



Universidad de Valladolid

**Facultad de Enfermería de
Valladolid
Grado en Enfermería
Curso 2018/19**

**INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y
GENOTIPOS PREDOMINANTES EN MUJERES
PERTENECIENTES AL ÁREA DE SALUD OESTE DE
VALLADOLID**

Alumno(a): Beatriz Calle González

Tutor(a): Marta Domínguez-Gil González

RESUMEN

Introducción: El virus del papiloma humano es responsable de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial y la causa de más del 99% de los casos de cáncer de cérvix. La mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos contraerá la infección al menos una vez a lo largo de la vida. Aunque un 90% de las infecciones se resuelven de forma espontánea, el cáncer de cérvix es el segundo tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres en el mundo.

Objetivo: Analizar la infección por VPH en mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid e identificar los genotipos más frecuentes detectados en las muestras recogidas.

Metodología: Las muestras han sido analizadas por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega mediante la técnica molecular basada en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), CLART® HPV2, plataforma de diagnóstico molecular comercializada por GENOMICA S.A.U. que realiza la detección de 35 genotipos de VPH de alto y bajo riesgo oncogénico.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran que la demanda de detección precoz del papiloma es muy elevada entre la población. La prevalencia más alta en la infección es en mujeres menores de 34 años. En cambio, las mujeres mayores de 54 años presentan prevalencias más altas para genotipos de alto riesgo. Los genotipos más frecuentes son VPH-AR 16 y 51, y es destacable que el doble de las muestras del estudio presenta coinfecciones por más de un genotipo que infecciones simples.

Conclusión: El elevado número de infecciones por genotipos incluidos en las vacunas y otros genotipos no incluidos puede ser debido a un programa de vacunación ineficaz y una desinformación poblacional de la enfermedad. La prevención primaria a través de una correcta vacunación y la educación de la población sobre los métodos de detección precoz de la infección por papiloma es uno de los pilares básicos de la profesión de enfermería.

Palabras clave: Papilomavirus, cáncer de cérvix, infección, genotipos, enfermería

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	
Palabras clave.....	
ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ÍNDICE DE TABLAS E IMÁGENES.....	III
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	IV
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. ESTRUCTURA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).....	5
1.2. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE VPH.....	5
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	6
1.3.1. Modos de transmisión del VPH.....	6
1.3.2. Prevalencia, Incidencia y Mortalidad.....	6
1.3.3 Factores de riesgo.....	7
1.4. VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX.....	8
1.4.1 Historia Natural de la Infección.....	8
1.4.2 Formas anatomoclínicas de la infección por VPH en cuello de útero.....	8
1.5 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VPH.....	10
1.5.1 Técnicas para la detección de lesiones cervicales.....	10
1.5.2 Técnicas de biología molecular para la detección y genotipado de VPH.....	10
1.6 TRATAMIENTO DE LESIONES PRODUCIDAS POR VPH.....	11
1.7 PREVENCIÓN DEL VPH.....	12
1.6.1 Prevención Primaria.....	12
1.6.2 Prevención secundaria.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. OBJETIVOS.....	14
3.1 Objetivo Principal.....	14
3.2 Objetivos Específicos.....	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
4.1 Diseño del estudio.....	15
4.2 Área del estudio.....	15
4.3 Periodo del estudio.....	15
4.4 Muestra.....	15
4.5 Criterios de inclusión.....	15
4.6 Criterios de exclusión.....	16
4.7 Procedimiento y material utilizado.....	16
4.8 Variables del estudio.....	17
4.9 Análisis estadístico de datos.....	17
4.10 Consideraciones Ético-Legales.....	17
5. RESULTADOS.....	19
5.1 Muestras para detección y evolución de la solicitud de estudio de VPH.....	19
5.2 Variables de persona de las mujeres incluidas en el estudio.....	19
5.3 Detección de VPH en las muestras estudiadas durante los años que abarca el estudio.....	20

5.4 Detección de VPH según grupo etario	21
5.5 Prevalencia del VPH en la muestra analizada.....	22
5.6 Genotipos de VPH según el riesgo de transformación celular.....	23
5.7 Genotipos de VPH más frecuentes en la muestra y vacuna nonavalente.....	25
6. DISCUSIÓN	29
6.1 Comparación con resultados publicados	29
6.2 Fortalezas del estudio.....	31
6.3 Limitaciones del estudio	31
6.4 Aplicación a la práctica clínica y futuras líneas de investigación	32
7. CONCLUSIONES	33
8. BIBLIOGRAFÍA	35
9. ANEXOS.....	39
ANEXO I. Proteínas del VPH y funciones asociadas	39
ANEXO II. Cofactores asociados al contagio del VPH y desarrollo de lesiones intraepiteliales malignas.....	40
ANEXO III. Sistemas de clasificación de lesiones escamosas cervicales	41
ANEXO IV. Vacunas frente al VPH comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España.....	42
ANEXO V. Guía de actuación en el programa de detección y prevención precoz del cáncer de cérvix.....	43
ANEXO VI. Informe del Comité de Ética de la investigación con medicamentos del Área Oeste de Valladolid	44
ANEXO VII. Informe del Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería de Valladolid	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Número de peticiones solicitadas para la detección del VPH.	19
Figura 2: Distribución etaria de peticiones para la detección del VPH	20
Figura 3: Número de muestras analizadas y resultados de muestras positivas y negativas para VPH	20
Figura 4: Número de peticiones según grupos etarios.....	21
Figura 5: Número de muestras analizadas y resultados según grupos etarios	22
Figura 6: Representación gráfica de la prevalencia del VPH por grupos etarios	23
Figura 7: Porcentaje de genotipos de VPH clasificados según riesgo oncogénico.....	23
Figura 8: Prevalencia de genotipos de VPH	24
Figura 9: Número de muestras positivas para VPH clasificadas según riesgo de transformación celular, grupos etarios y genotipos predominantes	24
Figura 10: Genotipos de VPH-AR detectados en las muestras analizadas	27
Figura 11: Genotipos de VPH-BR detectados en las muestras analizadas.	28
Figura 12: Representación gráfica del porcentaje de genotipos VPH incluidos en la vacuna nonavalente en la muestra analizada	28

