alto Riesgo	VPH 70	Bajo Riesgo
VPH 35	Alto Riesgo	VPH 71	Bajo Riesgo
VPH 39	Alto Riesgo	VPH 72	Bajo Riesgo
VPH 40	Bajo Riesgo	VPH 73	Alto Riesgo
VPH 42	Bajo Riesgo	VPH 81	Bajo Riesgo
VPH 43	Bajo Riesgo	VPH 82	Alto Riesgo
VPH 44	Bajo Riesgo	VPH 83	Bajo Riesgo
VPH 45	Alto Riesgo	VPH 84	Bajo Riesgo
VPH 51	Alto Riesgo	VPH 85	Alto Riesgo
VPH 52	Alto Riesgo	VPH 89	Bajo Riesgo
VPH 53	Alto Riesgo		
VPH 54	Bajo Riesgo		
VPH 56	Alto Riesgo		

Modificada de [www.saludcastillayleon.es](http://www.saludcastillayleon.es)<sup>105</sup>

Cada sonda correspondiente a cada uno de los 3 tipos de VPH, se presenta por triplicado, de forma que se aseguran los resultados. Se incorporan tres controles de ADN genómico, para control de la calidad de la muestra y tres controles internos de amplificación, para evitar falsos negativos.

*Clinical Arrays-Papilomavirus*, interpreta y genotipa VPH automáticamente, tanto en infecciones simples como coinfecciones. Permite la diferenciación del virus con patrones de tipado muy similares e indeferenciales por otras técnicas.

El sistema de detección con *Clart® HPV2* se basa en la precipitación de un producto insoluble en aquellas zonas del *microarray* en las que se produce la hibridación de los productos amplificados con las sondas específicas. Durante la PCR, los productos amplificados se marcan con biotina. Después de la amplificación, estos productos se hibridan con sus respectivas sondas específicas que están inmovilizadas en zonas concretas y conocidas del *microarray*, tras lo que se incuba con un conjugado de *estreptavidina-peroxidasa*. El conjugado se une a través de la *estreptavidina* con la biotina presente en los productos amplificados (que a su vez se encuentran unidos a sondas específicas) y la actividad peroxidasa provoca la aparición de un producto insoluble en presencia del sustrato TMB, que precipita sobre las zonas del *microarray* en las que ocurre la hibridación<sup>106</sup>.

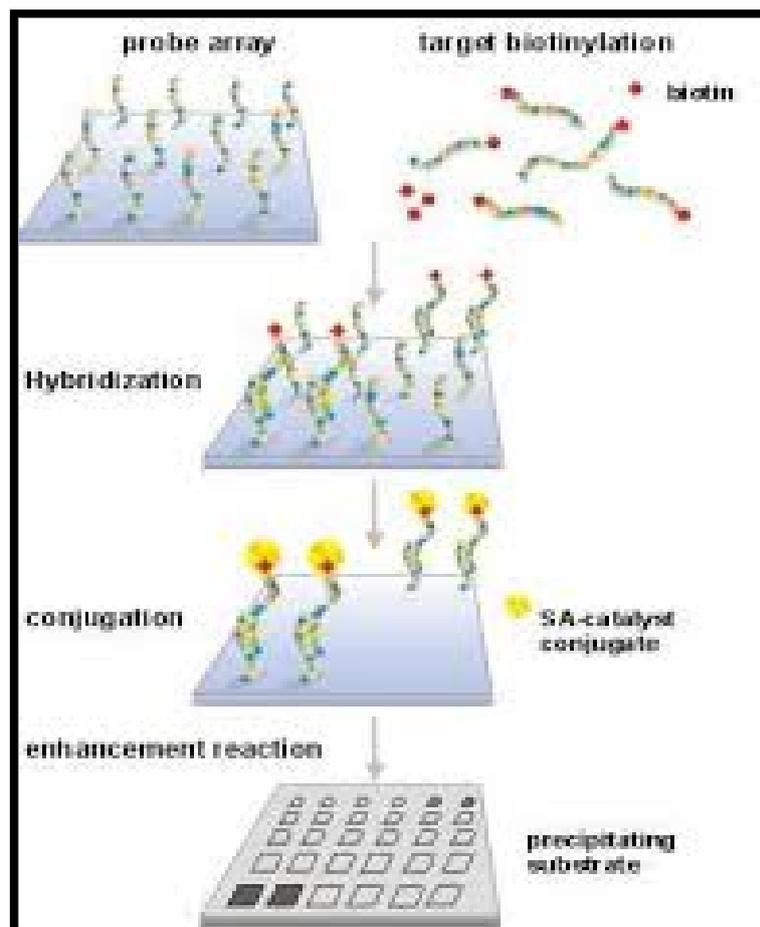


Figura 13: Esquema del método de visualización. Adaptado de: <http://genomica.es/es/documents/CLARTH HPV2v9Dic2010castellano.pdf><sup>106</sup>



### Controles implementados

---

Control positivo interno de la amplificación y control de ADN genómico, que amplifican simultáneamente junto con el VPH en un único tubo de reacción<sup>106</sup>.

- Control de ADN genómico: Consiste en amplificar el ADN genómico del propio paciente (tamaño de amplificado de 892 pb). Nos indica la calidad de la toma de muestra obtenida del paciente. La cantidad de ADN (vírico y genómico) íntegro de la muestra y que éste no se ha perdido durante el proceso de extracción.
- Control positivo interno: El cual nos indica amplificación correcta de la técnica y evita falsos positivos.

### Toma de muestras

---

Se deben tomar las muestras con la torunda seca y estéril, frotando suavemente el tejido para obtener una buena cantidad de muestra. No se debe producir sangrado del tejido, dado que la sangre es un inhibidor de la PCR. Posteriormente se debe de introducir la torunda en su tubo, agitando y cerrando (ver figura 13)<sup>106</sup>.

Una vez realizada la toma de la muestra, la torunda puede almacenarse hasta 15 días a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, es aconsejable conservar la torunda a 4°C si se va a procesar en los siguientes 7-15 días o a -20°C si el tiempo fuera mayor.

A cada paciente, se le deben de tomar dos torundas, para evitar que haya que citar de nuevo a la paciente en el caso de que el resultado de la primera torunda no haya sido válido.



*Figura 14: Tubo y torunda para la recogida de la muestra para la posterior detección de VPH, utilizados en el programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León.*

## Lectura de los resultados

---

El procesamiento de los datos obtenidos a partir de cada uno de los análisis, se realiza de forma automática. El equipo de lectura y análisis presenta un informe en el que se indican los resultados<sup>106</sup>.



### 3.4. VARIABLES DE ESTUDIO

En el estudio realizado, se han recogido las siguientes variables:

- FECHA  
Fecha de recogida de la muestra.
  
- PERIODO  
Categorías: 2012, 2013 y 2014.
  
- EDAD  
Variable cuantitativa continua. Expresada en años en el momento de la toma de la muestra.
  
- GRUPOS DE EDAD  
La muestra se ha dividido en diferentes grupos etarios, siguiendo el programa de salud de prevención y detección precoz de cáncer de cérvix de Castilla y León, y subdividiendo el tramo de los 35 a 64 años, (tramo de edad en el que se realiza muestra de VPH) en grupos etarios de 5 años.
  - <25 años
  - 25-34 años
  - 35-64 años
    - 35-39 años.
    - 40-44 años.
    - 45-49 años.
    - 50-54 años
    - 55-59 años
    - 60-64 años
  - >64 años
  
- MENOPAUSIA.  
Variable cualitativa nominal dicotómica. Se recoge si la paciente en la recogida de la muestra, es o no menopáusica.



- **ÁREA Y ZONA DE SALUD**

Variable cualitativa nominal. Área y zona de salud donde se realiza la recogida de la muestra.

Todas las muestras proceden de la Comunidad autónoma de Castilla y León.

Existen 11 áreas de salud, una por provincia, a excepción de León y Valladolid que tienen dos áreas.

1. Ávila
2. Burgos
3. León
4. Bierzo
5. Palencia
6. Salamanca
7. Segovia
8. Soria
9. Valladolid oeste
10. Valladolid este
11. Zamora

- **ZONA BÁSICA DE SALUD**

Las muestras han sido recogidas en 255 zonas básicas de salud diferentes. (Ver Anexo 4)

- **TIPO DE ZONA DE SALUD**

Las zonas de salud son clasificadas en tres categorías, en función de si son urbanas, semiurbanas o rurales.

- **NACIONALIDAD**

Variable cualitativa nominal. Distingue entre las mujeres con nacionalidad española, de las mujeres con diferente nacionalidad.



- PAÍS DE ORIGEN

Variable cualitativa nominal. Se hace referencia al país de origen o de nacimiento de la mujer, con independencia de la nacionalidad que posea.

Procedentes de 136 países diferentes (ver Anexo 5).

- ÁREA GEOGRÁFICA

Variable agrupada en 18 áreas geográficas a nivel mundial.

1. África Norte
2. África Occidental
3. África Central
4. África Oriental
5. África Austral
6. América del Norte
7. América Central y Caribe
8. América del Sur
9. Asia Central
10. Asia Oriental
11. Asia Meridional
12. Asia Suroriental
13. Asia Occidental
14. Europa del Norte
15. Europa Occidental
16. Europa Meridional
17. Europa Oriental
18. Oceanía



- **LESIÓN MORFOLÓGICA**

Variable cualitativa nominal. Descripción del resultado citológico en el cribado realizado. Define la presencia o no de alteraciones cervicales.

0. Sin lesión
1. Inflamación
2. Atrofia
3. Metaplasia
4. ASC-US, ASC-H
5. CIN I
6. CIN II, CIN III, CIS
7. Adenocarcinoma cervical, Carcinoma escamoso, AGC
8. Otros (especificar en comentarios)

- **LESIÓN MICROBIOLÓGICA**

Variable cualitativa nominal. Define la presencia de microorganismos en la muestra. Estos pueden ser característicos de la flora normal de la mujer, o indicar una infección del tracto genital.

1. Ausencia de flora.
2. *Gardnerella*.
3. *Cándida sp.*
4. *Trichomona vaginalis*.
5. *Actinomyces sp.*
6. *Chlamydias*.

- **REALIZACIÓN DE VPH**

Variable cualitativa dicotómica. Responde afirmativamente o negativamente si se ha realizado detección de VPH en la prueba de cribado.



- GENOTIPO DE VPH

En caso de realización de la detección de VPH, se analiza la presencia o no de los 35 genotipos que se detectan según la plataforma *Clart*.

- GENOTIPO DE ALTO RIESGO

Los genotipos a su vez, son clasificados en dos grupos, Alto riesgo (AR) y Bajo riesgo (BR) de transformación celular.

También se realiza una diferenciación de los dos tipos con mayor riesgo de desarrollar cáncer de cérvix, y de los que se ha desarrollado la vacuna. La presencia o no de VPH 16 ó 18.



## 3.5. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

### 3.5.1. Recogida y tratamiento de datos.

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel. Los datos han sido revisados por el programa de cáncer de cérvix. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 5% en una determinada variable será informada y considerada como un posible sesgo del estudio.

### 3.5.2. Estadística descriptiva.

Las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías, calculándose su Intervalo de Confianza al 95% (IC95%). La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Las variables de distribución normal, serán descritas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Se utilizarán histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

### 3.5.3. Estadística inferencial.

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada menor a 5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis,



## MATERIAL Y MÉTODOS

---

dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Para estudiar las diferencias entre medias relacionadas (basales frente a evolución), se utilizará la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de sus condiciones de aplicación (normalidad).

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman, dependiendo de la normalidad o no de las distribuciones.

Se realizará un análisis de regresión logística, para explicar la variable VPH positivo, incluyendo en el análisis la edad y las variables que resulten asociadas a la variable en estudio en el análisis bivariante.

El nivel de significación para todas las pruebas, se considerará para una  $p \leq 0,05$ .

Para el cálculo de la prevalencia global, por edades, por áreas de salud, de VPH se utilizará como denominador la población de Castilla y León.

### 3.6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área Oeste de Valladolid.

Los datos han sido facilitados por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, quien abriendo una vía administrativa ha procedido a la cesión de los datos procedentes del fichero denominado "*Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas*", pertenecientes al Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León.

Los datos objeto de la solicitud, en los cuales no es posible identificar a un afectado o interesado, pertenecen a la categoría de datos disociados, de acuerdo con la definición incluida en el artículo 5.1.c) del Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal ("*Cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables*"). Asimismo, la Ley 15/1999, define el procedimiento de disociación como todo tratamiento de datos personales de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Por lo que la Dirección de Salud Pública, ha colaborado en la actividad investigadora, facilitando el acceso a los datos e informaciones disponibles, según el artículo 50 de la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública "*Las administraciones sanitarias promoverán la investigación y la comunicación de sus resultados en la actividad de los profesionales en salud pública*"

En el anexo 6, se aporta el documento que recoge la diligencia de la cesión de los datos del programa.

No existe conflicto de intereses, ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.



### 3.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Limitaciones propias del diseño del estudio:

La falta de secuencia temporal impide demostrar relaciones de causalidad, esta limitación se minimiza en nuestro estudio a través de análisis estadístico (análisis multivariante).

Posibilidad de sesgo, si la prevalencia entre los que no participan en el programa, difiriera de los que participan, estaríamos sesgando el resultado.

La calidad de la base de datos en algunas variables, no se ha podido asegurar. En parte, se minimiza el error informando y tratando los datos estadísticamente.

### 3.8. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (*National Center for Biotechnology Information*, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (*National Library of Medicine*, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (5 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (*Patients, Intervention, Control, Outcome*), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados, fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.



Además, se han realizado búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE, EMBASE y SCOPUS utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión ha sido completada con trabajos localizados en las fuentes anteriores, la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Todas las referencias fueron incluidas en una base de datos del programa de gestión de referencias bibliográficas Reference Manager / End Note. Para su redacción, se utilizó el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE), cuyos Requerimientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2014, pueden encontrarse en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (acceso 07/07/2015), con ejemplos de las referencias más típicamente utilizadas en artículos científicos disponibles en [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) (acceso 07/07/2015).







**RESULTADOS**



#### 4.1. EVOLUCIÓN DE LA DEMANDA DE LA PRUEBA DE CRIBADO EN EL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO EN CASTILLA Y LEÓN.

En el periodo establecido en el estudio, del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014, se han recogido 190.203 muestras de frotis de cuello uterino. Distribuidas según la figura 15, en la que se muestra la evolución de las muestras de frotis de cérvix realizadas a lo largo del estudio.

El total de 190.203 determinaciones realizadas desde 2012 a 2014 supone una media de 63.401 determinaciones por año, 5.283 determinaciones mensuales y 173 determinaciones diarias.

En el año 2012, se recogieron 71.902 muestras de frotis de cuello uterino, que representan un 37,8% del total de muestras recogidas. En el año 2013, el número de muestras recogidas fue de 55.542, el 29.2%, y en el año 2014 se recogieron 62.759 muestras de frotis de cuello uterino, que representan el 33% del total de determinaciones.

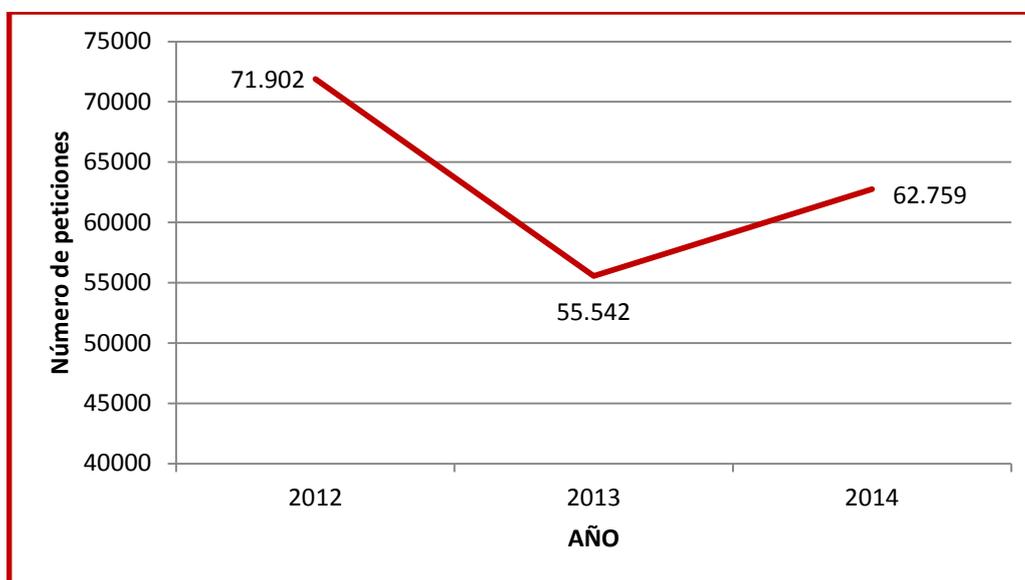


Figura 15: Número de peticiones realizadas por año en el programa de cribado.

## 4.2. VARIABLES DE PERSONA DE LA MUESTRA DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO DE CASTILLA Y LEÓN.

### 4.2.1. Edad

El rango de edad de las mujeres de la muestra, se encuentra entre los 14 y 95 años. Se ha obtenido una media de edad de 40 años, y una desviación típica de 11,35. Se trata de una distribución no normal con una mediana de 38 años, el percentil 25 (31 años) y el percentil 75 (49 años).

La distribución de las pacientes por grupos de edad aparece representada en la figura 16.

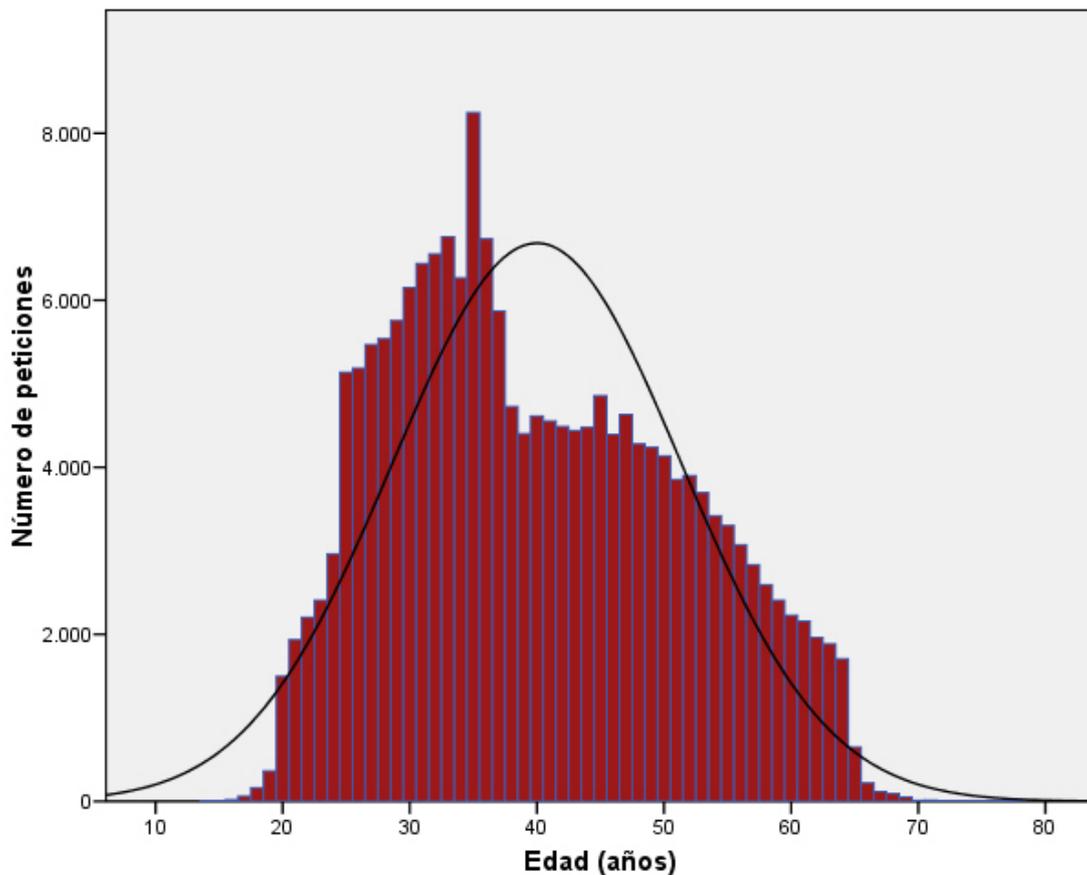


Figura 16: Distribución etaria del número de peticiones del programa de cribado.

La muestra se ha dividido según los 4 grupos etarios que marca el Programa de la Junta para la prevención de CC menores de 25 años, 25-34 años, 35-64 años y mayores de 64 años. Obteniéndose como grupo más numeroso el grupo de edad entre los 35 a 64 años, representando el 62,1% de la muestra con 118.119 determinaciones, seguido del grupo de los 25 a 34 años representado por el 31,2% y 59.258 determinaciones, en tercer lugar las mujeres menores de 25 años, grupo en el que se han recopilado 11.635 muestras de frotis de cuello uterino que representan un 6,1% y por último las mujeres mayores de 64 años que representan el 0,6% del total con 1.191 determinaciones.

El número de peticiones por grupos de edad se representa en la figura 17.

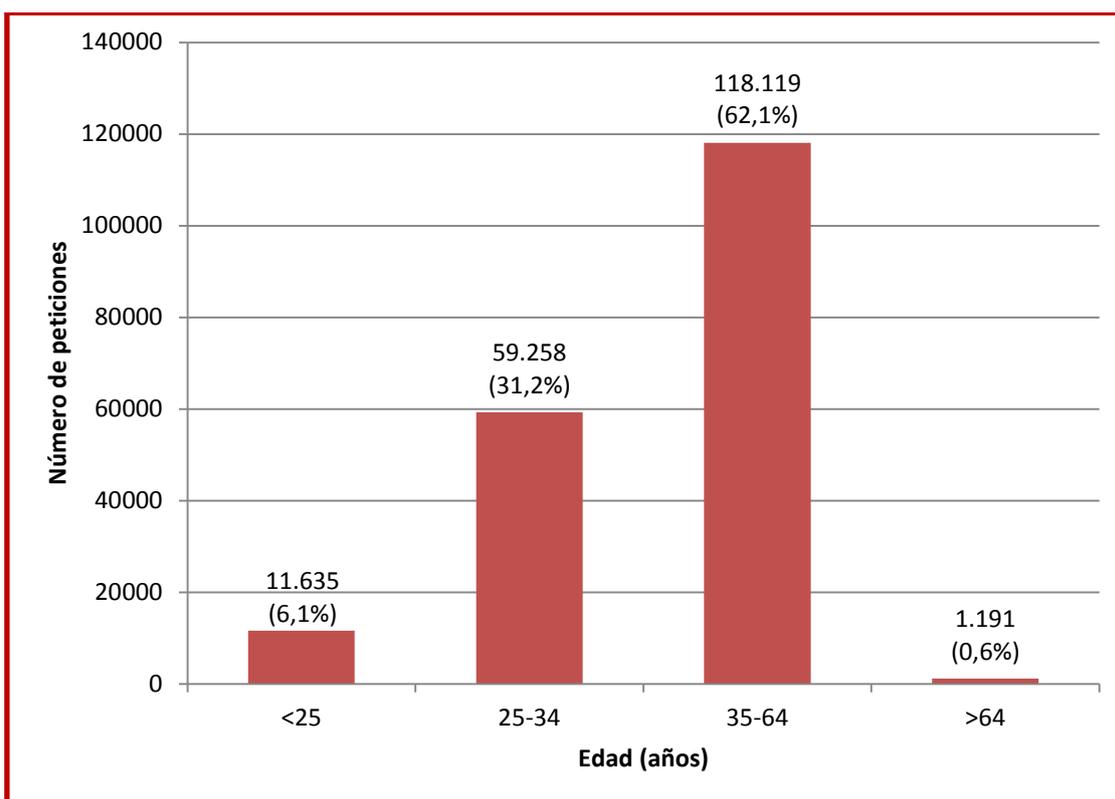


Figura 17: Número de peticiones realizadas por grupos de edad, según programa.

La detección de VPH en el programa de prevención de CC de la Junta de CyL, se realiza entre las edades comprendidas de 35 a 64 años. Este tramo etario en el que se centra el estudio, se ha subdividido en seis grupos diferentes, en quinquenios, de 35-39 años, 40-44 años, 45-49 años, 50-59 años y 60-64 años.

El porcentaje de muestras recogidas por cada grupo etario va descendiendo linealmente, siendo el grupo más numeroso el de las mujeres con edades comprendidas entre los 35 y 39 años, que representan el 15,76% del total con 29.981 determinaciones, descendiendo hasta el 5,23% el grupo de los 60 a 64 años con 9.942 determinaciones.

Los porcentajes y el número de determinaciones de cada grupo, se muestran en la figura 18.

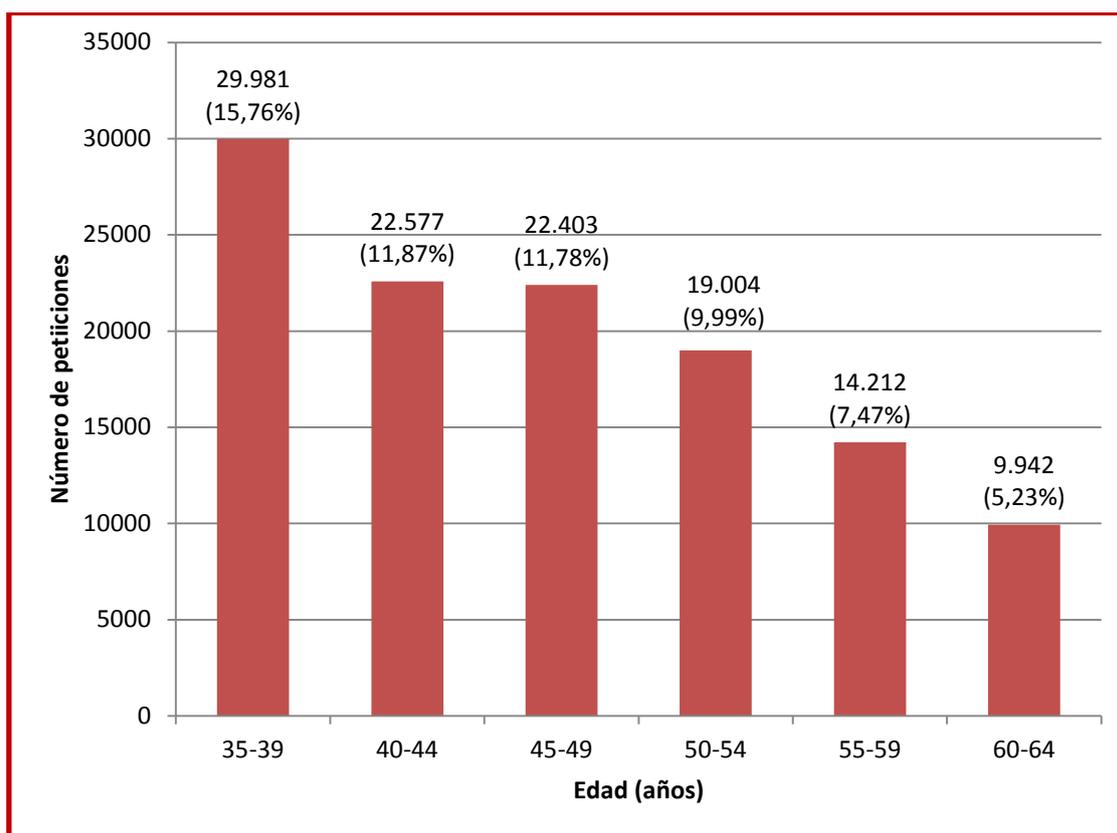


Figura 18: Número de peticiones por cada subgrupo de edad estudiado.

La edad de las mujeres del estudio a lo largo del periodo estudiado, se muestra en la tabla 7.

La media de edad de las mujeres, se incrementa en 3,01 años a lo largo del periodo estudiado.

En el 2012, se recopilaron 71.901 muestras de mujeres, cuya media de edad es de 38,82 años, una desviación típica de 11,75 y un IC 95% 38,73-38,91, y el rango de edades fue desde los 14 a los 95 años.

En el año 2013, se recogieron 55.542 muestras de mujeres, cuya media de edad es de 39,45 años, una desviación típica de 10,79 y un IC 95% 39,36-39,54 y el rango de edad comprende las edades entre los 16 y 81 años.

En el año 2014, se recogieron 62.754 muestras de mujeres, cuya media de edad es de 41,83 años, una desviación típica de 11,14 años y un IC 95% comprendido entre 41,75-41,92, siendo el rango de edad entre los 15 y 75 años.

*Tabla 7: Evolución etaria de la muestra en los tres años del estudio.*

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Rango	
						Mínimo	Máximo
2012	71.901	38,82	11,75	38,73	38,91	14	95
2013	55.542	39,45	10,79	39,36	39,54	16	81
2014	62.754	41,83	11,14	41,75	41,92	15	75
Total	190.197	40,00	11,35	39,95	40,05	14	95
p < 0,001							

## 4.2.2. Menopausia

Una de las variables incluidas en el estudio, es la presencia o no de menopausia en las mujeres a las que se realiza el cribado.

El 12,1% son mujeres menopáusicas (n=23.090), resultando ser el 59,9% de las mujeres no menopáusicas (n=104.434).

Existe un 33% de valores perdidos (n=62.679) en esta variable. Al analizarlos, la gran mayoría se produjeron en el año 2012, representando en esta fecha el 87,10% de las muestras realizadas, siendo  $\leq 0.1\%$  el porcentaje de valores perdidos en el resto de años.

La frecuencia de mujeres menopáusicas en el programa va aumentando a lo largo del periodo estudiado. En el año 2012, el porcentaje de mujeres menopáusicas registrado es de 1,80%, debido al bajo registro de esta variable durante este año. En el año 2013, asciende al 15,60% con 8.647 muestras de mujeres menopáusicas y por último, en el año 2014, se registraron el 20,90% de mujeres menopáusicas, 13.121 mujeres. Los datos se muestran en la tabla 8.

*Tabla 8: Evolución anual del número de peticiones y porcentaje de las mujeres menopáusicas del programa.*

	Menopausia		Total
	No	Si	
	N (% de Año)	N (% de Año)	N (% de Año)
2012	7.975 11,10%	<b>1.322</b> 1,80%	71.902 100,00%
2013	46.822 84,30%	<b>8.647</b> 15,60%	55.542 100,00%
2014	49.637 79,10%	<b>13.121</b> 20,90%	62.759 100,00%
Total	104.434 54,90%	23.090 12,10%	190.203 100,00%
			p< 0,0001

### 4.2.3. Nacionalidad y país de origen

Si se observa la procedencia de las mujeres, el 89,8% son españolas (n=170.874) y el 10,2% son extranjeras (n=19.329).

A lo largo del periodo, como se observa en la figura 19, el número de determinaciones de mujeres nacidas en España ha aumentado, respecto a las determinaciones de mujeres nacidas en otros países o áreas geográficas, que han disminuido su porcentaje, por lo que ha experimentado un leve aumento el porcentaje de mujeres españolas frente a las extranjeras a lo largo del periodo estudiado, en el año 2012 el porcentaje de mujeres españolas era de 89,5% frente al 10,5% de mujeres extranjeras, en el año 2014 el porcentaje de mujeres españolas aumentó al 90,8% y el de las mujeres extranjeras disminuyó al 9,2%. ( $p < 0,001$ ).

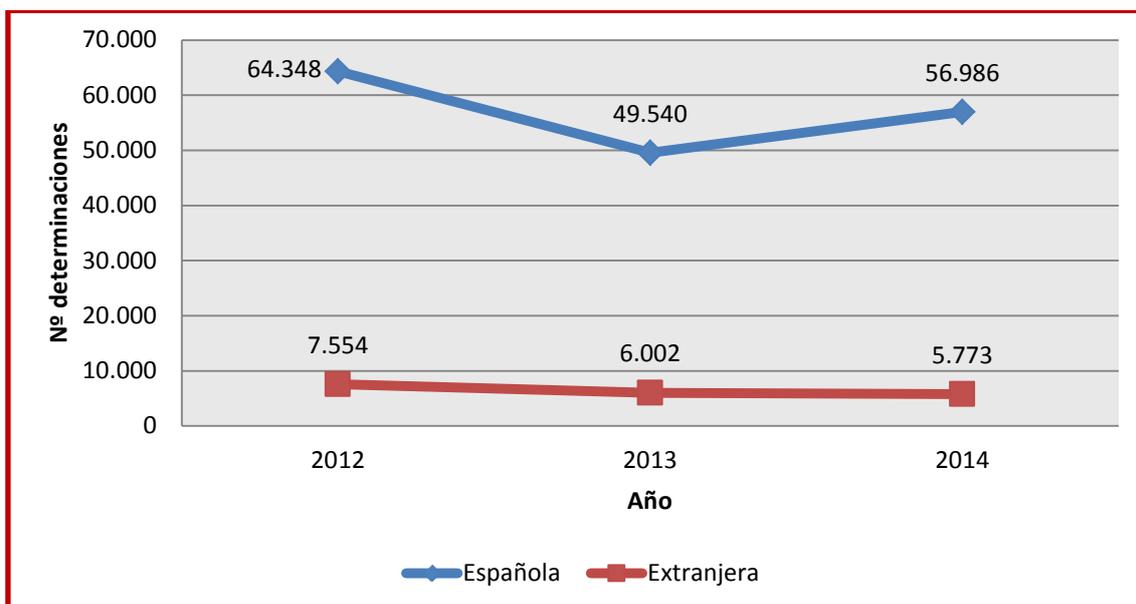


Figura 19: Evolución de la muestra por año, de mujeres españolas y extranjeras

En cuanto a los grupos etarios de las españolas y las extranjeras, que se muestran en la tabla 9, se puede observar como la diferencia del porcentaje entre ambas va aumentando conforme aumenta la edad, ya que las muestras de las mujeres extranjeras, va disminuyendo en mayor medida que la de las españolas. En las mujeres extranjeras entre los 25 y 34 años el porcentaje es de 14,20% (8.423 mujeres), respecto al 85,80% de españolas (50.835 mujeres). Siendo en las mujeres mayores de 64 años, el 98,2% de españolas (1.1269 mujeres), frente al 1,8% de extranjeras (211 mujeres).

*Tabla 9: Distribución etaria de las muestras recogidas de mujeres españolas y extranjeras.*

	<b>Española</b>	<b>Extranjera</b>	<b>Total</b>
	N % de Grupos de edad	N % de Grupos de edad	N % de Grupos de edad
<b>&lt;25</b>	10.260 88,20%	1.375 11,80%	11.635 100,00%
<b>25-34</b>	50.835 85,80%	8.423 14,20%	59.258 100,00%
<b>35-39</b>	26.328 87,80%	3.653 12,20%	29.981 100,00%
<b>40-44</b>	20.237 89,60%	2.340 10,40%	22.577 100,00%
<b>45-49</b>	20.701 92,40%	1.702 7,60%	22.403 100,00%
<b>50-54</b>	17.967 94,50%	1.037 5,50%	19.004 100,00%
<b>55-59</b>	13.646 96,00%	566 4,00%	14.212 100,00%
<b>60-64</b>	9.731 97,90%	211 2,10%	9.942 100,00%
<b>&gt;64</b>	1.169 98,20%	22 1,80%	1.191 100,00%
<b>Total</b>	170.874 89,80%	19.329 10,20%	190.203 100,00%
			p< 0,001



## RESULTADOS

---

El país de nacimiento es España en el 87,3% de la muestra (n= 166.087), seguido de Rumanía con el 1,5% (n= 2.889), Colombia 1,4% (n=2.730) y Bulgaria 1,3% (n= 2.414).

La muestra se ha clasificado según 17 zonas geográficas a nivel mundial, tomada como referencia la clasificación realizada por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) de las diferentes demarcaciones geográficas. En la figura 20, se representan las 17 áreas geográficas con las frecuencias y porcentajes correspondientes. Teniendo una pérdida en esta variable de 125 muestras, el 0,1%.

Es Europa meridional quien encabeza la lista, perteneciendo el 81,9% (n= 167.119) de las mujeres de la muestra a esta zona, en la que se localiza España.

América del Sur es la segunda zona geográfica de procedencia de las mujeres del programa, con un 4,6% (n= 8.741), seguida de Europa oriental con el 3,1% (n=5.987). En cuarto lugar, se encuentra América central y Caribe con el 1,7% (n=3.153), le sigue Europa Occidental con 2.016 mujeres procedentes de esa área geográfica el 1,1% y África del Norte con 1.986 mujeres el 1%. El resto de áreas geográficas representan menos del 1% de la muestra.

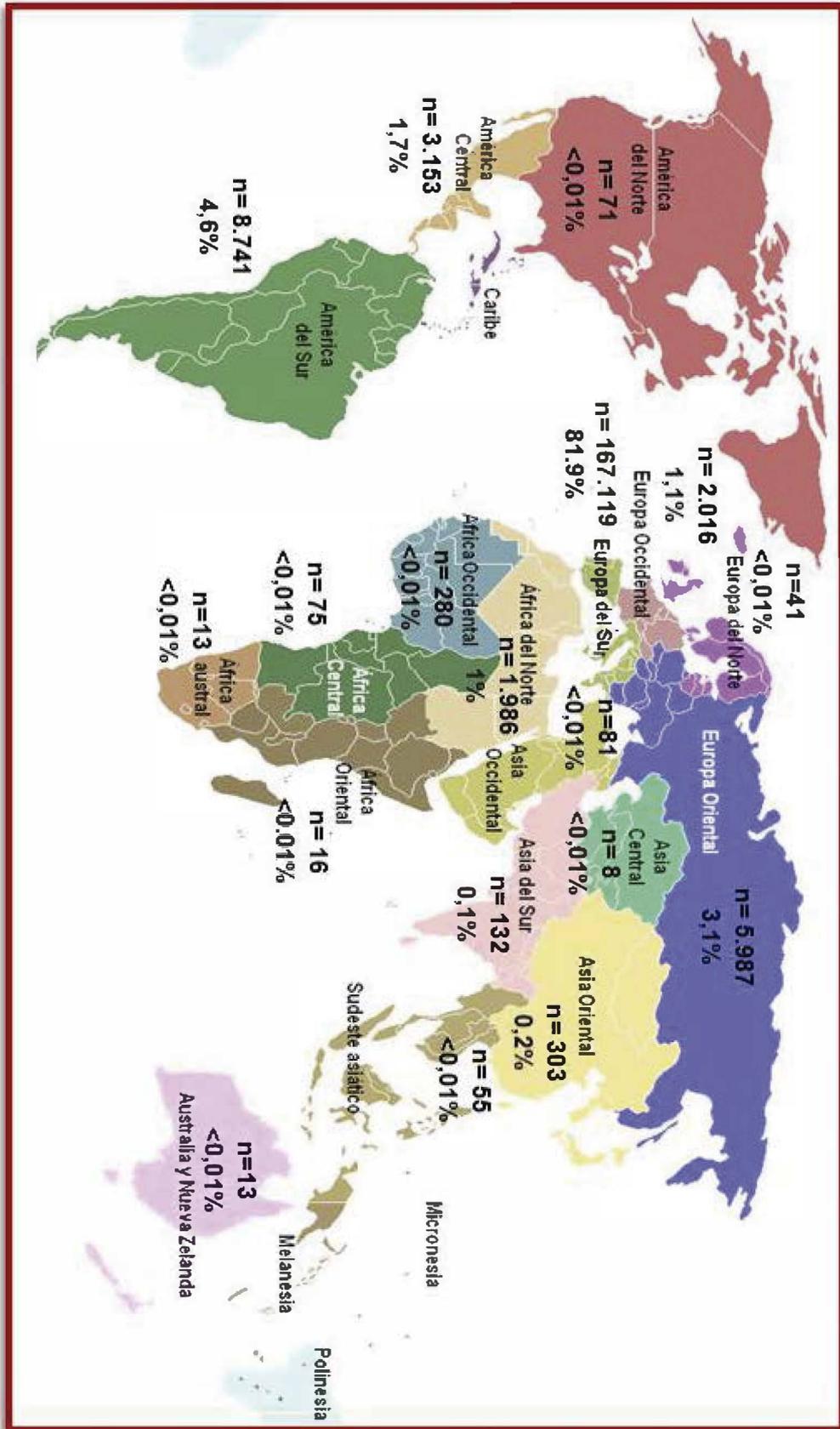


Figura 20. Frecuencias y porcentajes de las muestras recogidas, según la distribución mundial, establecida por la ONU, en 17 áreas geográficas.

### 4.3. VARIABLES DE PROCEDENCIA DE LA MUESTRA DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO DE LA JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN.

La procedencia de la muestra del Programa de prevención de CC de la Junta de CyL, está distribuida según las once áreas de salud estudiadas. Éstas, se distribuyen en 250 zonas básicas de salud, encargadas de la recopilación de las determinaciones.

#### 4.3.1. Estudio de las muestras procesadas por áreas de salud

El área de salud de Salamanca, es el área del cual se ha obtenido mayor número de determinaciones 25.383, representando el 13,3% y Soria el área en que menos muestras han sido recogidas, con 5.705, el 3% (ver tabla 10). No correspondiendo como se ha citado anteriormente con las provincias, ya que al estar divididas en dos áreas de salud diferentes Valladolid y León serían las provincias con mayor recopilación de muestras.

Tabla 10: Porcentaje de las muestras según el área de salud de procedencia.

	Nº de peticiones	Porcentaje
Ávila	12.540	6,6
Burgos	<b>25.243</b>	<b>13,3</b>
León	22.082	11,6
Bierzo	12.536	6,6
Palencia	15.408	8,1
Salamanca	<b>25.383</b>	<b>13,3</b>
Segovia	11.006	5,8
Soria	5.705	3,0
Valladolid Oeste	23.330	12,3
Valladolid Este	22.470	11,8
Zamora	14.500	7,6
<b>Total</b>	<b>190.203</b>	<b>100,0</b>

En función de la procedencia de las muestras, el porcentaje de peticiones se distribuye de la siguiente manera: 13,3% de las peticiones en el área de salud de Salamanca y Burgos, 12,3% en el área de Valladolid Oeste y 11,8% en Valladolid Este, le sigue el área de León con el 11,6%, Palencia con 8,1% de las peticiones del programa, el área de salud de Zamora con el 7,6%, Ávila y el Bierzo con el 6,6%, y por último, las áreas de salud de Segovia con un 5,8% y de Soria con el 3% de las determinaciones. Los porcentajes de las determinaciones recogidas en cada área de salud se muestran en la figura 21.

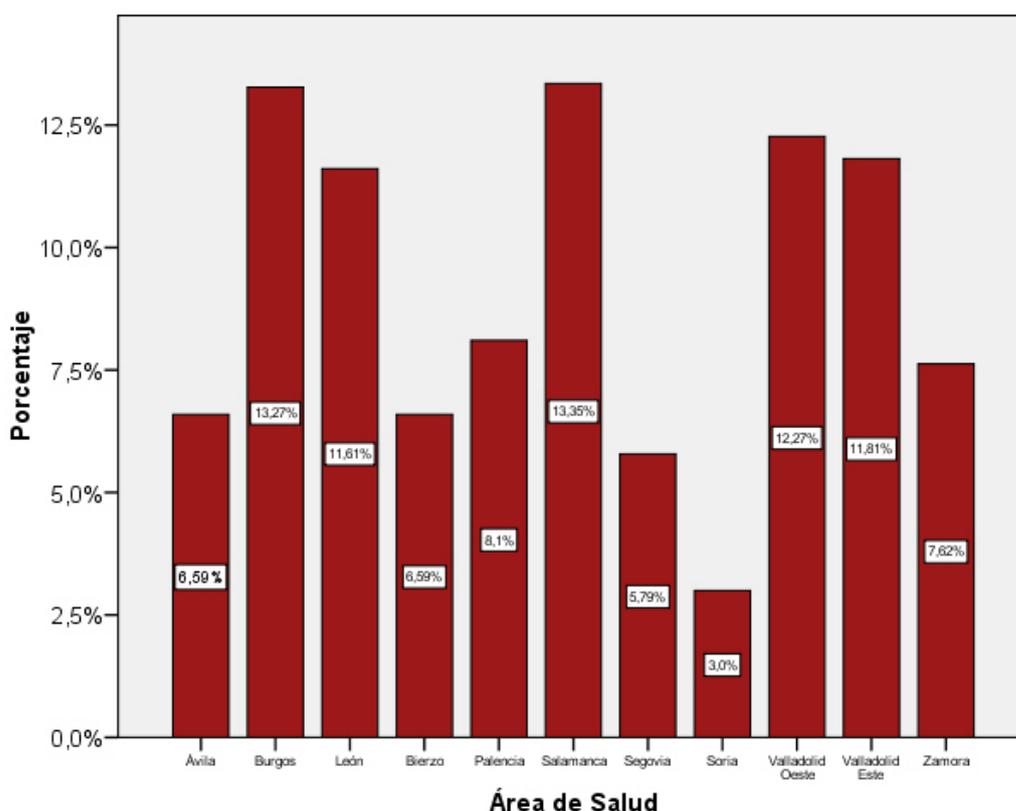


Figura 21: Porcentaje de muestras recogidas por áreas de salud.