ÍNDICE DE TABLAS E IMÁGENES

Tabla 1: Porcentaje de positividad en muestras clínicas analizadas para VPH	21
Tabla 2: Prevalencia del VPH en la muestra analizada por grupos etarios	22
Tabla 3: Muestras positivas para VPH y porcentaje de genotipos VPH-AR, VPH-BR y VPH AR+BR según grupos etarios	25
Tabla 4: Genotipos de VPH más frecuentes en infecciones simples y coinfecciones	26
Tabla 5: Porcentaje de infecciones simples y coinfecciones de VPH	27
Tabla 6: Proteínas del virus del papiloma humano y funciones asociadas.	39
Tabla 7: Cofactores asociados al contagio del VPH y desarrollo de lesiones intraepiteliales malignas.....	40
Tabla 8: Sistemas de clasificación de lesiones escamosas cervicales.	41
Tabla 9: Vacunas frente al VPH comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España.....	42
Imagen 1: Guía de actuación en el programa de detección y prevención precoz del cáncer de cérvix	43

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ASCUS:** Atipias de células escamosas de significado indeterminado
- CC:** Cáncer de Cérvix
- CCU:** Cáncer de Cuello Uterino
- CEIm:** Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
- CIN:** Neoplasia cervical Intraepitelial (Cervical Intraepitelial Neoplasia)
- CYL:** Castilla y León
- DE:** Desviación estándar
- EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- H-SIL:** Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (High Squamous Intraepithelial Lesion)
- IC:** Intervalo de Confianza
- ICTV:** Comité Internacional de Taxonomía
- ITS:** Infección de Transmisión Sexual
- LCR:** Long Control Region
- LEEP:** Procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (*loop electrosurgical excision procedure*)
- L-SIL:** Lesión Escamosa intraepitelial de bajo grado (Low Squamous Intraepithelial Lesion).
- PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa
- SIL:** Lesión Escamosa Intraepitelial (Squamous Intraepithelial Lesion)
- VPH:** Virus del Papiloma Humano
- VPH-AR:** Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo
- VPH AR-BR:** Virus del Papiloma Humano de Alto y Bajo Riesgo
- VPH-BR:** Virus del Papiloma Humano de Bajo Riesgo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESTRUCTURA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Los VPH son virus ADN de doble cadena circular con alrededor de 8.000 pares de bases de longitud, con una cápside viral formada por 72 capsómeros en forma de icosaedro y un diámetro de unos 55-60 nm. Las partículas víricas son de origen proteico y carecen de envoltura, lo que las confiere gran resistencia a diferentes agentes terapéuticos como a ácidos, éter o calor (50° en una hora) y capacidad de infección duradera^{1,2}.

El genoma se divide en tres regiones principales según el momento de expresión viral. Las proteínas expresadas en etapas tempranas, denominadas E (del inglés *Early*), son las responsables de la regulación, replicación del virus y de las características de patogenicidad (E1-E7), mientras que las proteínas expresadas en etapas tardías, denominadas L (del inglés *Late*), tienen funciones estructurales (L1-L2). La región larga de control denominada LCR (del inglés *Long Control Región*), no codifica proteínas, pero es importante para la replicación del genoma viral, su ensamblaje y la regulación de la expresión de genes³. Las proteínas del virus del papiloma humano y sus funciones asociadas se describen en **Anexo I**.

1.2. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE VPH

Según la clasificación del Comité Internacional de Taxonomía Viral (ICTV)⁴ el virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de virus *Papillomaviridae*, con capacidad para infectar mamíferos y otros animales vertebrados, nombrados con una palabra griega como prefijo y con la terminación *Papillomavirus*. Están descritos más de 200 genotipos diferentes de VPH, clasificados en dos grupos: cutaneotrópicos y mucosotrópicos o mucosales. Los genotipos cutaneotrópicos, causan lesiones en la piel y los genotipos mucosales tienen capacidad para infectar las mucosas del huésped, como la del tracto genital. La identificación de un nuevo genotipo VPH está basada en las diferentes secuencias del ADN. La más utilizada es la del gen L1,

considerado altamente conservado, que identifica un nuevo genotipo viral si la secuencia difiere en más de un 10% respecto a otros tipos virales².

Los VPH más importantes desde el punto clínico son los del género *Alphapapillomavirus*, ya que poseen capacidad para infectar las mucosas en la especie humana. Están clasificados en dos grupos según su capacidad oncogénica: de alto riesgo (VPH-AR), vinculados con lesiones intraepiteliales invasivas del epitelio glandular y escamoso y cáncer (VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82) y bajo riesgo (VPH-BR), que pueden llegar a producir condilomas acuminados o verrugas genitales y lesiones intraepiteliales de bajo grado (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84 y 89) ^{2,5,6}.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH

1.3.1. Modos de transmisión del VPH

El virus se transmite por contacto directo de piel o mucosas de personas previamente infectadas con personas sanas. La vía sexual con penetración anal y/o vaginal es la principal vía de contagio. Para ello, es necesario un área de transición del epitelio o la microabrasión de los tejidos que existen en el cuello del útero, ano y mucosa oral. El riesgo de infección está relacionado con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, la introducción de una nueva pareja sexual o la práctica de relaciones sexuales sin protección, como el sexo oral o el uso inadecuado del preservativo. También se han descrito casos de contagio de madre a hijo durante el parto natural causando en el recién nacido papilomas laríngeos⁷.

1.3.2. Prevalencia, Incidencia y Mortalidad

La infección por VPH es tan frecuente que se calcula que alrededor del 80% de las mujeres puede haber estado en contacto con ella en algún momento

de su vida. Afecta tanto a hombres como a mujeres, que pueden ser vehículo de transmisión y portadores asintomáticos de la enfermedad.

La prevalencia del VPH a nivel mundial se sitúa entre el 10-12%, con variaciones según zona geográfica. Las cifras más altas son en África (22,12%) y América latina (12,95%). En Europa, la prevalencia es de alrededor del 12% con cifras más altas en países del Este. El grupo de mujeres menores de 25 años presentan prevalencias más altas (29,7%), seguidas del grupo de edad de entre 25-34 años (12,6%). En mujeres mayores de 35 años la prevalencia disminuye a valores de entre 4 y 6,5%⁸.

La prevalencia del VPH en España es del 9%, inferior a la media europea. La prevalencia más alta está entre mujeres menores de 25 años (20,9%) y mujeres de entre 25-34 años (10,9%). A partir de los 35 años, la prevalencia se reduce a cifras por debajo del 7%.

El cáncer de cuello uterino (CCU) o cáncer de cérvix, es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres de entre 15 y 64 años a nivel mundial, con una mayor incidencia entre la población femenina en países en vías de desarrollo⁹. Durante el año 2018 se diagnosticaron 569.847 casos de nueva aparición de CCU en el mundo, con una mortalidad de 311.365 mujeres a causa de la enfermedad. En España, se diagnosticaron 1.942 casos de nueva aparición y unas 825 mujeres fallecieron, ocupando el cuarto puesto como causa de cáncer entre las mujeres de entre 15-44 años. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y 50 años⁸.

1.3.3 Factores de riesgo

Aunque la infección por VPH de alto riesgo es causa necesaria para la formación de cáncer uterino y otros tipos de tumores, no es causa suficiente, existen factores de riesgo relacionados que favorecen su contagio y evolución, como el inicio de la actividad sexual en edades tempranas, debido a la inmadurez

de la zona de transformación cervical y el número de parejas sexuales, incrementando un 3-10% el riesgo de infección por cada nueva pareja sexual. Existen otros cofactores relacionados que son determinantes, clasificados en cofactores virales, genéticos y medioambientales⁷. **(Anexo II)**

1.4. VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX

1.4.1 Historia Natural de la Infección

El VPH es considerada la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial. La mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos contraerá la infección al menos una vez a lo largo de la vida. Aproximadamente un 90% de las infecciones por VPH son asintomáticas y se resuelven de forma espontánea en un periodo de tiempo de entre 4 meses y 2 años, aunque la persistencia de determinados genotipos denominados de alto riesgo aumenta el riesgo de producir lesiones en el epitelio cervical¹⁰. Para que el proceso de malignización se lleve a cabo, es necesario la integración del ADN del virus del papiloma en el genoma del huésped, induciendo diversas mutaciones. Este proceso es de lenta evolución y se produce en un periodo de tiempo de entre 10-20 años, aunque se han descrito casos de menor tiempo de evolución¹¹.

La reinfección por un mismo genotipo de VPH una vez que es eliminado por el sistema inmunológico es poco probable, por lo que se atribuye el aumento de prevalencia en mujeres en edades menopaúsicas a una reactivación de la infección en estado latente^{7,12}.

1.4.2 Formas anatomoclínicas de la infección por VPH en cuello de útero¹²

- Verrugas genitales o condilomas acuminados es la manifestación benigna más frecuente y están producidas en más de un 90% de los casos por los VPH-BR 6 y 11, también responsables de la papilomatosis laríngea recurrente transmitida a través del canal del parto.

- Las lesiones cervicales inespecíficas reactivas a la infección y atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS).
- Neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN) o lesiones precancerosas, clasificadas en displasias leves, moderadas o graves.
- Cáncer de cérvix.

El cérvix uterino presenta una zona de transformación celular en la unión escamocolumnar muy inestables, con un cambio continuo del epitelio glandular a epitelio pavimentoso, lo que le confiere una gran inestabilidad. Las probabilidades de que una lesión displásica tenga una regresión a citología normal o progresión a cáncer dependen del grado de lesión inicial, con más riesgo de progresión en mujeres con displasias moderadas y severas. La manifestación más importante del VPH es el cáncer de cérvix^{12,13}. Los individuos infectados por un tipo de virus pueden desarrollar anticuerpos contra futuras infecciones por un tiempo limitado, pero quedan expuestos a otros tipos de VPH¹².

La clasificación de las lesiones precursoras del CCU ha ido variando a lo largo de los años. La clasificación formulada por Richart y Barron en el año 1969 todavía es utilizada en numerosos países, e incluye el término CIN, dividida en tres grados, (CIN-1 displasia ligera, CIN-2 displasia moderada y CIN-3 displasia severa o carcinoma *in situ*)^{11,14}. Desde el año 2001, el sistema de clasificación más utilizado es el sistema Bethesda, que clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL, del inglés *Squamous Intraepithelial Lesion*), en lesiones de alto grado H-SIL (del inglés *High Squamous Intraepithelial lesion*) y de bajo grado L-SIL (del inglés *Low Squamous Intraepithelial Lesion*)^{12,14}. En **Anexo III** se describen los diferentes sistemas de clasificación de lesiones de cuello uterino.

1.5 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VPH

1.5.1 Técnicas para la detección de lesiones cervicales

Cribado citológico

- Prueba de Papanicolau: permite la detección de lesiones de alto grado o cáncer microinvasor. El método incluye una toma de muestra de cuello uterino, tinción y criterios propios para evaluar los resultados obtenidos.
- Citología líquida: las muestras obtenidas se extienden en un cristal porta objetos y se introducen en un líquido conservante. Con este método se proporciona una muestra más representativa de la zona de origen de la lesión. Es más costosa y no detecta mayores lesiones que la prueba de Papanicolau.

Colposcopia:

A través del colposcopio se realiza un estudio topográfico de las lesiones del VPH. Para visualizar las lesiones se aplica ácido acético al 3-5% sobre la superficie del cuello de útero y en unos 30-50 segundos las lesiones se vuelven de color blanquecino. Para lesiones anormales, se utiliza el test de Schiller o aplicación del Lugol (2 gr de yodo más 4 gr de yoduro potásico en 100 ml de agua destilada), que tiñe las lesiones de color amarillo mostaza¹⁴.

1.5.2 Técnicas de biología molecular para la detección y genotipado de VPH

Sistemas basados en la reacción en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Utiliza pequeñas sondas de ADN que localiza secuencias de ADN viral, mediante la amplificación en cadena de la región de interés, que pueden visualizarse a través de diferentes técnicas (Elisa, electroforesis, laser etc.)

Tipado mediante “Linear Array”

Una vez obtenida la amplificación del ADN mediante PCR, el sistema “Linear Array” permite detectar hasta 35 genotipos de ADN del VPH de células obtenidas.

Tipado mediante secuenciación de ADN

Mediante este método se puede amplificar o clonar una determinada región del ADN viral y determinar su composición nucleotídica, para determinar el tipo o variante de VPH.

Hibridación en solución: Captura de híbridos

Mediante sondas ARN, se detecta el ADN viral mediante métodos luminiscentes. No permite distinguir diferentes tipos virales ni la presencia de infecciones múltiples ^{10,15}.

1.6 TRATAMIENTO DE LESIONES PRODUCIDAS POR VPH ^{10,15}

Conización quirúrgica

Este procedimiento se realiza mediante anestesia general del paciente, para extirpar el tejido afectado mediante bisturí.

Crioterapia

Lo realiza el facultativo en la consulta mediante congelación del tejido afectado con una sonda fría especial.