Las muestras por año y por área de salud varían en el periodo estudiado, existe un descenso del número de muestras procesadas de 71.902 en el año 2012, a 62.759 en el año 2014. Aumentan el porcentaje de muestras Ávila, León, Palencia, Segovia, Soria y Zamora, y disminuyen el porcentaje de muestras recogidas en las áreas de salud de Burgos, Salamanca, Bierzo, Valladolid este y Valladolid Oeste, como se observa en la tabla 11.

*Tabla 11: Evolución anual de peticiones por área de salud.*

	2012	2013	2014	Total
<b>Ávila</b>	4.469(6,2%)	3.760(6,8%)	4.311(6,9%)	12.540(6,6%)
<b>Burgos</b>	10.298(14,3%)	6.851(12,3%)	8.094(12,9%)	25.243(13,3%)
<b>León</b>	8.311(11,6%)	5.975(10,8%)	7.796(12,4%)	22.082(11,6%)
<b>Bierzo</b>	5.096(7,1%)	3.541(6,4%)	389 (6,2%)	12.536(6,6%)
<b>Palencia</b>	4.976(6,9%)	4.456(8,0%)	5.976(9,5%)	15.408(8,1%)
<b>Salamanca</b>	9.873(13,7%)	7.820(14,1%)	7.690(12,3%)	25.383(13,3%)
<b>Segovia</b>	4.131(5,7%)	3.156(5,7%)	3.719(5,9%)	11.006(5,8%)
<b>Soria</b>	1.740 (2,4%)	1.961 (3,5%)	2.004 (3,2%)	5.705 (3,0%)
<b>Valladolid Oeste</b>	8.995 (12,5%)	7.078 (12,7%)	7.257 (11,6%)	23.330 (12,3%)
<b>Valladolid Este</b>	8.695 (12,1%)	6.896 (12,4%)	6.879 (11,0%)	22.470 (11,8%)
<b>Zamora</b>	5.318 (7,4%)	4.048 (7,3%)	5.134 (8,2%)	14.500 (7,6%)
<b>Total</b>	71.902 (100,0%)	55.542 (100,0%)	62.759 (100,0%)	190.203 (100,0%)
p < 0,001				

Observando la distribución en las áreas de salud por los diferentes grupos etarios, se ha observado que en todas las áreas de salud, el grupo etario con mayor número de determinaciones es el que comprende las edades desde los 25 a 34 años.

Desde el grupo etario de las mujeres menores de 25 años hasta los 39 años, es Burgos quien tiene mayor porcentaje en estas edades, en comparación con las demás áreas de salud. Desde los 40 a los 59 años, es el área de Salamanca quien tiene mayor porcentaje, en el grupo etario comprendido entre los 60 y 64 años es León quien tiene mayor porcentaje de mujeres con el 14,3%, y para las mayores de 64 años, el mayor porcentaje es de 14,2% en Ávila. (Ver tabla 12).

Tabla 12: Distribución etaria de las muestras en las áreas de salud de Cyl.

	<25	25-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	>64	Total
<b>Ávila</b>	1.013 8,7%	3.529 6,0%	1.906 6,4%	1.508 6,7%	1.604 7,2%	1.294 6,8%	916 6,4%	601 6,0%	<b>169</b> <b>14,2%</b>	12.540 6,6%
<b>Burgos</b>	<b>1.738</b> <b>14,9%</b>	<b>8.561</b> <b>14,4%</b>	<b>4.480</b> <b>14,9%</b>	2.883 12,8%	2.614 11,7%	2.127 11,2%	1.610 11,3%	1.090 11,0%	140 11,8%	25.243 13,3%
<b>León</b>	1.186 10,2%	6.827 11,5%	3.203 10,7%	2.478 11,0%	2.611 11,7%	2.366 12,5%	1.835 12,9%	<b>1.426</b> <b>14,3%</b>	150 12,6%	22.082 11,6%
<b>Bierzo</b>	702 6,0%	3.835 6,5%	1.720 5,7%	1.485 6,6%	1.598 7,1%	1.442 7,6%	991 7,0%	686 6,9%	77 6,5%	12.536 6,6%
<b>Palencia</b>	996 8,6%	4.980 8,4%	2.305 7,7%	1.596 7,1%	1.843 8,2%	1.648 8,7%	1.309 9,2%	703 7,1%	28 2,4%	15.408 8,1%
<b>Salamanca</b>	1.698 14,6%	7.591 12,8%	3.493 11,7%	<b>3.161</b> <b>14,0%</b>	<b>3.303</b> <b>14,7%</b>	<b>2.688</b> <b>14,1%</b>	<b>1.940</b> <b>13,7%</b>	1.303 13,1%	206 17,3%	25.383 13,3%
<b>Segovia</b>	729 6,3%	3.486 5,9%	1.786 6,0%	1.315 5,8%	1.292 5,8%	1.069 5,6%	752 5,3%	527 5,3%	50 4,2%	11.006 5,8%
<b>Soria</b>	199 1,7%	1.797 3,0%	962 3,2%	730 3,2%	726 3,2%	595 3,1%	402 2,8%	283 2,8%	11 ,9%	5.705 3,0%
<b>Valladolid Oeste</b>	1.186 10,2%	7.068 11,9%	4.339 14,5%	3.065 13,6%	2.638 11,8%	2.123 11,2%	1.609 11,3%	1.186 11,9%	116 9,7%	23.330 12,3%
<b>Valladolid Este</b>	1.383 11,9%	6.826 11,5%	3.659 12,2%	2.692 11,9%	2.525 11,3%	2.220 11,7%	1.706 12,0%	1.330 13,4%	129 10,8%	22.470 11,8%
<b>Zamora</b>	805 6,9%	4.758 8,0%	2.128 7,1%	1.664 7,4%	1.649 7,4%	1.432 7,5%	1.142 8,0%	807 8,1%	115 9,7%	14.500 7,6%
<b>Total</b>	11.635 100,0%	59.258 100,0%	29.981 100,0%	22.577 100,0%	22.403 100,0%	19.004 100,0%	14.212 100,0%	9.942 100,0%	1.191 100,0%	190.203 100,0%

p < 0,001

#### 4.3.2. Estudio de las muestras por tipo de zona de salud

Si tenemos en cuenta el tipo de zona de salud, las muestras procedentes de las zonas urbanas son las más frecuentes, con 115.395 muestras procesadas, el 60,7% del total, seguidas de las rurales con 56.207 muestras, el 9,8% y por último las zonas semiurbanas en las que se recogieron 18.601 muestras, con un porcentaje del 29,6%. (Ver figura 22)

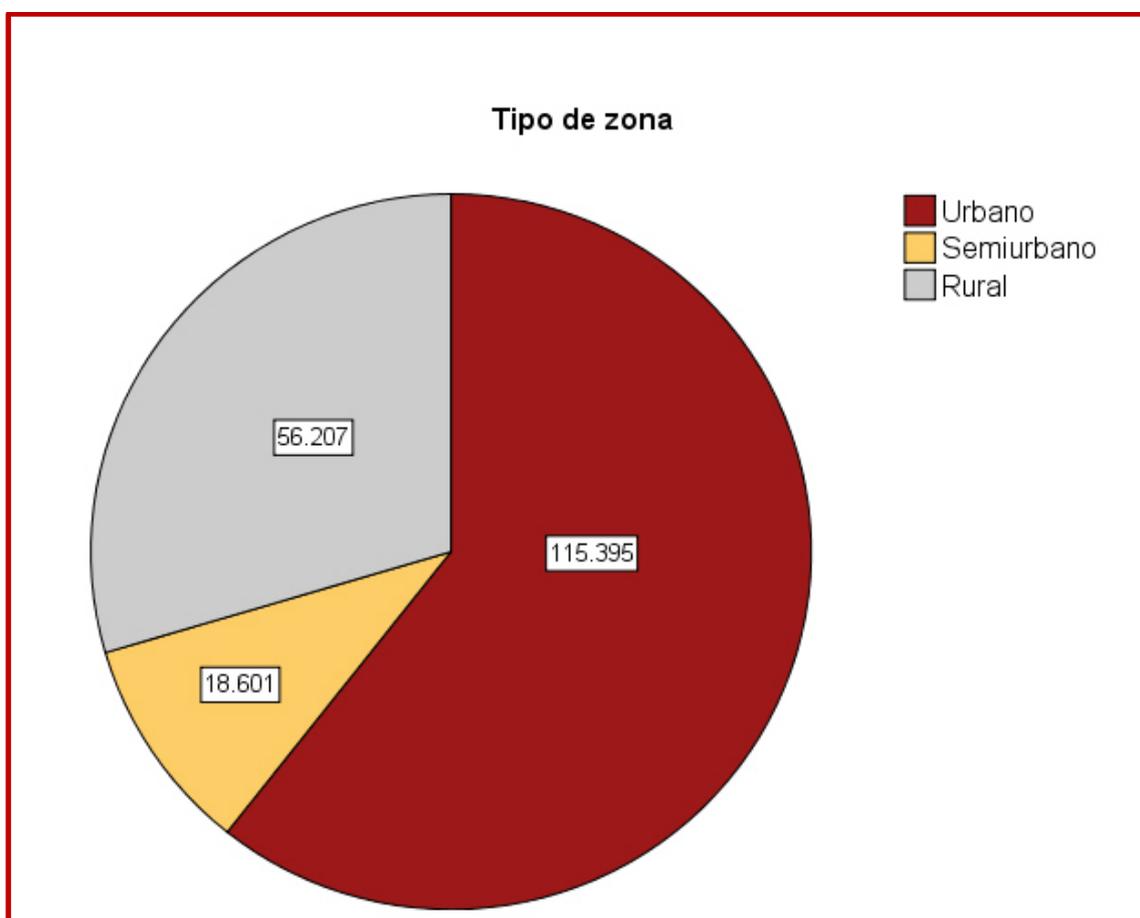


Figura 22: Número de muestras recogidas por tipos de zonas de salud.



La evolución de las muestras recogidas en las zonas urbanas, ha disminuido en los tres años estudiados, de un 62,50% al 58,10%, en concreto en 8.455 muestras, ha aumentado el porcentaje que representan las zonas rurales en un 4,1% y se ha mantenido en las zonas semiurbanas, como se puede observar en la tabla 13.

Tabla 13: Evolución anual de las muestras en los distintos tipos de zonas de salud.

	<b>Urbano</b>	<b>Semiurbano</b>	<b>Rural</b>	<b>Total</b>
	N (% de Año)	N (% de Año)	N (% de Año)	N (% de Año)
<b>2012</b>	44.944 62,50%	7.054 9,80%	19.904 27,70%	71.902 100,00%
<b>2013</b>	33.962 61,10%	5.252 9,50%	16.328 29,40%	55.542 100,00%
<b>2014</b>	36.489 58,10%	6.295 10,00%	19.975 31,80%	62.759 100,00%
<b>Total</b>	115.395 60,70%	18.601 9,80%	56.207 29,60%	190.203 100,00%
				p < 0,001

## RESULTADOS

En cuanto al porcentaje de los diferentes grupos etarios en los tipos de zonas de salud, la diferencia porcentual entre las zonas urbanas y las zonas rurales disminuye a medida que se va incrementando la edad, como se demuestra en la figura 23. En las zonas urbanas, el porcentaje con respecto a los otros dos tipos de zonas disminuye a medida que aumenta la edad, y a la inversa en las zonas rurales.

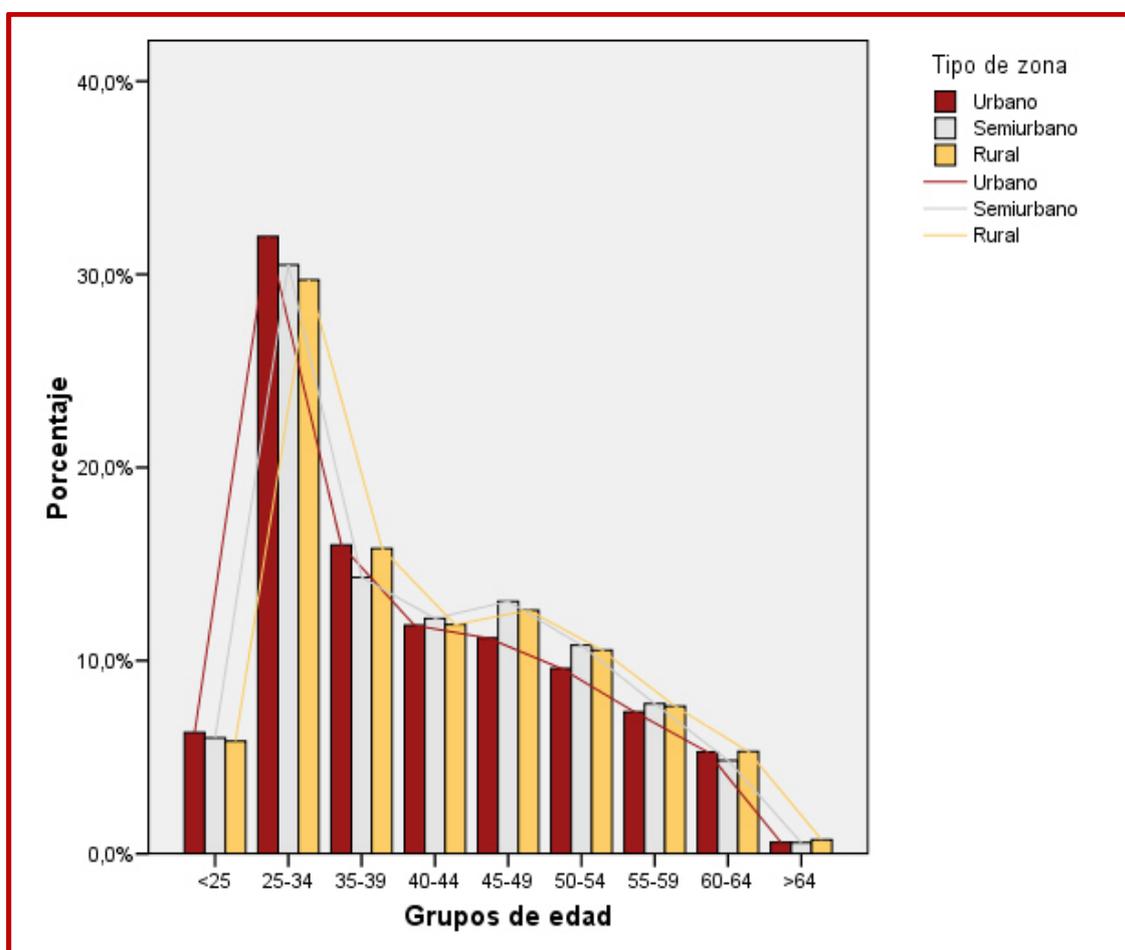


Figura 23: Porcentajes de determinaciones por grupo etario, según el tipo de zona (urbana, semiurbana o rural).



### 4.3.3. Estudio de las muestras por zona básica de salud

Las 255 zonas básicas de salud, son donde han tenido lugar la recogida de la totalidad de las muestras. El número de determinaciones por cada zona básica de salud se puede consultar en el anexo 4.

Son cinco las zonas básicas de salud que aportan mayor peso en la recogida de muestras, aportando el 1,4% de las muestras recogidas.

- León I (León): 2.725 determinaciones
- Parquesol (Valladolid Oeste): 2.714 determinaciones
- Delicias I (Valladolid Oeste): 2.642 determinaciones.
- Laguna de Duero (Valladolid Oeste): 2.641 determinaciones.
- Pintor oliva (Palencia): 2.582

Aporta el 1,3% de las muestras la zona básica de salud "Garrido Sur", en Burgos. Un 1,2% las zonas básicas de salud de Huerta del Rey en Valladolid Oeste y Virgen de la Concha en Zamora.

#### 4.4. VPH EN LAS MUJERES DEL PROGRAMA DE CASTILLA Y LEÓN.

En este trabajo, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, se han procesado para la detección de VPH, 120.326 muestras de frotis de cérvix, el 63.3% de las muestras, frente al 36.7% (69.877 determinaciones) a las que únicamente se ha realizado prueba citológica y no determinación de VPH, al no corresponder al grupo etario de realización de dicha prueba.

La evolución anual del número de peticiones se muestra en la figura 24. El número de determinaciones de VPH ha aumentado un 9,3% durante el periodo estudiado. En el año 2012, se procesaron 42.625 muestras para la detección de VPH, el 59,3% de muestras recogidas en ese año, en el año 2013 se procesaron 34.423 muestras, que representaban el 61,98% de peticiones del 2013 y en el 2014 se realizaron 43.278 determinaciones de VPH, representando el 68,95% de muestras recogidas en este último año ( $p < 0,01$ ).

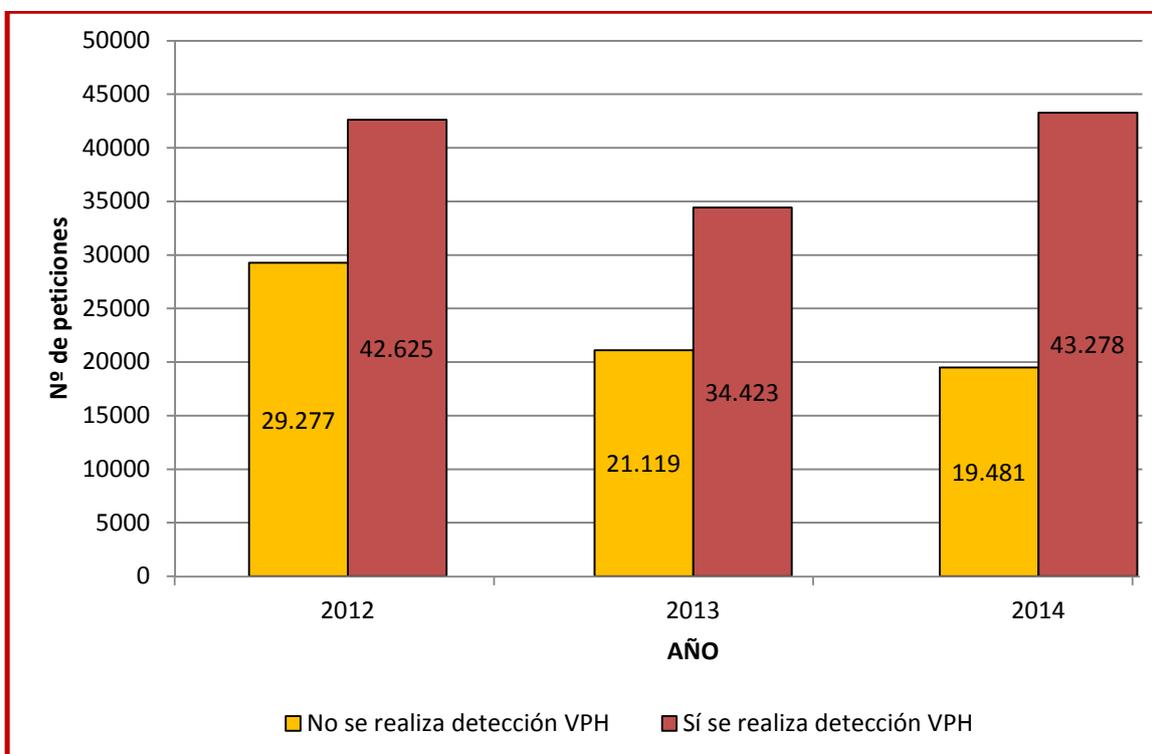
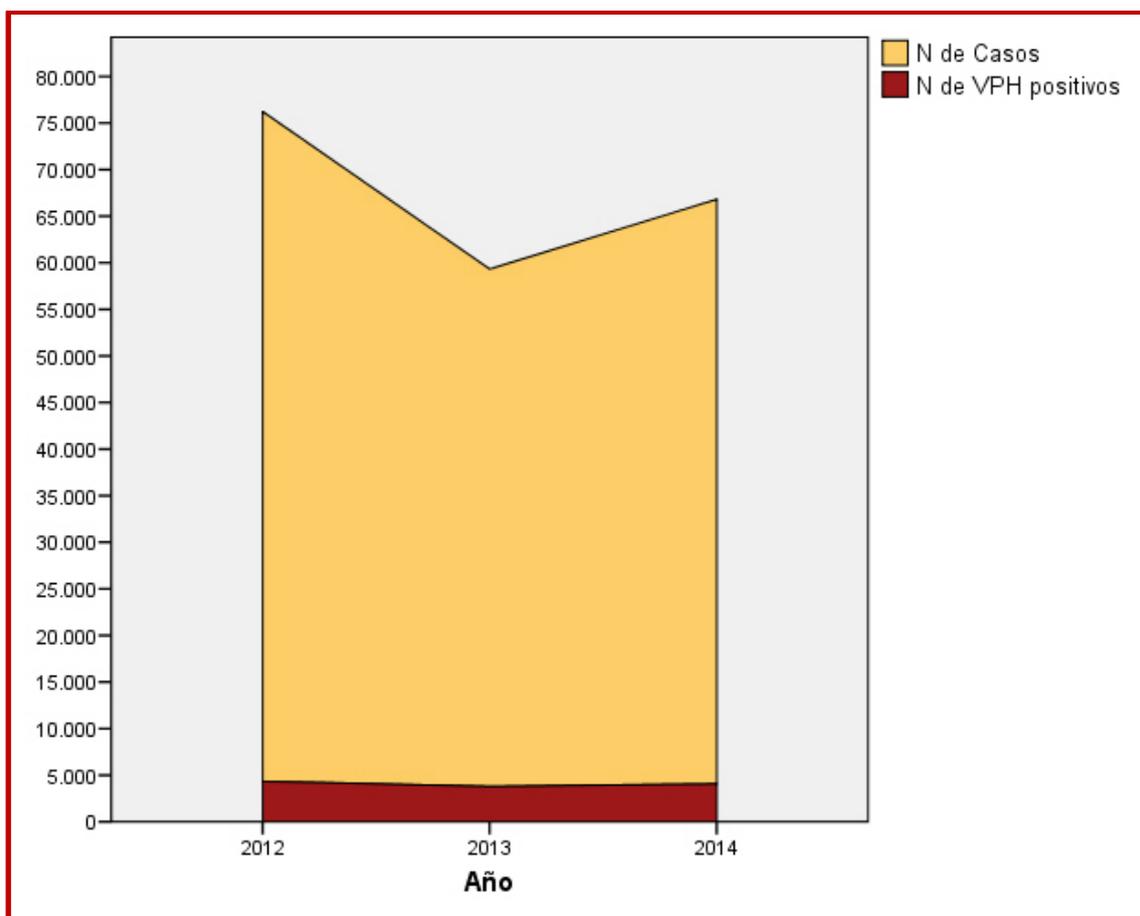


Figura 24: Evolución del número de determinaciones del programa a las que se realizan o no se realizan, detección de VPH.

Del total de las 117.774 determinaciones realizadas de VPH en los tres años del estudio en el programa, el 90% son determinaciones VPH negativas (n=105.992) y un 10% positivas (n= 11.782).

La evolución de las muestras positivas de VPH a lo largo del periodo estudiado, se observa en la figura 25, éstas han experimentado un leve descenso de 4.157 muestras VPH positivas, que representan el 10% de las determinaciones realizadas en el año 2012, a 3.956 muestras VPH positivas, el 9,3% en el año 2014.

En la siguiente figura, se muestra la relación que representa la evolución del número de muestras de VPH procesadas a lo largo del periodo estudiado y la evolución de las muestras con resultado positivo para el VPH.



*Figura 25: Evolución del número de muestras VPH positivas del programa y la evolución del número de muestras totales de VPH procesadas.*

### 4.4.1. Estudio de las determinaciones VPH por grupos etarios.

Entre los VPH realizados, se han descartado todas aquellas muestras fuera del grupo etario entre los 35 y 64 años, con el fin de disminuir sesgos, ya que fuera de este rango de edad, no se realiza a todas las mujeres la determinación de VPH.

Han sido un 2,12% las muestras descartadas ( $n= 2.552$ ), siendo el número de determinaciones de VPH estudiadas 117.774. De todas ellas, el 90% son VPH negativas ( $n= 105.992$ ) y un 10% positivas ( $n= 11.782$ ).

La frecuencia de determinaciones de VPH realizadas en el grupo etario de los 35 a 39 años es de 29.791, es decir, en el 99,4% de las muestras que se procesaron en este grupo etario, se realizó la detección de VPH. En los grupos etarios entre los 40-44 años, 45-49 años y 60-64 años el porcentaje de VPH realizados fue del 98,8% del total de muestras procesadas, con una frecuencia de 22.524, 22.367 y 9.919 respectivamente, y en los grupos etarios entre los 50-54 años y 55-59 años, el porcentaje asciende al 99,9%, con un número de muestras de 19.978 y 14.195 respectivamente.

En la figura 26, se pueden observar las frecuencias de VPH realizados por cada grupo etario, y como tiene una tendencia linealmente descendente conforme avanza la edad.

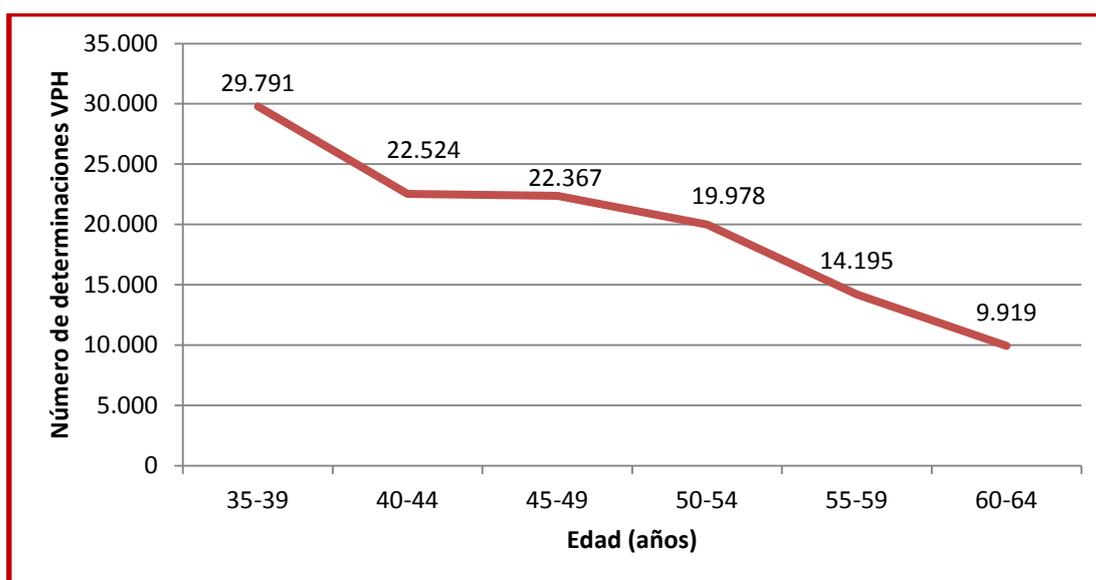


Figura 26: Número de detecciones VPH realizadas para los diferentes grupos etarios.

#### 4.4.2. Estudio de las muestras VPH positivas por grupos etarios.

En la distribución por edades, se observa un descenso lineal constante del VPH positivo a medida que aumenta el grupo etario. Siendo del 13,1% en las mujeres entre 35 y 39 años, con 3.899 muestras VPH positivas, el 11,8% en el grupo etario entre los 40 y 44 años con 2.658 muestras VPH positivas, desciende al 9% en las mujeres de 45 a 49 años, con 2.013 muestras con resultado VPH positivo, al 8,1% en el grupo etario entre los 50 y 54 años, con 1.545 muestras positivas para VPH, son 7,2% las muestras positivas en las mujeres entre los 55 y 59 años con 1.015 muestras y tan sólo del 6,6% en las mujeres entre 60 y 64 años, con una frecuencia de 652 muestras.

Las muestras con VPH negativo experimentan, por el contrario, un ascenso lineal conforme avanza la edad.

En la figura 27, se pueden observar los porcentajes de muestras con resultados positivos y negativos para VPH, en los diferentes grupos etarios ( $p < 0,001$ ).

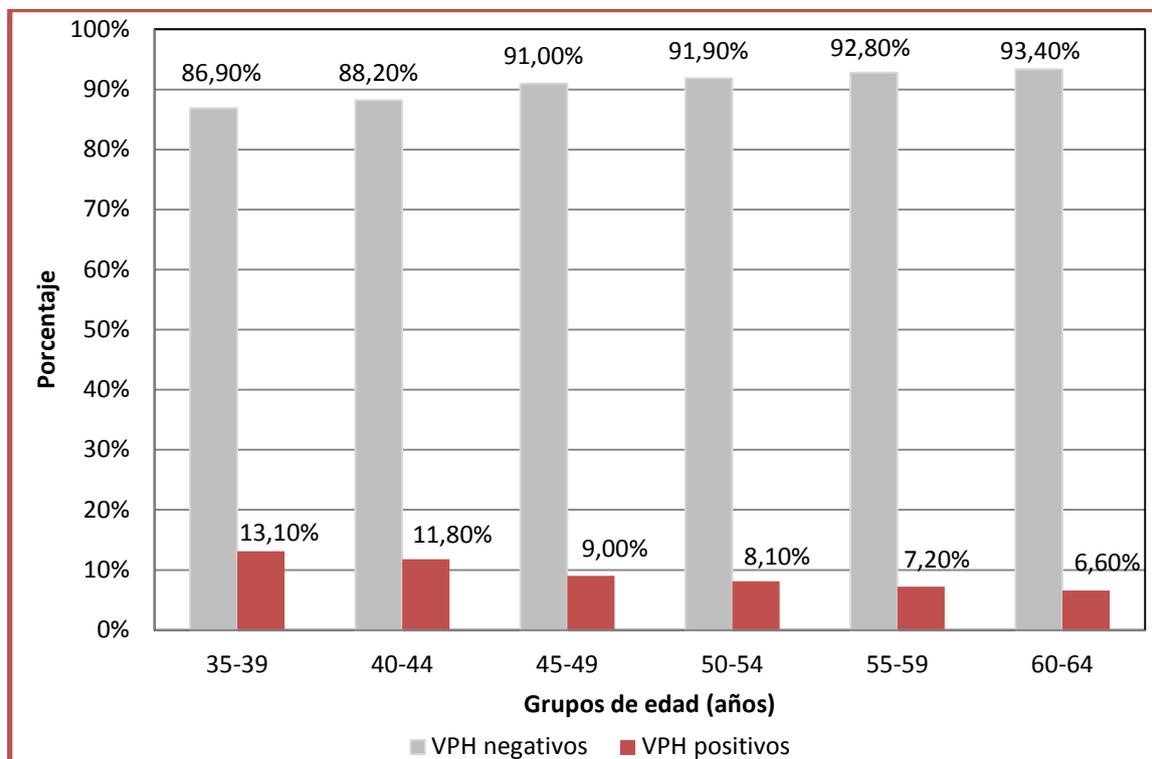


Figura 27: Comparativa de los porcentajes VPH negativos con VPH positivos, en los diferentes grupos etarios.



En la siguiente figura, se puede observar las 117.774 muestras realizadas en el programa y las 11.782 muestras con resultado VPH positivo, distribuidas según los diferentes grupos etarios estudiados.

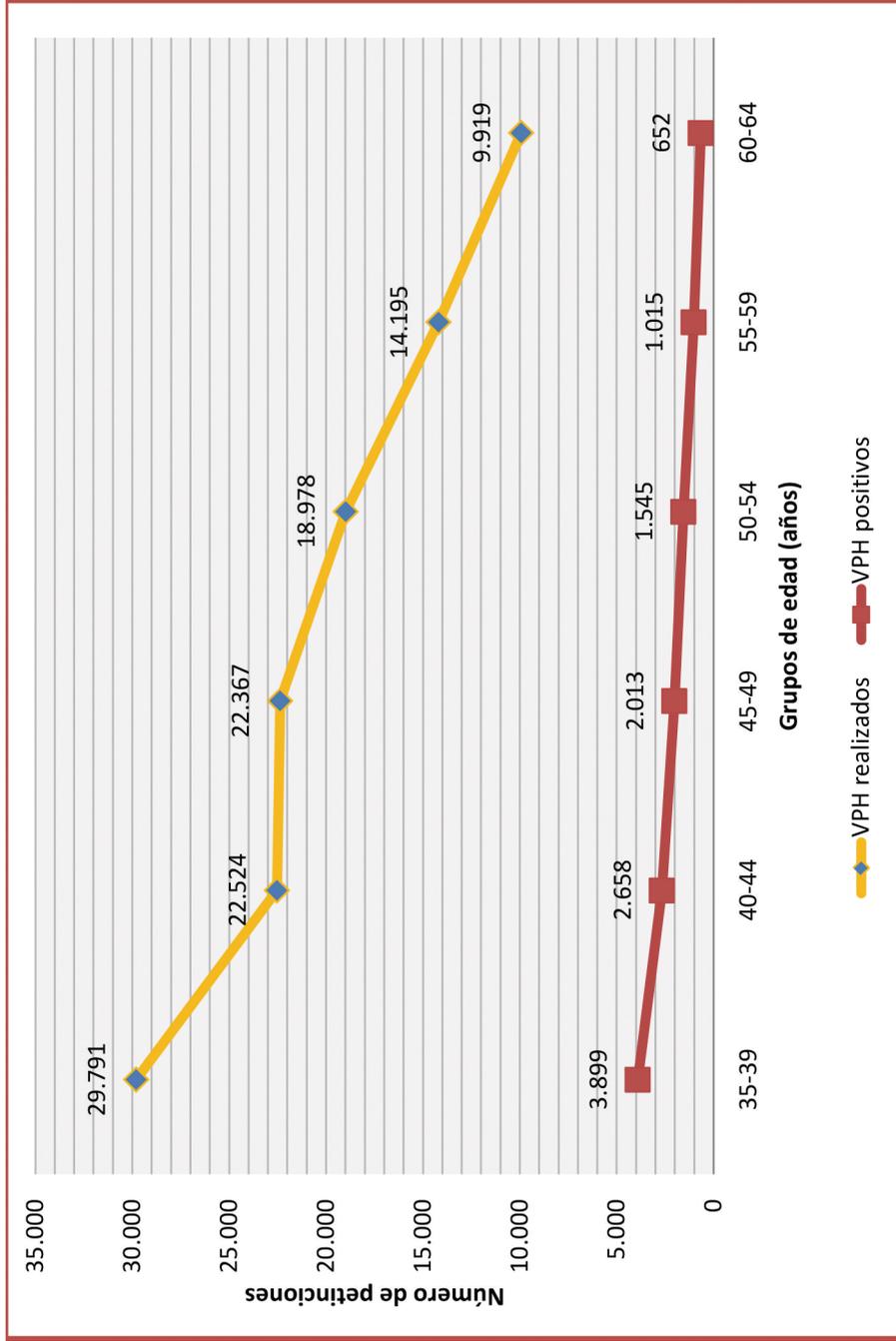


Figura 28: Comparativa del número de determinaciones de VPH realizadas en el programa, con los VPH positivos resultantes.

### 4.4.3. VPH y menopausia

Los resultados obtenidos muestran, que es mayor el porcentaje de VPH positivos en mujeres no menopáusicas que en menopáusicas, con una significación estadística obtenida  $p < 0,001$ , como se muestra en la figura 29.

Se han procesado 22.292 muestras de mujeres menopáusicas en las que se ha realizado determinación de VPH, 1.692 determinaciones fueron VPH positivas, el 7,6%, frente a las 20.600 determinaciones de VPH con resultado negativo, el 92,4%.

Existen 59.430 muestras de mujeres no menopáusicas. El 89,1% fueron muestras con resultado VPH negativo ( $n=52.927$ ), frente al 10,9% de las muestras VPH positivas ( $n=6.503$ ).

Hay que recordar que existe un 33% de valores no recogidos en esta variable.

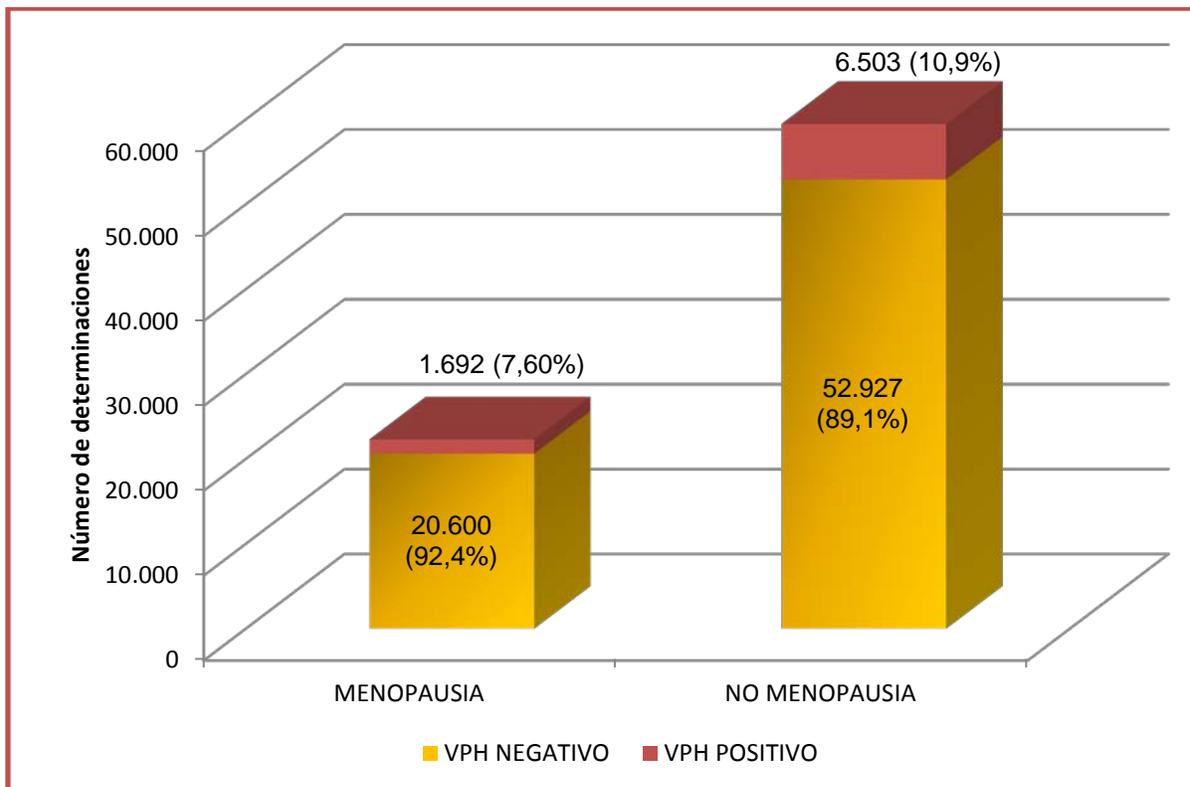


Figura 29: Diferencia de VPH positivos en mujeres con menopausia y mujeres sin menopausia.



4.4.4. Estudio de las diferencias de VPH en mujeres extranjeras y españolas.

En las mujeres extranjeras del programa, se han procesado un total de 19.329 determinaciones de VPH realizadas en los tres años del estudio. De todas ellas, 1.688 muestras tienen un resultado VPH positivo (8,7%), frente a las 17.641 muestras con resultado VPH negativo (91,3%).

Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), en las mujeres extranjeras respecto a las españolas, como se puede observar en la figura 30. El número de muestras procesadas en mujeres españolas es de 170.874, 10.495 determinaciones fueron VPH positivas (6,54%), y 160.379 fueron determinaciones VPH negativas.

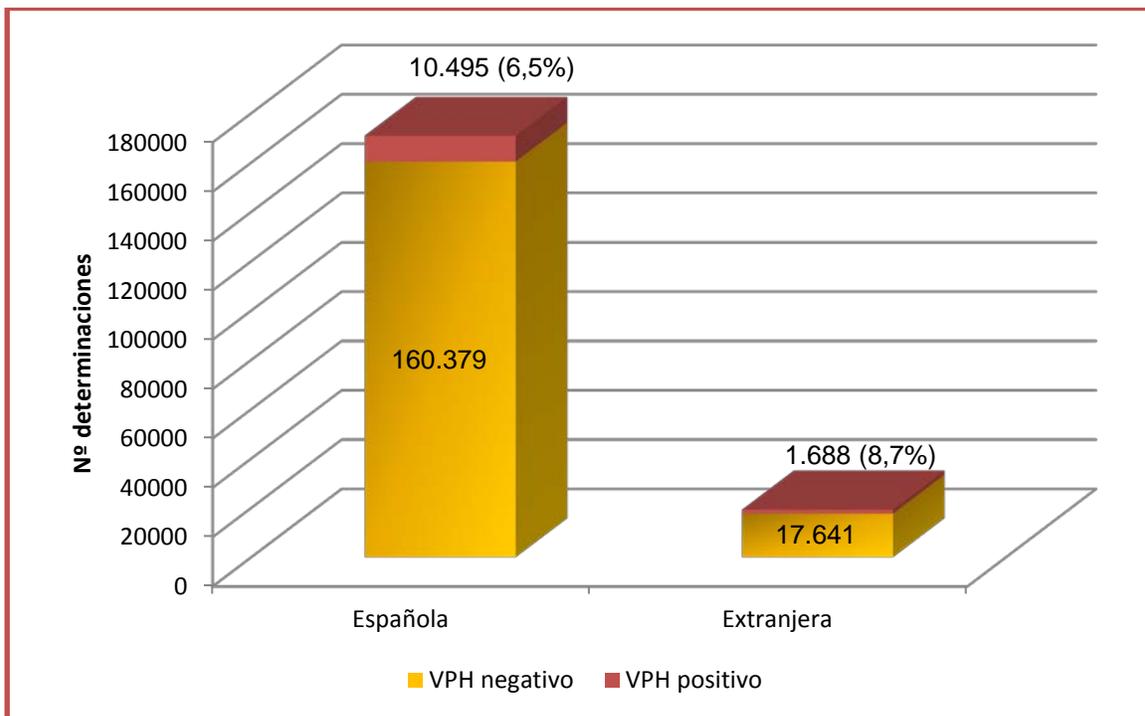


Figura 30: Diferencia de VPH positivos en mujeres nacionales y extranjeras.



#### 4.4.5. Procedencia de las muestras VPH positivas del programa.

La provincia de León, que alberga el área de salud de León y el área de salud del Bierzo con el 11,70% cada una, son las áreas con mayor porcentaje en determinaciones positivas de VPH, según la distribución de VPH positivos por áreas de salud. Siendo Soria el área de salud con menor número de determinaciones de toda la comunidad, con 304 muestras VPH positivas, el 8,20%.

En la tabla 14, se muestran las determinaciones de VPH realizadas en el programa por área de salud, determinando si éstas han sido positivas o negativas. En la figura 31 se pueden observar las áreas de salud por orden decreciente, según el número de determinaciones de VPH positivas procesadas.

*Tabla 14: Porcentaje y número de determinaciones de VPH positivos en las diferentes áreas de salud de CyL*

	VPH negativo		VPH positivo		Total	
Ávila	7.079	90,90%	705	9,10%	7.784	100,00%
Burgos	13.250	90,70%	1.362	9,30%	14.612	100,00%
León	12.283	88,30%	<b>1.620</b>	<b>11,70%</b>	13.903	100,00%
Bierzo	6.987	88,30%	<b>928</b>	<b>11,70%</b>	7.915	100,00%
Palencia	8.523	90,60%	881	9,40%	9.404	100,00%
Salamanca	14.499	91,40%	1.363	8,60%	15.862	100,00%
Segovia	6.094	90,50%	642	9,50%	6.736	100,00%
Soria	3.381	91,80%	<b>304</b>	<b>8,20%</b>	3.685	100,00%
Valladolid Oeste	13.262	88,70%	1.696	11,30%	14.958	100,00%
Valladolid Este	12.701	89,90%	1.427	10,10%	14.128	100,00%
Zamora	7.933	90,30%	854	9,70%	8.787	100,00%
<b>Total</b>	105.992	90,00%	11.782	10,00%	117.774	100,00%

p < 0,001

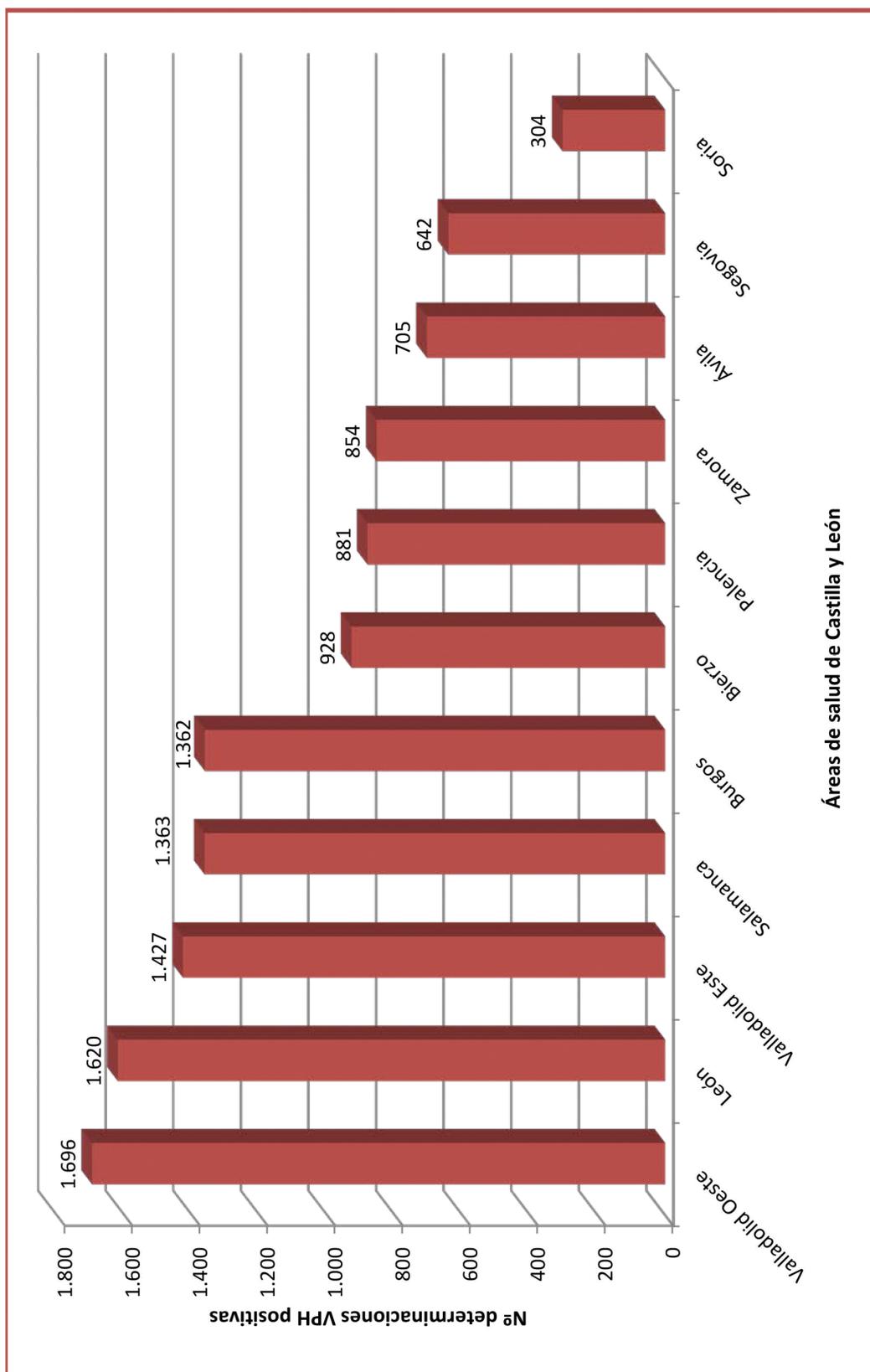


Figura 31: Número de determinaciones de VPH positivas en las diferentes áreas de salud de CyL, por orden decreciente.

En el estudio de las determinaciones de VPH realizadas conforme al tipo de zona de salud, se han obtenido 7.640 determinaciones VPH positivas en las zonas urbanas, que representan el 10,9% del total de muestras procesadas en zonas urbanas.

En las zonas rurales se han detectado 3.041 muestras VPH positivas, 8,5% del total de determinaciones de VPH procesadas en zonas rurales.

Las zonas semiurbanas permanecen en un punto intermedio con 1.101 muestras VPH positivas, 9,4% del total de determinaciones de VPH procesadas en zonas semiurbanas.

Los datos con una significación estadística  $p < 0,001$ , se representan en la figura 32.

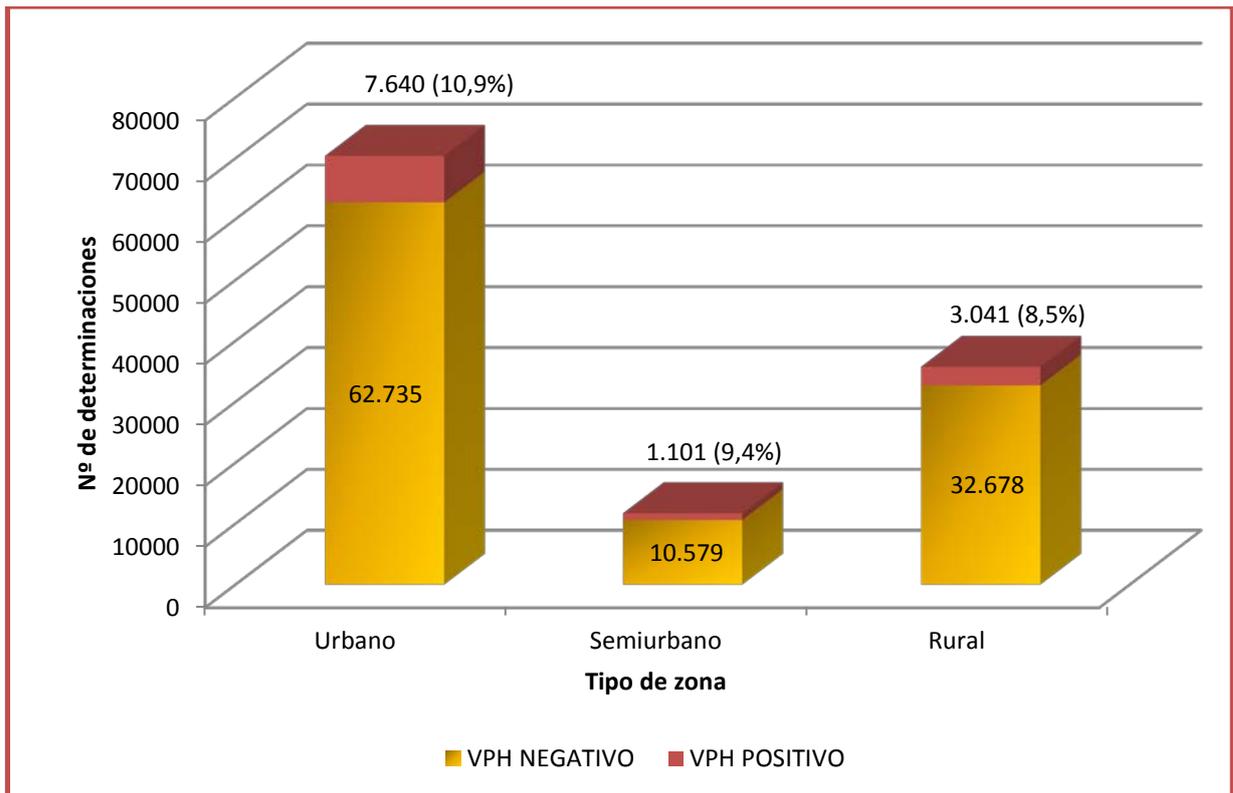


Figura 32: Número de determinaciones VPH positivas en los diferentes tipos de zonas de salud.



### 4.4.6. Estudio de las muestras VPH positivas según la zona geográfica de procedencia

Las zonas geográficas con mayor porcentaje de VPH positivos, han sido Asia suroriental donde se han obtenido 11 muestras VPH positivas de las 39 procesadas, lo que supone el 28,2%, seguido de América central y Caribe con 401 muestras VPH positivas, el 23,2% de las 1.727 muestras procesadas y América del sur se han obtenido 888 muestras VPH positivas, lo que supone un 18,6% de las 4.778 muestras procesadas.

Europa meridional, zona geográfica en la que se ubica España, es la quinta zona geográfica con menor porcentaje de VPH positivos, con 9.792 muestras VPH positivas, el 9,3% de las 105.666 muestras procesadas en Europa meridional.

El Porcentaje de VPH positivos en las 18 áreas geográficas estudiadas se muestra en la figura 33.

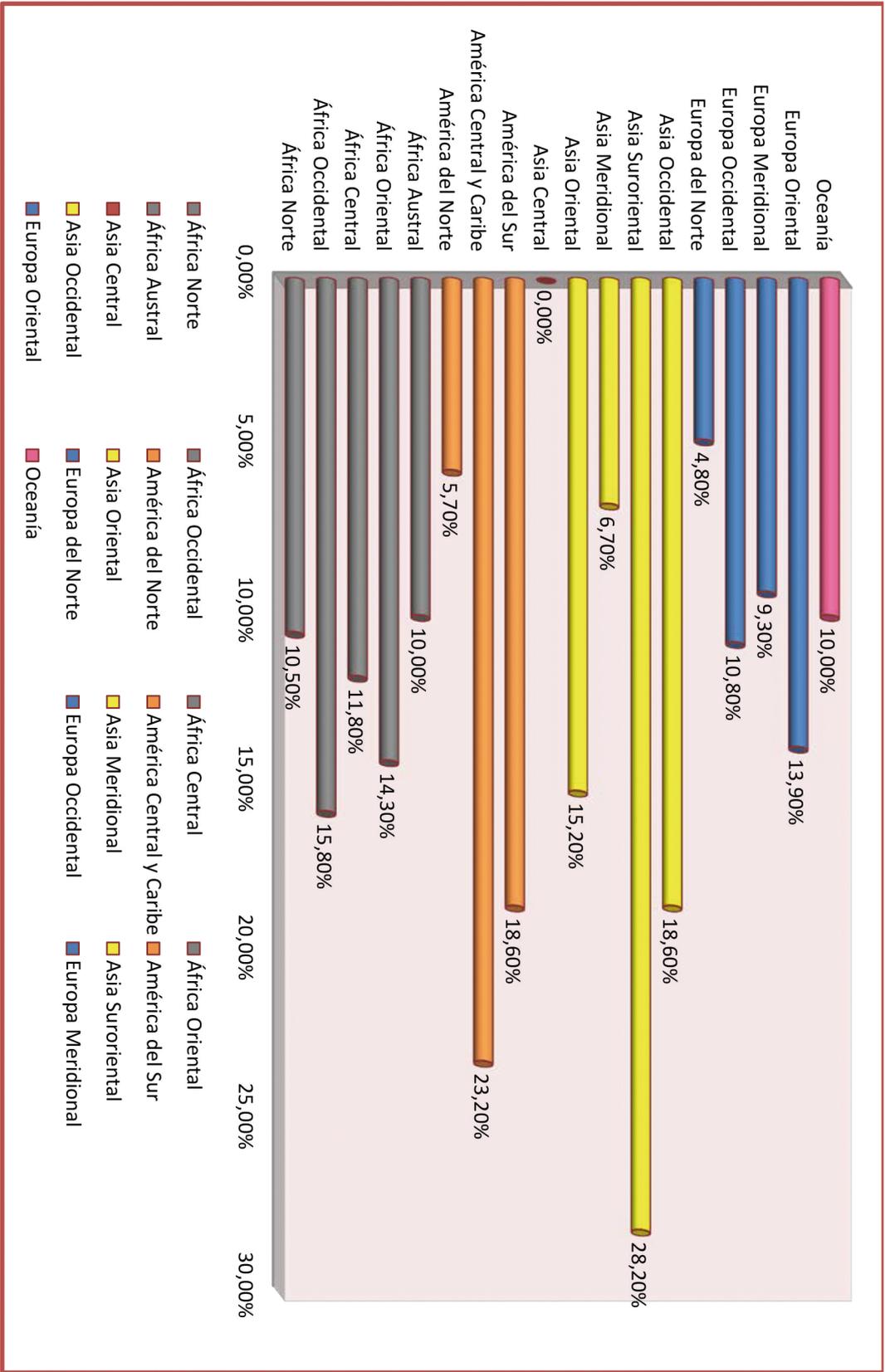


Figura 33: Porcentaje de VPH positivos en las 18 áreas geográficas estudiadas

## 4.5. Prevalencia de VPH en Castilla y León.

Se ha calculado la prevalencia de VPH, teniendo en cuenta los datos de población obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), con fecha 1 de enero del 2014.

Durante el periodo estudiado del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cérvix de la Junta de CyL, se han obtenido 12.183 muestras positivas. La población de mujeres en CyL a 1 de enero del 2014 es de 1.262.540, obteniendo una prevalencia de 9,6‰, en la población femenina, con un IC 95,0% entre 9,48 y 9,82.

### 4.5.1. Prevalencia de VPH en las mujeres de Castilla y León por provincias.

La prevalencia ha sido estudiada en cada una de las nueve provincias pertenecientes a la comunidad. Valladolid es la provincia con mayor prevalencia de VPH, con un 11,83‰, con un IC 95% 11,42 -12,24, seguidas de León y Palencia, con prevalencias de 10,65‰ y 10,47‰ respectivamente, siendo la provincia con menor prevalencia Soria, con un 6,75‰, (IC 95% 5,98 - 7,51), y Burgos con una prevalencia de 7,70‰. (Ver tabla 15, figura 34)

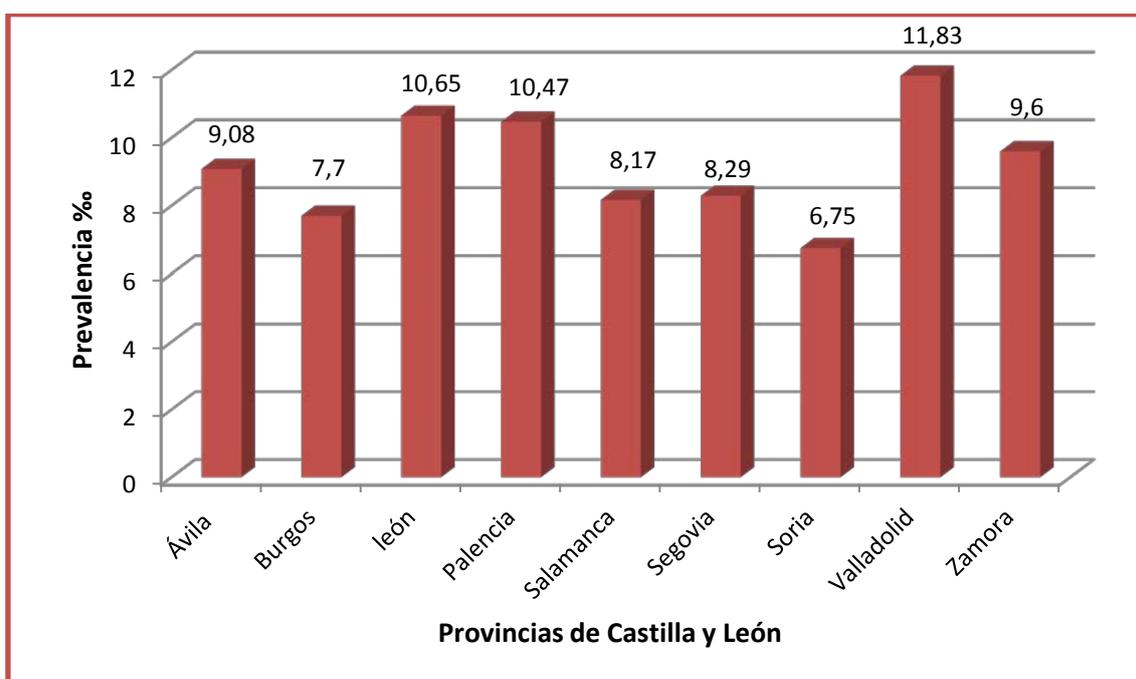


Figura 34: Prevalencia de VPH en las mujeres de CyL por provincias.

Tabla 15: Prevalencia de VPH en las mujeres de Cyl por provincias.

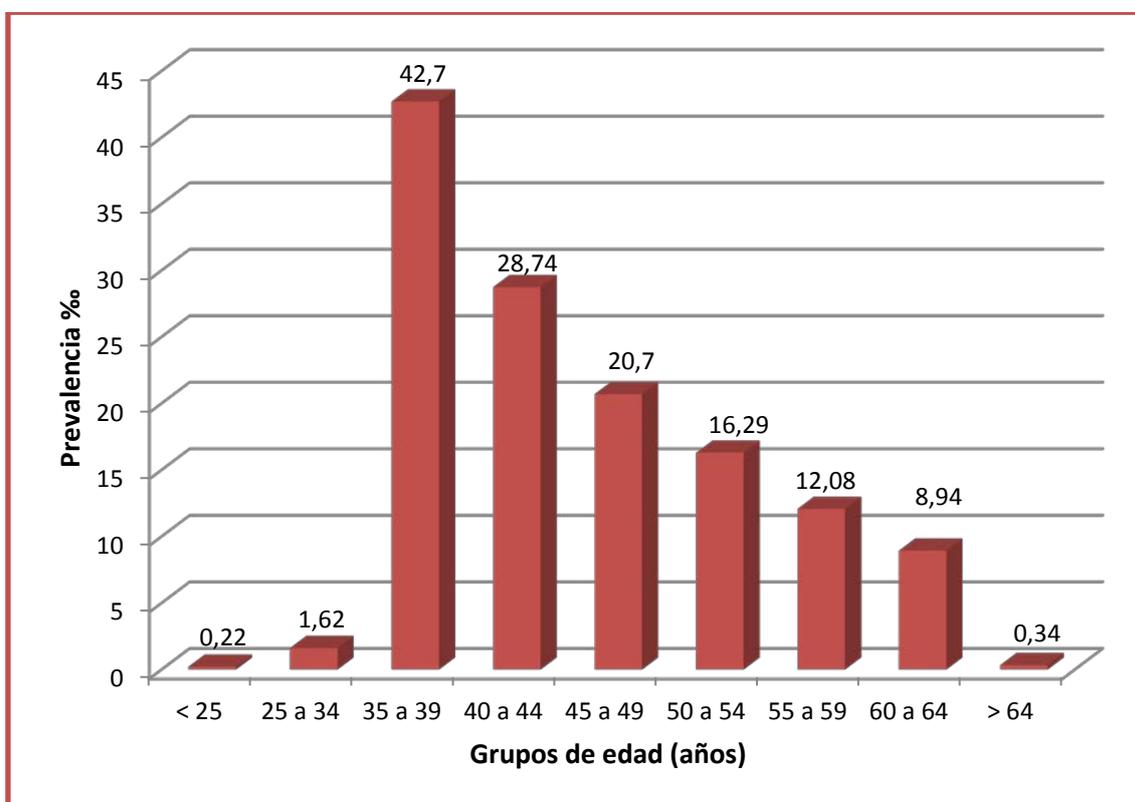
Provincia	Población mujeres Cyl	Nº muestras procesadas de VPH	Nº muestras positivas del programa	Prevalencia‰	IC 95,0%
Ávila	83.017	7.785	754	9,08	8,43 - 9,73
Burgos	183.018	14.612	1.409	7,70	7,30 - 8,10
León	248.157	21.818	2.644	10,65	10,25 - 11,06
Palencia	84.612	9.404	886	10,47	9,78 - 11,16
Salamanca	175.398	15.862	1.433	8,17	7,75 - 8,59
Segovia	78.987	6.736	655	8,29	7,65 - 8,93
Soria	45.498	3.685	307	6,75	5,98 - 7,51
Valladolid	<b>270.292</b>	<b>29.086</b>	<b>3.197</b>	<b>11,83</b>	<b>11,42 - 12,24</b>
Zamora	93.561	8.787	898	9,60	8,97 - 10,23

### 4.5.2. Prevalencia de VPH en las mujeres de Castilla y León por grupos etarios.

La prevalencia del VPH en las mujeres de CyL ha sido calculada según los tramos de edad descritos en el estudio. Los datos se muestran en la tabla 16.

En las mujeres entre los 35 y 64 años, edades en las que se realiza la detección de VPH en el programa de cribado, la prevalencia es mayor.

El grupo de edad en la que se ha obtenido la máxima prevalencia, es el grupo de mujeres entre los 35 y 39 años, en Castilla y León hay 91.320 mujeres en ese rango de edad, en el estudio se ha realizado la prueba de detección de VPH a 22.367 de ellas, obteniendo 3.899 muestras VPH positivas, siendo la prevalencia del 42,70% con un IC 95% 41,38 - 44,01. A partir de este rango de edad, la prevalencia experimenta un descenso lineal a medida que aumenta la edad de la mujer, llegando a una prevalencia de 8,94%, en las mujeres entre 60 y 64 años, como podemos observar en la figura 35.



*Figura 35: Prevalencia de VPH en los diferentes grupos etarios de la población femenina de CyL.*

Tabla 16: Prevalencia de VPH en los diferentes grupos etarios de la población femenina de Cyl.

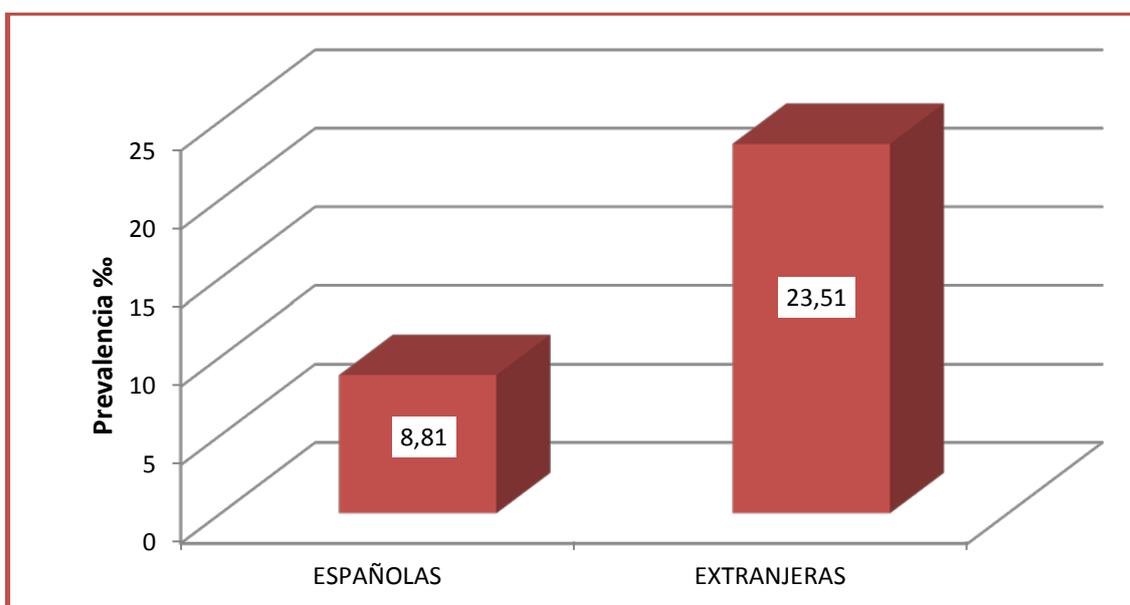
Edad en años	Población mujeres Cyl	Nº muestras procesadas en el programa	Nº muestras positivas del programa	Prevalencia %	IC 95,0%
<b>&lt;25</b>	252.499	111	55	0,22	0,16 - 0,28
<b>25 a 34</b>	143.015	1.269	232	1,62	1,41 - 1,83
<b>35 a 39</b>	<b>91.320</b>	<b>22.367</b>	<b>3.899</b>	<b>42,70</b>	<b>41,38 - 44,01</b>
<b>40 a 44</b>	92.475	22.524	2.658	28,74	27,66 - 29,83
<b>45 a 49</b>	97.227	22.367	2.013	20,70	19,8 - 21,6
<b>50 a 54</b>	94.828	18.978	1.545	16,29	15,48 - 17,1
<b>55 a 59</b>	84.046	14.195	1.015	12,08	11,33 - 12,82
<b>60 a 64</b>	72.949	9.919	652	8,94	8,25 - 9,63
<b>&gt; 64</b>	334.181	1.172	114	0,34	0,28 - 0,41

### 4.5.3. Prevalencia de VPH en las mujeres españolas y extranjeras de Castilla y León.

Comparando la prevalencia de VPH de las mujeres españolas con las mujeres extranjeras de la población de CyL, se ha obtenido que la prevalencia es mucho mayor en las mujeres extranjeras que en las españolas, como se puede observar en la figura 36.

La población de mujeres españolas en CyL, a fecha de 01/01/2013 es de 1.190.745 mujeres, en el estudio se han procesado 108.318 muestras para la detección de VPH a mujeres españolas, obteniendo 10.495 muestras VPH positivas, resultando ser la prevalencia de VPH en mujeres españolas de 8,81‰ y un IC 95‰ entre 8,65 y 8,98.

La población de mujeres extranjeras en CyL, a fecha de 01/01/2013 es de 71.795 mujeres, en el estudio se han procesado 9.456 muestras para la detección de VPH a mujeres extranjeras, obteniendo 1.688 muestras VPH positivas, resultando ser la prevalencia del 23,51‰ con un IC 95‰ entre 22,40 y 24,63. Los datos se exponen en la tabla 17.



*Figura 36: Diferencia de la prevalencia de VPH en mujeres de CyL españolas y extranjeras.*

Tabla 17: Diferencia de la prevalencia de VPH en mujeres de Cyl españolas y extranjeras.

	<b>Población mujeres Cyl</b>	<b>Nº muestras procesadas en el programa</b>	<b>Nº muestras positivas del programa</b>	<b>Prevalencia %</b>	<b>IC 95,0%</b>
<b>ESP*</b>	1.190.745	108.318	10.495	8,81	8,65 - 8,98
<b>EXT*</b>	71.795	9.456	1.688	23,51	22,40 - 24,63

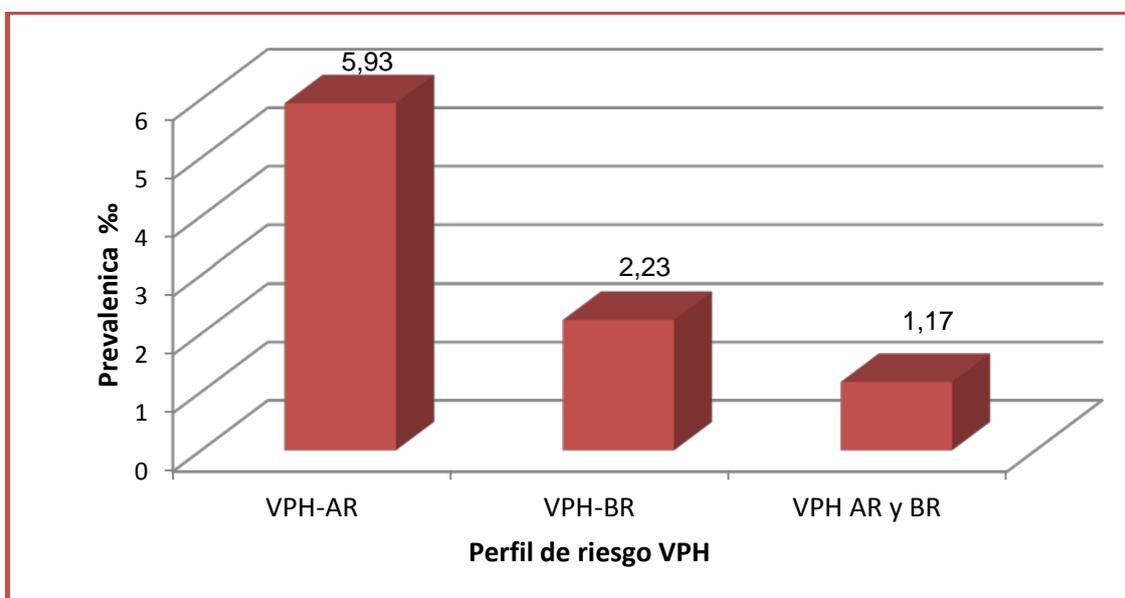
\*ESP (Mujeres Españolas) \*EXT (Mujeres Extranjeras)

### 4.5.4. Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de Castilla y León.

Se ha estudiado la prevalencia de los diferentes genotipos, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de CyL.

A fecha de 01/01/2014, la población de mujeres en CyL es de 1.262.540 mujeres. En el total de las 12.183 determinaciones VPH positivas obtenidas en nuestro estudio, 7.489 determinaciones VPH positivas, han sido por genotipos de alto riesgo, 2.810 determinaciones VPH positivas, por genotipos de bajo riesgo, y en 1.483 determinaciones se han detectado ambos tipos de genotipos.

Resultando ser la prevalencia de VPH-AR en las mujeres de Castilla y León de 5,93‰ (IC 95% 5,8-6,07). La prevalencia de VPH-BR en las mujeres de Castilla y León, ha sido de 2,23‰ (IC 95% 2,14-2,31). Y la prevalencia de ambos genotipos de VPH es de 1,17‰ (IC 95% 1,11-1,23). (Ver figura 37 y tabla 18).



*Figura 37: Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de CyL.*

Tabla 18: Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de Cyl.

	<b>Población mujeres Cyl</b>	<b>Nº muestras procesadas en el programa</b>	<b>Nº muestras positivas del programa</b>	<b>Prevalencia %</b>	<b>IC 95,0%</b>
<b>VPH-AR</b>	1.262.540	120.326	7.489	5,93	5,80,- 6,07
<b>VPH-BR</b>	1.262.540	120.326	2.810	2,23	2,14 – 2,31
<b>VPH AR y BR</b>	1.262.540	120.326	1.483	1,17	1,11 – 1,23

#### 4.6. Factores asociados a VPH positivo.

Para explicar el resultado VPH positivo, se ha realizado una regresión logística, en la que se han introducido las variables que resultaron positivas en el análisis bivalente, siendo éstas la edad mayor o menor de 45 años, la presencia o no de menopausia, el tipo de zona de salud urbana o semiurbana frente a rural y la nacionalidad.

El modelo resultante presentó una significación global  $p < 0,001$ , explicando un 90% de la variable dependiente.

Resultando ser la edad inferior a 45 años ( $p < 0,001$ ), un factor de riesgo para tener una infección por VPH, teniendo un OR= 1,57, con IC 95% 1,48-1,66.

Otro factor de riesgo es la nacionalidad ( $p < 0,001$ ), teniendo las mujeres extranjeras un OR= 1,813 con un IC 95% 1,691-1,944.

Y otro de los factores de riesgo, es vivir en tipo de zona urbana o semiurbana ( $p < 0,001$ ) con un OR= 1,313 con un IC 95% 1,246-1,382.

Como variable protectora se encuentra la menopausia ( $p 0,005$ ), obteniendo un OR= 0,910, con un IC 95% 0,85-0,97. (Ver tabla 19)

Tabla 19: Regresión logística para VPH positivo

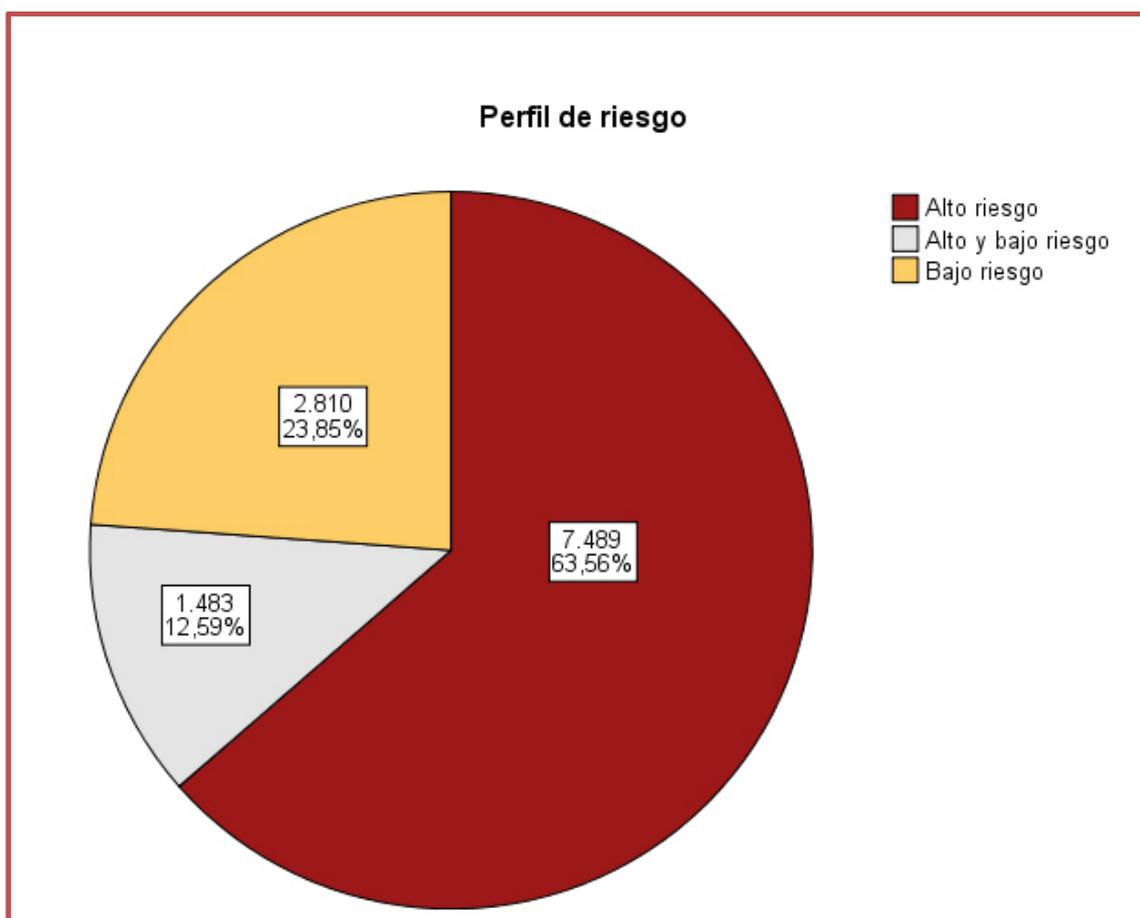
	p	OR	I.C. 95,0%	
			Inferior	Superior
<b>Edad &lt; 45</b>	0,000	1,568	1,484	1,657
<b>Menopausia</b>	0,005	0,910	0,851	0,972
<b>Urbano o semiurbano</b>	0,000	1,313	1,246	1,382
<b>Extranjera</b>	0,000	1,813	1,691	1,944

\*OR (Odds Ratio)

## 4.7. Estudio del perfil de riesgo de las determinaciones VPH positivas del programa.

Se ha estudiado el riesgo de transformación celular de las determinaciones VPH positivas.

La distribución del perfil de riesgo, se representa en la figura 38, resultando ser 7.489 muestras infectadas de VPH por genotipos de Alto Riesgo (AR) de transformación celular, que representan el 63,56% del total de determinaciones VPH positivas. 2.810 muestras son VPH de Bajo Riesgo (BR), en concreto el 23,85% y se ha obtenido que 1.483 determinaciones, el 12,59% presentaban genotipos de VPH AR y BR simultáneamente



*Figura 38: Distribución de las determinaciones VPH positivas en función del riesgo de transformación celular.*



## RESULTADOS

A medida que aumenta la edad, el perfil de riesgo se va modificando, a mayor edad, mayor frecuencia de genotipos BR y menor de genotipos AR.

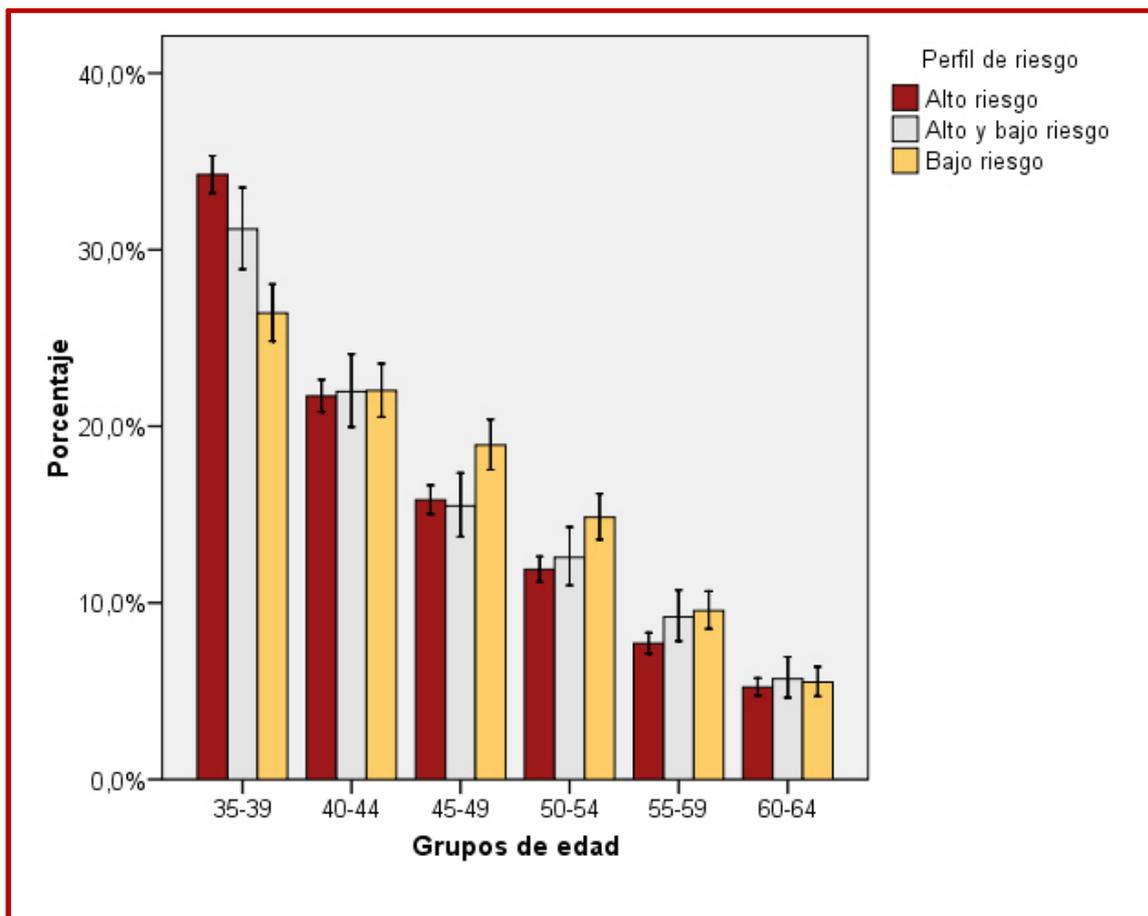
En el grupo etario entre los 35 y 39 años, tienen mayor porcentaje de VPH-AR. El 34,3% de las muestras VPH positivas son infecciones por genotipos de AR, (N=2.655), frente al 31,2% de muestras con genotipos VPH AR y BR, (N=481), y al 26,4% de las muestras con genotipos de BR, (N= 763).

Es a partir de los 40 años de edad, cuando los genotipos VPH-BR superan a los porcentajes de VPH-AR. En el grupo etario entre los 45 y 49 años de edad, los genotipos de VPH-AR representan el 15,8% y los genotipos de VPH-BR el 18,9%. (Datos expuestos en la tabla 20, con una  $p < 0,001$ )

*Tabla 20: Distribución de las determinaciones VPH positivas por grupos etarios en función del riesgo de transformación celular.*

	<b>AR</b>	<b>AR Y BR</b>	<b>BR</b>
	N % de Grupos de edad	N % de Grupos de edad	N % de Grupos de edad
<b>35-39</b>	2.655 34,3%	481 31,2%	763 26,4%
<b>40-44</b>	1.683 21,7%	339 22%	636 22%
<b>45-49</b>	1.227 15,8%	239 15,5%	547 18,9%
<b>50-54</b>	922 11,9%	194 12,6%	429 14,8%
<b>55-59</b>	597 7,7%	142 9,2%	276 9,6%
<b>60-64</b>	405 5,2%	88 5,7%	159 5,5%
			$p < 0,001$

En la figura 39, se observan los porcentajes del perfil de riesgo de las muestras VPH positivas en los diferentes grupos etarios. Se ve claramente la tendencia de la disminución de los genotipos de VPH-AR conforme aumenta la edad, a la vez que los genotipos de VPH-BR aumentan en proporción a las determinaciones con VPH-AR.



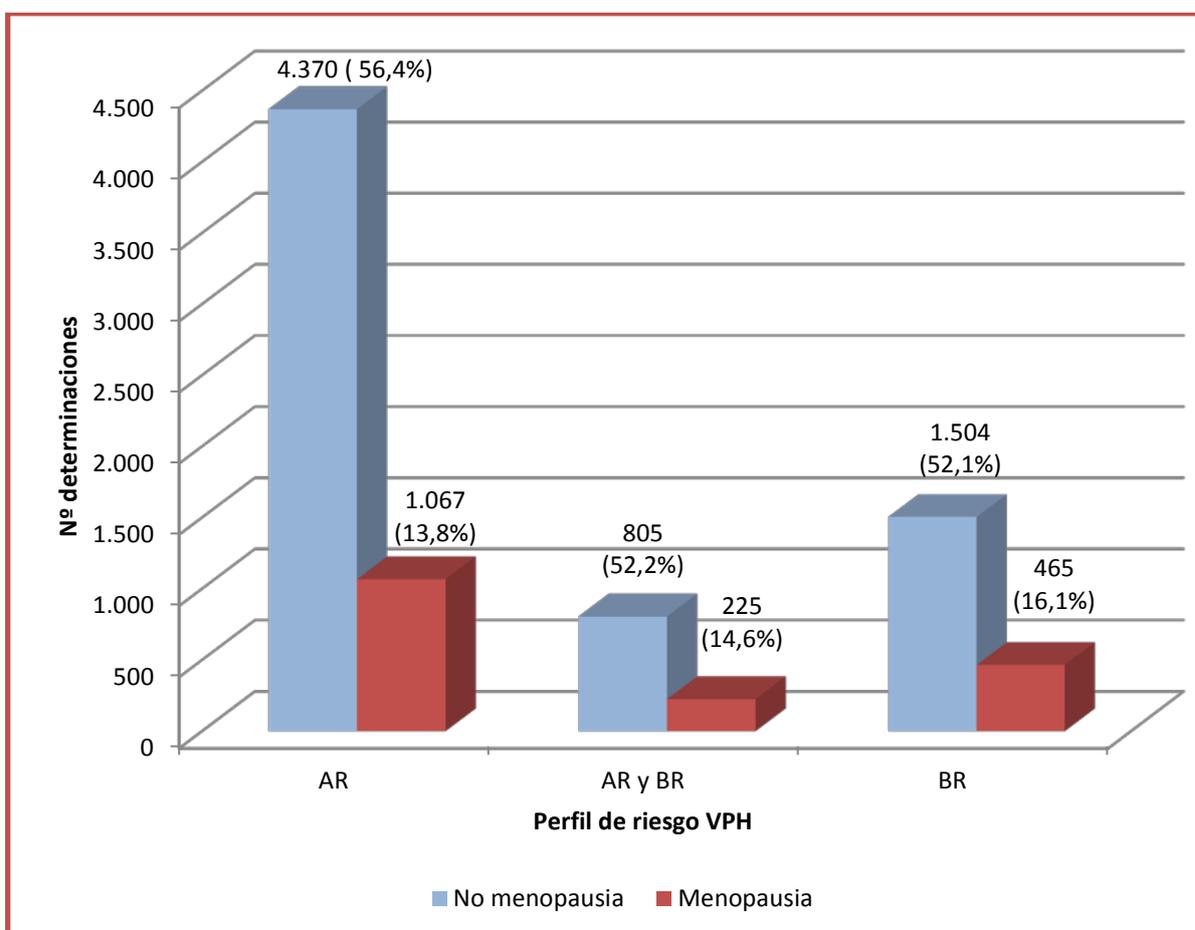
*Figura 39: Distribución de las determinaciones VPH positivas por grupos etarios en función del riesgo de transformación celular.*

## RESULTADOS

Valorando el perfil de riesgo de las muestras VPH positivas, las mujeres menopáusicas tienen porcentajes más altos en las muestras VPH positivas para genotipos de BR que para los genotipos de AR, siendo esta relación inversa en las mujeres sin menopausia, con una significación estadística  $p < 0,001$  como se muestra en la figura 40.

Las muestras con genotipos de AR en mujeres menopáusicas representan el 13,8% ( $n = 1.067$  muestras), frente al 56,4% de las muestras con genotipos de AR de las mujeres no menopáusicas.