Terapia Laser

Se realiza con anestesia general del paciente, mediante un láser que destruye el tejido anormal.

Procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP)

Se realiza con anestesia local, mediante un aro de alambre por el que pasa una corriente eléctrica para eliminar el tejido anormal.

Gel de Ácido hialurónico (Papilocare®) ¹⁷

Nueva terapia que según estudios permite formar una barrera defensiva en la zona de transformación del epitelio para prevenir la integración del VPH en lesiones de bajo grado. Alrededor del 80% de los pacientes eliminan el virus seis meses después de iniciar el tratamiento.

Cirugía

Histerectomía total.

1.7 PREVENCIÓN DEL VPH

El preservativo es el método de prevención barrera más efectivo como prevención del contagio del VPH, con una protección de hasta un 70% de riesgo de contagio. También se ha comprobado que la circuncisión en el hombre reduce el tiempo de aclaración del virus y el riesgo de infección. Los cribados para la detección del VPH y la prueba de Papanicolau, han sido determinantes para reducir la morbilidad y mortalidad hasta en un 75% de las mujeres gracias a la detección precoz de lesiones. Como medida profiláctica en prevención del VPH, la vacunación evita la infección y el desarrollo de lesiones neoplásicas¹⁴.

1.6.1 Prevención Primaria

Las vacunas frente al VPH en la actualidad son profilácticas, con protección frente a los genotipos incluidas en ellas, sin efecto terapéutico en personas con infecciones previas ni en lesiones producidas anteriormente. En la actualidad están disponibles tres vacunas profilácticas frente al VPH registradas en España: vacuna bivalente Cervarix[®] (VPH-AR 16 y 18) y la vacuna tetravalente Gardasil[®] (VPH 6,11,16 y 18), aprobadas en el año 2007 y la vacuna nonavalente Gardasil 9[®] (VPH 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58) aprobada en el año 2017 y autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹⁸.

En CYL, se ha aprobado el 1 de Enero de 2019 un nuevo calendario vacunal para toda la vida, aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, según Orden SAN/1332/2018, que incluye la vacunación a niñas de 12 años frente a nueve genotipos de VPH, con pauta de dos dosis, administradas en un intervalo no superior a 6 meses, y a niñas de entre 15-18 años que no hayan sido vacunadas con anterioridad, con pauta de tres dosis administradas en un periodo no superior a seis meses (0, 1-2 meses, 6 meses)^{19,20}. En el año 2017, el porcentaje de niñas de 12 años vacunadas contra el papiloma en España fue del 85%. mientras que en Castilla y León (CYL) el

porcentaje supera la media nacional con un porcentaje del 91% de niñas vacunadas¹⁹.

En **Anexo IV** se muestran las diferentes vacunas frente al VPH comercializadas y las características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España.

1.6.2 Prevención secundaria

El objetivo es detectar las lesiones precursoras y el cáncer de cuello de útero de forma precoz. Se utiliza el cribado de cáncer de cuello de útero.

En la actualidad existen dos estrategias de cribado: poblacional y oportunista. El programa de cribado poblacional está dirigido a toda la población diana de manera sistemática y protocolizada, desarrollada en un marco reglado de política sanitaria de salud pública, con una evaluación de resultados. El programa de cribado oportunista se realiza de forma no sistemática, a petición del paciente o por una captación médica, de manera que en materia de prevención no ofrece los beneficios de el cribado poblacional.

En CYL, el programa de prevención y diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero realiza un cribado poblacional con el objetivo de disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello de útero y la detección precoz de lesiones preinvasivas. La población diana de este programa son todas las mujeres de entre 25-64 años con relaciones sexuales residentes en la comunidad con la exclusión de mujeres con histerectomía¹⁹. **(Anexo V)**

2. JUSTIFICACIÓN

La investigación junto con la práctica, la gestión y la educación es uno de los pilares en que se basa la profesión de Enfermería. Se ha elegido realizar este trabajo con la finalidad de identificar a la población de una de las dos áreas de salud de Valladolid, con infección por el virus del papiloma humano, mediante una muestra recogida durante un periodo de tres años, para valorar las acciones necesarias a realizar en nuestro ámbito, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad de la misma, a través de competencias propias, como la educación para la salud desde edades tempranas para favorecer una cobertura total de vacunación y en personas de edades más avanzadas de ambos sexos, para mejorar conocimientos sobre prevención y métodos de diagnóstico precoz.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

- Analizar la infección por VPH en mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid e identificar los genotipos más frecuentes detectados en las muestras recogidas.

3.2 Objetivos Específicos

- Conocer la evolución de la solicitud clínica de detección de VPH a lo largo de los tres años de estudio.
- Identificar los genotipos de VPH más frecuentes y las coinfecciones entre los mismos en mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid.
- Relacionar los genotipos más frecuentes detectados en mujeres con los genotipos incluidos en las vacunas comercializadas actualmente.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio clínico epidemiológico, cuantitativo observacional descriptivo transversal, retrospectivo.

4.2 Área del estudio

La Comunidad Autónoma de Castilla y León está dividida en 11 áreas de salud, una por cada provincia a excepción de León y Valladolid que se dividen en dos áreas.

La población del estudio pertenece al Área de Salud Oeste de Valladolid, que está formado por el Hospital Universitario Río Hortega como referencia y por 17 Zonas Básicas de Salud, con una población total de 257.940 personas, de las cuales 125.913 son hombres y 132.027 mujeres, siendo la razón de sexos de 0,95. (Datos obtenidos de la Pirámide Poblacional del Hospital Universitario Río Hortega a fecha 04/04/2016)²¹.

4.3 Periodo del estudio

El estudio se ha realizado durante un periodo de tres años, desde el día 1 de enero del año 2016 hasta el día 31 de diciembre del año 2018.

4.4 Muestra

Durante el periodo del estudio, entre los años 2016 al 2018, se han recogido un total de 3.197 muestras de mujeres pertenecientes al Área de Salud Oeste de Valladolid para la detección de VPH. Después de realizar una selección según criterios de inclusión y exclusión, se han considerado para realizar el estudio un total de 2.251 muestras de frotis de cérvix uterino.

4.5 Criterios de inclusión

Se han incluido en el estudio todas las muestras recogidas a mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid que se han realizado una toma de muestra

para el estudio del VPH, de todas las edades, durante el periodo de tiempo desde el año 2016 al 2018.

4.6 Criterios de exclusión

Se ha excluido para el estudio todas las muestras duplicadas en los años que abarcaba el estudio, muestras que no eran frotis cervicouterinos y muestras recogidas a hombres.