Las muestras con genotipos de VPH de BR en mujeres menopáusicas representan el 16,1% ( $n = 465$  muestras), frente al 52,1% de las mujeres sin menopausia.



*Figura 40: Distribución de las determinaciones VPH positivas en mujeres menopáusicas y no menopáusicas en función del riesgo de transformación celular.*

Al estudiar el perfil de riesgo de transformación celular, de los genotipos de las muestras VPH positivas, observamos que las mujeres extranjeras tienen porcentajes más altos en las muestras VPH positivas para genotipos de BR, que para los genotipos de AR, siendo esta relación inversa en las mujeres españolas. ( $p < 0,001$ ).

Se han detectado 990 muestras VPH-AR en mujeres extranjeras, que representan el 12,8% del total de genotipos de AR detectados, frente al 87,2% de muestras VPH-AR en mujeres españolas. Es menor la diferencia en las muestras VPH-BR, en las que las mujeres extranjeras tienen el 18% del total (520 muestras positivas VPH-AR), frente al 82%% de las españolas.

(Ver figura 41)

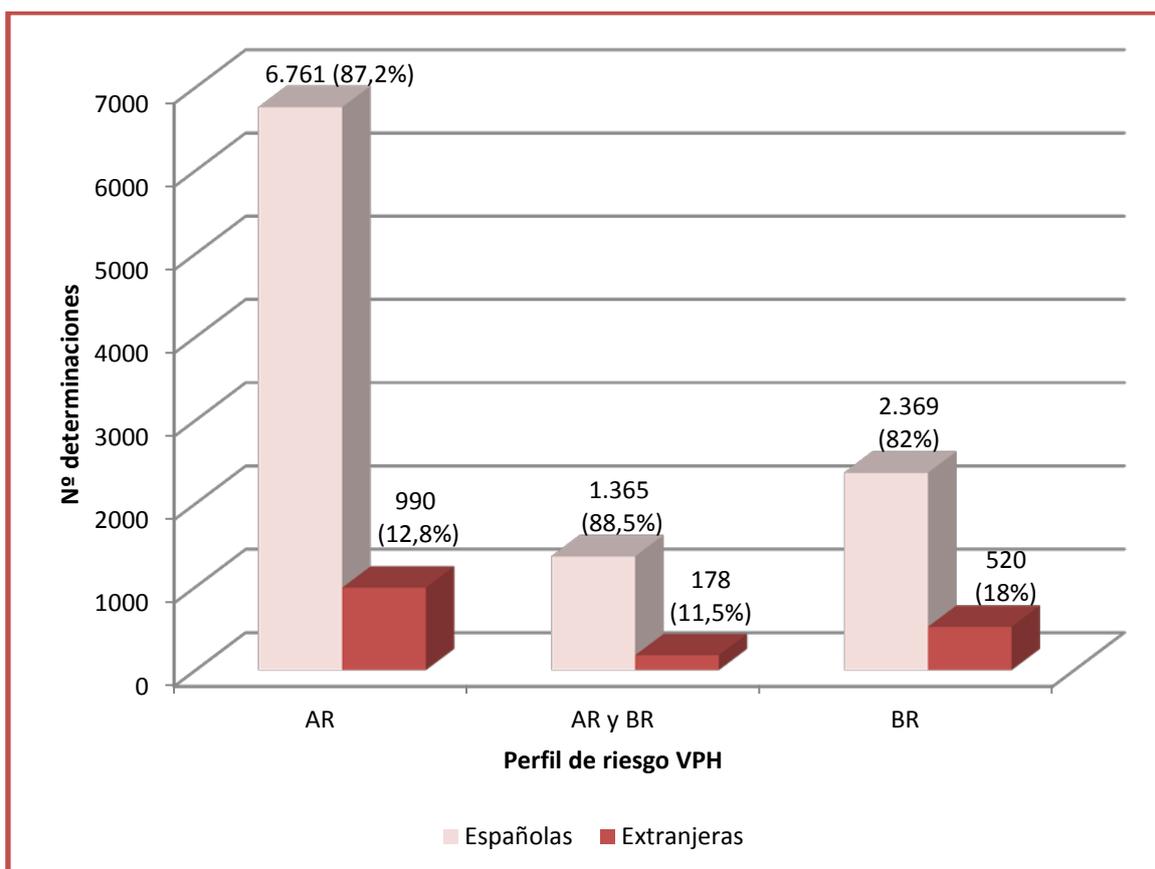


Figura 41: Perfil de riesgo de las muestras VPH positivas en las mujeres españolas y extranjeras del programa.



#### 4.8. Estudio de los diferentes genotipos de VPH en el programa.

Se han estudiado el porcentaje y el número de determinaciones, de cada uno de los 35 genotipos detectados.

Al analizar los VPH detectados por la técnica de diagnóstico empleada, se ha observado que los genotipos más frecuentes han sido:

El genotipo 53, es el genotipo más frecuente en el programa, del cual se han detectado 1.548 muestras positivas, el 1,3% del total de determinaciones y el 13,2% de entre las muestras VPH positivas.

En segundo lugar se encuentra el genotipo 16 encontrado en 1.497 muestras del programa de cribado, que representa el 12,8% de las muestras con VPH positivo.

El genotipo 31 es el tercero en frecuencia, detectado en 1.352 muestras, en el 11,5% de las muestras VPH positivas.

Los tres siguientes genotipos más frecuentes han sido el 51, 52 y 58, con 1.160 muestras, 1.157 muestras y 1.074 muestras respectivamente.

Los genotipos menos frecuentes son el genotipo 43, tan solo detectado en 6 muestras, el genotipo 89 detectado en 12 muestras y el genotipo 40 detectado en 46 muestras, todos ellos representan menos del 0,01% del total de las muestras.

Los genotipos 16 y 18 se encuentran presentes en el 1,5% de las determinaciones, estando en orden de frecuencia el 19º el genotipo 18, detectado en 363 muestras y representando el 0,3% del total de las muestras y el 3,2% de las muestras VPH positivas.

En la tabla 21 se exponen el número total de determinaciones de cada genotipo y los porcentajes que representan respecto al total de las muestras de VPH procesadas. En la figura 42, se exponen el número de determinaciones por cada genotipo estudiado.



Tabla 21: Porcentaje y número de muestras totales de los 35 genotipos determinados en el programa.

VPH	Porcentaje	N	VPH	Porcentaje	N
<b>6</b>	0,3%	346	<b>54</b>	0,2%	256
<b>11</b>	0,1%	106	<b>56</b>	0,3%	331
<b>16</b>	<b>1,3%</b>	<b>1.497</b>	<b>58</b>	0,9%	1.074
<b>18</b>	0,3%	363	<b>59</b>	0,4%	523
<b>26</b>	0,1%	64	<b>61</b>	0,8%	956
<b>31</b>	<b>1,1%</b>	<b>1.352</b>	<b>62</b>	0,4%	927
<b>33</b>	0,4%	421	<b>66</b>	0,7%	819
<b>35</b>	0,4%	521	<b>68</b>	0,7%	878
<b>39</b>	0,2%	237	<b>70</b>	0,5%	646
<b>40</b>	0,0%	46	<b>71</b>	0,1%	153
<b>42</b>	0,2%	218	<b>72</b>	0,2%	254
<b>43</b>	0,0%	6	<b>73</b>	0,0%	51
<b>44</b>	0,2%	183	<b>81</b>	0,4%	434
<b>45</b>	0,4%	468	<b>82</b>	0,4%	422
<b>51</b>	1,0%	1.160	<b>83</b>	0,3%	355
<b>52</b>	1,0%	1.157	<b>84</b>	0,4%	418
<b>53</b>	<b>1,3%</b>	<b>1.548</b>	<b>85</b>	0,0%	48
			<b>89</b>	0,0%	12

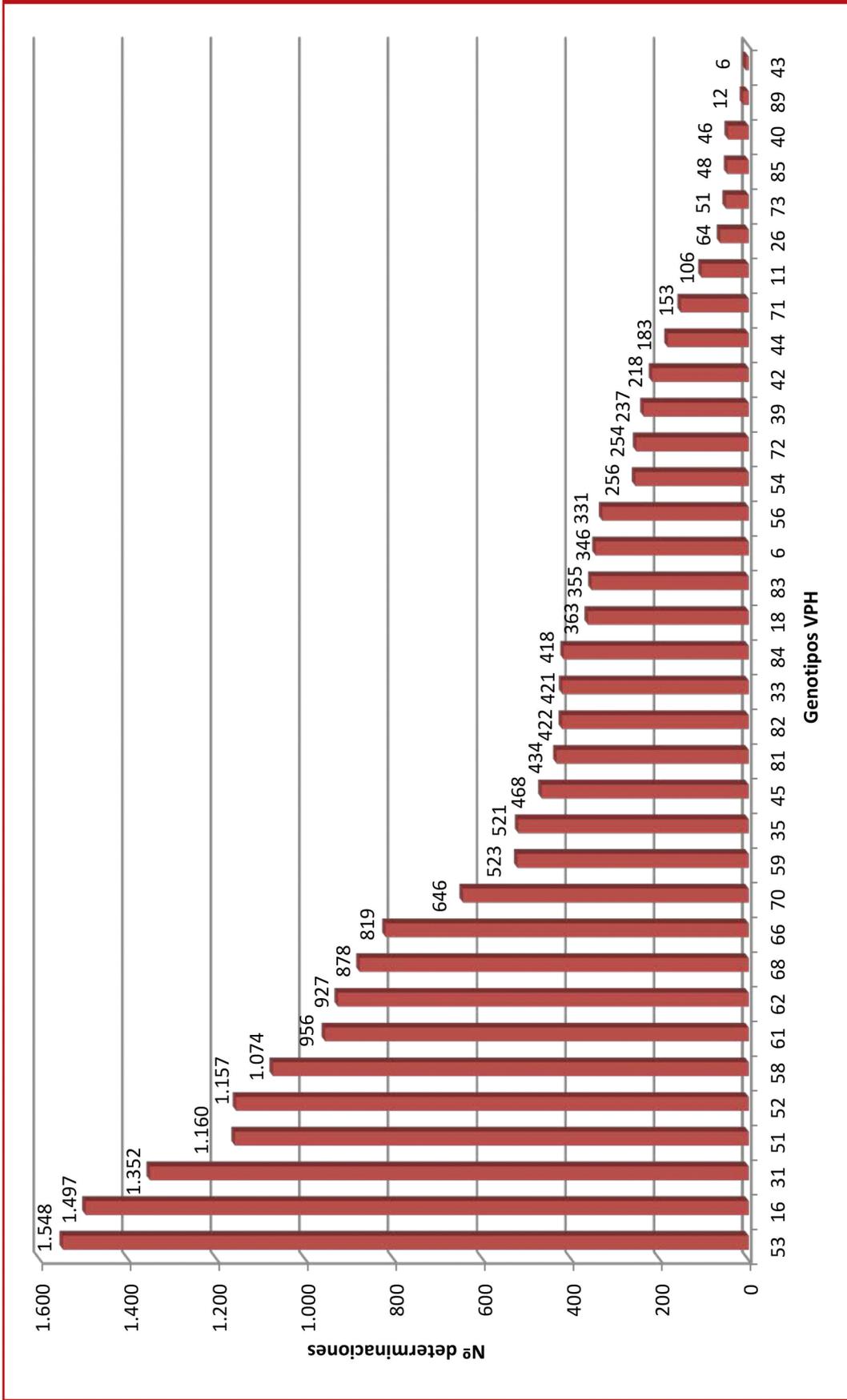


Figura 42: Número de determinaciones por cada uno de los 35 genotipos estudiados en el programa, en orden decreciente.



Se ha comparado la frecuencia de infección de los diferentes genotipos en mujeres menopáusicas y no menopáusicas.

Los genotipos de VPH 6, 16 y 18 son más frecuentes en mujeres no menopáusicas que en menopáusicas, con diferencias estadísticamente significativas, ( $p$  0,032,  $p$  0,08 y  $p$  0,03) respectivamente.

Son 13 los genotipos estudiados que son más frecuentes en las mujeres menopáusicas, con diferencias estadísticamente significativas. Los genotipos son VPH 11 ( $p$  0,003), VPH 35 ( $p$  <0,001), VPH 43 ( $p$  <0,001), VPH 51 ( $p$  <0,001), VPH 53 ( $p$  <0,001), VPH 58 ( $p$  0,03), VPH 61 ( $p$  <0,001), VPH 70 ( $p$  <0,001), VPH 71 ( $p$  <0,001), VPH 72 ( $p$  <0,001), VPH 81 ( $p$  0,001), VPH 83 ( $p$  0,006), y VPH 85 ( $p$  0,001).

En el resto de genotipos no se ha encontrado ninguna diferencia significativa entre los dos grupos.

El porcentaje y número de muestras positivas en mujeres menopáusicas y no menopáusicas de los 35 genotipos de VPH estudiados, se muestran en la tabla 22.

En las figuras 43 y 44 se pueden comparar los 10 genotipos más frecuentes en mujeres menopáusicas y mujeres no menopáusicas obtenidos en el estudio, observando que en las mujeres no menopáusicas el genotipo del que más muestras VPH positivas se han detectado ha sido el VPH 16, estando en quinto lugar en las mujeres menopáusicas.

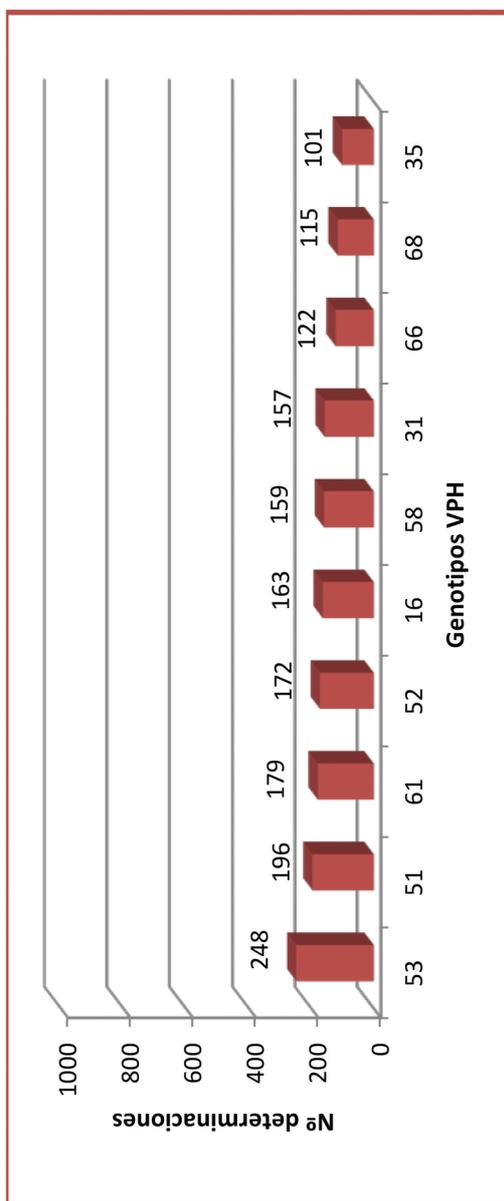


Figura 43: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en mujeres menopáusicas.

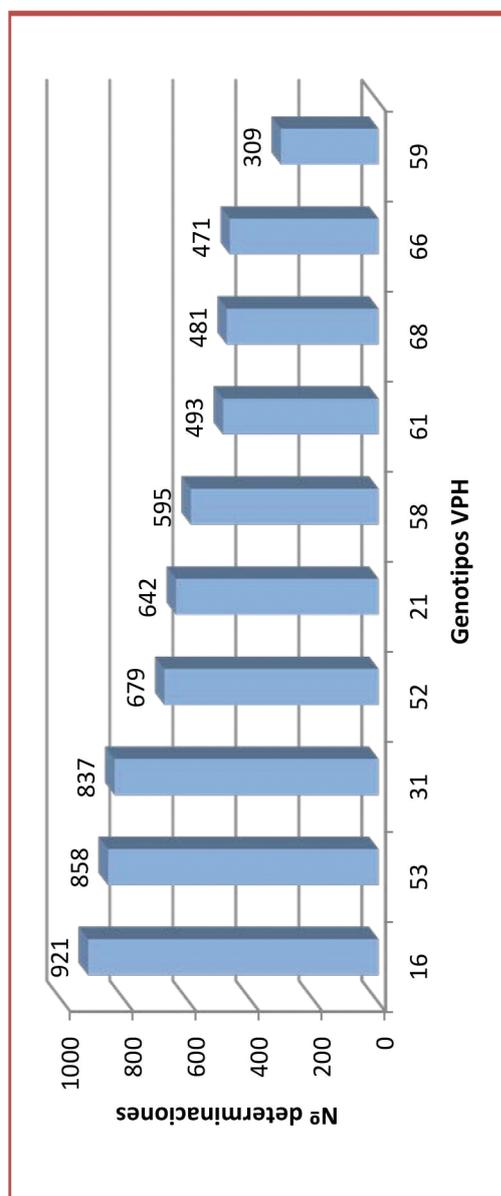


Figura 44: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en mujeres no menopáusicas.



Tabla 22: Frecuencia de los genotipos de VPH en las mujeres menopáusicas vs no menopáusicas.

VPH	MENOPAUSIA		VPH	MENOPAUSIA	
	NO	SI		NO	SI
<b>6*</b>	222 0,2%	33 0,1%	<b>54</b>	139 0,1%	37 0,2%
<b>11*</b>	50 0%	23 0,1%	<b>56</b>	171 0,2%	37 0,2%
<b>16*</b>	<b>921</b> <b>0,9%</b>	163 0,7%	<b>58*</b>	595 0,6%	159 0,7%
<b>18*</b>	234 0,2%	39 0,1%	<b>59</b>	309 0,3%	74 0,3%
<b>26</b>	35 0%	4 0%	<b>61*</b>	493 0,5%	179 0,8%
<b>31</b>	837 0,8%	157 0,7%	<b>62</b>	291 0,3%	70 0,3%
<b>33</b>	249 0,2%	52 0,2%	<b>66</b>	471 0,5%	122 0,5%
<b>35*</b>	285 0,3%	95 0,4%	<b>68</b>	481 0,5%	101 0,4%
<b>39</b>	139 0,1%	27 0,1%	<b>70*</b>	347 0,3%	115 0,5%
<b>40</b>	28 0%	2 0%	<b>71*</b>	69 0,1%	31 0,1%
<b>42</b>	114 0,1%	33 0,1%	<b>72*</b>	127 0,1%	53 0,2%
<b>43*</b>	1 0%	4 0%	<b>73</b>	21 0%	5 0%
<b>44</b>	107 0,1%	19 0,1%	<b>81*</b>	226 0,2%	76 0,3%
<b>45</b>	234 0,2%	45 0,2%	<b>82</b>	238 0,2%	56 0,2%
<b>51*</b>	642 0,6%	196 0,8%	<b>83*</b>	185 0,2%	61 0,3%
<b>52</b>	679 0,7%	172 0,7%	<b>84</b>	234 0,2%	57 0,2%
<b>53*</b>	858 0,8%	<b>248</b> <b>1,1%</b>	<b>85*</b>	12 0%	13 0,1%
			<b>89</b>	5 0%	3 0%

\*p<0,05



## RESULTADOS

---

Si se compara cada genotipo entre las mujeres españolas y las mujeres extranjeras, se obtiene que quince genotipos, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), son más frecuentes en las mujeres extranjeras. Como se puede observar en la tabla 23.

Siendo los genotipos VPH 11 ( $p 0,007$ ), VPH 18 ( $p 0,005$ ), VPH 31 ( $p 0,01$ ), VPH 35 ( $p < 0,001$ ), VPH 45 ( $p 0,03$ ), VPH 54 ( $p 0,007$ ), VPH 58 ( $p < 0,001$ ), VPH 61 ( $p 0,02$ ), VPH 70 ( $p < 0,001$ ), VPH 71 ( $p < 0,001$ ), VPH 72 ( $p < 0,001$ ), VPH 73 ( $p 0,02$ ), VPH 81 ( $p < 0,001$ ), VPH 83 ( $p < 0,001$ ) y VPH 85 ( $p < 0,001$ ).

En las figuras 45 y 46 se pueden comparar los 10 genotipos más frecuentes en mujeres españolas y en las mujeres extranjeras.

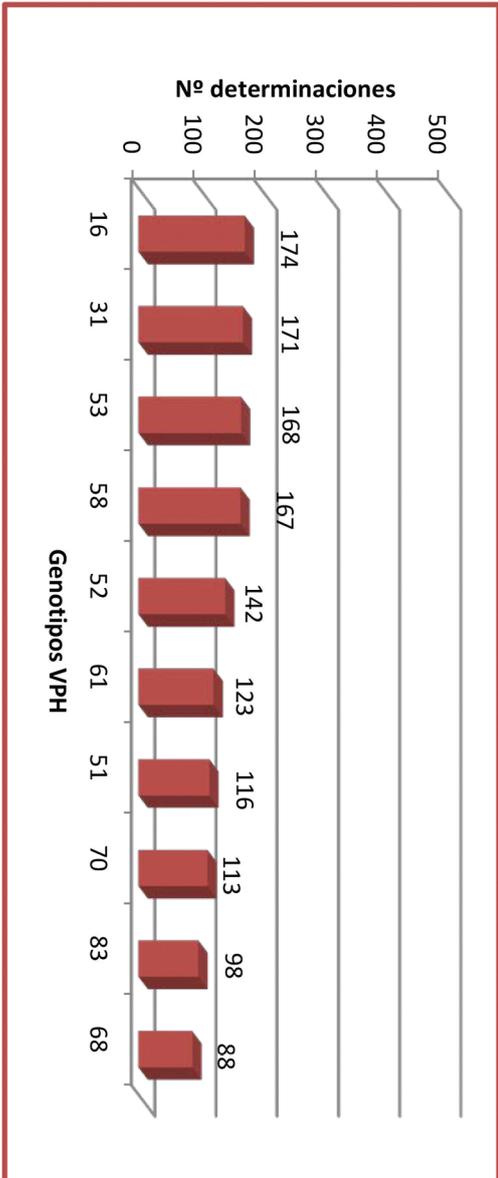


Figura 45: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en las mujeres extranjeras del programa.

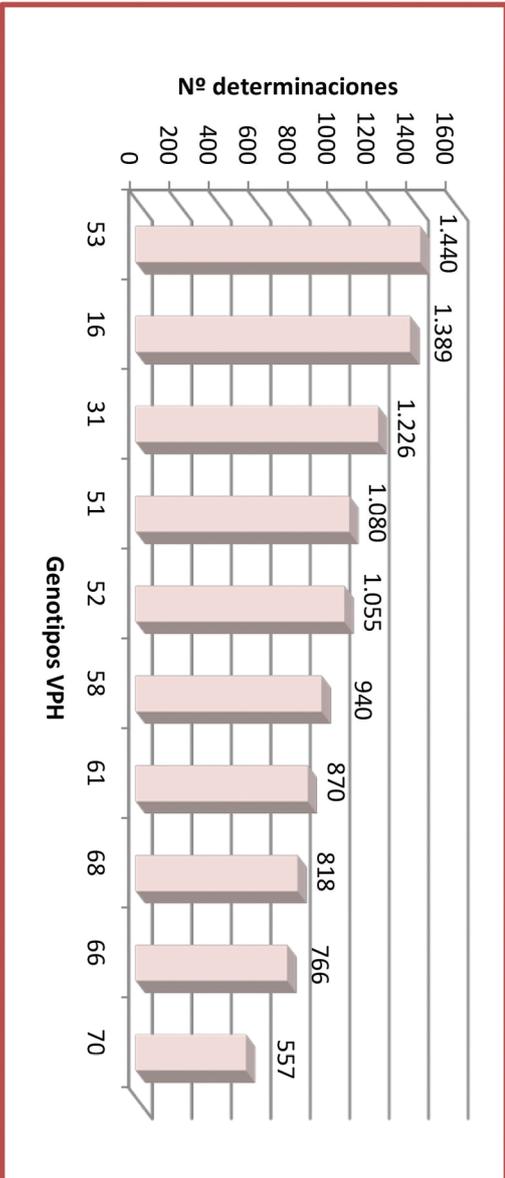


Figura 46: Los diez genotipos con mayor número de determinaciones VPH positivas en las mujeres españolas del programa.

## RESULTADOS

*Tabla 23: Diferencia porcentual de los 35 genotipos estudiados, en mujeres nacionales y extranjeras.*

VPH	Española	Extranjera	VPH	Española	Extranjera
<b>6</b>	378 0,2%	29 0,2%	<b>54*</b>	224 0,1%	40 0,2%
<b>11*</b>	92 0,1%	20 0,1%	<b>56</b>	308 0,2%	34 0,2%
<b>16</b>	1.389 0,8%	174 0,9%	<b>58*</b>	940 0,6%	167 0,9%
<b>18*</b>	332 0,2%	56 0,3%	<b>59</b>	482 0,3%	61 0,3%
<b>26</b>	63 0%	4 0%	<b>61*</b>	870 0,5%	123 0,6%
<b>31*</b>	1.226 0,7%	171 0,9%	<b>62</b>	485 0,3%	62 0,3%
<b>33</b>	385 0,2%	50 0,3%	<b>66</b>	766 0,4%	83 0,4%
<b>35*</b>	459 0,3%	85 0,4%	<b>68</b>	818 0,5%	88 0,5%
<b>39</b>	212 0,1%	32 0,2%	<b>70*</b>	557 0,3%	113 0,6%
<b>40</b>	42 0%	5 0%	<b>71*</b>	106 0,1%	50 0,3%
<b>42</b>	206 0,1%	22 0,1%	<b>72*</b>	193 0,1%	65 0,3%
<b>43</b>	6 0%	0 0%	<b>73*</b>	44 0%	11 0,1%
<b>44</b>	165 0,1%	21 0,1%	<b>81*</b>	359 0,2%	86 0,4%
<b>45*</b>	419 0,2%	63 0,3%	<b>82</b>	385 0,2%	51 0,3%
<b>51</b>	1.080 0,6%	116 0,6%	<b>83*</b>	274 0,2%	98 0,5%
<b>52</b>	1.055 0,6%	142 0,7%	<b>84</b>	386 0,2%	41 0,2%
<b>53</b>	1.440 0,8%	168 0,9%	<b>85*</b>	24 0%	26 0,1%
			<b>89</b>	12 0%	2 0%
* p<0,05					



En el estudio realizado de los diferentes genotipos de VPH por área geográfica se ha obtenido:

La distribución por genotipos en el continente africano, que se muestra en la figura 47, se puede observar que en África del norte con el 10,5% de las muestras procesadas de VPH positivos (n=84), los genotipos que con mayor frecuencia se han presentado son el 53, 58,16, 51, 83 y 70.

En África Central, se han obtenido 5 muestras de VPH positivas, un 11,8% y los genotipos positivos obtenidos han sido el 56, 51, 71 y 81.

En África Austral, la única muestra VPH positiva ha sido del tipo 83, que representa un 10% del total de las procesadas y en África oriental el tipo 81, representando 14,3%.

En África Occidental, donde la muestra de VPH positivos vuelve a ser más numerosa, 19 VPH positivos, 15,8%, prevalecen los genotipos 58, 53, 70 y 81.

A excepción de una muestra VPH positiva en África del Norte, no se han obtenido muestras positivas de los siguientes genotipos de VPH 26, 40, 42, 43, 44 y 45.

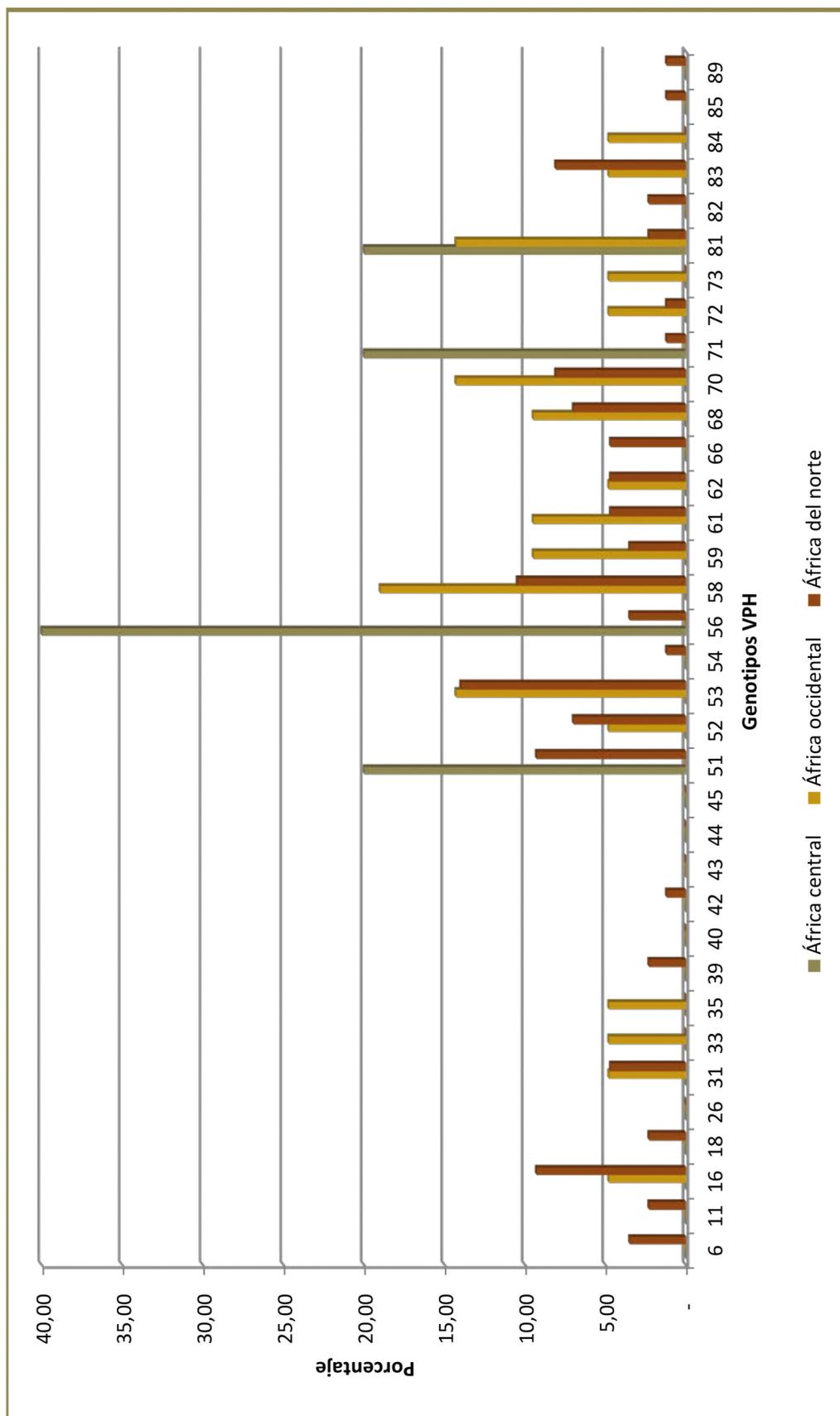


Figura 47: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas africanas.



La distribución de las determinaciones VPH positivas por los diferentes genotipos en el continente americano se muestran en la figura 48.

En América Central y Caribe se han obtenido 403 muestras VPH positivas, el 23,2% de las muestras de VPH procesadas. Los genotipos que con mayor frecuencia se han detectado han sido el 31, 61, 58 y 16. Los tres únicos genotipos que no se han encontrado han sido el 43, el 73 y el 89.

En las mujeres procedentes de América del Sur, los genotipos más frecuentes son 53, 16 y 58, de un total de 888 muestras VPH positivas, el 18,6%. No se han obtenido muestras de los genes 26, 40, 43 y 89.

En América del Norte, únicamente se han detectado dos muestras VPH positivas, un 5,7% del total, cuyos genotipos han sido el 16 y el 52.

Han sido dos los genotipos no detectados en las muestras de las mujeres procedentes del continente americano, VPH 43 y 89.

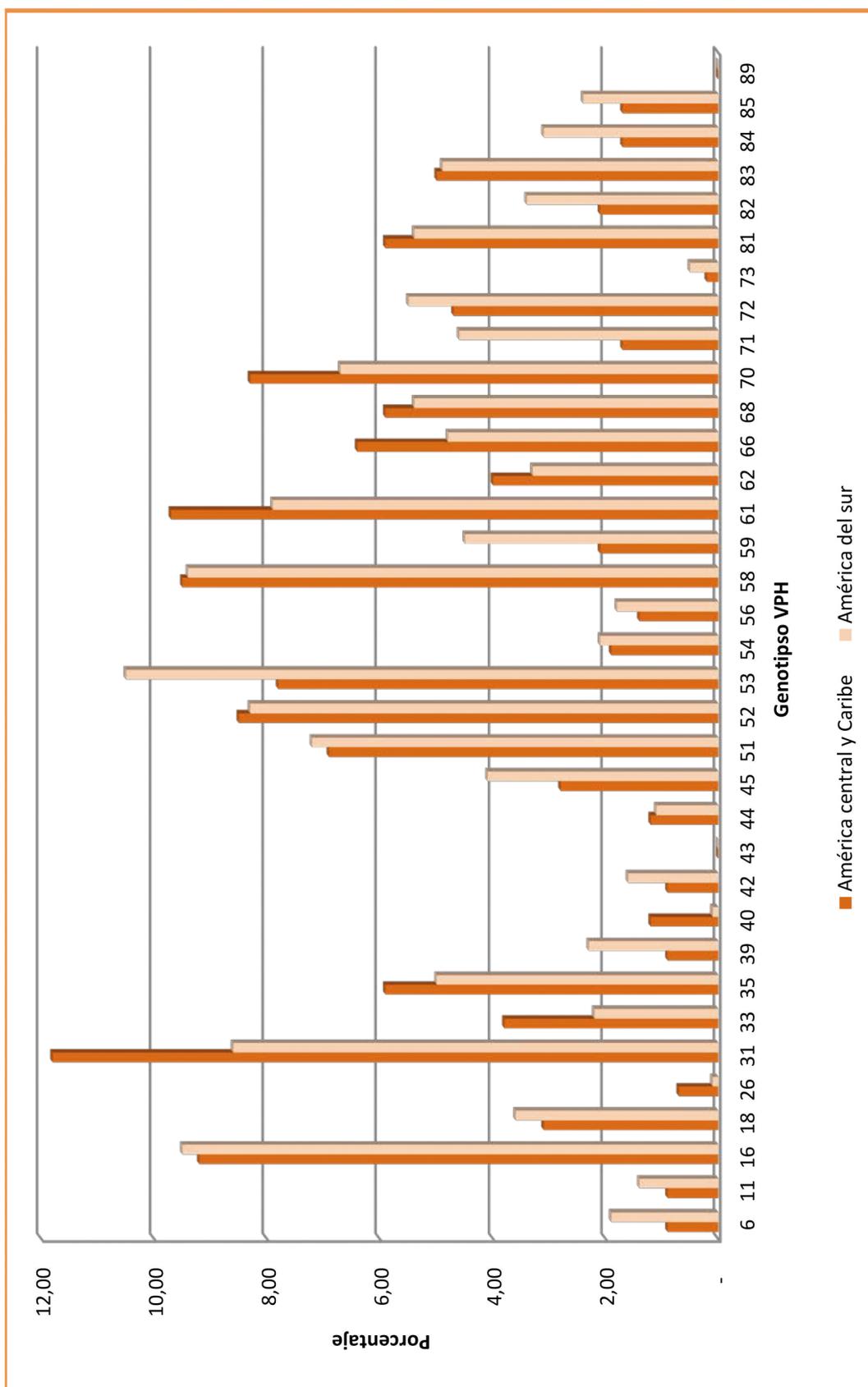


Figura 48: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas americanas.



La distribución de las determinaciones VPH positivas, según los diferentes genotipos estudiados en el continente asiático, se muestran en la figura 49.

Las muestras VPH positivas de mujeres procedentes del continente asiático han sido poco numerosas.

En Asia Meridional, el número de VPH positivos han sido 5, representando un 6,7% de las muestras procesadas, siendo los genotipos positivos VPH 51, 58, 62, 70 y 81.

El número de muestras VPH positivas en Asia Oriental es algo mayor, 24 muestras (15,2%), de ellas los genotipos que con mayor frecuencia se han presentado han sido el 52 y el 81, al igual que en Asia Occidental, en la que se han obtenido sólo 8 muestras VPH positivas, que representan el 18,6% de las muestras de VPH procesadas en esta zona geográfica.

En Asia Suroriental, han resultado ser 12 muestras VPH positivas, el 28,3%. Los genotipos más frecuentes han sido el 51, 16, 58 y 61.

Son doce los genotipos de VPH no detectados en las muestras de mujeres procedentes del continente asiático, los VPH 39, 42, 43, 44, 56, 66, 68, 72, 73, 83, 84 y 89.

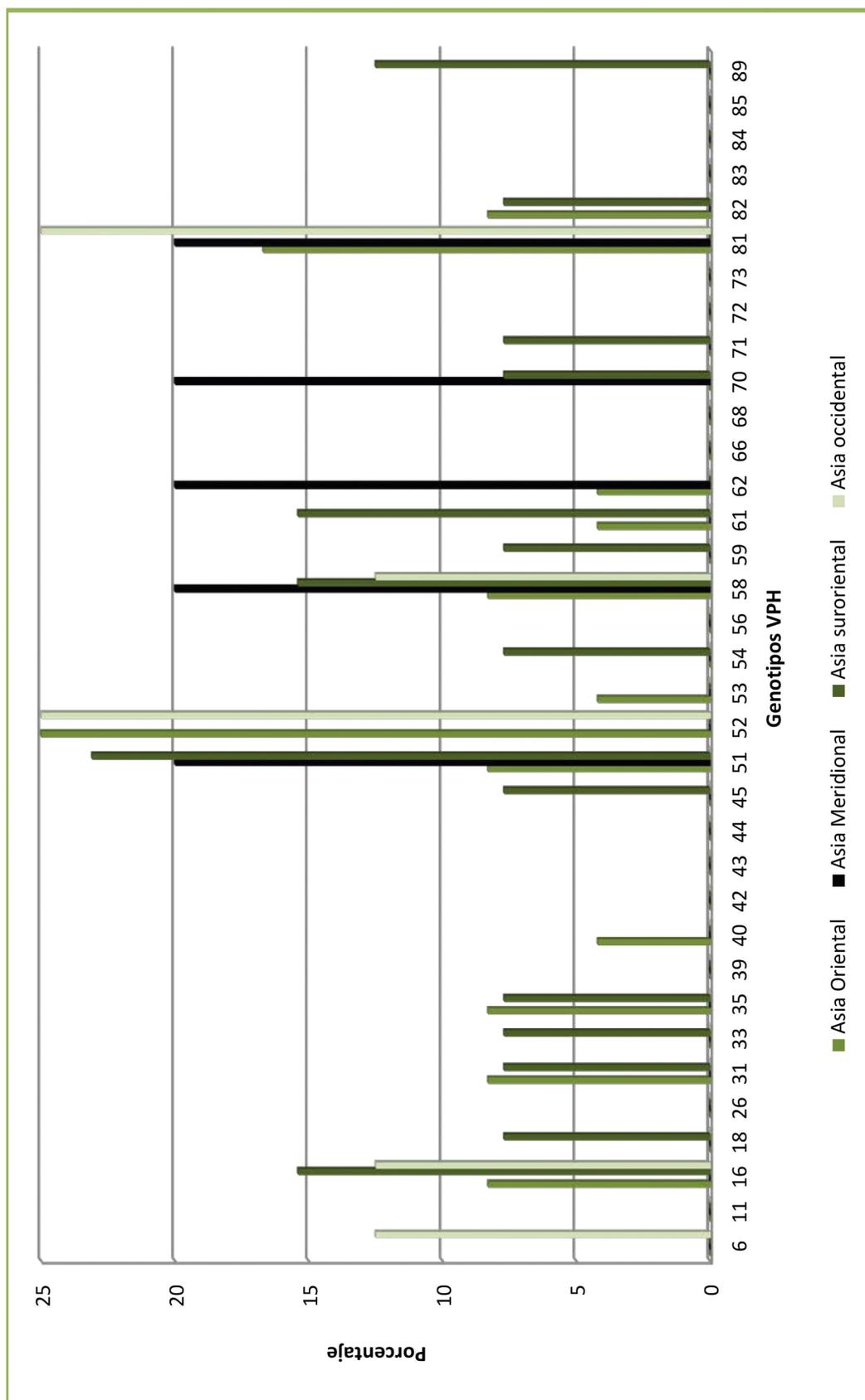


Figura 49: Porcentaje de VPB positivo para los diferentes genotipos de VPB según zonas geográficas asiáticas.



La distribución de las determinaciones VPH positivas del continente europeo según los diferentes genotipos de VPH detectados, se muestran en la figura 50.

En Europa, el número de muestras VPH positivas ha sido alto, a excepción de Europa del Norte, en donde solo se ha detectado una muestra VPH positiva, el 4,8%, del genotipo 58.

En Europa Occidental, se han obtenido 155 muestras positivas, el 10,8% de las procedentes de este área geográfica, destacando con mayor frecuencia los genotipos 31, 52, 53 y 16.

En Europa Meridional, las muestras VPH positivas han sido 9.715, un 9,3%, los genotipos más frecuentes son el 53, 16, 31 y 51.

Por último en Europa Oriental, se han obtenido 373 muestras VPH positivas, el 13,9%, cuyos genotipos más frecuentes han sido el 16, 31, 53 y 58.

Se ha procesado una única muestra, el 10%, de una mujer procedente de Oceanía que ha resultado VPH positiva para el genotipo 40.

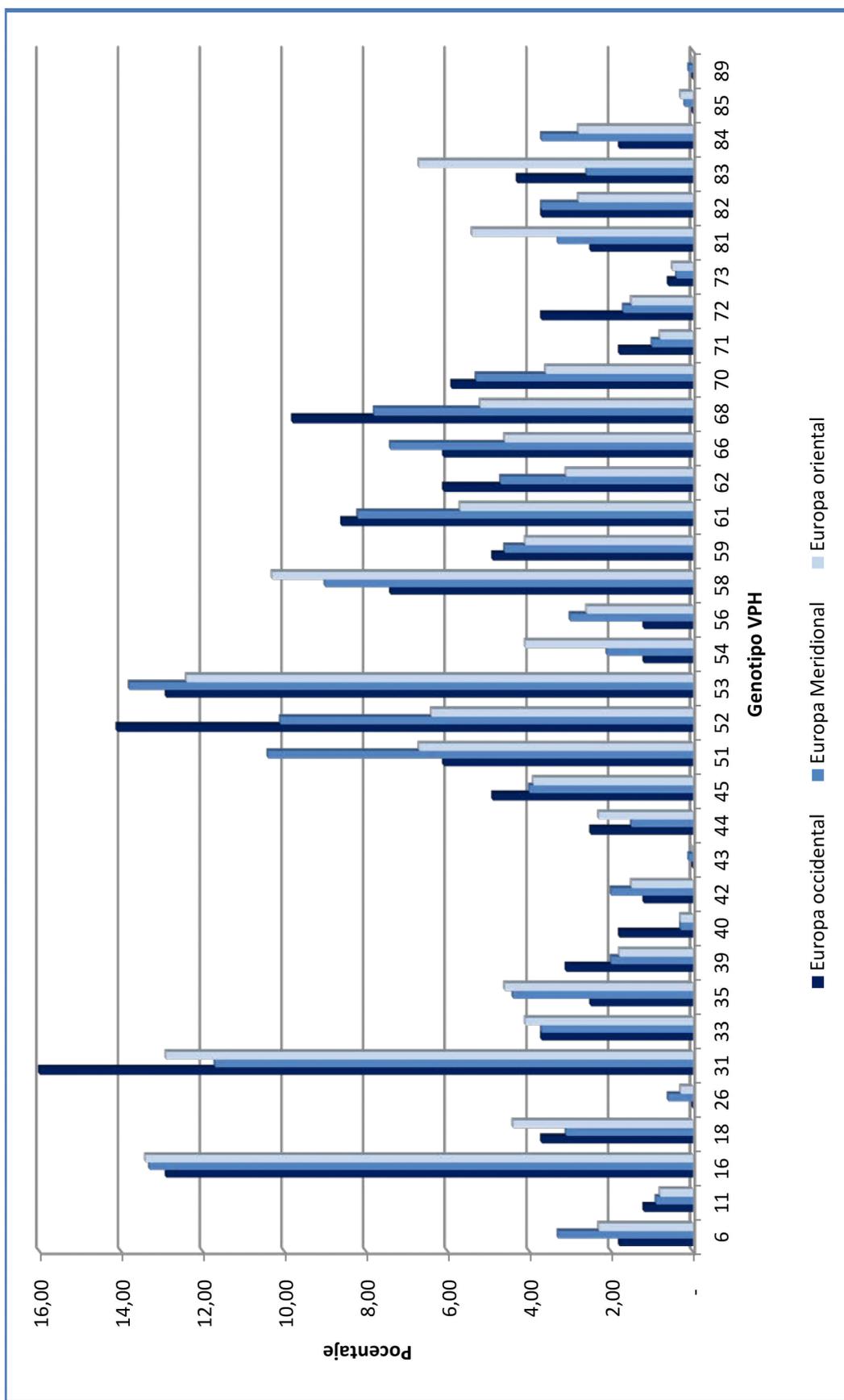


Figura 50: Porcentaje de VPH positivo para los diferentes genotipos de VPH según zonas geográficas europeas.