4.7 Procedimiento y material utilizado

Las muestras han sido analizadas por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Rio Hortega mediante la técnica molecular basada en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), CLART® HPV2, plataforma de diagnóstico molecular comercializada por GENOMICA S.A.U. que incluye 35 genotipos de VPH de alto y bajo riesgo oncogénico (VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85, y 89).

Clart® HPV2 es sistema rápido y económico para la detección de VPH y capaz de detectar virus en diferentes muestras celulares o de tejidos, incluso los fijados en formol o en parafinas. Mediante esta técnica se alcanza una sensibilidad del 99% y una especificidad diagnóstica del 100%. El lector Clinical Arrays-Papilomavirus, es capaz de interpretar y genotipar VPH en muestras con infecciones simples o coinfecciones de forma automática.

Para la toma de muestras se ha de frotar el tejido a analizar suavemente con un escobillón o torunda estéril, sin que se llegue a producir sangrado para no alterar los resultados. Una vez obtenida la muestra se debe de introducir en su tubo, agitar y conservar a temperatura ambiente²².

4.8 Variables del estudio

Periodo de recogida de la muestra

- Años 2016, 2017 y 2018.

Edad

- Expresada en años en el momento de la recogida de la muestra.

Grupos de edad

- La muestra se ha dividido en cinco grupos etarios: Menores de 25 años, 25-34 años, 35-44 años, 45-54 años y mayores de 54 años.

Determinación de VPH

- Mediante la plataforma Clart® HPV2, se realiza el análisis y genotipado

Genotipos VPH

- Los genotipos se han dividido VPH-AR y VPH-BR según su capacidad oncogénica.

Genotipos incluidos en la vacuna nonavalente

- Se ha realizado una clasificación de los genotipos VPH según su inclusión o no, en la vacuna nonavalente.

4.9 Análisis estadístico de datos

Para el almacenamiento de los datos y el cálculo de frecuencias de las distintas variables se confeccionará una hoja de cálculo con el programa Microsoft Excell Microsoft office 365 y se utilizará el programa estadístico STATGRAFICS Centurion. Versión 17.2.07. Para el cálculo prevalencias se utilizará la calculadora epidemiológica SVSMT (versión 1), con denominador común el número de mujeres incluidas y los grupos de edades en los que se ha dividido la muestra. Las variables cualitativas serán descritas con tablas de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), calculando el Intervalo de Confianza al 95% (IC95%).

4.10 Consideraciones Ético-Legales

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste y el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de

Enfermería de Valladolid, han autorizado la realización de este estudio. **Anexo VI y VII.**

5. RESULTADOS

5.1 Muestras para detección y evolución de la solicitud de estudio de VPH

Durante el periodo de estudio, entre los años 2016 y 2018, se han recogido 3.197 muestras para la detección de VPH. El número (n) de muestras descartadas según criterios de exclusión han sido un 29,60% (n=946). Para el estudio se han considerado 2.251 muestras de frotis de cérvix de mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid, estudiadas en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega que suponen una media de 750 determinaciones por año, 62 determinaciones mensuales y 2 determinaciones por día. En el año 2016 se recogieron 860 muestras (38,20%), en el año 2017 se recogieron 707 muestras (31,41%) y en 2018 se recogieron 684 muestras (30,39%). En la **Figura 1** están representados el número de peticiones para la detección de VPH durante el periodo de años del estudio.

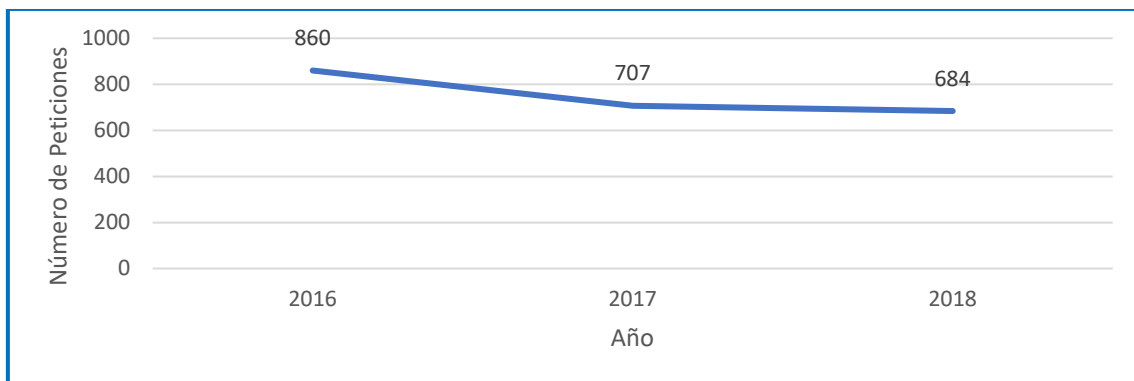


Figura 1: Número de peticiones solicitadas para la detección del VPH durante los años 2016, 2017 y 2018.

5.2 Variables de persona de las mujeres incluidas en el estudio

La edad media del grupo de mujeres que pertenece al estudio es de 43,57 años, con una mediana de 43 años, un percentil 25 de 36 años, un percentil 75 de 51 años y una desviación estándar (DE:11,59). En la **Figura 2** están representadas la distribución de las pacientes por edad.

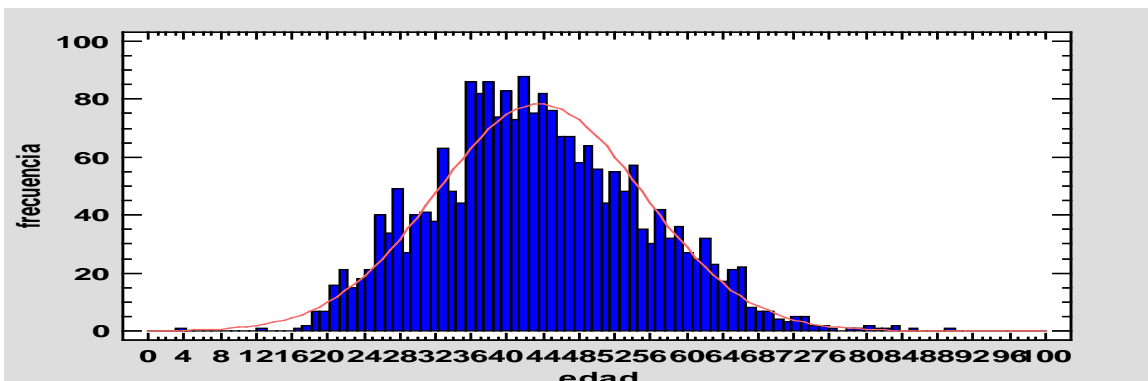


Figura 2: Distribución etaria de peticiones para la detección del VPH durante el periodo de años del 2016 al 2018.