## 4.9. Coinfecciones por diversos genotipos de VPH.

Se han recogido 117.774 muestras a las que se ha realizado determinación de VPH. Entre todas las determinaciones realizadas, 12.183 muestras han sido positivas en VPH. De todas ellas, 8.248 muestras presentaban un solo genotipo de VPH, el 67,7% de las determinaciones VPH positivas y 3.935 muestras presentaban infección múltiple de VPH, el 32,3%.

Los genotipos que en mayor número de determinaciones se han obtenido junto con otros genotipos son:

El genotipo 53, se ha encontrado en 828 muestras VPH positivas con infección múltiple por VPH, es decir en un 6,79% de las muestras VPH positivas. De forma aislada se ha detectado en 720 muestras, el 5,91% de las determinaciones VPH positivas.

El genotipo 68, se ha obtenido en 827 muestras VPH positivas con infección múltiple por VPH, infectando junto a otros en un 6,79% de las muestras positivas de VPH y tan solo en 51 muestras de forma aislada (0,42%).

El tercer genotipo con mayor porcentaje de coinfección, es el VPH 31, que se ha objetivado en 777 muestras con infección múltiple por VPH, en un 6,38%. En cuarto lugar, el genotipo 62 detectado junto a otros genotipos en una misma muestra, en 653 determinaciones, el 5,36% de las muestras VPH positivas.

En la figura 51, se presentan los genotipos en orden decreciente, en función del número de determinaciones en las que han infectado de forma conjunta con otros genotipos VPH.

Es el genotipo 89, el que se ha detectado en menos muestras junto a otros tipos del virus, siendo el porcentaje de coinfección  $< 0,01\%$ , y el porcentaje de muestras en el que se ha presentado de forma aislada del 0,09%

Son tan sólo diez genotipos los que infectan con mayor frecuencia de forma aislada, que de forma conjunta con otros genotipos, y son el VPH 11, VPH 16, VPH 52, VPH 54, VPH 61, VPH 70, VPH 72, VPH 81, VPH 83 y VPH 89.



## RESULTADOS

En la tabla 24, se muestran los 35 genotipos con la frecuencia de muestras en las que se han presentado junto a otros genotipos de VPH y el porcentaje que representan dentro de las muestras VPH positivas.

*Tabla 24: Frecuencia y porcentaje de los 35 genotipos de VPH que se han presentado junto a otros tipos de VPH.*

<b>VPH</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>N</b>	<b>VPH</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>N</b>
<b>6</b>	1,62	197	<b>54</b>	0,97	118
<b>11</b>	0,37	46	<b>56</b>	1,69	206
<b>16</b>	4,75	579	<b>58</b>	4,72	576
<b>18</b>	1,69	206	<b>59</b>	2,45	299
<b>26</b>	0,47	57	<b>61</b>	2,75	336
<b>31</b>	6,38	777	<b>62</b>	5,36	653
<b>33</b>	2,31	281	<b>66</b>	3,46	432
<b>35</b>	2,33	284	<b>68</b>	<b>6,79</b>	<b>827</b>
<b>39</b>	1,08	132	<b>70</b>	2,41	294
<b>40</b>	0,31	38	<b>71</b>	0,68	83
<b>42</b>	0,98	120	<b>72</b>	0,75	91
<b>43</b>	0,04	5	<b>73</b>	0,2	27
<b>44</b>	1,12	135	<b>81</b>	1,64	200
<b>45</b>	3,18	387	<b>82</b>	2,43	296
<b>51</b>	5,2	634	<b>83</b>	1,19	146
<b>52</b>	3,83	467	<b>84</b>	1,87	228
<b>53</b>	<b>6,79</b>	<b>828</b>	<b>85</b>	0,21	26
			<b>89</b>	0,01	1

La asociación de los genotipos de VPH 31 y 68, ha sido la asociación más frecuente encontrada, en concreto en 258 muestras y representando el 2,12% de las muestras VPH positivas. Se trata de dos genotipos de AR.

La segunda asociación de genes de VPH más frecuente es la del VPH 45 y 53, detectada en 100 de las muestras VPH positivas y que representa el 0,82%. Tanto el VPH 45, como el VPH 53, se tratan de genotipos de AR.

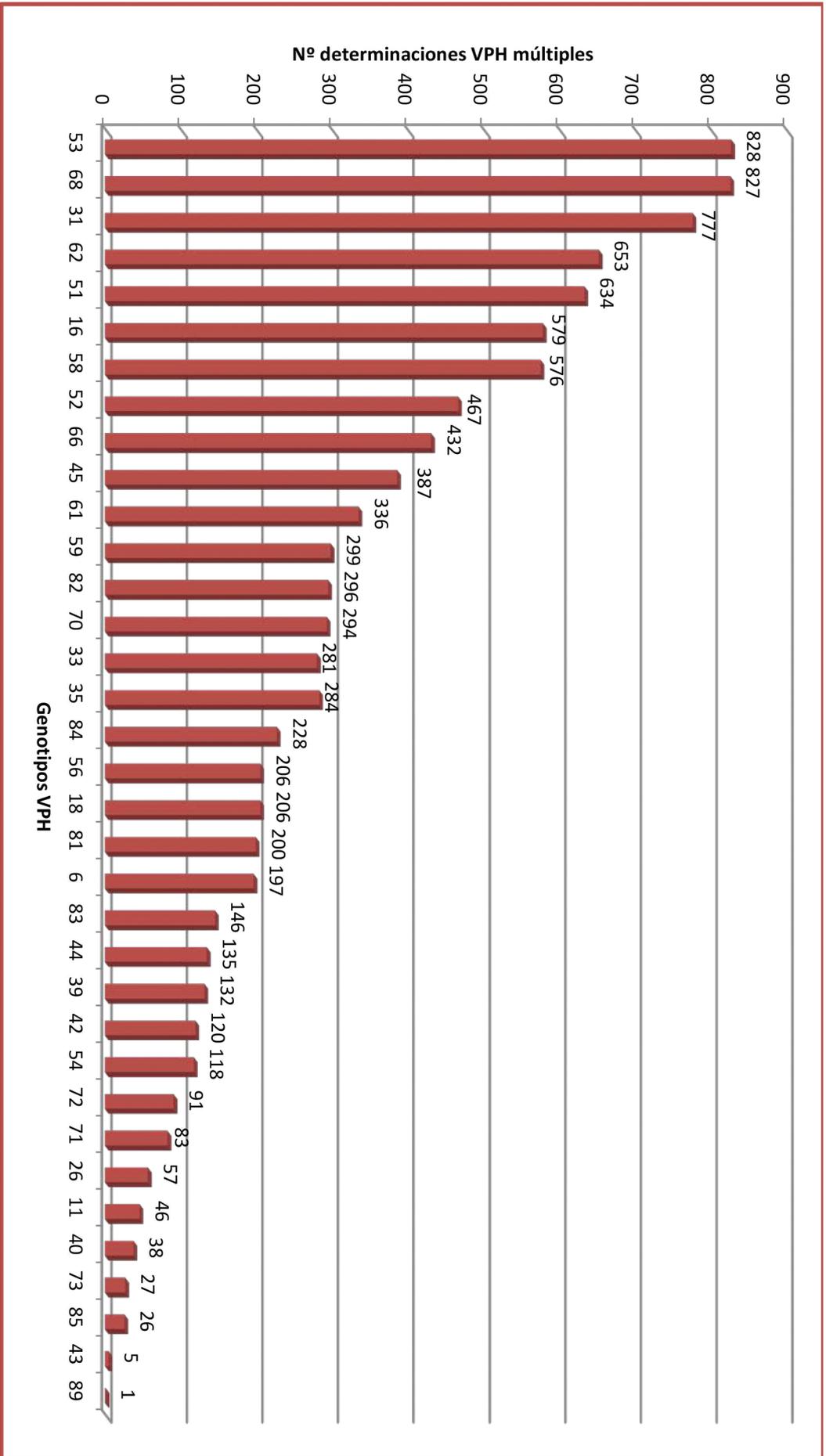


Figura 51 : Genotipos de VPH ordenados de mayor a menor en función del número de determinaciones con infección múltiple de VPH.

### Perfil de riesgo de las coinfecciones por VPH.

En 1.865 muestras coexisten dos genotipos de AR, representado por el 1,6% del total de determinaciones de VPH realizadas, alcanzando en dos ocasiones a coexistir 8 genotipos diferentes en una misma determinación. (Ver tabla 25)

*Tabla 25: Frecuencia de número de genotipos de VPH AR, que coinfectan en una misma muestra.*

	<b>Nº de determinaciones</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	108.802	92,4
<b>1</b>	6.258	5,3
<b>2</b>	1.865	1,6
<b>3</b>	578	0,5
<b>4</b>	180	0,2
<b>5</b>	65	0,1
<b>6</b>	17	0,0
<b>7</b>	7	0,0
<b>8</b>	2	0,0
<b>Total</b>	117.774	100,0

En 453 muestras coexisten dos genotipos de BR, representado por el 0,4% del total de determinaciones de VPH, llegando a coexistir hasta 5 genotipos diferentes en una misma determinación. (Ver tabla 26)

*Tabla 26: Frecuencia de número de genotipos de VPH BR, que coinfectan en una misma muestra.*

	<b>Nº de determinaciones</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	113.481	96,4
<b>1</b>	3.760	3,2
<b>2</b>	453	0,4
<b>3</b>	71	0,1
<b>4</b>	8	0,0
<b>5</b>	1	0,0
<b>Total</b>	117.774	100,0

En la figura 52, se representan el número de determinaciones con infección múltiple por VPH, en función del número de genotipos detectados en la muestra y del perfil de riesgo de transformación celular.



El 30,2% de las determinaciones positivas para el VPH-AR, estaban infectadas por más de un genotipo, frente al 12,41% de las determinaciones positivas para el VPH-BR, que estaban infectadas por más de un genotipo, teniendo los genotipos de AR, mayores porcentajes de infecciones múltiples.

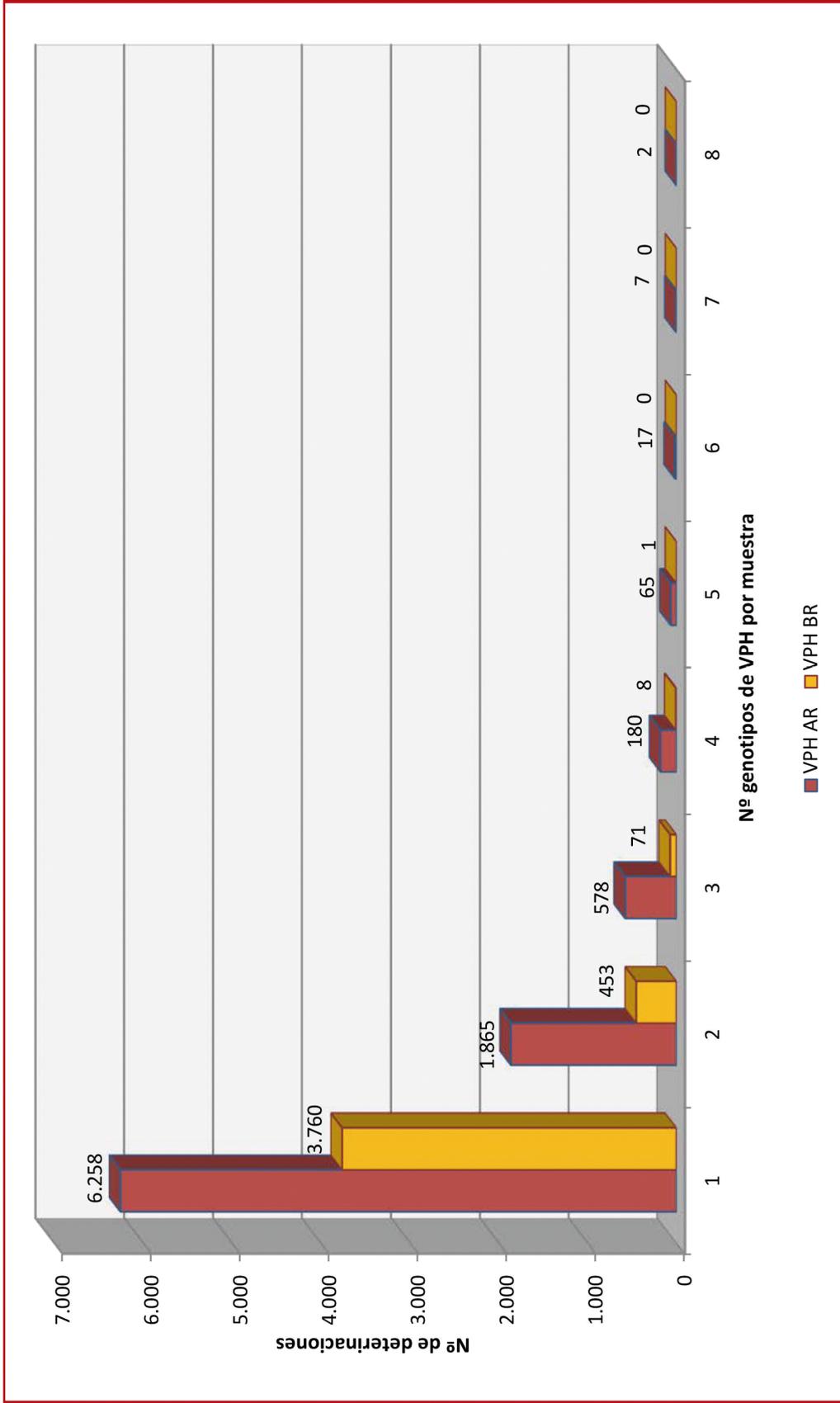


Figura 52: Número de determinaciones con infección múltiple por VPH, en función del número de genotipos detectados en la muestra y del perfil de riesgo de transformación celular.

## 4.10. PATOLOGÍA DE LAS MUESTRAS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO DE CASTILLA Y LEÓN.

En el cribado se realizan dos pruebas, la determinación del VPH y la citología en la que se estudian alteraciones morfológicas y microbiológicas.

### 4.10.1. ALTERACIONES Y CAMBIOS MORFOLÓGICOS.

Respecto al estudio citológico, el 66,4% de las muestras citológicas procesadas en el programa, no presentaban ninguna lesión o alteración morfológica (n=126.278). Siendo la alteración morfológica más frecuente la inflamación, presente en el 16,4% (n=31.229), seguida de los cambios fisiológicos atrofia y metaplasia con el 10% y 3,7% respectivamente (n=19.706 y n= 7.083).

Se han hallado 2.844 muestras con células escamosas atípicas, que representan el 1,5%, 815 lesiones de bajo grado CIN I (0,4%), 255 lesiones de alto grado CIN II, CIN III y CIS, las cuales representan el 0,13% de la muestra y 198 lesiones cancerosas (0,1%). En la figura 53, se muestran el número de determinaciones por los cambios y alteraciones morfológicas.

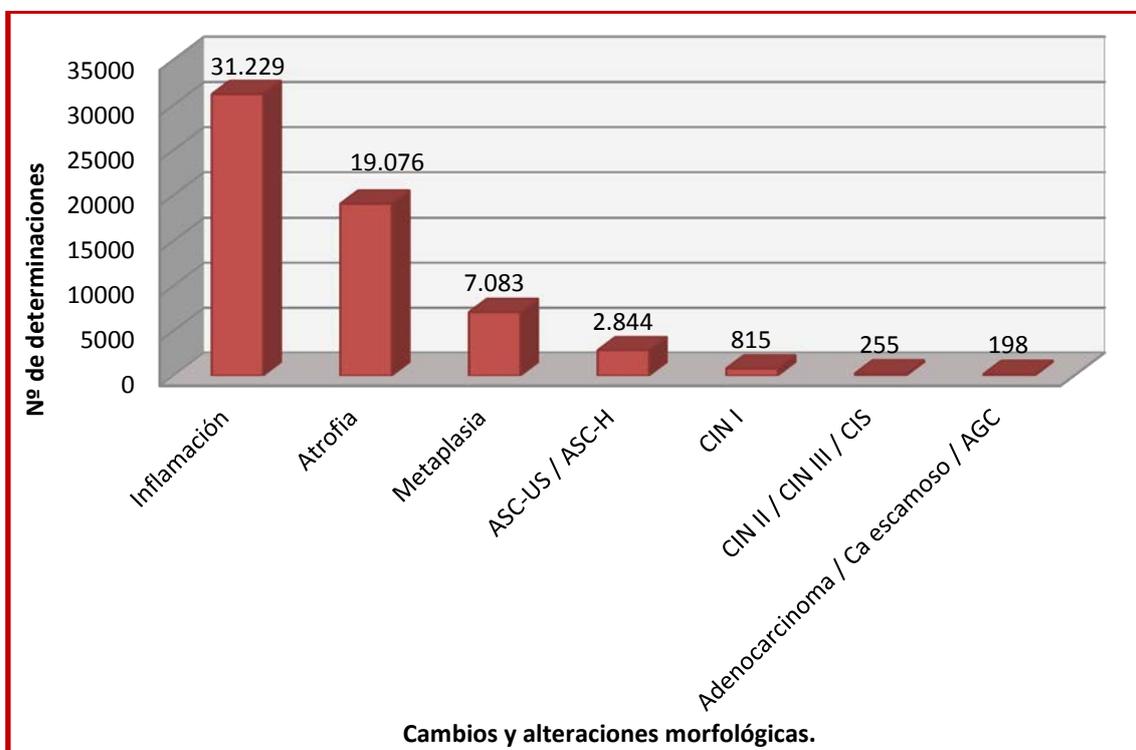


Figura 53: Número de determinaciones con alteraciones morfológicas del programa.

#### 4.10.1.1. Evolución de las Alteraciones morfológicas

En la evolución del estudio morfológico, se puede observar un incremento de las muestras sin alteraciones del 5,5%, desde el 2012 al 2013, un aumento de la atrofia vaginal de un 4.3%, los cambios celulares reactivos asociados con la inflamación y la metaplasia disminuyeron un 2,4% y un 3,6% respectivamente. Las células escamosas atípicas, ASC-US y ASC-H, disminuyeron un 0,2%, siendo el porcentaje respecto al total muy pequeño, de un 1,6% en el 2012, al 1,4% en el año 2014. La lesión de bajo grado, CIN I, ha disminuido a la mitad en el periodo de tiempo estudiado, de un 0,6% al 0,3%. Las lesiones de alto grado, se han mantenido estables con el 0,1%, al igual que las lesiones malignas, que se han mantenido en el 0,1%. Estos datos se muestran en la tabla 27.

Tabla 27: Evolución anual de las lesiones morfológicas en el programa de CyL.

	2012	2013	2014
<b>Sin lesión</b>	44.752 62,2%	39.066 70,3%	42.460 67,7%
<b>Inflamación</b>	12.705 17,7%	8.895 16,0%	9.629 15,3%
<b>Atrofia</b>	6.240 8,7%	4.706 8,5%	8.130 13,0%
<b>Metaplasia</b>	4.019 5,6%	1.778 3,2%	1.286 2,0%
<b>ASC-US/ ASC-H</b>	1.163 1,6%	789 1,4%	892 1,4%
<b>CIN I</b>	402 0,6%	201 0,4%	212 0,3%
<b>CIN II / CIN III / CIS</b>	120 0,1%	64 0,0%	71 0,1%
<b>Adenocarcinoma / Ca escamoso / AGC</b>	76 0,1%	43 0,1%	79 0,1%
p<0,001			

Si se analizan los cambios y alteraciones morfológicas, según los diferentes grupos de edad, las mujeres sin alteraciones ni cambios en el estudio morfológico experimentan un aumento de forma lineal hasta los 45 años, edad en que se observa un importante incremento de cambios morfológicos por la atrofia de las células cervicales.

Por el contrario, la inflamación del cérvix disminuye su frecuencia conforme van aumentando en edad los grupos etarios, siendo la inflamación más frecuente en el grupo de mujeres menores de 25 años, con un 22,3%.

El resto de cambios morfológicos, como la metaplasia y de alteraciones ya sean de alto o bajo grado, disminuyen a medida que se incrementa la edad de las mujeres, como se muestra en la tabla 28.

*Tabla 28: Estudio morfológico por grupos etarios.*

	<25	25-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	>64
<b>Sin lesión</b>	7.470 64,2%	43.244 73,0%	22.653 75,6%	16.696 74,0%	16.174 72,2%	11.589 61,0%	5.601 39,4%	2.571 25,9%	280 23,5%
<b>Inflamación</b>	2.594 22,3%	11.117 18,8%	5.137 17,1%	4.129 18,3%	4.005 17,9%	2.560 13,5%	1.156 8,1%	472 4,7%	59 5%
<b>Atrofia</b>	5 0,0%	92 0,2%	75 0,3%	90 0,4%	631 2,8%	3.770 19,8%	6.969 49,0%	6.647 66,9%	797 66,9%
<b>Metaplasia</b>	695 6,0%	2.345 4,0%	1.115 3,7%	929 4,1%	936 4,2%	643 3,4%	257 1,8%	140 1,4%	23 1,9%
<b>ASC-US / ASC-H</b>	387 3,3%	1.234 2,1%	375 1,3%	288 1,3%	272 1,2%	157 0,8%	86 0,6%	38 0,4%	7 0,6%
<b>CIN I</b>	162 1,4%	367 0,7%	104 0,3%	78 0,3%	49 0,3%	35 0,2%	11 0,1%	13 0,1%	0 0,0%
<b>CIN II/ CIN III / CIS</b>	22 0,2%	100 0,1%	44 0,2%	39 0,1%	24 0,1%	16 0,0%	13 0,0%	4 0,0%	3 0,3%
<b>Adenocarcinoma/ Ca escamoso/ AGC</b>	5 0,0%	39 0,1%	21 0,1%	29 0,1%	44 0,2%	30 0,2%	18 0,1%	11 0,1%	1 0,1%
p<0,001									



### 4.10.1.2. Alteraciones morfológicas en la menopausia y no menopausia.

Realizando el estudio de la comparación de las alteraciones morfológicas en mujeres no menopáusicas respecto a las menopáusicas, se observa que las mujeres no menopáusicas tienen con mayor frecuencia resultados sin alteraciones morfológicas ( $p < 0,001$ ), en concreto en un 74,9% de las muestras procesadas respecto al 41,8% de las mujeres menopáusicas, ya que estas en un 48% presentan atrofia de las células cervicales, respecto al 2,4% de las no menopáusicas.

La inflamación de las células cervicales es más frecuente en mujeres no menopáusicas, un 17,6% de ellas presentan inflamación, frente al 7,9% de las menopáusicas.

También, se presentan con mayor frecuencia otros cambios morfológicos en no menopáusicas, como la metaplasia, o lesiones de bajo grado y alto grado. Los porcentajes de cambios y alteraciones morfológicas en mujeres menopáusicas y no menopáusicas se observan en la figura 54.

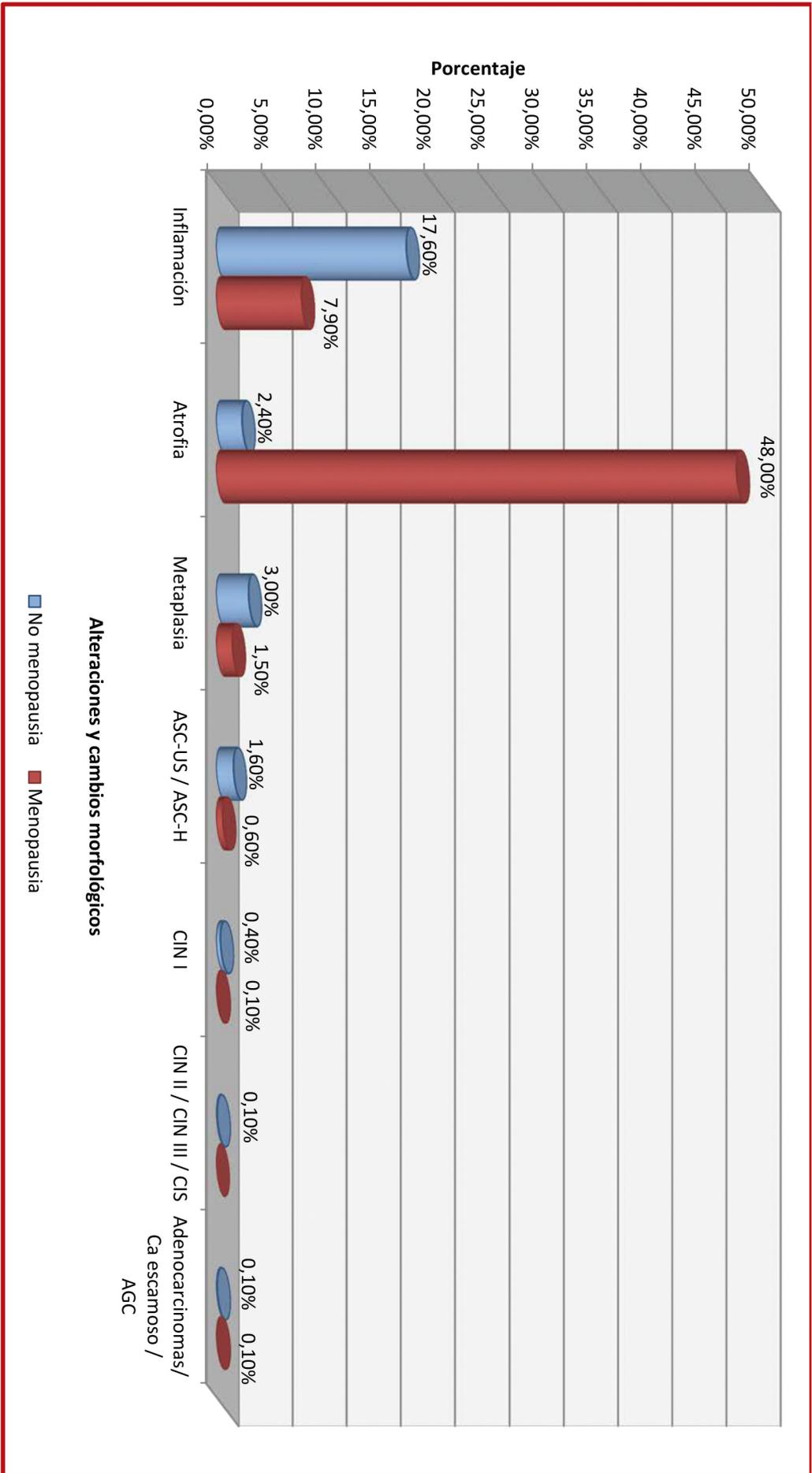


Figura 54: Porcentaje de alteraciones morfológicas en las mujeres menopáusicas y no menopáusicas del programa.



### 4.10.1.3. Alteraciones morfológicas en mujeres españolas y extranjeras.

Las muestras en las que no se ha encontrado ninguna alteración morfológica, son mayores en las mujeres españolas, en un 2,2% más que en las extranjeras, al igual que en la atrofia vaginal, la cual representa el 10,9% en las mujeres españolas frente al 2,7% de las extranjeras, al ser la edad de las mujeres españolas más avanzada.

En cambio, la inflamación de las células cervicales, es un 7,3% más frecuente en extranjeras que en españolas. La metaplasia, es 1% más frecuente en las mujeres extranjeras, estando presente en el 4,6% de las muestras.

En cuanto a alteraciones morfológicas, la presencia de células escamosas atípicas es un 0,3% más frecuente en extranjeras con el 1,8%. La lesión de bajo grado, CIN I es más frecuente también en extranjeras, al igual que las lesiones de alto grado y lesiones cancerosas, donde existe mayor diferencia siendo el porcentaje el triple, de un 0,1% en las españolas al 0,3% en las mujeres extranjeras y el doble del 0,1% al 0,2% en las lesiones malignas. ( $p < 0,001$ ). (Ver figura 55)

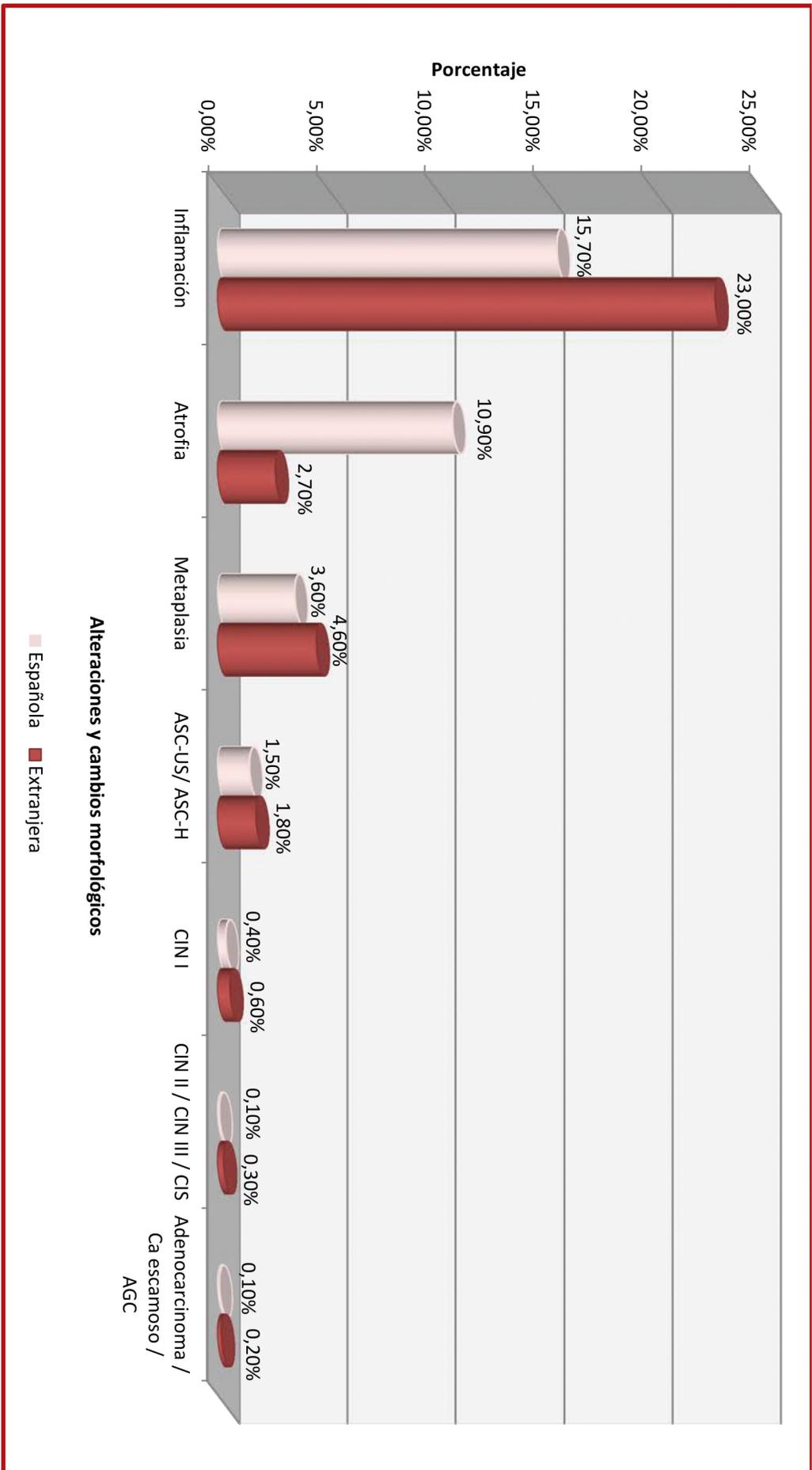


Figura 55: Diferencia en los cambios y alteraciones morfológicas en mujeres nacionales y extranjeras.

## 4.10.1.5. Alteraciones morfológicas por tipo de zona de salud.

No se han encontrado diferencias entre los diferentes tipos de zonas de salud, como se observa en la tabla 29, tampoco se han encontrado diferencias en los resultados citológicos, entre las diferentes áreas de salud de Castilla y León.

Tabla 29: Frecuencia de alteraciones morfológicas en los tres tipos de zona de salud.

	Urbano	Semiurbano	Rural
<b>Sin lesión</b>	75.537 65,5%	12.560 67,5%	38.181 67,9%
<b>Inflamación</b>	19.122 16,6%	3.135 16,9%	8.972 16,0%
<b>Atrofia</b>	11.466 9,9%	1.856 10,0%	5.754 10,2%
<b>Metaplasia</b>	4.643 4,0%	611 3,3%	1.829 3,3%
<b>ASC-US / ASC-H</b>	1827 1,6%	280 1,5%	737 1,3%
<b>CIN I</b>	535 0,5%	73 0,4%	207 0,4%
<b>CIN II / CIN III / CIS</b>	154 0,1%	97 0,1%	71 0,1%
<b>Adenocarcinoma / Ca escamoso / AGC</b>	119 0,1%	11 0,1%	68 0,1%



#### 4.10.1.6. VPH positivo en los cambios y alteraciones morfológicas.

Existen un 56.5% de muestras con VPH positivo sin lesión, un 10,6% menos que en las muestras VPH negativas.

La inflamación representa un 20,1% en las muestras positivas para VPH, frente al 16,2%, que representa en las muestras VPH negativas.

La atrofia es 1,7% más frecuente en las muestras VPH negativas que en las positivas, en las que la atrofia de células cervicales solo aparece en el 8,4% de las muestras.

La metaplasia está presente en 545 muestras con VPH positivo, representando el 4,5%, respecto al 3,7% de las muestras con VPH negativo.

Las células escamosas atípicas (ASC-US / ASC-H), tienen un porcentaje cinco veces mayor en las muestras VPH positivas que en las negativas con el 5,9% frente al 1,2% de las negativas.

Tanto las lesiones intraepiteliales de bajo grado o de alto grado, así como los carcinomas son más frecuentes en las muestras VPH positivas, teniendo porcentajes mínimos en las muestras VPH negativas, como se muestra en la figura 56, ( $p < 0,001$ ).

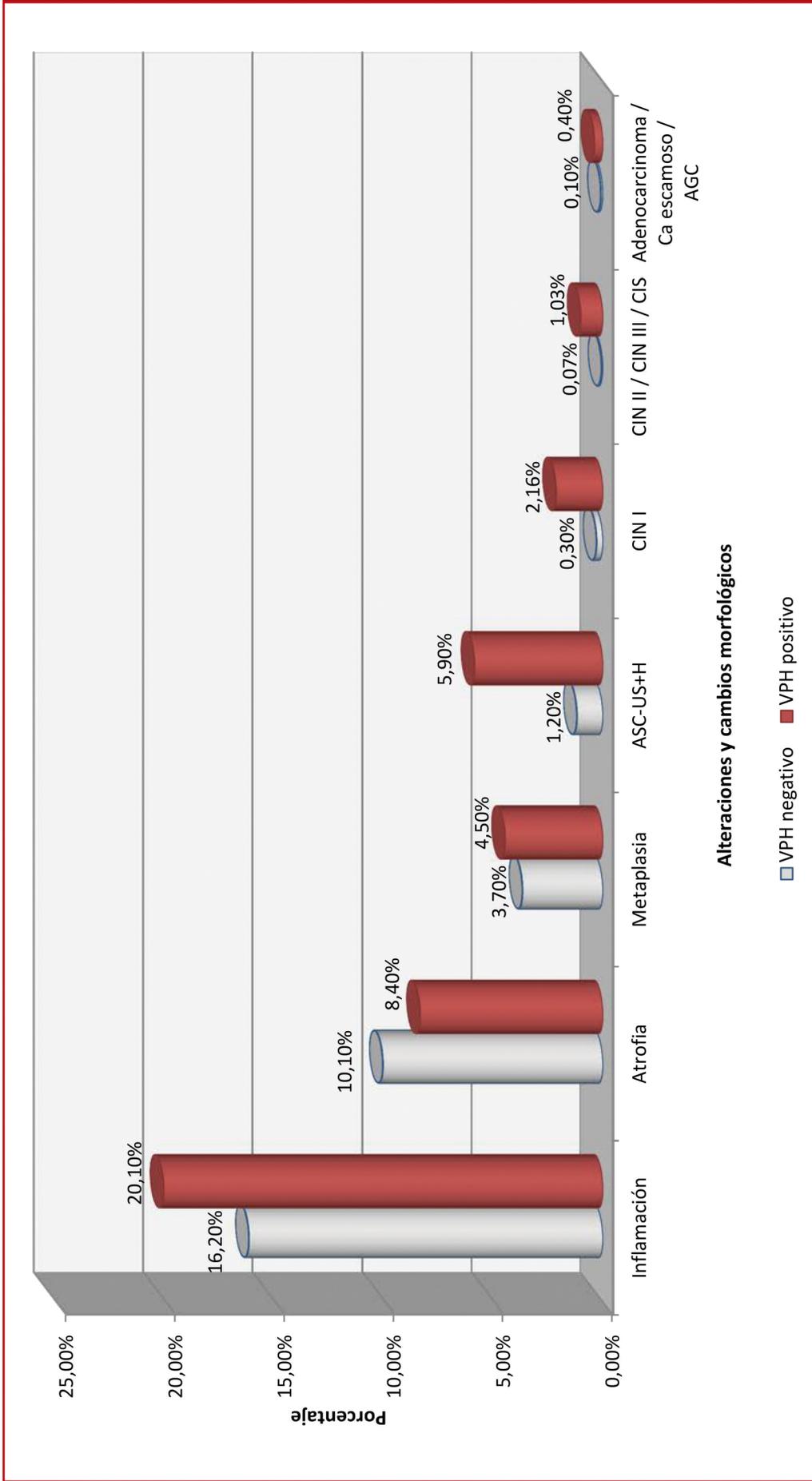


Figura 56: Porcentaje de VPH con resultado positivo y negativo en el estudio morfológico.



#### 4.10.1.7. Alteraciones morfológicas ante la presencia de los diversos genotipos de VPH.

Ante los resultados del estudio morfológico, sin lesión, se ha comprobado que entre las muestras VPH positivas, el genotipo más frecuente es el 53, en un 0,7% de las muestras, seguido del genotipo 58, en un 0,6% de las muestras, como se muestra en la figura 57.

Los genotipos, que en mayor número de determinaciones se han detectado en muestras citológicas con inflamación de las células cervicales, han sido el genotipo 53 en un 1,06%, el VPH 52 en un 0,78% y el VPH 61 en un 0,76%, como se muestra en la figura 58.

En la atrofia vaginal, también los genotipos más frecuentes han sido el VPH 53 (0,79%), el genotipo 31 (0,61%) y el genotipo 58 (0,55%), como se muestra en la figura 59.

El genotipo 52 ha sido el más frecuente en la metaplasia en un 1,03%, seguido del genotipo 16 (0,95%) y del genotipo 51 (0,73%), como se muestra en la figura 60.

En las lesiones intraepiteliales, el genotipo más frecuente en todas ellas es el 16, como se muestra en la figura 61, figura 62 y figura 63.

- ASC-US: VPH 16 (4,82%), VPH 53 (3,57%), VPH 31 (3,53%).
- ASC-H: VPH 16 (16,67%), VPH 52 (6,46%), VPH 68 (6,46%).
- CIN I: VPH 16 (7,85%), VPH 53 (7,12%), VPH 51 (5,28%).
- CIN II: VPH 16 (18,29%), VPH 51 (6,29%), VPH 68 (6,29%).
- CIN III: VPH 16 (36,71%), VPH 58 (10,13%), VPH 31 (8,86%).

En cuanto a la muestra citológica con resultado CIS, se ha detectado el genotipo 33, y en el cáncer escamoso el genotipo 16.

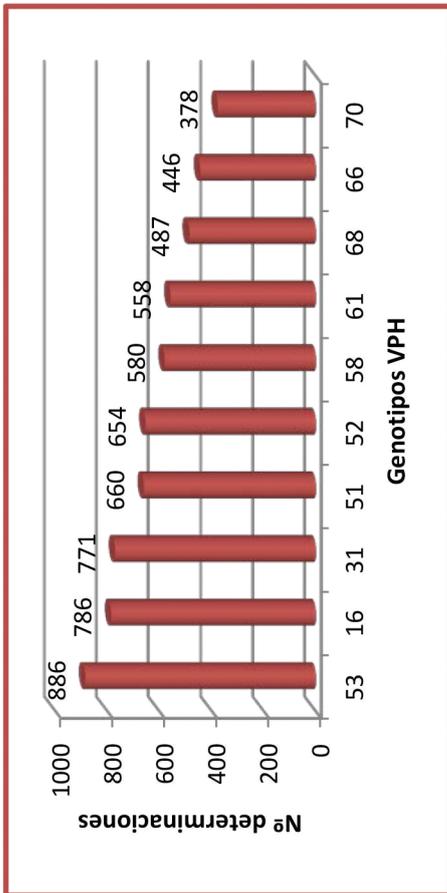


Figura 57: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras sin lesión.

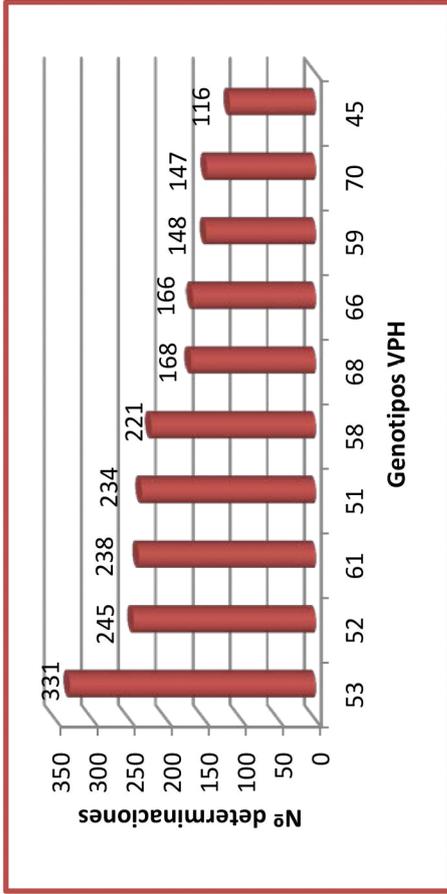


Figura 58: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con inflamación.

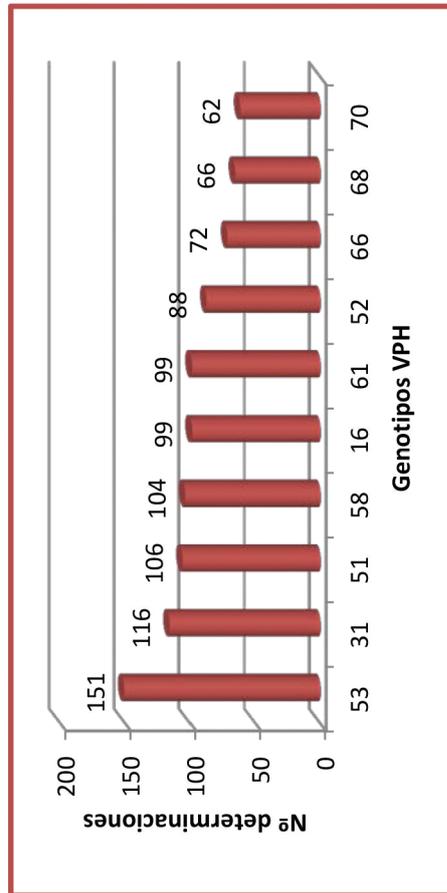


Figura 59: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con atrofia.