5.3 Detección de VPH en las muestras estudiadas durante los años que abarca el estudio

De las 2.251 muestras analizadas durante el periodo de estudio, un total de 924 (41, 05%) muestras resultaron positivas para algún VPH y 1.327 (58,95%) muestras resultaron negativas. En la **Figura 3** se puede observar el descenso lineal de número de peticiones para la detección de VPH durante los tres años.

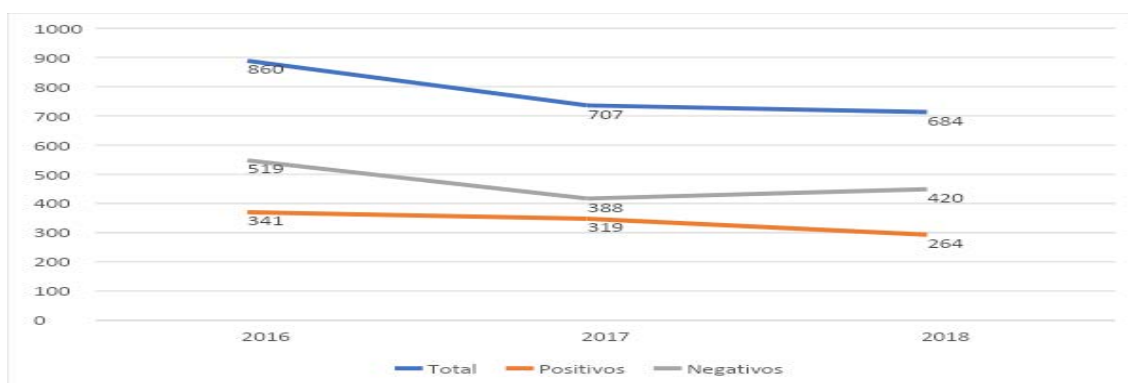


Figura 3: Número de muestras analizadas de frotis de cuello de útero y resultados de muestras positivas y negativas para VPH según años 2016, 2017 y 2018.

En la **Tabla 1** se describe el número de muestras recogidas durante el periodo de estudio y el porcentaje de positivos y negativos para VPH. Se puede observar que el mayor porcentaje de muestras positivas para VPH se obtuvo en el año 2017 (45,12%) y el mayor porcentaje de muestras negativas en el año 2018 (61,40%).

Tabla 1: Porcentaje de positividad en muestras clínicas analizadas para VPH entre 2016 y 2018

Año	Total	Positivos	%	Negativos	%
2016	860	341	39,65	519	60,35
2017	707	319	45,12	388	54,88
2018	684	264	38,60	420	61,40
Total	2.251	924	41,05	1.327	58,95

La muestra se ha dividido en cinco grupos etarios: menores de 25 años, 25-34 años, 35-44 años, 45-54 años y mayores de 54 años. En la **Figura 4** se muestra el número de peticiones obtenidas por grupo etario, siendo las mujeres de entre 35-44 años con 773 determinaciones (34,34%) las de mayor número de peticiones, después el grupo de entre 45-54 años con 592 determinaciones (26,30%) y mujeres entre 25-34 años con 401 determinaciones (17,81%). Las mujeres de más de 64 años con 396 muestras (17,59%) y menores de 25 años con 89 muestras (3,96%) fueron las menos representadas.

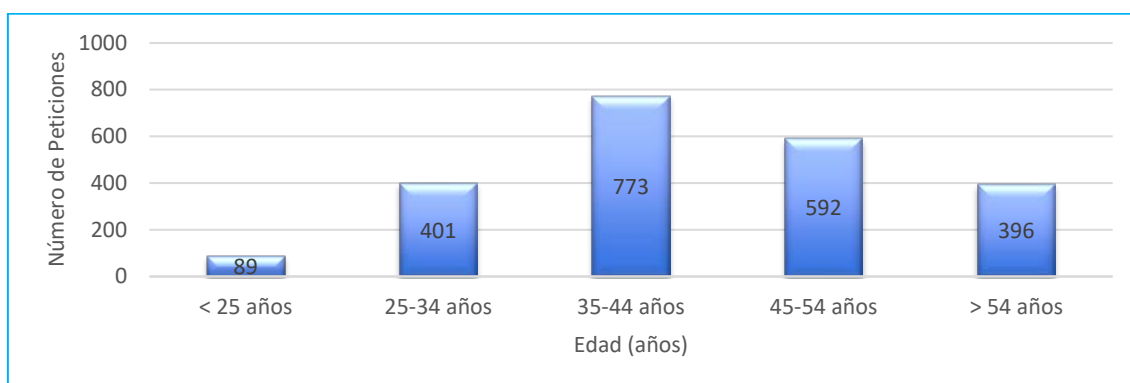


Figura 4: Número de peticiones según grupos etarios durante el periodo de años del 2016 al 2018.

5.4 Detección de VPH según grupo etario

En la **Figura 5** se observan los resultados de muestras que han resultado positivas o negativas para VPH según grupos etario. Los grupos etarios de mujeres entre 25-34 años y menores de 25 años tienen mayor número de muestras positivas que negativas y en el resto de los grupos etarios las muestras

negativas son más numerosas. Destaca el grupo de mujeres de 25-34 años con más del doble de muestras positivas (n= 273) que negativas (n=128).

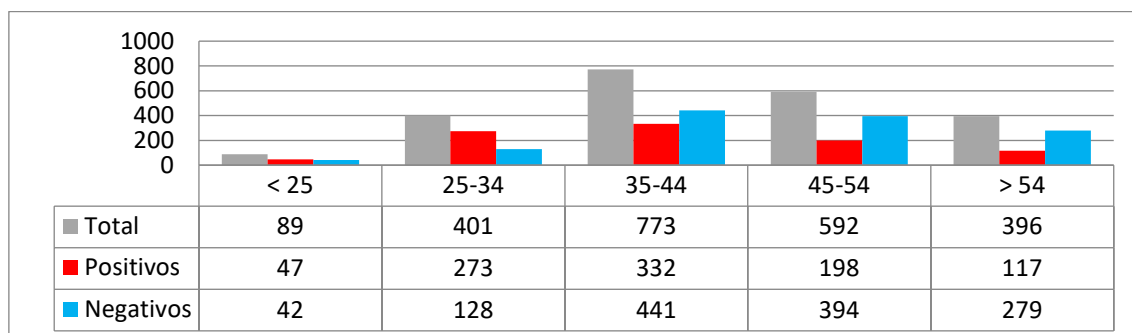


Figura 5: Número de muestras analizadas y resultados según grupos etarios del VPH en el Área de Salud Oeste de Valladolid.