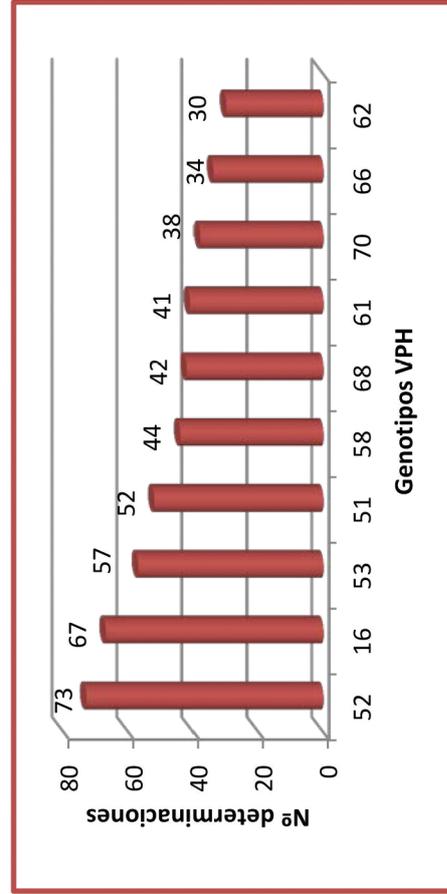


Figura 60: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con metaplasia.

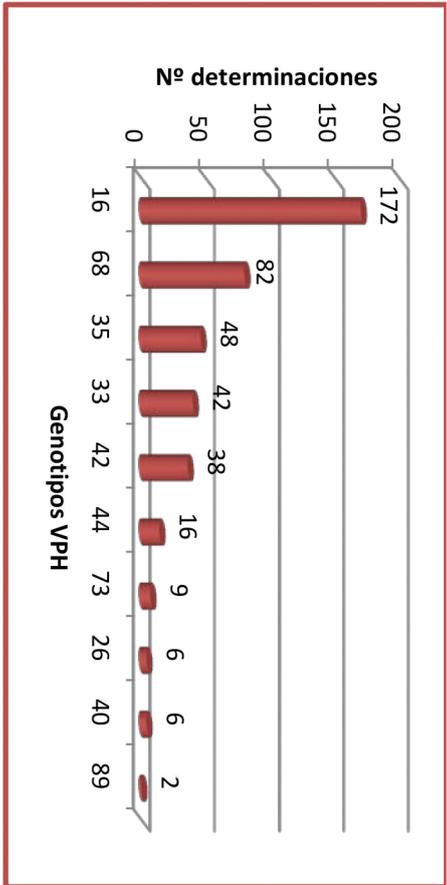


Figura 61: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con ASC-US/ASC-H.

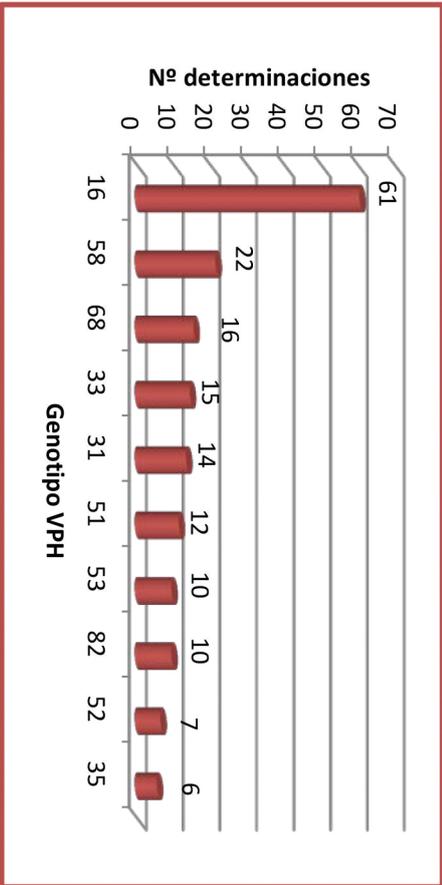


Figura 63: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con CIN II/ III/ CIS.

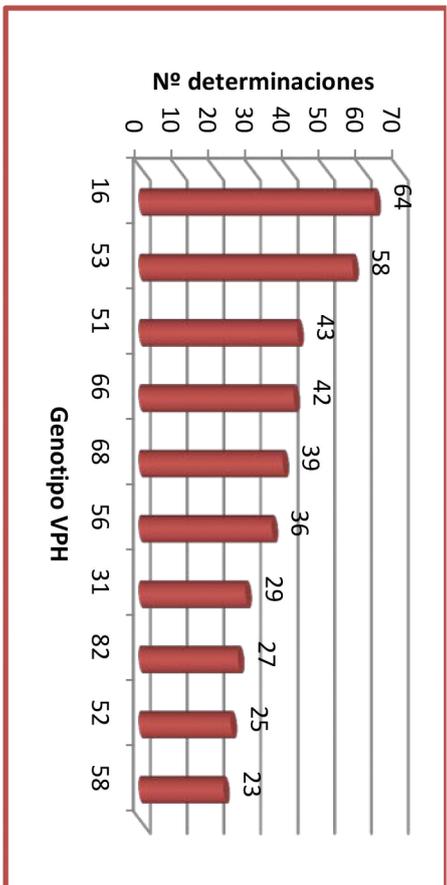


Figura 62: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con CIN I.



### 4.10.1.8. Alteración morfológica y perfil de riesgo.

En la figura 64, se muestra el estudio del perfil de riesgo de las muestras VPH positivas con cambios y alteraciones morfológicas.

Las muestras sin ningún cambio o alteración morfológica, tienen mayor porcentaje con resultados VPH negativos, con un 67,1% respecto a los genotipos VPH-BR con el 61,9%, y a los VPH-AR de las muestras sin lesión que representan el 55,7%.

En las muestras con células cervicales atróficas, también es más frecuente detectar VPH con resultados negativos, en concreto en el 10,1% de las muestras VPH negativas, respecto al 8,9% de las muestras VPH BR y al 9,7% de las muestras VPH AR.

En la metaplasia, las células escamosas atípicas, como son ASC-US y ASC-H y las lesiones de bajo grado CIN I, es la combinación en una misma muestra de genotipos de VPH de AR Y BR, los que son más frecuentes, con un 4,9% en la metaplasia, 4,9% en las muestras con ASC-US y ASC-H y un 3,11% en los CIN I.

En las lesiones de alto grado y carcinomas, son los VPH de AR los que tienen mayores porcentajes, con un 1,48% en las lesiones de alto grado y un 0,6% en los carcinomas.

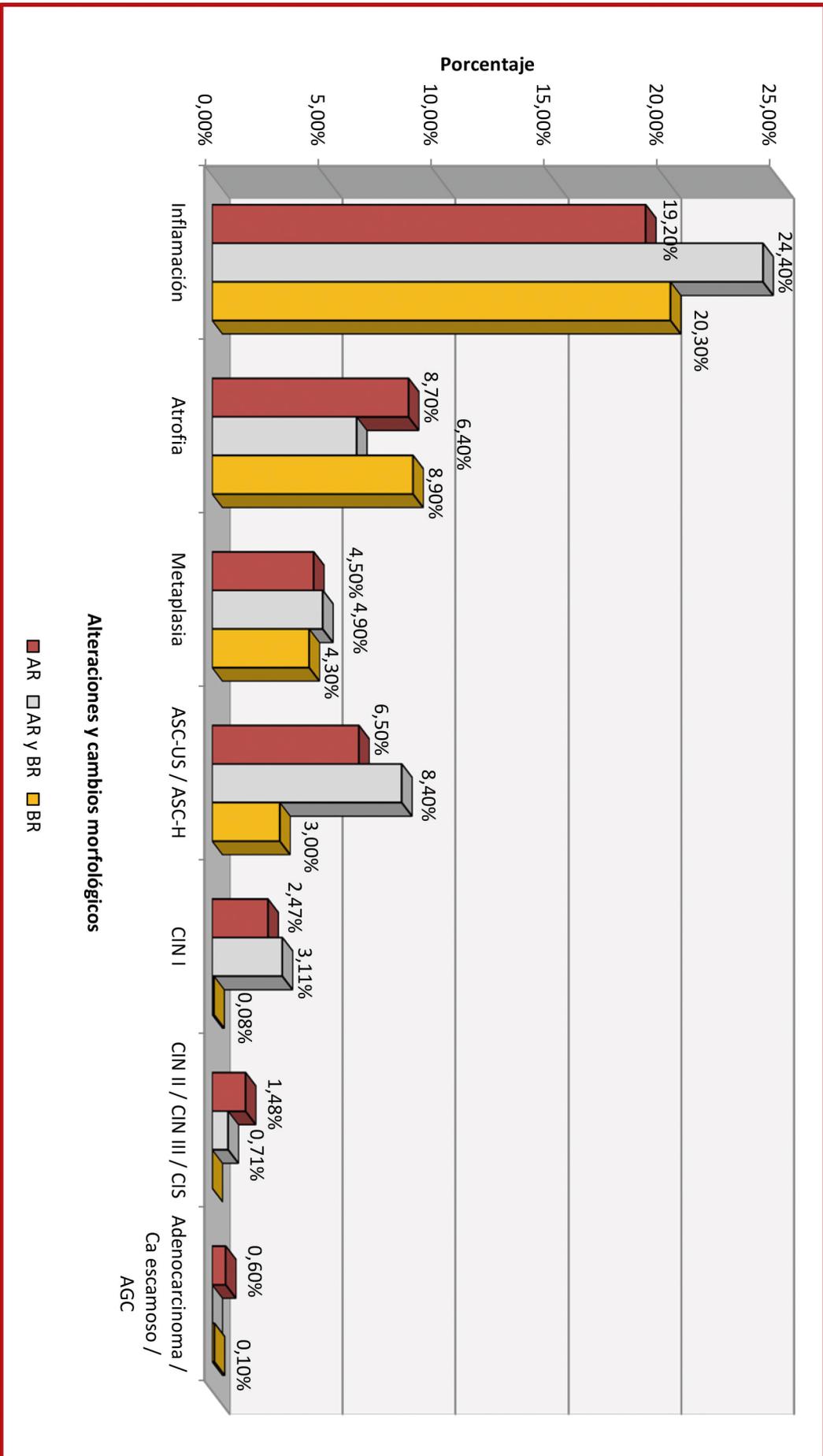


Figura 64: Perfil de riesgo de los tipos de VPH presentes en muestras con alteraciones morfológicas.

#### 4.10.2. ALTERACIONES MICROBIOLÓGICAS.

El estudio microbiológico de las muestras, como se representa en la figura 65, obtiene que el 77,8% no presentaba ninguna alteración microbiológica, y que la más frecuente ha sido la candidiasis con 11.240 muestras, el 5,91% de las muestras.

La infección por *Gardnerella* se ha detectado en 10.431 muestras, que representan el 5,5% del total.

Las muestras positivas en *Actinomyces sp* han sido 548, cifra parecida a las muestras con infección por *Trichomonas vaginalis* que han sido 538, representando ambas el 0,3% del total de la muestra.

Se han observado múltiples coinfecciones de microorganismos, produciéndose con mayor frecuencia en las determinaciones con infección por *Gardnerella*.

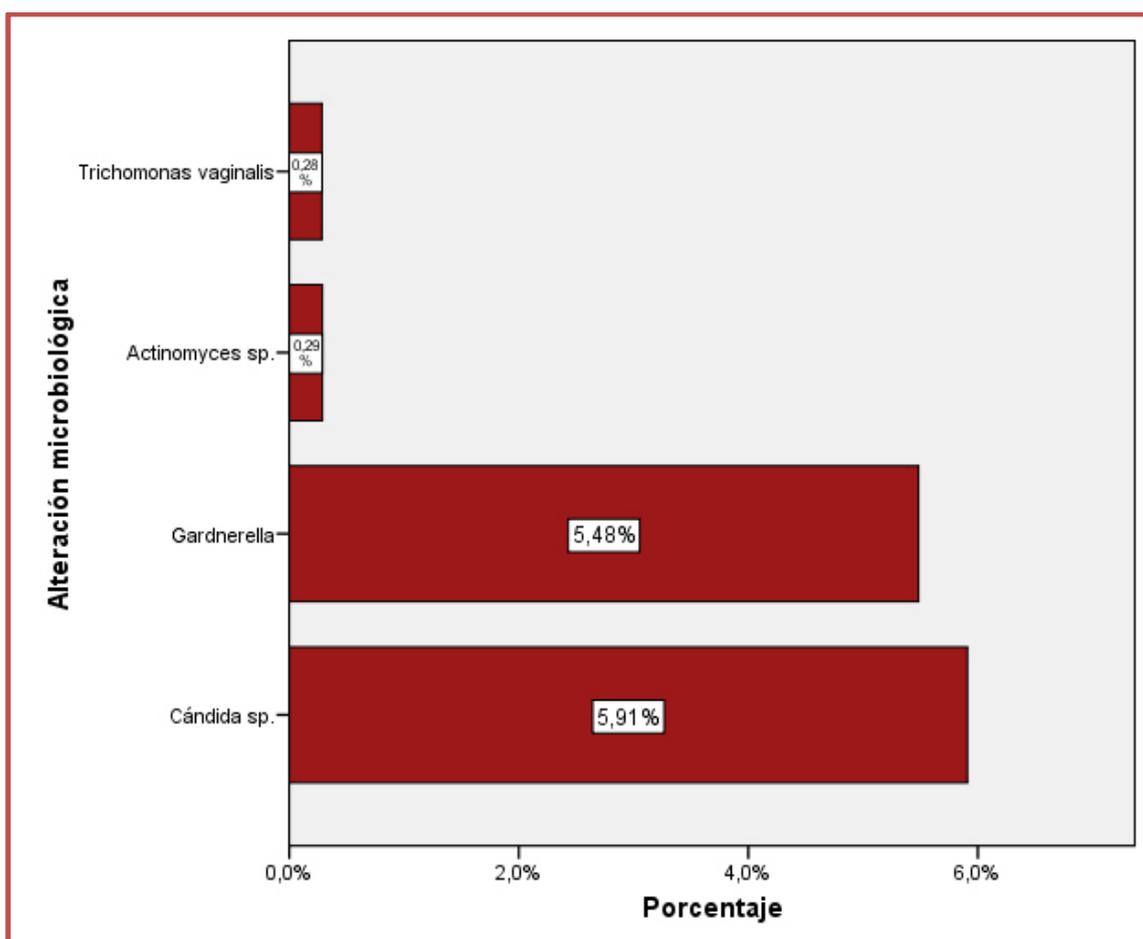


Figura 65: Porcentaje de alteraciones microbiológicas en las muestras del programa.



Hay que puntualizar que en el estudio microbiológico, existe un 5,6% de valores perdidos, y un 3,35% en el que se ha obtenido una alteración microbiológica inespecífica.

A lo largo del periodo estudiado, las muestras con ausencia de flora aumentan en un 12,6%. Las muestras con infecciones por *Gardnerella* y *Cándidas sp* disminuyen en un 1,1% y 0,7% respectivamente. En cuanto a las infecciones por *Actinomyces sp* y *Trichomonas vaginalis*, los porcentajes permanecen estables a lo largo de los tres años de estudio, como se puede observar en la tabla 30.

Tabla 30: Evolución de las alteraciones microbiológicas.

	Año			Total
	2012	2013	2014	
<b>Ausencia de flora</b>	48.664 67,7%	43.610 78,5%	50.397 80,3%	142.671 75,0%
<b><i>Gardnerella</i></b>	4.291 6,0%	3.060 5,5%	3.080 4,9%	10.431 5,5%
<b><i>Cándidas sp</i></b>	4.538 6,3%	3.179 5,7%	3.523 5,6%	11.240 5,9%
<b><i>Actinomyces sp</i></b>	210 0,3%	156 0,3%	182 0,3%	548 0,3%
<b><i>Trichomonas vaginalis</i></b>	209 0,3%	169 0,3%	160 0,3%	538 0,3%
				p<0,001

El estudio microbiológico según los diferentes grupos etarios, muestra que son las mujeres menores de 25 años, las que más alteraciones microbiológicas tienen, seguido del grupo etario entre 25 y 34 años, como se muestra en la tabla 31.

Las infecciones por *Actinomyces sp* y *Trichomonas vaginalis* experimentan un aumento hasta los 49 años, edad en la que comienzan a descender las frecuencias de las infecciones, obteniendo porcentajes mínimos en las mujeres mayores de 64 años.

Las infecciones por *Gardnerella* y *Cándidas sp*, experimentan un descenso de forma lineal a medida que la edad de las mujeres aumenta, siendo los porcentajes del 8,7% y 8,6% respectivamente en las mujeres menores de 25 años, y de un 1% y 1,3% en las mujeres mayores de 64 años.

Las mujeres con ausencia de flora vaginal aumentan de forma lineal a medida que avanza la edad de éstas.

*Tabla 31: Alteraciones microbiológicas por grupos etarios.*

	Grupos de edad								
	<25	25-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	>64
<b>Ausencia de flora</b>	7.102 61,0%	42.360 71,5%	22.299 74,4%	16.486 73,0%	16.557 73,9%	15.151 79,7%	12.513 88,0%	9.134 91,9%	1.069 89,8%
<b><i>Gardnerella</i></b>	1.007 8,7%	3.888 6,6%	1.589 5,3%	1.354 6,0%	1.298 5,8%	858 4,5%	332 2,3%	97 1,0%	8 0,7%
<b><i>Cándida sp</i></b>	997 8,6%	4.137 7,0%	1.995 6,7%	1.547 6,9%	1.379 6,2%	708 3,7%	322 2,3%	131 1,3%	24 2,0%
<b><i>Actinomyces sp</i></b>	8 0,1%	102 0,2%	90 0,3%	109 0,5%	143 0,6%	85 0,4%	6 0,0%	4 0,0%	1 0,1%
<b><i>Trichomonas vaginalis</i></b>	22 0,2%	122 0,2%	78 0,3%	105 0,5%	113 0,5%	67 0,4%	24 0,2%	7 0,1%	0 0,0%
p<0,001									

#### 4.10.2.1. Alteraciones microbiológicas en la menopausia y no menopausia.

Se ha realizado la comparación de la frecuencia de alteraciones microbiológicas, en las mujeres menopáusicas y no menopáusicas (teniendo en cuenta que existe un 5,6% de valores perdidos en las alteraciones morfológicas y un 33% en la variable menopausia).

Se ha obtenido, que la ausencia de flora es más frecuente en mujeres menopáusicas, en un 89,4% frente a un 76,9%.

La presencia de *Gardnerella*, *Cándidas sp*, *Actinomyces sp* y *Trichomonas vaginalis* se detectan en mayor número de determinaciones de mujeres no menopáusicas ( $p < 0,001$ ), como se representa en la figura 66.

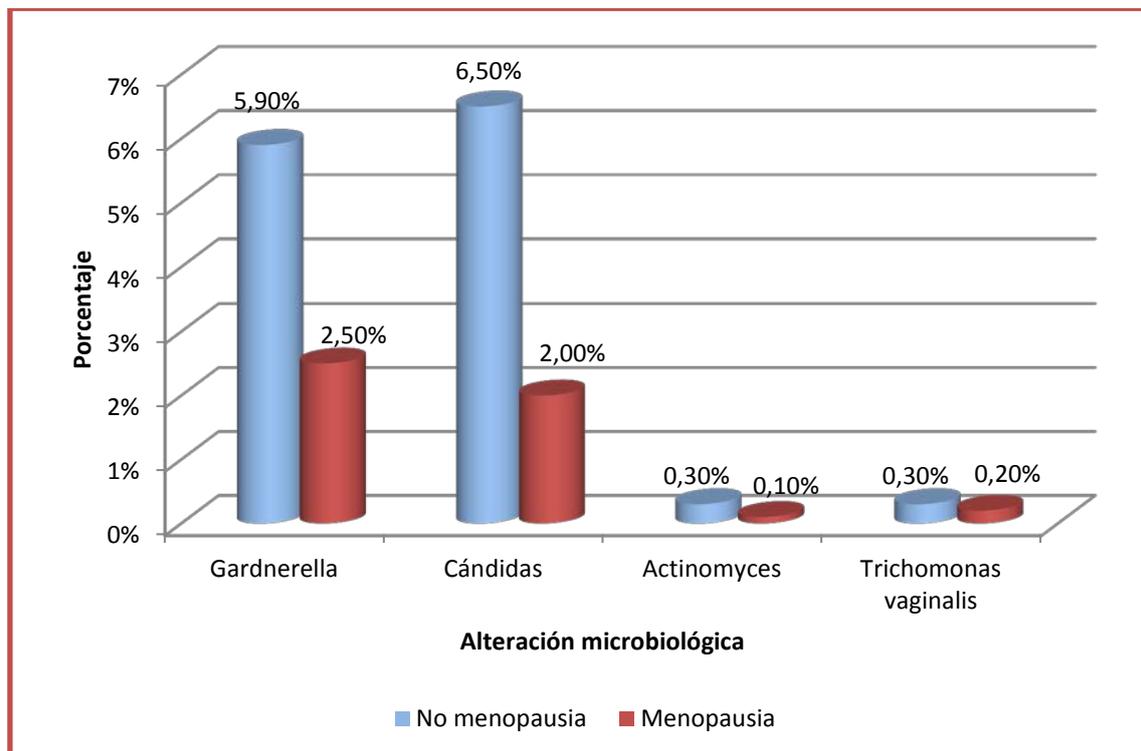


Figura 66: Frecuencia de alteraciones microbiológicas en las mujeres menopáusicas del programa.

### 4.10.2.2. Alteraciones microbiológicas en mujeres españolas y mujeres extranjeras.

Las alteraciones microbiológicas son más frecuentes en mujeres extranjeras que en las españolas ( $p < 0,001$ ), como se puede observar en la figura 67.

La diferencia es significativa en el caso de la infección por *Gardnerella*, en el que el porcentaje en las mujeres españolas es de 4,9% y en las extranjeras del 10,5%, existiendo una diferencia del 5,6%.

En las infecciones por *Trichomonas vaginalis* es cinco veces superior el porcentaje en las extranjeras con el 1%, respecto al 0,2% de las mujeres españolas.

El porcentaje de muestras procesadas con ausencia de flora es mayor en las mujeres españolas, que en las extranjeras.

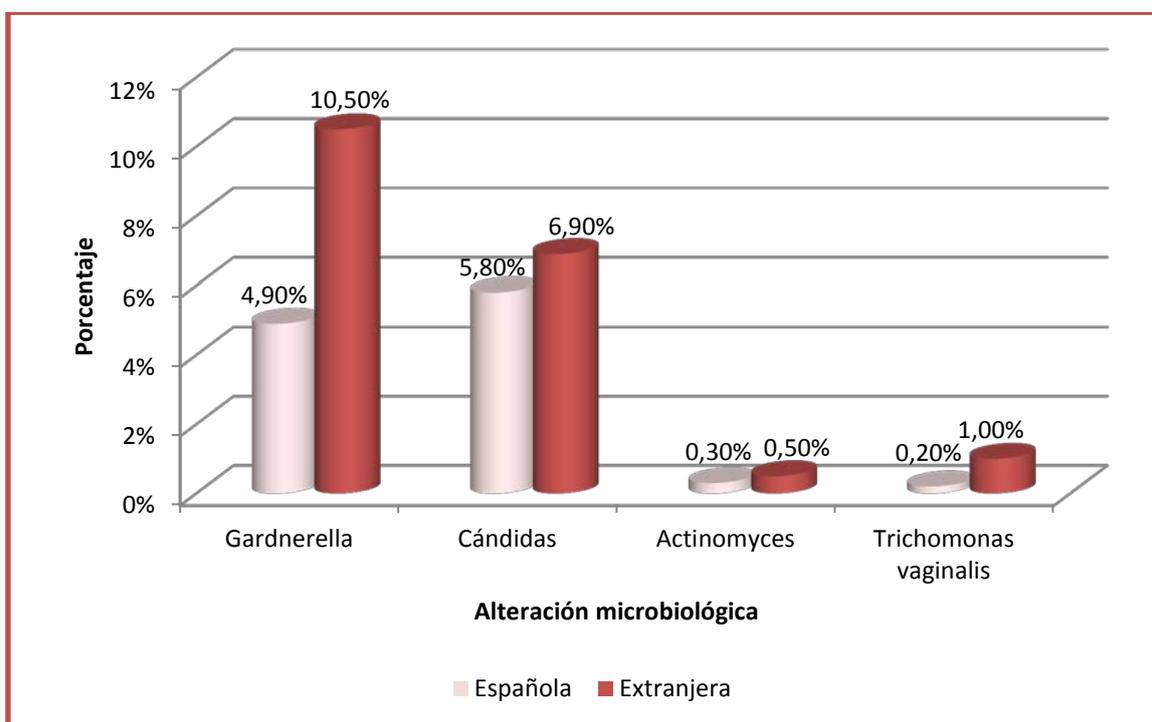


Figura 67: Diferencias de las alteraciones microbiológicas entre las mujeres nacionales y extranjeras del programa.



#### 4.10.2.4. Estudio de las alteraciones microbiológicas en los diferentes tipos de zonas de salud.

No se encuentran diferencias entre las zonas urbanas, semiurbanas y rurales en la presencia de alteraciones microbiológicas, como se puede comprobar en la tabla 32. Tampoco se han encontrado diferencias en los resultados del estudio microbiológico, en las diferentes áreas de salud de la comunidad.

Tabla 32: Alteraciones microbiológicas para los tipos de zonas de salud.

	Urbano	Semiurbano	Rural	Total
<b>Ausencia de flora</b>	84.936 73,6%	14.309 76,9%	43.426 77,3%	142.671 75,0%
<b>Gardnerella</b>	6.601 5,7%	1.002 5,4%	2.828 5,0%	10.431 5,5%
<b>Cándida sp.</b>	6.733 5,8%	1.207 6,5%	3.300 5,9%	11.240 5,9%
<b>Actinomyces sp.</b>	358 0,3%	33 0,2%	157 0,3%	548 0,3%
<b>Trichomonas vaginalis</b>	287 0,2%	72 0,4%	179 0,3%	538 0,3%



### 4.10.2.5. Alteraciones microbiológicas ante la presencia de muestras VPH positivas.

Si se comparan las muestras con alteraciones microbiológicas, con las muestras VPH positivas y negativas, se observa que se producen infecciones por *Gardnerella*, en un 6,5% más en las muestras con VPH positivos de las que no lo son, es el microorganismo que más infecciones produce en determinaciones VPH positivas, con un 11,6% ( $p < 0,001$ ).

La infección por *cándida sp*, es el segunda detectada en muestras VPH positivas, en concreto en un 4,3%, siendo en el caso de la candidiasis, mayor el porcentaje de infecciones en muestras VPH negativas, como se puede observar en la tabla 53.

La infección por *Trichomonas vaginalis*, al igual que la infección por *Gardnerella*, es más frecuente en mujeres VPH positivas, en un 0,6%, frente a las muestras con *Trichomonas vaginalis* VPH negativas que representan el 0,3%.

El microorganismo *Actinomyces sp*, infecta por igual en muestras positivas que en negativas, detectándose en ambos grupos en un 0,3%.

Los datos se muestran en la figura 68.

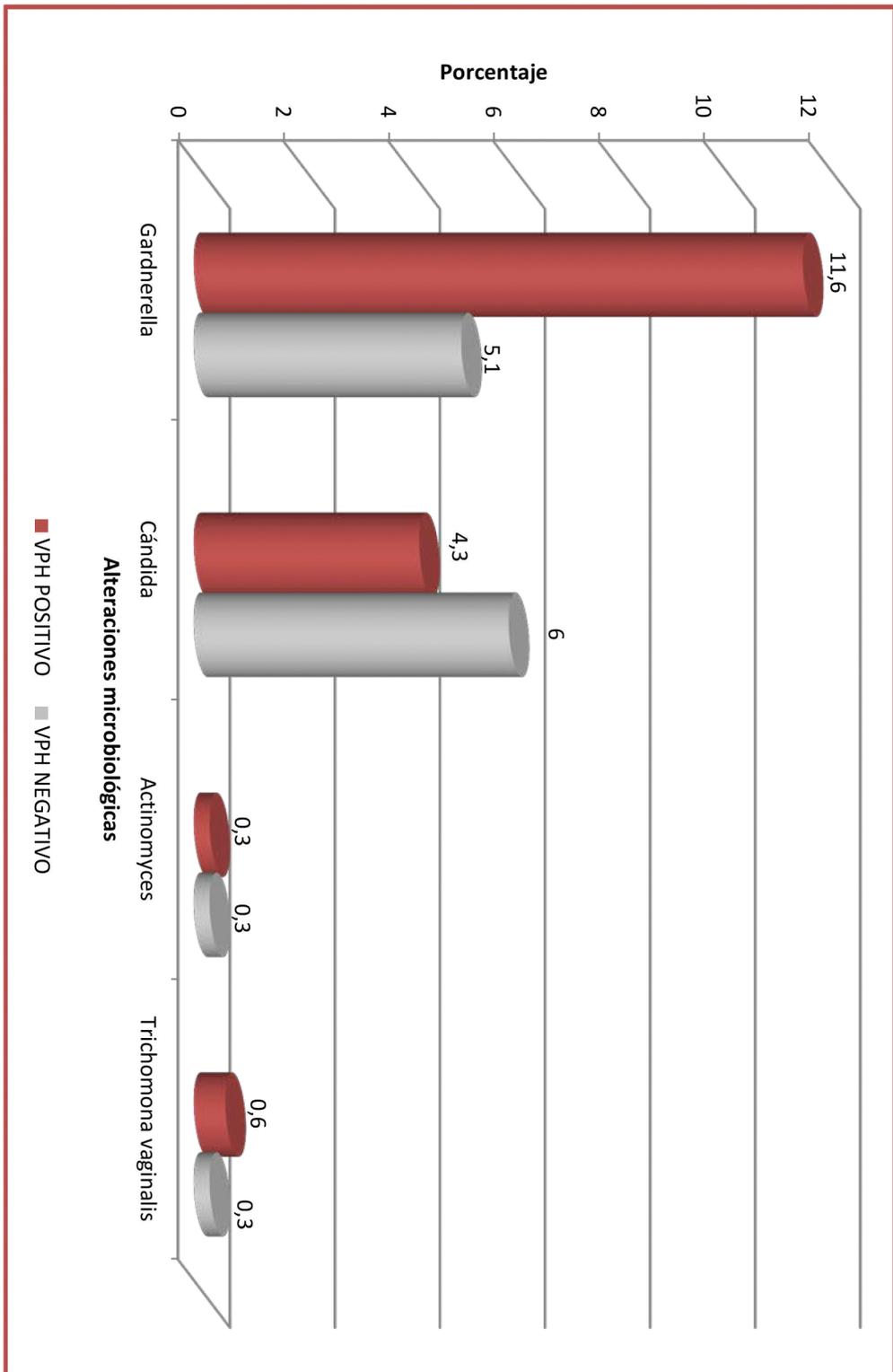


Figura 68: Comparación de porcentajes de alteraciones microbiológicas en muestras VPH positivas y negativas



### 4.10.2.6. Alteraciones microbiológicas ante la presencia de los diversos genotipos de VPH.

Observando los 35 genotipos estudiados, y comparándolos con la presencia de infecciones microbiológicas:

En las muestras positivas para *Gardnerella*, los genotipos de VPH que más frecuente infectan son VPH 53 y VPH 31, como se puede observar en la figura 70.

En el caso de las muestras con infección por *cándida sp*, los genotipos de VPH más frecuentes han sido el VPH 55, 16 y 52, como se observa en la figura 71.

En la figura 72, se muestra como los genotipos VPH 51 y 62 son los que presentan mayor porcentaje en las muestras positivas para *Actinomyces sp*, y los genotipos VPH 58 y 59 en el estudio de las muestras con infección por *Trichomonas vaginalis*. (Figura 73)

Si se analiza cada genotipo de VPH, en qué infecciones infectan con mayor asiduidad los resultados son los siguientes:

Los genotipos de VPH 6, 16, 18, 31, 35, 39, 42, 44, 52, 53, 54, 61, 68, 71, 72, 73, 81, 82 y 89 son los genotipos que infectan con mayor frecuencia en muestras con infección por *Gardnerella*.

Los genotipos de VPH 11, 26, 33, 40, 45, 56, 58, 59, 66, 70, 83, y 85 infectan con mayor frecuencia en muestras infectadas por *Trichomonas vaginalis*.

Los genotipos de VPH 51, 62, y 84 infectan más frecuentemente en muestras positivas en *Actinomyces sp*.

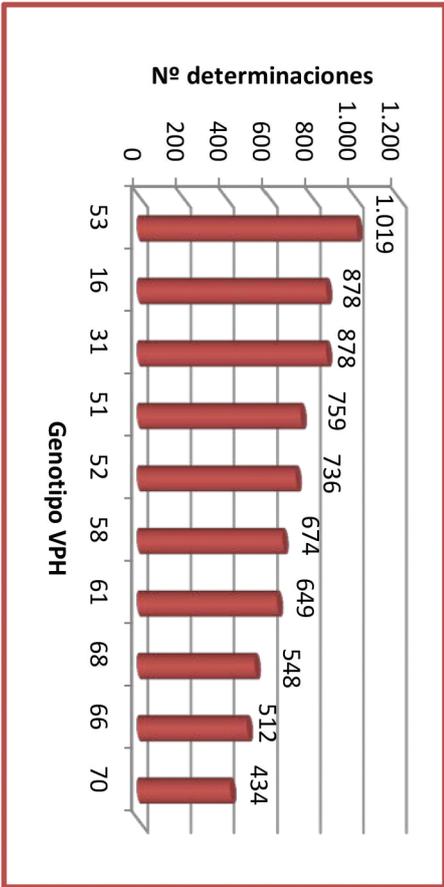


Figura 69: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con ausencia de flora.

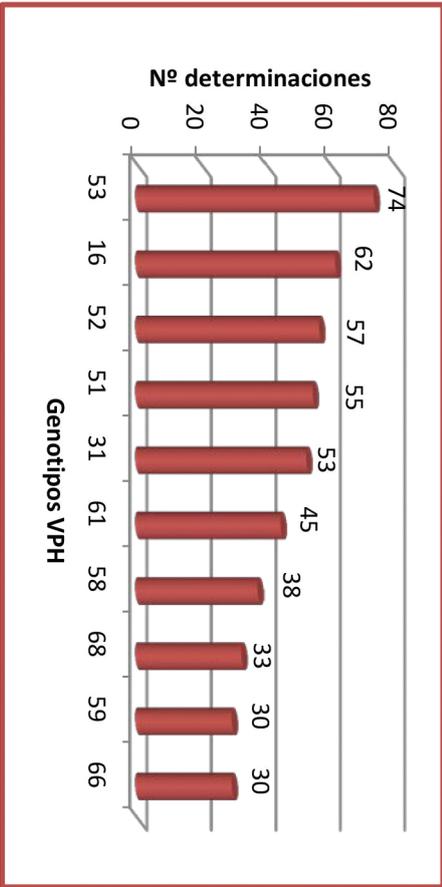


Figura 71: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por *Cándida* sp.

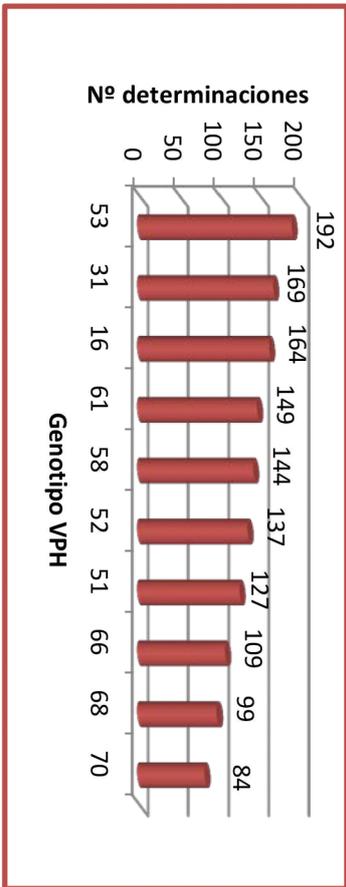


Figura 70: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por *Gardnerella*.

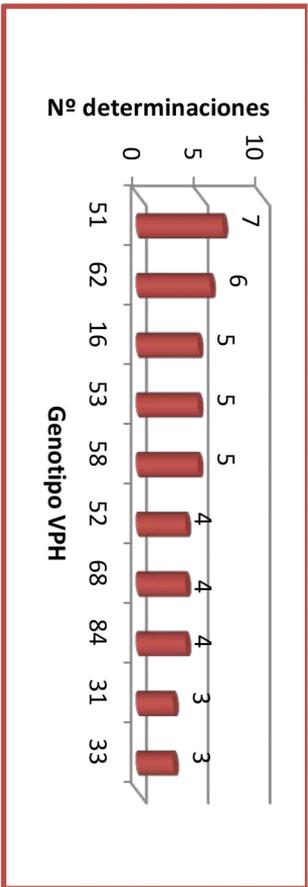


Figura 72: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por *Actinomyces* sp.

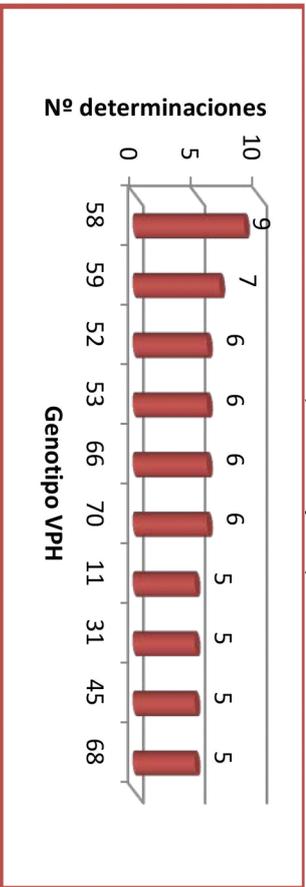


Figura 73: Los 10 genotipos con mayor número de determinaciones en las muestras con infección por *Trichomonas Vaginalis*.



### 4.5.2.7. Alteraciones microbiológicas y perfil de riesgo.

Observando los resultados microbiológicos, se ha realizado un estudio del perfil de riesgo de las muestras VPH positivas.

En todas ellas, es mayor la frecuencia y porcentaje de las muestras VPH negativas.

Observando las determinaciones VPH positivas que se han detectado, en la ausencia de flora es mayor el porcentaje de determinaciones con genotipos de BR.

En las determinaciones con infección por *Gardnerella* y VPH positivas, predominan las determinaciones que tienen ambos tipos de genotipo tanto de BR como genotipos de AR, con el 15,1%, frente al 12,2% de las determinaciones VPH positivas con genotipos de BR y el 10,7% de las determinaciones VPH positivas con genotipos de AR.

En las determinaciones con *cándida sp*, *Actinomyces sp* y *Trichomonas vaginalis*, no hay variaciones en el perfil de riesgo de transformación celular.

(Ver figura 74).

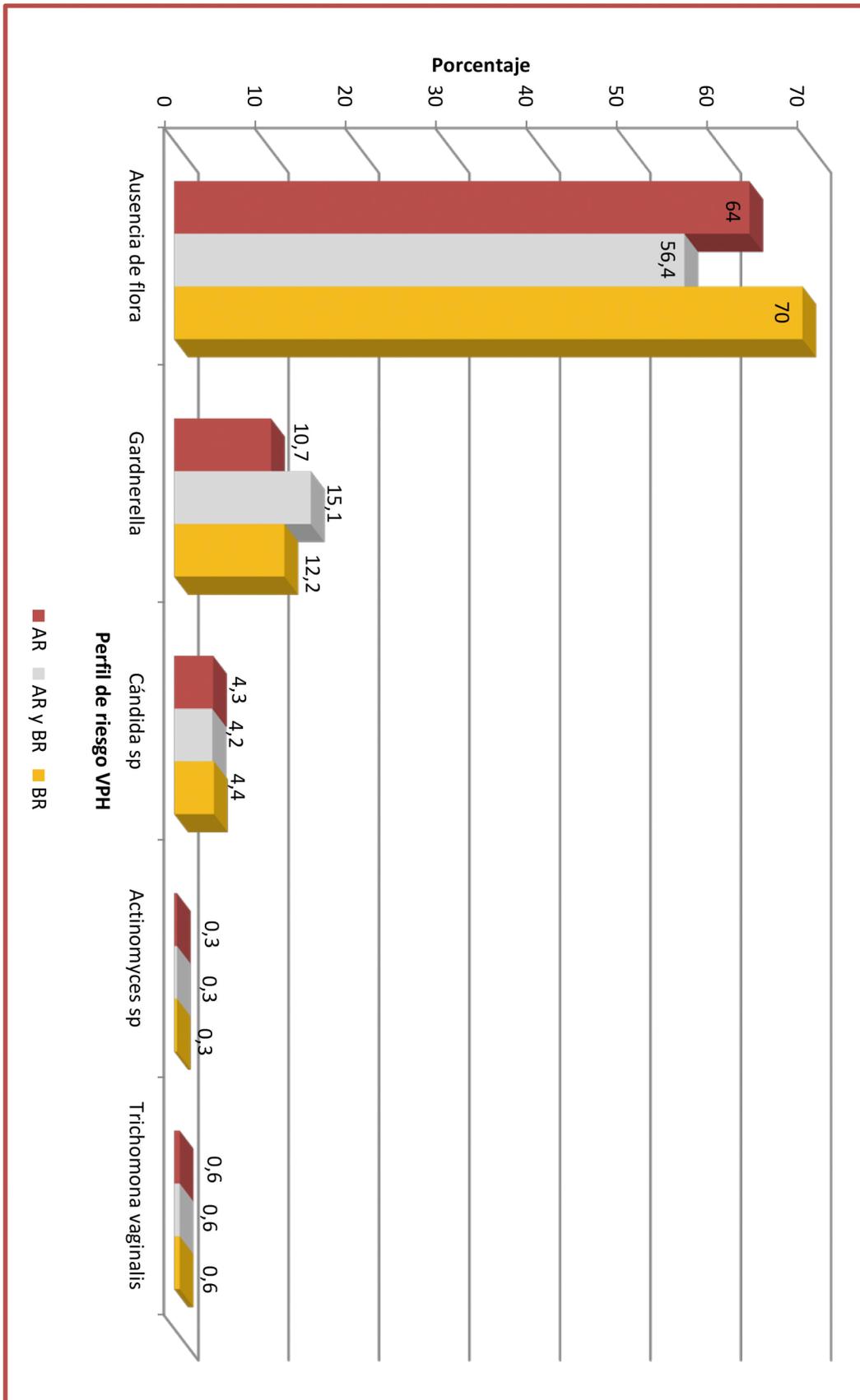


Figura 74: Perfil de riesgo de las muestras VPH positivas en las distintas alteraciones microbiológicas.



### 4.10.3. Alteraciones microbiológicas en el estudio morfológico de las muestras del programa.

Se han estudiado las alteraciones microbiológicas en función de los cambios y alteraciones morfológicas, los resultados se muestran en la tabla 33.

La ausencia de flora ha resultado hallarse en un 98,80% de las muestras con atrofia vaginal.

En las muestras con inflamación, en el 35,4% se ha detectado *Cándida sp* y en un 33% infección por *Gardnerella*, representado menor al 0% la ausencia de flora.

En las lesiones de bajo grado como el CIN I y ASC-US, la infección por *Gardnerella* ha sido el microorganismo más frecuente.

Tabla 33: Porcentaje de las diferentes alteraciones microbiológicas para las alteraciones morfológicas

	Ausencia de flora	<i>Gardnerella</i>	<i>Cándida sp</i>	<i>Actinomyces sp</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<b>Sin lesión</b>	123.688 97,90%	56 0,00%	28 0,00%	4 0,00%	2 0,00%
<b>Inflamación</b>	2 0,00%	10.293 33,00%	11.059 35,40%	534 1,70%	528 1,70%
<b>Atrofia</b>	18.855 98,80%	2 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	2 0,00%
<b>Metaplasia</b>	30 0,40%	49 0,70%	73 1,00%	5 0,10%	6 0,10%
<b>ASC-US / ASC-H</b>	1 0,00%	5 0,20%	1 0,00%	0 0,00%	0 0,00%
<b>CIN I</b>	0 0,00%	3 0,40%	1 0,10%	0 0,00%	0 0,00%
<b>CIN II / CIN III / CIS</b>	0 0,00%	0 0,00%	1 0,60%	1 0,60%	0 0,00%
<b>Adeno. cervical</b>	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%
<b>Ca. escamoso</b>	1 100,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%

p<0,001







**DISCUSIÓN**



## 5.1. Programa de cribado.

La relación entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el Cáncer de Cérvix (CC) está actualmente bien establecida, siendo el VPH causa necesaria para desarrollar CC<sup>29,30,36</sup>.

El cáncer de cuello uterino, es el segundo cáncer más prevalente en la mujer con edades comprendidas entre los 15 y 44 años, las cifras se resumen a 527.624 casos de CC y 265.653 fallecimientos en 2012 a nivel mundial<sup>37,38</sup>.

Es de gran importancia la existencia de programas de cribado para la prevención y detección precoz de CC. Pese a la fuerte recomendación de la implementación de estos programas en todos los países, las tasas de cribado se limitan a unos pocos países industrializados, existiendo grandes desigualdades en el acceso a la prevención y detección precoz del CC en todo el mundo<sup>107</sup>.