5.5 Prevalencia del VPH en la muestra analizada

La prevalencia de VPH en las muestras recogidas es del 41.05% (IC95% 39,03-43,09), mayor en mujeres de entre 25-34 años con 68,08% (IC95% 63,36-72,45), < 25 años con 52,80% (IC95% 42,54-62,85), de 35-44 años con 42,95% (IC95% 39,50-46,47). Las prevalencias más bajas son los grupos etarios de mujeres > 54 años con 29,54% (IC95% 25,27-34,22) y entre 45-54 años con 33,44% (IC95% 29,76-37,34). **Tabla 2 y Figura 6.**

Tabla 2: Prevalencia del VPH en la muestra analizada por grupos etarios durante los años 2016, 2017 y 2018.

Edad (años)	Número de muestras	Número muestras positivas VPH	Prevalencia %	IC95%
< 25 años	89	47	52,81	42,54-62,85
25-34 años	401	273	68,08	63,36-72,45
35-44 años	773	332	42,95	39,50-46,47
45-54 años	592	198	33,45	29,76-37,34
> 54 años	396	117	29,55	25,27-34,22

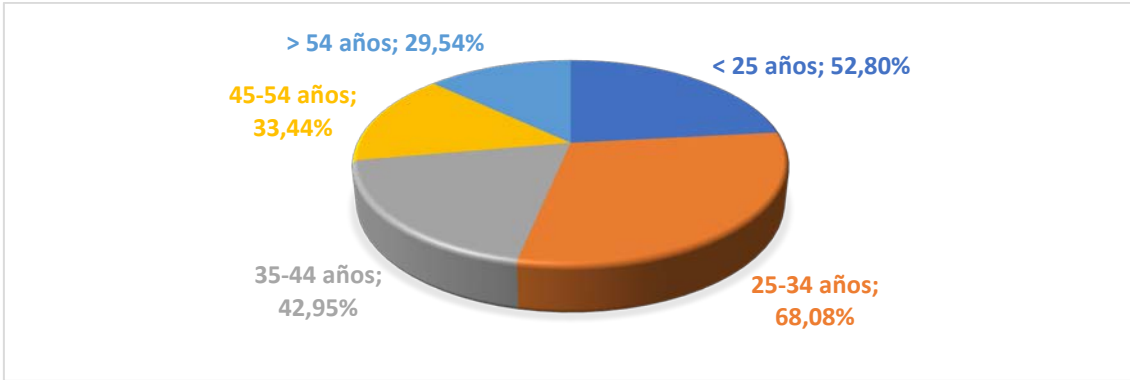


Figura 6: Representación gráfica de la prevalencia del VPH en la muestra analizada por grupos etarios durante los años 2016, 2017 y 2018.

5.6 Genotipos de VPH según el riesgo de transformación celular

En función del riesgo de modificación celular, se ha calculado el porcentaje de genotipos VPH-AR, VPH-BR y muestras que presentan coinfecciones de forma simultánea (VPH AR+BR).

En la **Figura 7** se muestra que de las muestras positivas para VPH (n=924), el mayor porcentaje de genotipos fueron VPH-AR (n=583) con un 63,10%, seguido de genotipos VPH AR-BR (n=203) con un 21,96% y por último genotipos VPH-BR (n=127) con un 13,74%. Un total de 11 muestras resultaron positivas para VPH con genotipos no tipables en la actualidad con el método utilizado que representan un 1,20% del total.

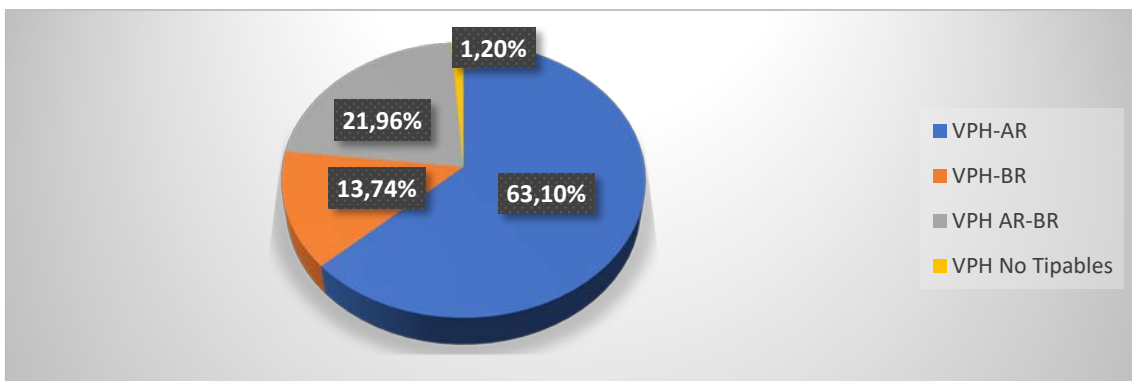


Figura 7: Porcentaje de genotipos de VPH hallados en las muestras recogidas a mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid durante los años 2016, 2017 y 2018 clasificados según riesgo oncogénico.

Durante el periodo de estudio se han obtenido 2.251 muestras procedentes de mujeres para la detección del VPH. La prevalencia de genotipos en la muestra es mayor en VPH-AR con un 25,90% (IC95% 24,23-27,75), VPH AR-BR con un 9,02% (IC95% 7,90-10,27) y por último VPH-BR con un 5,65% (IC95% 4,76-6,67). **(Figura 8)**



Figura 8: Prevalencia de genotipos de VPH en muestras positivas incluidas en el estudio durante los años 2016, 2017 y 2018.

En la **Figura 9**, están detallados el número de muestras positivas para los tres grupos de genotipos VPH detectados clasificados según grupos etarios. El mayor número de muestras positivas para genotipos VPH-AR es en los grupos etarios de 35-44 años (n=224) y 25-34 años (n=184).