El trabajo realizado por Gakidou E, estudia el cribado de la población femenina en 57 países a nivel mundial, los resultados muestran que la cobertura del cribado del cáncer de cuello de útero (CCU) de forma eficaz, en todos los países incluidos en el estudio, es del 40%, en 30 de los países en vías de desarrollo, las tasas resultan ser mucho más bajas, del 19%. Una gran proporción de mujeres han tenido exámenes pélvicos, pero el examen no fue acompañado de pruebas de laboratorio o no se hizo en el periodo recomendado de cribaje<sup>107</sup>.

En España, el diseño de la estrategia de cribado del CCU es competencia de cada comunidad autónoma. El sistema de cribado de CCU de Castilla y León, es el único sistema de cribado poblacional implantado en España que incluye la detección de VPH en el programa de cribado, tan sólo en dos comunidades autónomas, utilizan la detección de VPH como técnica de rescate de mujeres que no han participado adecuadamente en el programa de cribado, siendo estos sistemas de cribado oportunistas<sup>95</sup>.

Se estima que la implantación de programas de cribado poblacionales, influyen en la reducción tanto de la incidencia como de la mortalidad por esta neoplasia,



en aquellos países en los que se ha aplicado de forma adecuada y con una cobertura suficiente y superior al 70% de la población<sup>108</sup>.

En Europa, los programas poblacionales existentes de prevención y detección precoz de CCU, están implementados únicamente en Finlandia, Reino Unido, Suecia y Países Bajos<sup>95,108</sup>.

Por lo que este trabajo adquiere gran influencia e importancia, al tratarse del estudio de un programa de salud pública con unas características únicas en España y de forma puntual en Europa, siendo únicamente los programas de cribado de cuatro nacionalidades europeas (Finlandia, Reino Unido, Suecia y Países Bajos), los que se asemejan a los criterios de idoneidad expuestos en las guías "*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*", "*Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology*".

## 5.2. Evolución de la demanda de muestras de frotis de cérvix/ Variables de persona y procedencia de las muestras procesadas.

El presente trabajo constituye uno de los estudios que abarca más muestras analizadas en España y a nivel Europeo, ya que en los tres años del estudio, del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre del 2014, se han procesado 190.203 muestras de frotis de cuello uterino, pertenecientes al programa poblacional de cribado de la Junta de Castilla y León para la prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino.

Podemos asegurar, en cierto modo, que este estudio es representativo de la población de las mujeres de Castilla y León, ya que el programa invita a participar a todas las mujeres del sistema sanitario de CyL, con edades comprendidas entre los 25 y 64 años, tal como se recomienda en la guía de cribado de cáncer de cuello uterino en España<sup>95</sup>, sin haber distinción de clase social o nivel económico, permitiendo el acceso a toda la población.

El total de 190.203 determinaciones realizadas desde 2012 a 2014, supone una media de 63.401 determinaciones por año, 5.283 determinaciones mensuales y 173 determinaciones diarias.

En la curva de evolución mostrada en este estudio, se muestra como en el año 2012, año en el cual se recogen más muestras de frotis de cuello uterino, en concreto 71.902 determinaciones, que conforman el 37,8% de todas las muestras incluidas en el estudio. En los dos años posteriores, 2013 y 2014, las determinaciones disminuyen a 55.542 y 62.759 respectivamente. Hecho que se explica al modificarse, en el año 2012, el programa de cribado de Castilla y León, al seguir las recomendaciones de las principales guías, aumentando el intervalo de cribado a 5 años, a las mujeres entre los 35 y 64 años, a las que se les realiza co-test (citología y detección de VPH)<sup>95,108</sup>, modificando de este modo, el intervalo de 3 años, que estaba implementado hasta la fecha.

La edad media de las mujeres a las que se realizó el cribado, es de 40 años (DE: 11,35 años), oscilando en un rango comprendido entre los 14 y 95 años. El 62,1% de las determinaciones procesadas pertenecen al grupo etario entre los 35 y 64 años, grupo de mujeres al cual se realiza co-test (citología y detección de VPH), a este grupo del programa entre los 35 y 64 años de edad, ha sido subdividido para su mejor estudio en seis subgrupos, siendo el de los 35 a 39 años de edad, el más numeroso con 29.981 determinaciones.

Según el trabajo publicado por Gakidou E, que estudia el cribado de la población femenina en 57 países a nivel mundial, los resultados muestran que en los países desarrollados, son las mujeres entre los 35 y 44 años de edad, el grupo en el que mayor número de mujeres participan en programas de cribado de CCU, como es el caso de nuestro estudio<sup>107</sup>.

A este respecto, también se ha encontrado un meta-análisis publicado por Bruni L, en el que las mujeres de 35 a 54 años fueron las más representadas en los estudios incluidos<sup>109</sup>. Y en el trabajo publicado por Heard I, en Francia, podemos asemejar el tipo de muestra, aunque no en número de determinaciones, si en características de las mujeres, con una edad media de 39,5 y una distribución por grupos etarios, muy igualada a la de nuestro trabajo<sup>110</sup>.

De las 190.203 determinaciones de frotis de cuello uterino, 23.090 pertenecían a mujeres menopáusicas, el 12,1%. Esta variable comenzó a registrarse de forma rigurosa en el año 2013, en el año 2012, el 87,10% de las determinaciones de esta variable no fue registrada, en el resto de años el porcentaje de valores perdidos disminuye al 0,1%.

Las determinaciones de mujeres extranjeras fueron 19.329, el 10,2% del total de muestras procesadas. Datos similares, se han obtenido en un estudio realizado en Galicia, en 1.703 mujeres, cuyas edades comprendían entre los 16 y 64 años, del servicio gallego de salud, que obtuvieron un 10,4% de mujeres extranjeras<sup>111</sup>.

En el periodo estudiado, la diferencia entre la relación de mujeres españolas y extranjeras del programa aumenta, siendo en el 2012 los porcentajes de determinaciones realizadas a cada grupo de 89,5%-10,5% respectivamente y en el año 2014 de 90,8%- 9,2%. Este descenso del porcentaje de muestras de mujeres extranjeras, se justifica al estudiar las cifras de inmigración de mujeres en Castilla y León de este periodo, las cuales también disminuyen levemente<sup>112,113</sup>.

Al analizar las cifras de inmigración por sexo y edad, también podemos confirmar en nuestro estudio, que el porcentaje de mujeres extranjeras disminuye conforme van aumentando los grupos etarios, tal y como ocurre en la población extranjera de la comunidad<sup>112,113</sup>.

El plan estratégico de inmigración de Castilla y León elaborado en el año 2014, muestra las principales nacionalidades según el país de origen de los extranjeros residentes en Castilla y León, siendo Rumanía la primera nacionalidad, Bulgaria la segunda y Colombia la quinta nacionalidad más prevalente de extranjeros en la comunidad<sup>113</sup>.

Acordes son los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que el primer país de nacimiento es España con 166.087 determinaciones, seguido de Rumanía con 2.889 determinaciones, Colombia país del cual se han procesado 2.730 determinaciones y 2.414 determinaciones de mujeres cuyo país de origen es Bulgaria.

Según los datos obtenidos de las muestras procesadas por áreas de salud de nuestro estudio, se puede decir que el número de determinaciones recogidas en cada área de salud va acorde con su población. Siendo Valladolid que conforma las áreas de salud Valladolid Oeste y Valladolid Este, la provincia de la que más muestras se han obtenido, habiendo procesado de ambas áreas 23.330 y 22.470 muestras respectivamente, perteneciendo a esta provincia el mayor número de mujeres de la comunidad, 270.292 mujeres. La provincia de León es la segunda en número de determinaciones procesadas, ya que también está formada por dos áreas de salud, área de salud de León y el Bierzo, con 22.082 y 12.536 determinaciones y la segunda según la población de mujeres de CyL, con 248.157 mujeres. Son Soria y Segovia, las áreas de salud que menos muestras han procesado, pero en concordancia con la población de mujeres de sus provincias que también son las menores, con 45.498 mujeres en Soria y 78.987 mujeres en Segovia. (Datos obtenidos del INE a 1 de Enero de 2014)<sup>114</sup>.

Resulta lógico que la mayor proporción de determinaciones provengan de zonas urbanas, en concreto 115.395 muestras de frotis de cuello uterino, el 60,7% del total, seguidas de las zonas rurales con 56.207 determinaciones y un porcentaje del 29,6%, ya que la mayor parte de la población se centra en los núcleos urbanos de la comunidad<sup>114</sup>. Así como la evolución de las determinaciones en función de la edad y el tipo de zona, a medida que la edad aumenta, la diferencia entre el número de determinaciones de las mujeres de las zonas urbanas y rurales disminuye, ya que la edad media de la población urbana es menor que la de la población rural<sup>115</sup>.



### 5.3. Características de las muestras procesadas de VPH del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino de Castilla y León.

Se ha realizado la detección de VPH en 120.326 muestras de frotis de cuello uterino, a 98.887 determinaciones no se les realizó detección de VPH al no pertenecer al grupo de edad entre los 35 y 64 años al que se le realiza co-test (citología y detección de VPH)<sup>105</sup>

A lo largo del periodo estudiado, el número de determinaciones a las que se ha realizado detección de VPH, ha ido en aumento, aumentando un 9,3% desde el año 2012 en el que se procesaron 42.625 muestras para la detección de VPH, al año 2014 en el que se han procesado 43.278 muestras.

En nuestro trabajo, nos hemos centrado en las determinaciones de mujeres con edades comprendidas entre los 35 y 64 años, excluyendo las muestras procesadas para la detección de VPH fuera de ese rango de edad, con el fin de evitar posibles sesgos. Estudiando 117.774 muestras de frotis de cuello uterino para la detección de VPH.

De las 117.774 muestras procesadas, 11.782 muestras de VPH han resultado ser positivas, el 10% del total de peticiones para la detección de VPH, resultando ser negativas 105.992 determinaciones, un 90%.

De forma relevante, ha de señalarse que en estudios recientes se ha evidenciado porcentajes de positividad similares, descartando aquellos estudios que se centran en analizar únicamente muestras de mujeres con un resultado citológico patológico. En el estudio de Bruni L, meta-análisis en el que se han incluido 1.016.719 determinaciones de mujeres procedentes de diversos trabajos realizados, el porcentaje de VPH positivo en muestras procedentes de estudios poblacionales es del 9,8%<sup>109</sup>.

El mismo porcentaje de VPH positivos, 10,58%, han obtenido en un estudio de un programa de cribado implantado en Huesca, en mujeres entre 60 y 65 años, publicado en 2014, por Oncíns Torres<sup>116</sup>.

En las publicaciones realizadas del denominado Estudio Cleopatra, el cual incluye 3.261 mujeres españolas, con características similares a nuestro estudio (el 91,3% mujeres nacidas en España y el 77% de la población procedentes de zonas urbanas o semiurbanas), la prevalencia de muestras VPH positivas es ligeramente mayor, del 14,3%, siendo la edad de sus mujeres menor que la de nuestro estudio, de 18 a 65 años<sup>117,118</sup>.

En la distribución de las muestras que se han procesado para la detección de VPH, por los diferentes grupos etarios en nuestro estudio, se comprueba que el programa de prevención y detección precoz de CCU en CyL, se ha cumplido correctamente, realizando el co-test a más del 98,8% de las determinaciones recogidas en el grupo etario entre los 35 y 64 años de edad.

Analizando las determinaciones de VPH procesadas por grupos etarios, existe un descenso lineal constante de las determinaciones VPH positivas, como se muestra en una de las figuras de nuestro trabajo, desde el grupo etario de 35 a 39 años con 3.899 determinaciones VPH positivas al grupo de 60 a 64 años de edad con 1.015 muestras de VPH positivas. No se ha observado ningún pico de VPH positivos en edades climatéricas, o un repunte de positivos en el grupo de los 60 a 64 años como apuntan algunos estudios<sup>109,119,120,121,122,123</sup>.

De hecho en nuestro estudio se han comparado el número de determinaciones VPH positivas en las mujeres con menopausia de las mujeres no menopáusicas, las mujeres con menopausia han presentado menor porcentaje de positivos que las que mujeres del programa que no tienen la menopausia. En los estudios publicados por Bruni L o De Sanjosé, en los cuales se expone la presencia de un segundo pico en las mujeres en edades de perimenopausia, explican este hecho como un factor relacionado con los cambios hormonales de la menopausia, hecho que no se ratifica en nuestro trabajo<sup>36,109</sup>.

Comparando la infección por VPH en las mujeres españolas respecto a las extranjeras de nuestro estudio, es estadísticamente significativo el resultado obtenido, siendo el porcentaje de VPH positivos en las mujeres extranjeras del programa mayor al porcentaje de VPH positivos de las mujeres españolas.

Comparando las determinaciones VPH positivas de las mujeres en función del tipo de zona de salud en la que habiten, se ha obtenido un resultado razonable,



en el que en las zonas urbanas y semiurbanas el porcentaje de VPH positivo es significativamente mayor que las determinaciones de las mujeres de zonas rurales. En relación, se encuentra la regresión logística realizada en nuestro estudio, a cerca del riesgo de una mujer del programa de padecer una infección por VPH, el vivir en zona urbana o semiurbana ha resultado ser un factor de riesgo, tal y como se expone en el estudio Cleopatra, estudio que analiza los principales factores de riesgo para la infección por VPH<sup>117,118</sup>.

Por último, se ha estudiado la positividad de VPH en las determinaciones en función del área geográfica de nacimiento de la mujer, coincidiendo con el estudio de Bruni L, en las áreas geográficas de Europa Meridional en la que se ubica España, con un porcentaje de VPH positivos del 9,2%, frente al 9,3% que se ha obtenido en nuestro estudio, en América Central y Caribe el porcentaje de VPH positivos que resulta del trabajo de Bruni L, es del 20,6% frente al 23,2% obtenido en nuestro estudio, y también encontrándose coincidencias en África del Norte en el que han estimado un 10,9% de VPH positivos, y en nuestro estudio el porcentaje ha sido del 10,5%<sup>109</sup>.

#### 5.4. Prevalencia de VPH en la comunidad de Castilla y León.

La población femenina, a 1 de enero del 2014, es de 1.262.540 mujeres en la comunidad autónoma de Castilla y León, el número de determinaciones obtenidas VPH positivas, es de 12.183 muestras de cérvix del programa de prevención y detección precoz de CCU en CyL, resultando ser la prevalencia de VPH en las mujeres de nuestra comunidad del 9,6‰ (IC 95% 9,48-9,82).

En el informe emitido por "*HPV information centre*" en 2014, reseña que la prevalencia de VPH de las mujeres españolas es del 10,7‰ (IC 95% 10-11,5), muy similar a la obtenida en nuestro estudio<sup>42</sup>.

Un meta-análisis realizado por De Sanjosé, de 78 trabajos en todo el mundo, estima una prevalencia de la población mundial del 10,4‰ (IC 95% 10,2-10,7), que también se aproxima a nuestros datos obtenidos<sup>36,122</sup>.

Datos similares, se han obtenido en un estudio realizado en Galicia, en 1.703 mujeres, cuyas edades comprendían entre los 16 y 64 años, en tres centros ginecológicos y un centro de planificación familiar del servicio de salud gallego, con una prevalencia de VPH en las mujeres del 10,1% (IC 95% 8,6-11,6)<sup>111</sup>.

Algunos de los estudios realizados en España en los últimos años, sobre la prevalencia de VPH en Madrid, Zaragoza o País Vasco, se han realizado en mujeres con previo estudio patológico, o mujeres pertenecientes a grupos de riesgo, como son las trabajadoras sexuales, por lo que los resultados obtenidos no se pueden comparar a los de nuestro trabajo<sup>124,125,126</sup>.

La prevalencia estudiada en las nueve provincias de la comunidad, muestra como Valladolid con 270.292 mujeres, tiene una prevalencia del 11,83‰ (IC 95% 11,42-12-24), se encuentra por encima de la media española y de la prevalencia de la comunidad. La provincia de León, se sitúa la segunda en prevalencia de VPH en las 248.157 mujeres de su población, con una prevalencia de 10,65‰ (IC 95% 10,25-11,06).

Se ha destacar que las provincias con menor población, a excepción de Soria, en la que la prevalencia de VPH es la menor de la comunidad con un 6,75‰, mucho menor que la nacional o la prevalencia a nivel mundial, son las provincias que no han tenido menor prevalencia, es el caso de Palencia en la que se ha obtenido la tercera mayor prevalencia de CyL, con el 10,65‰, Zamora con una prevalencia de 9,6‰ y Ávila con el 9,08‰, por encima de provincias mucho más pobladas como son Salamanca o Burgos.

La prevalencia de VPH, según los diferentes tramos de edad de las mujeres castellano-leonesas, también ha sido calculada en nuestro estudio. Se debe indicar, que la prevalencia de VPH obtenida en las mujeres menores de 35 años y mayores de 64 años de edad, no es adecuada, ya que no se ha realizado detección de VPH a todas las mujeres en estas edades, al no corresponder con el programa, obteniendo prevalencias falsamente bajas.

En España, se estima que la prevalencia es superior en las mujeres jóvenes y experimenta un descenso gradual con la edad, hasta llegar a valores inferiores al 4% en edades perimenopáusicas<sup>44</sup>.

En cuanto a la prevalencia entre los 35 a 64 años, que si podemos considerar representativa de la población de Castilla y León, experimenta un descenso lineal continuo, conforme avanza la edad. No existiendo un segundo pico en la cincuentena o sesentena, como hemos explicado previamente.

En el grupo etario entre los 5 y 39 años, se ha obtenido una prevalencia en las 91.320 mujeres en Castilla y León con esta edad, de 42,70‰, así como en las 92.475 mujeres entre los 40 a 44 años de la comunidad, en las que disminuye la prevalencia a 28,74‰, y llegando a una prevalencia del 8,94‰ en las 72.949 mujeres en el rango de edad de 60 a 64 años.

En nuestro estudio, hemos realizado la comparación de la prevalencia de VPH en las mujeres españolas de Castilla y León, con las mujeres extranjeras que residen en la comunidad. Los datos obtenidos son muy significativos estadísticamente, siendo la prevalencia de 8,81‰ en 1.190.745 mujeres españolas de CyL, frente al 23,51‰ de las 71.795 mujeres extranjeras que figuran en el INE, a fecha de 01/01/2013, como residentes en CyL.

## 5.5. Factores asociados a VPH positivo.

La infección por VPH es causa necesaria, pero no suficiente, para llegar a desarrollar CC. Una causa exógena o factores endógenos pueden existir para que, conjuntamente con el VPH, influyan en el riesgo de progresión de la infección cervical por VPH a cáncer cérvico uterino<sup>58</sup>

El estudio Cleopatra, es uno de los estudios realizados a gran escala en nuestro país, que evalúa los potenciales factores de riesgo de infección por VPH, estudiando múltiples variables, entre la que no se ha encontrado la variable menopausia, la cual, si ha sido reflejada en nuestro trabajo, resultando ser una variable protectora, con un OR (Odds Ratio)= 0,91<sup>117,118</sup>.



Otras variables analizadas en nuestro trabajo, han sido estudiadas en el estudio Cleopatra, obteniendo valores muy similares a los nuestros. En la regresión logística realizada en nuestro estudio, han resultado ser la edad inferior a 45 años, el vivir en una zona urbana o semiurbana y ser extranjera factores de riesgo para tener una infección por VPH, con valores de OR (Odds Ratio) de 1,57, 1,31, 1,81 respectivamente, en el estudio Cleopatra los valores obtenidos de OR han sido de 1,4, 1,3 y 1,7 respectivamente, para las variables edad inferior a 45 años, vivir en zona urbana o semiurbana y ser extranjera<sup>117,118</sup>.

### 5.6. Perfil de riesgo de las determinaciones VPH positivas.

Epidemiológicamente, el VPH se ha dividido según la capacidad de transformación celular. Así, podemos encontrar un primer grupo con un alto riesgo de transformación celular, genotipos de alto riesgo, (VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82 y 85), y un segundo grupo asociado a un bajo potencial carcinogénico, genotipos de bajo riesgo de transformación celular (VPH 6, 11, 32, 40, 42, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89 y 91)<sup>21</sup>.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio, el 63,56% de las determinaciones VPH positivas, resultaron ser genotipos de AR, y en el 12,59% en las determinaciones se encontraban genotipos de VPH AR Y BR, cifra similar se ha obtenido en un estudio realizado a 1.006 mujeres en el sur de Italia, en el que se han detectado en el 72% de las muestras, la presencia de genotipos de AR<sup>127</sup>.

Conforme aumenta la edad, los genotipos de AR van perdiendo su peso en el porcentaje de las determinaciones VPH positivas, frente a los genotipos de BR, que aumentan su porcentaje entre las determinaciones VPH positivas, manteniéndose constantes, las determinaciones en las que se presentan ambos tipos de genotipos en una misma muestra. De esta forma, se ha



obtenido que el 68,10% de las determinaciones VPH positivas entre los 35 y 39 años de edad, correspondían a genotipos VPH-AR, cifra que desciende al 62,10% en las mujeres entre 60 y 64 años, sin embargo las determinaciones con genotipos de VPH-BR que representan el 19,60% del total de determinaciones positivas en las mujeres entre 35 y 39 años, ascienden a representar el 24,40% de las determinaciones VPH positivas en las mujeres entre los 60 y 64 años.

## 5.7. Los genotipos de VPH estudiados en el programa.

La determinación del genotipado de VPH es de vital importancia, ya que es el factor de riesgo más importante de transformación celular. Según el genotipo de VPH, la persistencia viral y la posible progresión hacia una lesión cervical, variará de unos a otros.

Bruni L, realizó un meta-análisis en el que se incluyeron 1 millón de mujeres procedentes de 5 continentes, en él, los ocho genotipos más comúnmente encontrados fueron los genotipos 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51, y 56<sup>109</sup>, los mismos cinco genotipos que incluye Bosch F.X, en varios de sus trabajos<sup>128,129</sup>, así como en el estudio "*Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis*" publicado por De Sanjosé<sup>36</sup>. En nuestro estudio, entre los genotipos de VPH más comunes no se encuentran el genotipo 18, siendo el decimonoveno, el genotipo 56 y el genotipo 39, que se incluyen dentro de los trece genotipos menos comunes en nuestro programa.

En contraste, el genotipo más comúnmente encontrado en nuestro estudio, ha sido el genotipo 53, que no se cita en el estudio de Bruni L. Al genotipo 45, le citan como de rara existencia, siendo en nuestro trabajo el decimocuarto por orden de aparición, bien es cierto que no se han detectado muestras con este genotipo en las mujeres nacidas en el continente africano<sup>109</sup>.



## DISCUSIÓN

---

La información disponible del centro de información de VPH a nivel mundial, actualizada a 20 de marzo de 2015, expone que los ocho genotipos más comunes son el 16, 52, 62, 31, 53, 51, 18, 58<sup>130</sup>, en comparación con nuestro estudio el único genotipo que no incluimos entre los más comunes es el 18, como ya hemos expuesto, obteniendo el 53 como el más común, mientras que el centro de información de VPH expone que es el quinto más común a nivel mundial y a nivel europeo, en contraste también con el estudio publicado por Bruni L, en el que no era citado.

En un estudio publicado por Nielsen A, en mujeres danesas, los tres genotipos más comunes han sido el genotipo 16, el genotipo 31 y el genotipo 52<sup>131</sup>, que corresponden con el 2º, 3º y 5º genotipos con mayor número de determinaciones de nuestro trabajo.

Gómez-Román, realizó un estudio en tres regiones del norte de nuestro país, en el que muestra los genotipos más frecuentes, siendo el genotipos 16, 53 y 58 los tres más comunes<sup>45</sup>. Así como el estudio publicado por Sammarco M.L, en el centro de Italia, en el que también se cita el genotipo 53, (el primero en número de determinaciones VPH positivas en nuestro estudio), como uno de los genotipos más comúnmente encontrado<sup>132</sup>.

En la tabla 34, se puede observar diferentes estudios publicados y los genotipos más frecuentemente encontrados.

Tabla 34: Diferentes estudios de los genotipos de VPH más comúnmente encontrados.

Nombre del estudio	Autores del estudio	Genotipos más frecuentes
Evaluation of a new cervical cancer screening protocol with pap and human papillomavirus tests <sup>116</sup> .	Oncíns Torres R.	16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 y 56
Expanding the field towards prevention: Of human papillomavirus infections and related diseases <sup>128</sup> .	Bosch F.X.	16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 y 56
Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases <sup>129</sup> .	Bosch F.X.	16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 y 56
Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis <sup>36</sup> .	De Sanjosé S.	16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 y 56
Type specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12.000 younger and older Danish Women <sup>131</sup> .	Nielsen A.	16, 52, 62, 31, 53, 51, 18 y 58
HPV related statistics: Women with normal cervical cytology, HPV type distribution <sup>130</sup> .	HPV center.	16, 31 y 52
A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions <sup>45</sup> .	Gómez-Román J.J.	16, 53 y 58
Type-specific persistence and associated risk factors of human papillomavirus infections in women living in central Italy <sup>132</sup> .	Sammarco M.L.	16, 52, 31 y 53
<b>Nuestro trabajo: Prevalencia de VPH en las mujeres de Castilla y León.</b>		53, 16, 31, 51, 52, 58, 61 y 62



## DISCUSIÓN

---

Existen importantes diferencias en los genotipos que infectan a mujeres menopáusicas, de las mujeres no menopáusicas. El genotipo 16, es estadísticamente significativo mayor en las mujeres no menopáusicas, encontrándose el primero en número de determinaciones, y siendo el quinto en frecuencia de las mujeres menopáusicas. Siendo el orden de los diez genotipos más frecuentes diferentes en unas, que en otras.

La prevalencia de unos y otros genotipos en mujeres, también sufre variaciones según la localización geográfica. A nivel mundial los genotipos 16 y 18 son los más frecuentes, en contraste con lo que ocurre en el Sur de Europa y en España, donde el genotipo 18 es menos frecuente y lo son más el 31, el 33 y el 66<sup>41,45</sup>.

El genotipado de las determinaciones VPH positivas del estudio por continentes, no se asemeja al resto de estudios encontrados, tomando de referencia el estudio de Bruni L, meta-análisis realizado en 5 continentes con una muestra de 1 millón de mujeres, o los datos publicados por “*HPV information center*” muestran que el genotipo más frecuente en todos los continentes es el 16, que a excepción de Europa Oriental en nuestro estudio, zona geográfica en la que sí es el genotipo más común, en el resto pasa a ser el segundo genotipo, como es el caso del resto del continente Europeo, o de América Central, Caribe y América del Sur.

Sí, se ha obtenido como resultado que el genotipo 31, tiene gran peso en Europa y los países latinoamericanos como se cita en el estudio de Bruni L<sup>109,125</sup>, así como los genotipos 51 y 52, genotipos que en “*HPV information center*” los citan entre los cinco genotipos más comunes en Europa, coincidiendo con nuestro estudio<sup>130</sup>.

Los genotipos más frecuentes en nuestro trabajo procedentes de mujeres de América Central, Caribe y América del Sur, coinciden con los citados por “*HPV information center*”, no siendo el caso de los genotipos de las determinaciones de mujeres nacidas en el continente africano y asiático, del que contamos con menor tamaño muestral<sup>130</sup>.



## 5.8. Infección múltiple por VPH.

Todavía no está claro si la infección con múltiples tipos de VPH interfiere, ya sea directamente o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH<sup>67</sup>.

En nuestro estudio, en el 32,3% de las determinaciones VPH positivas procesadas, se han detectado más de un genotipo por muestra, cifra muy parecida a la obtenida en el estudio Cleopatra, de 32,8% de infecciones múltiples por VPH<sup>117,118</sup>. Algo mayor es la cifra de infecciones múltiples, obtenida en un estudio de prevalencia realizado en el sur de Italia, en el que se han obtenido el 42,8% de las determinaciones VPH positivas con infección por múltiples genotipos de VPH, (a tener en cuenta, que este estudio se centra en mujeres jóvenes menores de 25 años)<sup>127</sup>.

Una serie de encuestas de prevalencia del VPH basadas en la población, se ha llevado a cabo por la IARC, en 15 áreas, en cuatro continentes diferentes, los datos obtenidos se recogen en el denominado estudio "*Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys*", 14.536 mujeres fueron reclutadas en las 15 áreas, con una media de edad de 40,8 años, obtuvieron que el 32,2% de las mujeres con VPH positivo, tenían infección múltiple por VPH<sup>133</sup>.

En un estudio realizado en las provincias de León Burgos y Cantabria, en 2009 se obtuvo que el 22% de las determinaciones VPH positivas, presentaban infección por múltiples genotipos<sup>46</sup>.

Los genotipos que con mayor frecuencia se han detectado en nuestro estudio en infecciones múltiples por VPH, son el genotipo 53, el genotipo 68 y el genotipo 31. De hecho, la infección múltiple que en mayor número de determinaciones se ha detectado, ha sido la infección por los genotipos 31 y 68, seguida de la infección por los genotipos 45 y 53.

En el estudio "*High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness*", realizado en la comunidad gallega, muestran como son las determinaciones con genotipos de AR, las que mayor porcentaje de infecciones por VPH múltiples presentan. El 36% de las

mujeres con pruebas positivas para el VPH-AR, estaban infectadas por más de un genotipo<sup>111</sup>. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, muestran cifras similares, el 30,2% de las mujeres con pruebas positivas para el VPH-AR, estaban infectadas por más de un genotipo.

### 5.9. Alteraciones y cambios morfológicos.

Respecto al estudio citológico, el 66,4% de las muestras citológicas procesadas en nuestro estudio, no presentaban alteración o cambio morfológico alguno. Siendo la alteración morfológica más frecuente la inflamación, seguida de los cambios morfológicos fisiológicos atrofia de las células cervicales y metaplasia.

El 1,5% de las determinaciones citológicas, presentaban células escamosas atípicas (ASC-US/ ASC-H), un 0,4% CIN I, el 0,13% de las determinaciones citológicas lesiones de alto grado CIN II, CIN III, Y CIS, y en el 0,1% de las determinaciones cancerosas, en concreto 198 determinaciones, han presentado lesiones cancerosas. En el estudio realizado en Galicia, por Trigo-Daporta M, no contempla los cambios morfológicos como la inflamación, la atrofia o la metaplasia, y ha obtenido que el resto de alteraciones morfológicas en las 1.685 determinaciones citológicas incluidas en su estudio, es del 3,8%, porcentaje más alto que en el obtenido en nuestro trabajo<sup>111</sup>, ya que si tenemos en cuenta las mismas alteraciones contempladas en el estudio gallego, obtendríamos un porcentaje de alteraciones morfológicas del 2,13%, siendo también la presencia de ASC-US/ ASC-H, la alteración morfológica más frecuente, en todos los grupos etarios. En el estudio de Nielson A, el porcentaje de alteraciones morfológicas, es del 3,1%, disminuyendo la diferencia respecto a nuestro estudio.

A excepción de la atrofia de las células cervicales, que es más común en las mujeres mayores de 45 años, y en mujeres con menopausia, el resto de alteraciones son más comúnmente detectadas en mujeres jóvenes, y mujeres sin menopausia, en especial en los casos de inflamación de las células cervicales.

En la comparación del estudio citológico de las mujeres españolas del programa, frente a las mujeres extranjeras, al ser éstas más jóvenes, es lógico que exista menor porcentaje de resultados citológicos con atrofia en las mujeres extranjeras que en las mujeres españolas. No es así, en el resto de cambios y alteraciones morfológicas, que son más frecuentes en las determinaciones citológicas de mujeres extranjeras, como también se corrobora en el estudio realizado en Cataluña en 595,868 que acudieron al *Screening* de cáncer de cérvix de la comunidad, en el que las mujeres extranjeras, obtuvieron mayor número de citologías patológicas que las mujeres catalanas<sup>134</sup>.

Sin embargo una revisión, publicada en España en 2014, sobre la prevención secundaria de cáncer de cuello uterino en la población inmigrante, concluye que hay poca información sobre la población extranjera en nuestro país, por lo que nuestro trabajo realiza una nueva aportación en la valoración de la población extranjera y el cribado de CC<sup>135</sup>.

En nuestro estudio las muestras citológicas sin cambios o alteraciones cervicales, han resultado tener un mayor porcentaje de VPH negativos que positivos, al igual que en las muestras citológicas con atrofia de las células cervicales, no es así para el resto de cambios y alteraciones morfológicas en las que son más frecuentes las determinaciones VPH positivas en el programa.

La prevalencia de VPH en las mujeres, aumenta en proporción directa con la severidad de la lesión citológica detectada, llegando alrededor del 90% en las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 3 y el cáncer cervical invasivo<sup>129</sup>.

En nuestro estudio, lo corroboramos, tanto las lesiones intraepiteliales de bajo grado o de alto grado, así como los carcinomas, son más frecuentes en las muestras VPH positivas, teniendo porcentajes mínimos en las muestras VPH negativas, obteniendo una significación estadística,  $p < 0,001$ .

En las muestras citológicas sin cambios, ni alteraciones morfológicas, los genotipos que en mayor número de determinaciones se han detectado han sido el 53 y el genotipo 58, así también ocurre con las muestras citológicas que han presentado atrofia cervical.



## DISCUSIÓN

---

En las lesiones intraepiteliales ya sean bien de alto o bajo grado, en todos los países a nivel mundial el genotipo más frecuente es el 16, coincidiendo con los datos obtenidos de nuestro trabajo<sup>122,129,130</sup>.

De hecho, en el estudio denominado *“Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases”*, publicado en el año 2013 por Bosh F, afirma que la proporción de mujeres VPH positivas con el genotipo 16, aumenta según aumenta la gravedad de la lesión<sup>129</sup>, y así acontece en nuestro estudio, en el que la diferencia en las lesiones intraepiteliales de alto grado con positividad del genotipo 16, al resto de genotipos, es significativa.

En el estudio *“High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness”*, realizado en la comunidad gallega, también afirman que la presencia del genotipo 16 fue mayor en las lesiones intraepiteliales de alto grado, que en el resto de alteraciones<sup>111</sup>.

Misma afirmación realiza el estudio publicado por Guan P, en 2012, en el denominado estudio *“Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer”*<sup>136</sup>.

En las lesiones intraepiteliales de bajo grado, el estudio *“Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix”* publicado por De Sanjosé S, expone que los genotipos más comunes son el 16, 31, 51, y 53, mismos genotipos descritos en nuestro estudio en las lesiones ASC-US y CIN I, también analiza los genotipos más comunes en lesiones de alto grado, correspondiendo los mismos encontrados en las lesiones CIN III de nuestro trabajo, los genotipos 16, 58 y 31<sup>122</sup>.

En los datos aportados por *“HPV information center”*, en las lesiones de bajo grado los genotipos más comunes son el 16, 53, 66, 52, 51 y 31. Si es cierto, que aunque en nuestro estudio estos genotipos no coinciden en orden decreciente, pero también son los más comunes en las lesiones de bajo grado, de la misma forma ocurre en las lesiones de alto grado, en las que según el centro de información de VPH, los genotipos más frecuentes son el 16, 52, 33, 31 y 51<sup>130</sup>.

## 5.10. Alteraciones microbiológicas.

La presencia de infecciones vaginales, está relacionada con la inflamación de las células cervicales. En un estudio desarrollado en Valencia, en el que se han recogido los resultados de citologías cervicales, en las que se ha estudiado infecciones vaginales, han obtenido valores similares a nuestro estudio. En el caso de la infección por *Trichomonas vaginalis*, presente en el 0,31% de las muestras, siendo en nuestro estudio del 0,28%. Algo menor es el porcentaje que obtienen de infecciones vaginales por *Actinomyces sp* con un 0,11%, frente al 0,29 de infecciones por *Actinomyces* en nuestro trabajo y el porcentaje obtenido en su estudio de candidiasis vaginal es del 4,48%, frente al 5,91% de nuestro trabajo. La infección por *Gardnerella*, causante en gran parte de las vaginosis bacterianas, se detectó en el 2,42% de las determinaciones del estudio valenciano, frente al 5,48% en nuestro estudio<sup>137</sup>.

En el estudio realizado por López-Olmos J, sus resultados demuestran que son más frecuentes las infecciones vaginales en mujeres que no tienen la menopausia, frente aquellas mujeres que sí la tienen, siendo tan solo el 12% de las infecciones vaginales detectadas en su estudio en mujeres menopáusicas. En nuestro trabajo, también se ha podido comprobar que las infecciones vaginales son más comunes en las mujeres jóvenes, y que a medida que aumenta la edad, el número de determinaciones con infección disminuye, haciéndose mínima en las edades menopáusicas<sup>138</sup>.

Un artículo publicado sobre las directrices de la Sociedad alemana de ginecología y obstetricia, a cerca de las candidiasis vulvovaginales, afirman que la candidiasis va ligada a la estrogenización de la vagina y los receptores de estrógeno de *Cándida sp*, por lo que en las niñas pre-menárquicas y mujeres post-menopáusicas son menos frecuentes las candidiasis vulvovaginales. También se ha confirmado en ensayos con animales que la candidiasis vaginal, sólo puede ocurrir en animales esterilizados tras la administración de estrógenos<sup>139</sup>. De hecho en nuestro trabajo, la diferencia del número de determinaciones con infección por *Cándida sp*, en menopáusicas y mujeres no menopáusicas, es la mayor de todos los microorganismos estudiados.



## DISCUSIÓN

---

Diversos estudios muestran que no existe significación estadística, en la relación de infección por VPH y otros microorganismos como la *Gardnerella*, *Cándida sp*, *Actinomyces sp*, o la infección por *Trichomonas vaginalis*<sup>10,141,142</sup>.

En un estudio realizado en 17.139 citologías obtuvieron que la infección *Gardnerella* era detectada en mayor número de determinaciones VPH positivas que en negativas, la infección por *Cándida sp*, era la más común en las determinaciones VPH negativas y no encontraron diferencias en la infección por *Trichomonas vaginalis*, mismos hallazgos que en nuestro estudio<sup>140</sup>.

En múltiples trabajos, se ha investigado la asociación entre la evolución de la lesión cervical e infecciones vaginales. En un estudio publicado en agosto de 2015, en la población brasileña, demuestra la asociación de la vaginosis bacteriana (en gran proporción causada por el microorganismo *Gardnerella*) y la evolución de las lesiones cervicales, si es cierto que en nuestro trabajo, el estudio microbiológico en las citologías con células escamosas atípicas o en las lesiones intraepiteliales de bajo grado (CIN I), el resultado más comúnmente detectado ha sido la infección por *Gardnerella*, pero sin poder establecer una asociación<sup>143</sup>.





**CONCLUSIONES**





---

## 6. CONCLUSIONES

- 1ª. La prevalencia de VPH en las mujeres de Castilla y León, es del 9,6‰, ligeramente inferior a las cifras emitidas del resto de España y Europa. Siendo una de las prevalencias más bajas en todo el mundo.
- 2ª. La prevalencia de VPH, en las provincias de la comunidad, es variable. La provincia de Valladolid, es la provincia con mayor prevalencia de VPH, con cifras superiores a las estimadas a nivel nacional. Siendo Soria, la provincia con menor prevalencia de VPH de Castilla y León, cifra muy inferior al resto de España y Europa.
- 3ª. La prevalencia de VPH por grupos etarios en la comunidad de Castilla y León, experimenta un descenso lineal continuo, conforme avanza la edad. No se evidencia la existencia de un segundo pico de prevalencia de VPH, en las mujeres en edades perimenopáusicas, como afirman diferentes estudios publicados.
- 4ª. El número de determinaciones VPH positivas en mujeres no menopáusicas, en comparación con las mujeres que tienen la menopausia es significativamente mayor.
- 5ª. La prevalencia de VPH, en las mujeres extranjeras residentes en la comunidad de Castilla y León, es notablemente superior que en las mujeres españolas.
- 6ª. Entre los factores asociados para tener una determinación VPH positiva, en las mujeres del programa de cribado de cáncer de cérvix de Castilla y León, se encuentran la edad menor de 45 años, vivir en una zona urbana o semiurbana y ser extranjera. Siendo la menopausia un factor protector.



- 7<sup>a</sup>. Es mayor la prevalencia de los genotipos de VPH con alto riesgo de transformación celular, que la prevalencia de los genotipos de bajo riesgo, en las mujeres de Castilla y León.
- 8<sup>a</sup>. Los genotipos de VPH más frecuentes en la comunidad de Castilla y León, son los genotipos 53, 16, 31, 51, 52, 58, 61 y 62. No encontrándose el genotipo 18, entre los quince genotipos de VPH más comunes en la comunidad. A diferencia de otros estudios, el genotipo 16, no es el primer genotipo con mayor número de determinaciones VPH positivas.
- 9<sup>a</sup>. Al igual que indican numerosos estudios, el genotipo 31, es uno de los genotipos más prevalentes en el continente Europeo y América Latina, siendo el tercero con mayor número de determinaciones VPH positivas, en la comunidad de Castilla y León.
- 10<sup>a</sup>. El porcentaje de infección múltiple por VPH, es del 32,3% de las determinaciones VPH positivas. Siendo la asociación de los genotipos de VPH 31 y 68, la que con mayor frecuencia se ha detectado.
- 11<sup>a</sup>. En las alteraciones morfológicas del epitelio cervical, a nivel mundial, el genotipo más frecuente es el 16, coincidiendo con los datos obtenidos en nuestro trabajo.







**ANEXOS**



ANEXO 1: DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS PROTEÍNAS DEL  
PAPILOMAVIRUS.

PROTEINA	DESCRIPCIÓN
<b>P. Tempranas.</b>	
E1	Su tamaño es de 68-85 kDa. Proteína multimérica, con actividad ATPasa y ADN helicasa, reconoce y está unida al origen de replicación ADN viral, formando un complejo de iniciación con la proteína E2, ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas, ADN polimerasa y participan además proteínas de la célula huésped. Es necesaria para la replicación del ADN viral y el control de la transcripción génica. Es una proteína similar entre los distintos tipos de VPH <sup>9</sup> .
E2	Su tamaño es de 48 kDa. Es el principal regulador de la transcripción de los genes virales, se une al promotor transcripcional viral como un dímero; es una proteína esencial para la replicación ADN viral, interacciona y recluta a E1 hacia el origen de replicación. Está demostrado que E2 actúa directamente sobre la síntesis de la proteína p53, lo que produce la detención del ciclo celular en G1 y la apoptosis <sup>14</sup> . Está involucrada en la segregación del genoma y la encapsulación <sup>21</sup> .
E3	Proteína poco conocida, su tamaño y función son desconocidas. Presente en no todos los tipos de VPH <sup>9</sup>
E4	Interviene tardíamente en el ciclo vital viral. Se ha comprobado que esta proteína se fusiona con regiones génicas de la proteína E1 (primeros cuatro aminoácidos), formando la proteína mixta E1-E4 de 10-44 kDa, formando complejos

	<p>hexaméricos, capaces de unirse a la red de citoqueratina de la célula a través de su región N-terminal, produciendo su desestabilización. Su región intermedia (los aminoácidos 17 a 45) detiene el ciclo celular en G2, a través de la unión a ciclinas y kinasas dependientes de ciclinas y por bloqueo de E7. Por todos estos mecanismos, la célula pierde soporte estructural al alterarse el citoesqueleto produciendo daño mitocondrial y del metabolismo energético y apoptosis<sup>15</sup>. Facilita el ensamblaje del virus y la diseminación de la progiene viral<sup>21</sup>.</p>
E5	<p>Proteína de tamaño 14 kDa. Se localiza principalmente en la membrana plasmática celular, interactuando con algunos factores como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Induce la proliferación celular no programada. Otro mecanismo de E5 es activar la vía kinasa MAP, asociada a la proliferación celular y diferenciación<sup>144</sup>.</p> <p>Inhibe la apoptosis y el tráfico de complejos MHC a la superficie celular<sup>145</sup>.</p>
E6	<p>Proteína de 16- 18 kDa. Induce la síntesis de ADN. Activa la actividad de la telomerasa; previene la diferenciación celular; interactúa e interfiere con la función de numerosas proteínas celulares, de diferentes clases:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Co-activadores transcripcionales.</li><li>• Proteínas implicadas en la arquitectura de la célula, polaridad y adherencia</li><li>• Factores de replicación y reparación de ADN.</li><li>• Proteínas supresoras de tumores e inductoras de apoptosis.</li></ul>



	<p>La unión de E6 a la proteína p53 conduce a la degradación de ésta última. En ausencia de p53 los reguladores negativos del ciclo celular no son expresados y la proliferación celular continua incluso en condiciones en las cuales la división celular es perjudicial, lo que da lugar a mutaciones y anomalías cromosómicas<sup>9,145</sup>.</p>
E7	<p>Proteína con un tamaño de 10 kDa. Induce a la proliferación celular no programada; interactúa con factores de transcripción y enzimas remodeladoras de cromatina; activa los reguladores positivos de ciclo celular e inhibe los reguladores negativos y supresores de tumores, en especial p105Rb causando su degradación y provocando una pérdida de control de factores de transcripción E2F, y a la activación consiguiente de genes celulares involucrados en la replicación de ésta última, permite la expresión de timidina kinasa, c-myc, polimerasa <math>\alpha</math>, PCNA, ki-67, proteína de mantención de microsomas (MCM), p16, ciclina A y E<sup>11</sup> También desestabiliza centrosomas y causa defectos mitóticos<sup>9,145</sup>.</p> <p>Destacar que los genes E6 Y E7 de los tipos VPH 16 Y 18 se les caracteriza como potentes oncogenes virales ya que sus productos interactúan con numerosas proteínas celulares, induciendo la proliferación celular e inmortalización y transformación maligna de las células. Una constante actividad de las oncoproteínas E6 Y E7, durante la infección viral provoca una inestabilidad cromosómica, la acumulación de mutaciones de oncogenes, pérdida de control del crecimiento celular y finalmente cáncer<sup>21</sup>.</p>
E8 – E2C	<p>Se ha descrito otra proteína que consta de la fusión de E8 con parte de la proteína E2. Esta proteína tiene un tamaño de 20</p>



	<p>kDa y es capaz de reprimir la replicación de ADN viral así como su transcripción, por ello se piensa que tiene un papel muy importante en la latencia viral observada en las células basales del epitelio infectado<sup>21</sup>.</p>
<b>P. Tardías</b>	
L1	<p>Tiene un tamaño de 57 kDa, es la proteína mayor de la cápside viral, se autoensambla en capsómeros y cápsides; interactúa con L2 y con receptores de la célula<sup>9,145</sup>.</p>
L2	<p>Proteína de 43-53 kDa. Es la proteína menor de la cápside viral, interactúa con el ADN, se cree que facilita el ensamblaje del virión, puede interactuar con los receptores de las células<sup>9,145</sup>.</p>
<b>Elementos genómicos no codificadores</b>	
LCR	<p>Tiene un tamaño variable comprendido entre 500 y 1000 pares de bases. La región control no codifica proteínas pero contiene elementos cis necesarios para la regulación de la expresión de los genes, la replicación del genoma y su ensamblaje en las partículas del virus<sup>146</sup>.</p>

**ANEXO 2: TIPOS DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX Y POBLACIÓN  
DIANA DE CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA ESPAÑOLA.**

<b>Comunidad Autónoma</b>	<b>Tipo de Cribado</b>	<b>Población diana</b>
Andalucía <sup>147</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicio relaciones sexuales o 21 años.</li> <li>• Finalización a los 65, tras dos citologías negativas, de intervalo anual.</li> </ul>
Aragón <sup>148</sup>	CO	No consta en el programa.
Asturias <sup>149</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres entre 25/65 años sexualmente activas.</li> <li>• Mujeres &lt;25 años, inicio R.S.&gt;22 años.</li> <li>• Mujeres &gt;65 años, sin citologías previas.</li> </ul>
Baleares <sup>150</sup>	CO	Mujeres entre 25/65 años.
Canarias <sup>151</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A los 3 años del inicio de las relaciones sexuales o a los 25 años.</li> <li>• Entre 18 y 25 si tienen algún factor de riesgo.</li> <li>• Finalización a los 65, tras dos citologías negativas.</li> </ul>
Cantabria <sup>152</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres entre 21/65 años.</li> <li>• Mujeres &gt;65 años sin citología en 5 años, se requieren dos citologías negativas de intervalo anual.</li> </ul>
Castilla la Mancha <sup>153</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres entre 35/65 años.</li> <li>• Mujeres entre 20/34 años con factores de riesgo.</li> <li>• Mujeres &gt;65 años sin citología en 5 años, se requieren dos citologías negativas de intervalo anual.</li> </ul>
CyL <sup>154</sup>	CP	Mujeres entre los 25/65 años.
Cataluña <sup>155</sup>	CO	Mujeres entre los 25/65 años.
C.Valenciana <sup>156</sup>	CO/CP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres activas sexualmente entre los 25/65 años</li> <li>• Inicio a los 3 años del comienzo de las R.S.</li> <li>• Mujeres &gt;65 años sin citología en 5 años, se requieren dos citologías negativas de intervalo anual.</li> </ul>
Extremadura <sup>157</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres activas sexualmente entre los 25/65 años</li> <li>• Inicio a los 3 años del comienzo de las R.S.</li> </ul>



Galicia	CO	Mujeres activas sexualmente entre los 21/65 años.
La Rioja <sup>158</sup>	CP	Mujeres entre los 25/65 años.
Madrid <sup>159</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mujeres activas sexualmente entre los 25/65 años</li><li>• Inicio a los 3 años del comienzo de las R.S.</li></ul>
Murcia <sup>160</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inicio a los 3 años del comienzo de las R.S.</li><li>• Mujeres &gt;65 años sin citología en 5 años, se requieren dos citologías negativas de intervalo anual.</li></ul>
Navarra <sup>161</sup>	CO	Mujeres entre los 25/65 años.
P. Vasco <sup>162</sup>	CO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mujeres activas sexualmente entre los 25/65 años</li><li>• Mujeres &gt;65 años sin citología en 5 años, se requieren dos citologías negativas de intervalo anual.</li></ul>

Abreviaturas: \*CO (Cribado oportunista), \*CP (Cribado poblacional).

Adaptado de (126)

ANEXO 3: PRUEBAS DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX, E INTERVALOS DE REALIZACIÓN POR CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA ESPAÑOLA.

Comunidad Autónoma	Prueba e intervalo de cribado
Andalucía <sup>147</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres sin factores de riesgo: Citología trienal, tras dos citologías con intervalo anual.</li> <li>Mujeres con factores de riesgo: Citología anual. (Inicio precoz, múltiples compañeros sexuales, infección por VPH, inmunosupresión, y antecedentes de alteraciones cervicales)</li> </ul>
Aragón <sup>148</sup>	No consta en el programa.
Asturias <sup>149</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citología trienal, tras dos citologías con intervalo anual.</li> <li>&gt;35 años con cribado inadecuado, citología y VPH.</li> <li>Citología anual a las mujeres con factores de riesgo (Inmunosupresión, condilomas, infección por VPH u otras ITS, promiscuidad, prostitución, drogadicción, exclusión social)</li> </ul>
Baleares <sup>150</sup>	Citología trienal, tras dos citologías con intervalo anual.
Canarias <sup>151</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citología trienal, tras dos citologías con intervalo anual.</li> <li>Mujeres con VIH e inmunosupresión citología anual.</li> </ul>
Cantabria <sup>152</sup>	Citología trienal, tras dos citologías con intervalo anual. (Derivación a at. Especializada a las mujeres inmunosuprimidas)
Castilla la Mancha <sup>153</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres entre 35/65 años, citología quinquenal, tras dos citologías con intervalo anual.</li> <li>Citología anual a las mujeres con factores de riesgo. (Inmunosupresión, condilomas, infección por VPH u otras ITS, promiscuidad, prostitución, drogadicción, exclusión social)</li> </ul>
CyL <sup>154</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Citología trienal tras dos citologías con intervalo anual, a mujeres entre 25 y 34 años.</b></li> <li><b>Mujeres entre 35/65 años, citología y VPH quinquenales si ambos resultados negativos.</b></li> </ul>
Cataluña <sup>155</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citología trienal tras dos citologías con intervalo anual.</li> <li>Mujeres entre 40/65 años sin cribado adecuado, citología y prueba VPH.</li> </ul>



C.Valenciana <sup>156</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Citología trienal tras dos citologías con intervalo anual.</li><li>• Mujeres &lt; 20 años, citología en caso de inicio precoz, varias parejas sexuales o ITS de repetición.</li></ul>
Extremadura <sup>157</sup>	Citología trienal tras dos citologías con intervalo anual.
Galicia	Citología
La Rioja <sup>158</sup>	Citología trienal.
Madrid <sup>159</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mujeres &lt; 35 años citología bienal al inicio y trienal tras dos citologías normales.</li><li>• Mujeres &gt; 35 años citología quinquenal.</li><li>• Mujeres de riesgo citología anual. (inmunosupresión, &gt;35 años con VPH alto riesgo)</li><li>• Mujeres entre los 35/65 años con seguimiento inadecuado, realizar citología y prueba VPH, o dos citologías en el intervalo de un año.</li></ul>
Murcia <sup>160</sup>	Citología trienal tras dos citologías con intervalo anual.
Navarra <sup>161</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mujeres con bajo riesgo de desarrollo CCU, cribado oportunista con citología cada trienal o quinquenal.</li><li>• Mujeres de alto riesgo citología trienal tras dos citologías con intervalo anual.</li></ul>
P. Vasco <sup>162</sup>	Citología trienal.

*Adaptado de (126)*

ANEXO 4: ZONAS BÁSICAS DE SALUD DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO DE CASTILLA Y LEÓN, Y NÚMERO DE MUESTRAS PROCESADAS EN CADA ZONA.

Zona básica de salud	Nº muestras		
1. Agreda	135	39. Burgos centro A	1.360
2. Aguilar de Campoo	958	40. Burgos centro B	1.261
3. Alaejos	242	41. Burgos rural norte	563
4. Alamedilla	1.953	42. Burgos Rural sur	740
5. Alba de Tormes	932	43. Burgos Área	14
6. Aldeadávila de la Ribera	103	44. Cacabelos	1.074
7. Aliste	254	45. Calzada de Valdunciel	137
8. Almazán	420	46. Campo Grande	1.325
9. Alta Sanabria	24	47. Campos Lampreana	262
10. Aranda de Duero Rural	418	48. Candeleda	409
11. Aranda Norte	1.462	49. Cantalapiedra	138
12. Aranda sur	1.267	50. Cantalejo	548
13. Arcos de Jalón	145	51. Canterac	1.231
14. Arenas de San Pedro	851	52. Capuchinos	2
15. Arévalo	1.419	53. Carbajales	87
16. Armunia	1.020	54. Carballada	118
17. Arturo Eyries	1.811	55. Carbonero el Mayor	710
18. Astorga I	1.050	56. Carrión de los Condes	276
19. Astorga II	139	57. Casa la vega	2.105
20. Ávila Estación	1.384	58. Cebreros	61
21. Ávila norte	1.262	59. Centro-Gamazo	1.051
22. Ávila Rural	526	60. Cervera de Pisuegra	317
23. Ávila Sur- este	1.473	61. Cigales	696
24. Ávila sur –oeste	1.339	62. Circunvalación	1.458
25. Ávila – Área	1	63. Cistierna	400
26. Babia	78	64. Ciudad Rodrigo	1.312
27. Baltanás	200	65. Condado de Treviño	57
28. Barrio España	622	66. Corrales del Vino	164
29. Bejar	97	67. Cuellar	1.066
30. Belorado	236	68. Cuenca del Bernesga	506
31. Bemibre	1.402	69. Delicias I	2.642
32. Benavente Norte	1.093	70. Delicias II	1.607
33. Benavente Sur	1.385	71. Diego de Losada	1.687
34. Berlanga de Duero	52	72. Doctor Fleming	1.250
35. Boñar	190	73. El barco de Ávila	346
36. Briviesca	708	74. El Espinar	787
37. Burgo de Osma	377	75. Esguevillas de Esgueva	89
38. Burgohondo	196	76. Esperanto	1.663
		77. Espinosa de los Monteros	63



78. Fabero	482	122. Lumbrales	162
79. Fontiveros	161	123. Madrigal de las Altas Torres	170
80. Fromista	329	124. Magdalena	830
81. Fuenteguinaldo	136	125. Mansilla de las Mulas	325
82. Fuentes de Oñoro	184	126. Matallana de Torio	95
83. Fuentesauco de Fuentidueña	69	127. Motilla de los Caños	75
84. Gamonal I(Alcalde M Cobos	1.448	128. Mayorga	170
85. Gamonal II (García Lorca)	1.648	129. Medina de Pomar	253
86. Gamonal III (Las Torres)	1.254	130. Medina de Rioseco	566
87. Garrido Norte	1.585	131. Medina del Campo	2.559
88. Garrido Sur	2.409	132. Medina del Campo Rural	586
89. Gomara	74	133. Melgar de Fernamental	182
90. Gredos	56	134. Miranda del Castañar	117
91. Guardo	930	135. Miranda Este	755
92. Guarena	348	136. Miranda oeste	842
93. Guijuelo	667	137. Monbeltran	139
94. Herrera de Pisuerga	372	138. Mota del Marqués	105
95. Huerta del Rey	2.370	139. Muñana	132
96. Iscar	868	140. Muñico	45
97. La Alberca	140	141. Nava de la Asunción	672
98. La Bañeza I	985	142. Olmedo	296
99. La Bañeza II	546	143. Olvega	215
100. La Cabrera	80	144. Osorno	170
101. La fuente San Esteban	122	145. Palencia rural	429
102. La Magdalena	130	146. Palencia – Área	2
103. La Puebla	2.059	147. Pampliega	114
104. La Sierra	416	148. Parada del Molino	1.846
105. Laguna de Duero	2.641	149. Paredes de Nava	292
106. Lanzahita	200	150. Parquesol	2.714
107. Las Huelgas	769	151. Pedrosillo el Ralo	144
108. Las Navas del Marqués	441	152. Peñafiel	708
109. Ledesma	165	153. Peñaranda Bracamont	918
110. León I	2.725	154. Periurbana Norte	1.392
111. León II	2.145	155. Periurbana sur	698
112. León III	1.202	156. Piedrahita	295
113. León IV	1.259	157. Pilarica	1.322
114. León V	1.782	158. Pinares- Covaleda	125
115. León VI	1.777	159. Pintor Oliva	2.582
116. León – Área	9	160. Pisuerga	2.096
117. Lerma	292	161. Pizarrales-Vidal	1.293
118. Linares de Riofrío	157	162. Plaza circular	865
119. Los Comuneros	1.505	163. Ponferrada I	2.130
120. Los Cubos	1.538	164. Ponferrada II	2.128
121. Los Jardinillos	1.631	165. Ponferrada III	2.055
		166. Ponferrada IV	1.166



## ANEXOS

167. Portillo	882	211. Soria Sur	1.521
168. Puente de Domingo Flórez	199	212. Soria – Área	1
169. Quintanar de la Sierra	252	213. Sotillo de la Adrada	799
170. Riaño	49	214. Tabara	224
171. Riaza	298	215. Tamames	100
172. Ribera del Este	92	216. Tejares	864
173. Ribera del Orbigo	830	217. Tera	257
174. Roa de Duero	332	218. Tordesillas	821
175. Robleda	113	219. Toreno	390
176. Rondilla I	750	220. Toro	1.029
177. Rondilla II:	1.326	221. Torquemada	132
178. Sacramenia	56	222. Trobajo del Camino	1.517
179. Sahagún de Campos	321	223. Tudela de Duero	1.041
180. Salamanca – Área	191	224. Universidad- Centro	578
181. Salas de los Infantes	230	225. Valdeas	209
182. Saldaña	457	226. Valencia de Don Juan	648
183. San Agustín	1.772	227. Valladolid I- Área	1
184. San Andrés Rabanedo	1.468	228. Valladolid II- Área	113
185. San Bernardo Oest	1.275	229. Valladolid Rural I	830
186. San Esteban de Gormaz	210	230. Valladolid Rural II	839
187. San Idelfonso- La Granj	421	231. Valladolid Sur	1.770
188. San Isidro – Pajarillos	1.704	232. Valle de Losa	29
189. San José	1.396	233. Valle de Men	10
190. San Juan	1.493	234. Valle de Tobalina	50
191. San juanillo	2.102	235. Valle de Valdebezana	30
192. San Leonardo de Yagü	196	236. Venta de Baños	1.080
193. San Pablo	886	237. Victoria La	1.722
194. San Pedro del Arroyo	135	238. Vidriales	149
195. San Pedro Manrique	55	239. Villablino	984
196. Sanabria	302	240. Villacastín	388
197. Sancti S. Canalejas	471	241. Villada	150
198. Santa Clara	1.196	242. Villadiego	130
199. Santa María del Páramo	495	243. Villafranca del Bierzo	526
200. Sana Marta de Torme	1.449	244. Villafrechos	131
201. Soyago	313	245. Villalón de Campos	138
202. Sedano	27	246. Villalpando	314
203. Segovia I	1.471	247. Villamuriel de Cerrato	759
204. Segovia II (Este)	1.525	248. Villarcayo de merindad de Castilla la Vieja	249
205. Segovia III	1.158	249. Villarramiel	179
206. Segovia Rural	1.498	250. Villoria	325
207. Sepúlveda	175	251. Virgen de la Concha	2.252
208. Serrada	379	252. Vitigudino	400
209. Soria Norte	1.678	253. Zamora Norte	459
210. Soria Rural	451	254. Zamora Sur	646
		255. Zamora – Área	37



ANEXO 5: PAÍS DE NACIMIENTO DE LAS MUEJRES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO DE CASTILLA Y LEÓN, Y NÚMERO DE MUESTRAS PROCESADAS POR PAÍS.

País de Nacimiento	Nº muestras		
Afganistán	45	Dinamarca	4
Albania	3	Dijibuti	1
Alemania	472	Dominica	12
Andorra	16	Dominicana (República)	1.938
Angola	11	Ecuador	1.675
Antillas Holandesas	3	Egipto	7
Arabia Saudí	4	El Salvador	21
Argelia	104	Eslovaquia	17
Argentina	476	Eslovenia	1
Armenia	29	España	166.087
Australia	9	EEUU	58
Austria	3	Estonia	3
Azerbaijan	1	Etiopia	1
Bangladesh	3	Serbia	8
Barbados	1	Filipinas	2
Belarus	9	Francia	899
Bélgica	112	Gabón	1
Belice	1	Gambia	9
Benin	1	Georgia	15
Bolivia	850	Ghana	14
Bosnia – Hezergovina	11	Gibraltar	1
Bostwana	2	Grecia	6
Brasil	1.040	Guatemala	33
Bulgaria	2.414	Guinea	9
Burkina Faso	1	Guinea Ecuatorial	50
Cabo Verde	106	Honduras	405
Camerún	6	Hungría	11
Canada	11	India	23
Chile	33	Indonesia	1
China	280	Irán	8
Chipre	4	Iraq	2
Colombia	1.730	Irlanda	11
Congo	6	Israel	3
Corea (republica)	4	Italia	102
Costa de Marfil	14	Japón	16
Costa Rica	13	Jordania	1
Croacia	2	Kazakistán	1
Cuba	473	Kenia	2
Desconocido	126	Kirghizistán	2
		Kuwait	2
		Laos	1



## ANEXOS

Lesotho	8	Togo	2
Letonia	2	Turquía	5
Líbano	1	Ucrania	176
Liberia	1	Uruguay	90
Libia	2	Uzbekistán	5
Lituania	24	Venezuela	396
Luxemburg	6	Vietnam	3
Malasia	1	Yemen	1
Maldivas (islas)	1	Zambia	1
Mal	5	Zimbabwe	1
Marruecos	1.861		
Mauritania	3		
Méjico	177		
Moldavia	91		
Mozambique	9		
Nepal	3		
Nicaragua	45		
Níger	4		
Nigeria	68		
Nueva Caledonia	2		
Nueva Zelanda	1		
Países Bajos	58		
Pakistán	57		
Panamá	22		
Paraguay	41		
Perú	910		
Polonia	206		
Portugal	907		
Puerto Rico	7		
Reino Unido	99		
Rep. Checa	14		
Rep. De Montenegro	1		
Rumanía	2.889		
Rusia	131		
Sahara Occidental			
Senegal	42		
Seychelles	2		
Sierra Leona	2		
Siria (Rep. Árabe)	5		
Sudáfrica	3		
Suecia	8		
Suiza	354		
T. Austria Francesas	1		
Tailandia	16		
Taiwan	3		
Tanzania	2		



## ANEXO 6: DILIGENCIA DE CESIÓN DE DATOS.



### DILIGENCIA DE CESIÓN DE DATOS PERTENECIENTES AL FICHERO "PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE CÁNCERES E INFECCIONES GINECOLÓGICAS"

Mediante Resolución del Director General de Salud Pública de 2 de marzo de 2015 se autoriza la cesión de datos pertenecientes al fichero "Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas" a Doña Sara García Villanueva con la finalidad de realizar una tesis doctoral.

Dicha resolución indica que la cesión de los mismos se realiza con los siguientes condicionantes:

- Los datos cedidos serán en exclusiva para la realización de la investigación doctoral planteada en la solicitud, no pudiéndose ceder a terceros.
- En cualquier publicación que se derive de la investigación realizada deberá constar que los datos pertenecen al fichero "Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas" perteneciente a la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y que han sido cedidos mediante la presente Resolución.
- Debido al interés que el resultado de los estudios objeto del tratamiento de los citados datos tiene para el Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León, la solicitante deberá remitir a la Dirección General de Salud Pública un ejemplar de la tesis doctoral y copia de las publicaciones que de la misma se deriven.

La presente diligencia se cumplimenta por duplicado en presencia de D. Pedro Ángel Redondo Cardeña, Jefe de Servicio de Promoción de la Salud, y D<sup>a</sup> Sara García Villanueva, y en la misma se hace entrega de un CD-rom que contiene los datos solicitados en un formato electrónico Excel y, al mismo tiempo, la solicitante acepta las condiciones establecidas en la resolución de 2 de marzo de 2015 e indicadas con anterioridad.

En Valladolid, a 21 de abril de 2015

Fdo. Pedro Ángel Redondo Cardeña

Fdo. Sara García Villanueva







## BIBLIOGRAFÍA





## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers. A brief historical account. *Virology* 2009; 384 (2): 260–265.
2. Ciuffo G. Imnfesto positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* 1907; 48: 12-17.
3. Shope R. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med* 1933; 58: 607-624.
4. Rous P, Kidd JG. The carcinogenic effect of a virus upon tarded skin. *Science* 1936; 83: 468-469.
5. Kidd JG, Rous P. A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J Exp Med* 1940; 71: 813-837.
6. Ito Y, Evans CA. Induction of tumors in domestic rabbits with nucleic acid preparations from partially purified Shope papillomavirus and from extracts of papillomas of domestic and cottontail rabbits. *J Exp Med* 1961; 114: 485-500.
7. De la Fuente D, Guzmán S, Barboza O, González R.G. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. En *Medicina Universitaria*. Elsevier. 2010; 12(49):231-238.
8. Rowson KEK, Mahy BWJ. Human papovavirus. *Bacteriol Rev* 1967; 31: 110 131.
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90. Human Papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2007.
10. The Nobel Foundation. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [página web]. Actualizado 2010. Disponible en: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2008/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/index.html).



11. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; 314(6006):111-114.
12. Yee C, Hewlett I.K, Baker C, Schlegel R, Howley P.M. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am J Pathol.* 1985; 119(3): 361–366.
13. Werness B.A, Levine A.J, Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248: 76-79.
14. Dyson N, Guida P, McCall C, Harlow E. Adenovirus E1A makes two distinct contacts with the retinoblastoma protein. *J Virol* 1992; 66(7):4606-4611.
15. Yasumoto S, Burkhardt AL, Doniger J, DiPaolo JA. Human papillomavirus type 16 DNA-induced malignant transformation of NIH 3T3 cells. *J Virol* 1986; 57(2):572-577.
16. Dürst M, Glitz D, Schneider A, Zur Hausen H. Human papillomavirus type 16 (HPV 16) gene expression and DNA replication in cervical neoplasia: Analysis by in situ hybridization. *Virology* 1992; 189: 132-140.
17. Pirisi L, Yasumoto S, Feller M, Doniger J, DiPaolo J.A. Transformation of human fibroblasts and keratinocytes with human papillomavirus type 16 DNA. *J Virol.* 1987; 61 (4): 1061-1066.
18. Lambertt P.F, Pant H, Pitott H.C, Liemt A, Jacksont M, Griepo A.E. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 5583-5587.



19. Arbeit J.M, MWngert K, Howley P.M, Hanahan D. Neuroepithelial Carcinomas in Mice Transgenic with Human Papillomavirus Type 16 E61E7 ORFs. American Journal of Pathology 1993; 142:1187-1197.
20. Bosch F.X. Prefacio. En Alba A. La infección por VPH. 3º ed. Bypass. 2012; 9-10.
21. Pérez C. Estructura y función de los genes virales y terminología empleada. En Alba A. La infección por VPH. 3º ed Bypass; 2012: 11-18.
22. López-Saavedra A, Lizano-Soberón M. Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. Cancerología 1. 2006; 31-55.
23. Lupiani Castellanos MP y Fraga Hernández ME. Vacunas del Papiloma Humano: Se amplía el calendario vacunal. Canar Ped. 2008; 32(1): Disponible en: [http://www.comtf.es/pediatrica/Bol\\_2008\\_1/Papiloma\\_Humano\\_vacuna\\_P\\_Lupiani.pdf](http://www.comtf.es/pediatrica/Bol_2008_1/Papiloma_Humano_vacuna_P_Lupiani.pdf)
24. Bernard H, Burk R.D, Chen C, Doorslaer K.V, Zur Hausen H, De Villiers E.M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Elsevier 2010; 401: 70-79.
25. Howley P.M, Lowy D.R. Papillomaviruses and their replication. En: Fields Virology (Knipe D.M, Howley P.M, Fields B, Griffin D, eds), 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 2197-229.
26. Law M.F, Lancaster W.D, Howley P.M. Conserved sequences among the genomes of papillomaviruses. J Virol 1979; 32: 199-207.
27. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. Elsevier. 2013; 445:224-231.



28. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology* 2013; 445(1-2):232-243.
29. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:518-527.
30. Zur Hausen H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers Papillomavirus. Elsevier. 1996; 1288: 55-78.
31. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papilloma virus types. Elsevier, en *Virology* 2015; 476: 341–344.
32. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-260.
33. Mora E, Perdomo L, Muñoz M, Guevara H, Cardozo R, Ortunio M. Infección por VPH en niñas sin contacto sexual. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2013; 73(2):108-115.
34. Alba A. Diagnóstico molecular. En Alba A. La infección por VPH. *Bypass*. 2012; 71-86.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Report to Congress. 2004.
36. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7 (7):453-9.



37. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php>. Fecha de consulta 20/09/2015.
38. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Last accessed 28/09/2015]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
39. Bosch F.X, Díaz M, De Sanjosé S, Font Marimon R, Castellsagué X, Albero G, et al. Epidemiología de las infecciones por virus del papiloma humano (VPH): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y de otros tumores anogenitales. Nuevas opciones preventivas. En Sanjosé S. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Emisa. 2006; 31-33.
40. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. s.l.: Int J Cancer, 2010. 127:2893-917.
41. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer Base N° 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2005.
42. Olalla M.A, Jurado I, Moyano R, Olalla M<sup>a</sup>.M, Rizo A.B, Palacios S. Prevalence and genotype distribution of oncogenic-risk HPV in the cervix with normal Pap smears.(En prensa). s.l.: Climaterics, 2010, Jun. Vol. Aceptada.Ginecol.Obstet.Mex. 2011. Aceptada.Ginecol.Obstet.Mex. 2011.
43. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. [Data accessed: 25/07/2015]. Disponible en: <http://www.who.int/hpvcentre/en/>.



44. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. s.l. : Am J Epidemiol, 2000. 151:1158-1171.
45. Gomez-Roman JJ EC, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, García-Higuera I, Nicolás Martínez M, Val-Bernal JF. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. APMIS 2009; 117: 22-7.
46. Goldman L.C, Clous A.L. Human Papillomavirus and Genital Warts. En Skolnik N.S. Sexually Transmitted Diseases, A Practical Guide for Primary Care 2º ed. Human Press. New York. 2013; 1-18.
47. Velasco J, Pérez C. Historia natural. En Alba A. La infección por VPH. Madrid: 3ºed Bypass; 2012. 27-36.
48. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55 (4):244-265.
49. Flowers L.C, et al. Genetic changes during the multistage pathogenesis of human papillomavirus positive and negative vulvar carcinomas. J Soc Gynecol Invest 1999; 6; 213-21.
50. Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. s.l: J Natl Cancer Inst, 2003; 31: 14-9.
51. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. J Natl Cancer Inst 2005; 97(14):1066-1071.
52. De SanJosé S. La investigación sobre la infección por virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino en España. En: El virus del papiloma



- humano y cáncer: Epidemiología y prevención. Ed: S. de Sanjose y A Garcia, EMISA; Madrid: 2006, en prensa.
53. Xue J, Vesper B.J, Radosevich J.A. The Life Cycle of Human Papillomavirus. En Radosevich J.A. HPV and cancer. London: Springer; 2012. 49-74
54. Borruto F, Comparetto C. Human papillomavirus: Natural history of a viral infection in the genesis of a cancer. HPV and Cervical Cancer: Achiev in Prev and Fut Prospects 2012:7-43.
55. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
56. Cantor S.B, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Acta cytol 2005; 49: 405-415.
57. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 2005; 337(1):76-84.
58. Moscicki A-, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine 2006; 24(SUPPL. 3):S42-S51.
59. Wang S.S, Hildesheim A. Viral and Host Factors in Human Papillomavirus Persistence and Progression. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2003; 31: 35-40.
60. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. Int J Cancer. 2004; 112: 854- 955.



61. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Brit J Cancer*. 2005; 92: 891-894.
62. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89(2):191-199.
63. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. Persistence and Progression. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003; 31: 20-28.
64. Gao T, Wang J.J, Yang M, Huaifang L. Transcriptome analysis reveals the effect of oral contraceptive use on cervical cancer. *Molecular medicine reports*. 2014; 10: 1703-1708.
65. Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20:227-51.
66. Simon P, Roumeguere T, Christophe Noel J. Human papillomavirus infection in couples with female low-grade intraepithelial cervical lesion. *Eur J Obstet Gy-necol Reprod Biol*. 2010; 153: 8-11.
67. Solares C. La infección del tracto genital femenino. En Alba A. La infección por VPH. *Bypass 3º ed*. 2012; 37-56.
68. Cubie H.A. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013; 445:21-34.
69. Centers for Disease Control and Prevention. *Human Papillomavirus: HPV Information for Clinicians*. 2007.
70. Junquera M. La infección del canal anal. En Alba A. La infección por VPH. 3º ed. *Bypass ed*. 2012; 67-70.



71. Junquera M. La infección del pene. En Alba A. La infección por VPH. 3º ed. Bypass. 2012; 57-66.
72. Sroussi H.I, Patel M, Gordon S.C, Cabay R.J. Malignant Diseases Associated with Human Papillomavirus Infection. En Radosevich J.A. HPV and cancer. Springer. 2012; 163-182.
73. De la Fuente D, Guzmán S, Barboza O, González R.G. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. En Medicina Universitaria. Elsevier. 2010; 12(49):231-238.
74. De Villiers E.M, Fauquet C, Broker T.R, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Elsevier, en Virology 2004; 324: 17-27.
75. Opalka D, Lachman C.E, MacMullen S.A, Jansen K.U, Smith J.F, Chirmule N et al. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus type 6, 11, 16 and 18 by a multiplex luminex assay. Clin Diagn Lab Immunol. 2003; 10: 108-15.
76. Pathak N, Dodds J, Zamora J, Khan K. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014; 349:g5264
77. Printz, Carrie. Urine HPV test could offer a noninvasive alternative. Cancer Scope. 2015; 121 (2):165.
78. Dominiak G, Cohet C, Tallau S.A, Gilet H, Tristram H, Fiander A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. BMC Public Health 2013, 13:1065.
79. Castellsagué X, Albero G, Martí D, et al. Prevención primaria: vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) para la prevención del cáncer de cuello uterino. En: De San José S, García AM. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y



- Cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: EMISA, 2006: 107-130. *Oncología*, 2007; 30 (2):42-59.
80. Xercavins J, Gil A, Centeno C. Virus y cáncer genital. En: Cabero LI, Iglesias X, Balagueró LI, Xercavins J. IX Curso intensivo de formación continuada. *Ginecología Oncológica*. Madrid: Ediciones Ergón S. A. 2002; 9-16.
81. FDA. Gardasil 9. [Last accessed: 5/09/2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>
82. Cortés J, García de Paredes M, Muñoz E, Martín-Torres F, et al. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas: Vacunas Profilácticas frente al VPH. S.L: *Prog Obstet Ginecol.*, 2009. 52: 32-44.
83. Cisterna R, Jimeno I, Quer M. Inmunogenicidad, Seguridad, Eficacia, Efectividad y Eficiencia de las Vacunas VPH. En Cortés J. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas: S.L: *Prog Obstet Ginecol*; 2011; 52: 29-46.
84. Schwarz T, Leo O. Immune response to human papillomavirus alter prophylactic vaccination with ASO4-adjuvanted HPV-16-18 vaccine: Improving upon nature. s.l.: *Gynecol Oncol*, 2008. 110: S1-10. 94.
85. Lehtinen M, Nieminen P, Apter D, Namujju P, Natunen K, Rana M, et al. Immunogenicity, Efficacy, Effectiveness and Overall Impact of HPV Vaccines. En Borruto F, de Ridder M. *HPV and Cervical cancer. Achievements in prevention and future prospects*. Springer. London: 2012; 257-272.
86. Schiller JT, Lowy DR. Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials. *J Infect Dis* 2009; 200(2):166-171.



87. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, et al. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. *Salud Publica Mex* 2010; 52(6):544-559.
88. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non vaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*, 2009. 199:936-44.
89. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-, Mauricio H-, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199(7):926-935.
90. Naud P, on behalf of the PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of the AS04-adjuvante HPV 16/18 vaccine against oncogenic HPV 31, 33 and 45. Monte Carlo: Comunicación SS 3-1 EUROGIN, 2010.
91. Paavonen J, Salmerón J, Wheeler C et al. Final Phase III efficacy analysis of Cervarix T.M in young women. 25th International Papillomavirus Conference, 2009. (Abstract o-29.06).
92. Franco EL, Cuzick J, Hidelshim A, De Sanjosé S. Chapter 20: Issues In planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*, 2006. 24S3: 171-177.
93. Rizo AB, Campos L, Jurado I, Moyano R, Olalla MA. Estimación del conocimiento sobre la infección VPH de las pacientes remitidas a nuestra unidad de T.G.I. Huelva: 1º premio Poster. XVIII Congreso S.A.G.O., Junio.2010. 17-19.
94. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice. Geneva: 2006; (Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth>).



95. Torne A, del Pino M, Cusido M, Alameda F, Andia D, Castellsague X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Elsevier. Rev Esp Patol. 2014; 47(1):1-43.
96. Puig-Tintore LM, Cortes J, Castellsague X, Torne A, Ordi J, De Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 2006; 46:5-62.
97. De Kok I, van Rosmalen J, Dillner J, Arbyn M, Sasieni P, Iftner T, et al. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. BMJ. 2012; 344:e670
98. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012; 30 Suppl 5:F88-F99.
99. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. Br J Cancer 2005; 92(9):1800-2.
100. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S, Bisanzi S, Cariaggi MP, Pontenani G, et al. Triage with human papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. Cancer 2005; 105(1):2-7. 27.
101. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008; 337:a1754
102. Pantanowitz L, Michelow P. Review of human immunodeficiency virus (HIV) and squamous lesions of the uterine cervix. Diagn Cytopathol: 2011; 39(1):65-72.



103. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*: 2006; 20(18): 2337-44.
104. Videla S, Darwich L, Canadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, et al. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr*: 2009; 50(2):168-75.
105. Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino [Last accessed: 27/09/2015] Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancer-cuello-utero-ca>
106. Genotipado de papillomavirus humano mediante identificación genómica para diagnóstico in vitro. [Last accessed: 27/09/2015]. Disponible en: <http://genomica.es/es/documents/CLARTHPV2v10Feb2013castellano.pdf>
107. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: Low average levels and large inequalities. *PLoS Med* 2008; 5(6):0863-0868.
108. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. *Ann Oncol* 2010; 21(3):448-458.
109. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12):1789-1799.



110. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin M-, Favre M. Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. PLoS ONE 2013; 8(11).
111. Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernandez-Rodriguez E, Guinarte G, et al. High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness. Scand J Infect Dis 2014; 46(11):737-744.
112. Estadística de Castilla y León. Migraciones. [Last accessed: 28/09/2015]. Disponible en : [http://www.estadistica.jcyl.es/web/jcyl/Estadistica/es/Plantilla100/1284165613896/\\_/\\_/](http://www.estadistica.jcyl.es/web/jcyl/Estadistica/es/Plantilla100/1284165613896/_/_/)
113. III Plan estratégico de inmigración de Castilla y León. [Last accessed: 28/09/2015]. Disponible en: [http://www.jcyl.es/junta/cp/III\\_PLAN ESTRATEGICO\\_DE\\_INMIGRACION\\_DE\\_CASTILLA\\_Y\\_LEON.pdf](http://www.jcyl.es/junta/cp/III_PLAN ESTRATEGICO_DE_INMIGRACION_DE_CASTILLA_Y_LEON.pdf)
114. Instituto Nacional de Estadística de España (INE). [Last accessed: 28/09/2015]. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_padron.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_padron.htm)
115. Goerlich F.J, Cantariano I. Estimaciones de la población rural y urbana a nivel municipal. En estadística Española. 2015; 57 (186):5-28.
116. Oncíns Torres R, Aragón Sanz MT, Comes García MD, Vallés Gallego V, Cortés Ramas A. Evaluation of a new cervical cancer screening protocol with pap and human papillomavirus tests. Prog Obstet Ginecol 2014; 57(1):14-19.
117. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. J Med Virol 2012; 84(6):947-956.



118. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis* 2012; 12.
119. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(3):205-221.
120. Syrjänen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(2):114-122.
121. Brogaard KA, Munk C, Iftner T, Frederiksen K, Kjaer SK. Detection of oncogenic genital human papillomavirus (HPV) among HPV negative older and younger women after 7 years of follow-up. *J Med Virol* 2014; 86(6):975-982.
122. De Sanjosé S, Bosch F.X, Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. *Institut Català d'Oncologia. Barcelona; SEMERGEN. 2007; 33 Supl 2:9-2.*
123. Brown DR, Weaver B. Human Papillomavirus in older women: New infection or reactivation? *J Infect Dis* 2013; 207(2):211-212.
124. Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: A case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agents Cancer* 2008; 3(1).



125. Martín P, Kilany L, García D, López-García A.M, Martín M.J, Abraira V. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:316.
126. Delgado D, Marín J.M, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios J.L et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (5):230–235.
127. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(8):2002-6.
128. Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, Van Damme P, Kane AM. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention: Of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012; 30(SUPPL.5):F1-F11.
129. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31(S5):F1-F31.
130. HPV related statistics: Women with normal cervical cytology, HPV type distribution. HPV information center. [Last accessed: 04/10/2015]. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/dataquery.php>.
131. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12.000 younger and older Danish Women. *Sex Transm Dis*. 2008 Mar; 35(3):276-82.
132. Sammarco ML, Del Riccio I, Tamburro M, Grasso GM, Ripabelli G. Type-specific persistence and associated risk factors of human papillomavirus



- infections in women living in central Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168(2):222-226.
133. Vaccarella S , Franceschi S , Snijders PJ , Herrero R , Meijer CJ , Plummer M . Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:503-10.
134. De Sanjosé S, Ibáñez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, et al. Screening of cervical cancer in Catalonia 2006-2012. *ecancermedicalscience* 2015; 9.
135. Rodríguez-Salés V, Ortiz-Barreda G, De Sanjosé S. Scoping review on cancer prevention in immigrants living in Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2014; 88(6):735-743.
136. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131(10):2349-2359.
137. Lopez-Olmos J, Gasull J, Lopez-Mateo J. Seasonal and monthly distribution of vaginal infections and cervical lesions diagnosed by cervicovaginal cytology. A 10-year study (2000-2009). *Clin Invest Ginecol Obstet* 2013; 40(3):98-105.
138. López-Olmos J. Vaginal infections and cytological lesions (II). Seasonality and association with the menstrual cycle. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2012; 39(1):2-9.
139. Mendling W, Friese K, Mylonas I, Weissenbacher E-, Brasch J, Schaller M, et al. Vulvovaginal candidosis (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics



- (AWMF registry no. 015/072, S2k level, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(4):342-354.
140. Murta EF, Souza MA, Araújo Júnior E, Adad SJ. Incidence of *Gardnerella vaginalis*, *Candida sp* and human papilloma virus in cytological smears. *Sao Paulo Med J* 2000; 118(4):105-108.
141. Liu J, Liu W, Liu Y, Zhou X, Zhang Z, Sun Z. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. *Arch Gynecol Obstet* 2015.
142. Mendoza L, Mongelos P, Paez M, Castro A, Rodriguez-Riveros I, Gimenez G, et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: A cross-sectional analytical study. *BMC Infect Dis* 2013; 13(1).
143. Peres AL, Camarotti JRSL, Cartaxo M, Alencar N, Stocco RC, Beçak W, et al. Molecular analysis and conventional cytology: Association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population. *Genet Mol Res* 2015; 14(3):9497-9505.
144. Gu Z, Matlashewski G. Effect of Human Papillomavirus type 16 Oncogenes on MAP Kinase activity. *J Virol* 1995; 69 (12): 8051-6.
145. Campo Ms. The essential transforming proteins of HPV: E5, E6 and E7. *HPV Today* nº 7. 2005; 8-10.
146. Muñoz N et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (3): 1-10.
147. Servicio andalud de salud. [Last accesed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion\\_General/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/pai/cancer\\_cervix\\_v3?perfil=org](http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/cancer_cervix_v3?perfil=org)



148. Gobierno de Aragón. Servicio Aragonés de Salud. Manual de Uso de los Planes Personales Centrales. Dirección de Atención Primaria SALUD. Servicio 206: Diagnostico Precoz del Cáncer de Cérnix. 2010.
149. Servicio asturiano de salud. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/AS\\_Salud%20Poblacional/C%C3%A1ncer%20de%20C%C3%A9rvix/cuello\\_uter09.pdf](https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblacional/C%C3%A1ncer%20de%20C%C3%A9rvix/cuello_uter09.pdf)
150. Conselleria de Salut i Consum. Govern de les Illes Balears. Programa de Prevención del Cáncer de Cérnix. 2004.
151. Servicio canario de salud. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c140a779-960c-11e2-8322-abfbca94030c/N3\\_Cuello\\_uter09.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c140a779-960c-11e2-8322-abfbca94030c/N3_Cuello_uter09.pdf)
152. Servicio cántabro de salud. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/PROTOCOLO%20CANCER%20CUELLO%20DE%20UTERO%20\(28-3-11\).pdf](http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/PROTOCOLO%20CANCER%20CUELLO%20DE%20UTERO%20(28-3-11).pdf)
153. Servicio de salud de Castilla la Mancha. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/AtencionPrimaria/PROGRAMA\\_DE\\_PREVENCION\\_DE\\_CANCER\\_DE\\_CERVIX.pdf](http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/AtencionPrimaria/PROGRAMA_DE_PREVENCION_DE_CANCER_DE_CERVIX.pdf).
154. Servicio de salud Castilla y León. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/salud-estilos-vida/prevención-cáncer/detección-cáncer-cuello-útero>.
155. Ibañez R, Moreno-Crespi J, Sarda M, Autonell J, Fibla M, Gutierrez C, et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. BMC Infect Dis. 2012; 12:25.



156. Programa cáncer de cérvix comunidad Valenciana. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: <http://blog.cuidatecv.es/2011/02/23/el-cancer-de-cervix>.
157. Programa ca. cérvix Extremadura. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://www.orcpex.es/documentos/planes/plan\\_cancer\\_ext.pdf](http://www.orcpex.es/documentos/planes/plan_cancer_ext.pdf).
158. Servicio riojano de salud. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: <http://www.riojasalud.es/noticias/3310-23620-riojanasparticiparon-en-programas-de-deteccion-precoz-de-cancer?start=1>.
159. Servicio madrileño de salud. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://gdtmujersomamfyc.files.wordpress.com/2011/04/cribado\\_de\\_cervix\\_comunidad-de-madrid1.pdf](http://gdtmujersomamfyc.files.wordpress.com/2011/04/cribado_de_cervix_comunidad-de-madrid1.pdf).
160. Servicio murciano de salud. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/266164-PIAM\\_2012.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/266164-PIAM_2012.pdf).
161. Servicio salud de Navarra. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/ED7E0315-52B94C63B30C8CD90D2424D2/146349/EvaluaciondelPlandeSaludde1991.pdf>.
162. Programa ca. Cérvix Osakidetza. [Last accessed: 25/03/2015]. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/adjuntos/programaCribadoCancerCervix.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/programaCribadoCancerCervix.pdf)