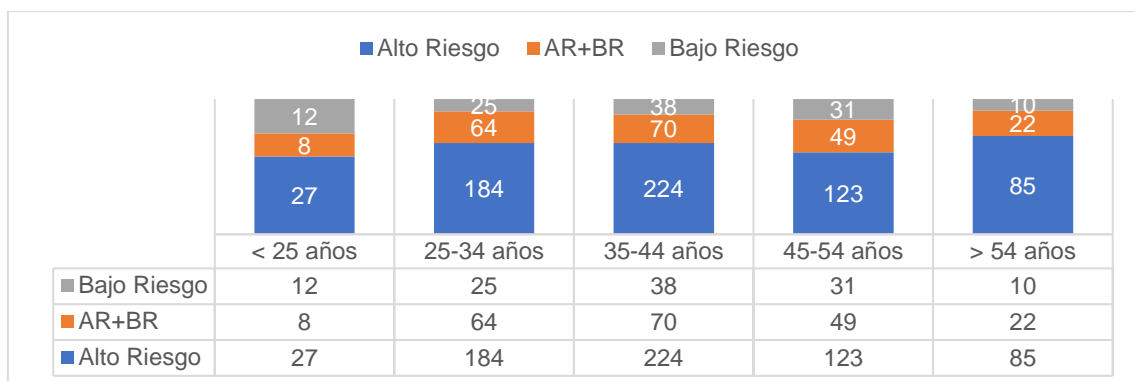


Figura 9: Número de muestras positivas para VPH clasificadas según riesgo de transformación celular, grupos etarios y genotipos predominantes en muestras recogidas en el Área Oeste de Valladolid durante los años 2016, 2017 y 2018.

El porcentaje es más alto para VPH-AR se encuentra en el grupo de mujeres mayores de 54 años (72,65%) seguido de mujeres de 35-44 años (67,47%), 25-34 años (67,40%), 45-54 años (60,59%) y mujeres menores de 25 años (57,47%). Para genotipos VPH-BR el porcentaje más alto está en el grupo etario de mujeres menores de 25 años. **Tabla 3**

Tabla 3: Muestras positivas para VPH y porcentaje de genotipos VPH-AR, VPH-BR y VPH AR+BR detectados en muestras recogidas en el Área de Salud Oeste de Valladolid según grupo etario

	< 25 años	25-34 años	35-44 años	45-54 años	>54 años
Alto Riesgo	57,47%	67,40%	67,47%	60,59%	72,65%
AR+BR	17,00%	23,44%	21,08%	24,14%	18,80%
Bajo Riesgo	25,53%	9,16%	11,45%	15,27%	8,55%
N	N=47	N=273	N=332	N=203	N=117

N= Número de muestras total

5.7 Genotipos de VPH más frecuentes en la muestra y vacuna nonavalente

De las muestras positivas VPH, se han contabilizado un total 1.545 genotipos en infecciones simples y coinfecciones. De VPH-AR (n=1.144) los genotipos más frecuentes fueron el VPH-AR 16 con 193 positivos (16,87%), 51 (11,19%) y 31 (9,53%). Los genotipos VPH-BR más frecuentes fueron el genotipo 42 (15,46%), 54 (12,92%) y 84 (10,72%). **Tabla 4**

De las muestras positivas para VPH (n=924), las más numerosas fueron en infecciones simples con un 56,82%, un 25% de las muestras presentaban 2 genotipos VPH diferentes, un 9,85% eran coinfecciones con tres genotipos, un 5,84% mostraron hasta 4 genotipos diferentes y un 1,30% resultaron positivas para cinco genotipos o más. **Tabla 5**

Tabla 4: Genotipos de VPH más frecuentes en infecciones simples y coinfecciones de la muestra perteneciente al estudio en mujeres del Área Oeste de Valladolid en el periodo del año 2016 al 2018.

	Genotipo de VPH	Número En infecciones simples	Número En coinfecciones	Total	%
1º	VPH 16	97	96	193	12,49%
2º	VPH 51	47	81	128	8,28%
3º	VPH 31	44	65	109	7,06%
4º	VPH 52	40	52	92	5,95%
5º	VPH 53	28	58	86	5,57%
6º	VPH 58	33	42	75	4,85%
7º	VPH 66	23	42	65	4,21%
8º	VPH 42	18	44	62	4,01%
9º	VPH 59	13	45	58	3,75%
10º	VPH 54	11	41	52	3,37%
11º	VPH 56	18	34	52	3,37%
12º	VPH 33	13	37	50	3,24%
13º	VPH 35	17	28	45	2,91%
14º	VPH 68	11	34	45	2,91%
15º	VPH 39	15	29	44	2,85%
16º	VPH 84	19	24	43	2,78%
17º	VPH 6	15	23	38	2,46%
18º	VPH 89	10	27	37	2,40%
19º	VPH 61	4	32	36	2,33%
20º	VPH 18	10	20	30	1,94%
21º	VPH 44	5	25	30	1,94%
22º	VPH 73	1	28	29	1,88%
23º	VPH 45	5	20	25	1,62%
24º	VPH 70	4	20	24	1,55%
25º	VPH 62	4	13	17	1,10%
26º	VPH 40	4	12	16	1,04%
27º	VPH 82	6	9	15	0,97%
28º	VPH 83	3	11	14	0,91%
29º	VPH 81	2	10	12	0,78%
30º	VPH 11	1	7	8	0,52%
31º	VPH 72	2	4	6	0,39%
32º	VPH 71	2	1	3	0,19%
33º	VPH 43	-	3	3	0,19%
34º	VPH 26	-	3	3	0,19%
Total		525	1.020	1.545	

• En negrita los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico.

Tabla 5: Porcentaje de infecciones simples y coinfecciones de VPH en la muestra recogida en mujeres del Área Oeste de Valladolid durante los años 2016,2017 y 2018.

	Número	Porcentaje total
1 genotipo	525	56,82%
2 genotipos	231	25,00%
3 genotipos	91	9,85%
4 genotipos	54	5,84%
5 genotipos	8	0,87%
6 genotipos	2	0,21%
7 genotipos	0	0,00%
8 genotipos	1	0,11%
9 genotipos	1	0,11%
Genotipos no tipificables	11	1,19%
Total casos positivos	924	

En la **Figura 10**, destacados con color rojo, los VPH-AR que están incluidos en la vacuna nonavalente (Gardasil 9®), con un total 574 positivos que representan el 50,18% frente a los no están incluidos en la vacuna con un total de 570 positivos que representan el 49,82% del total.

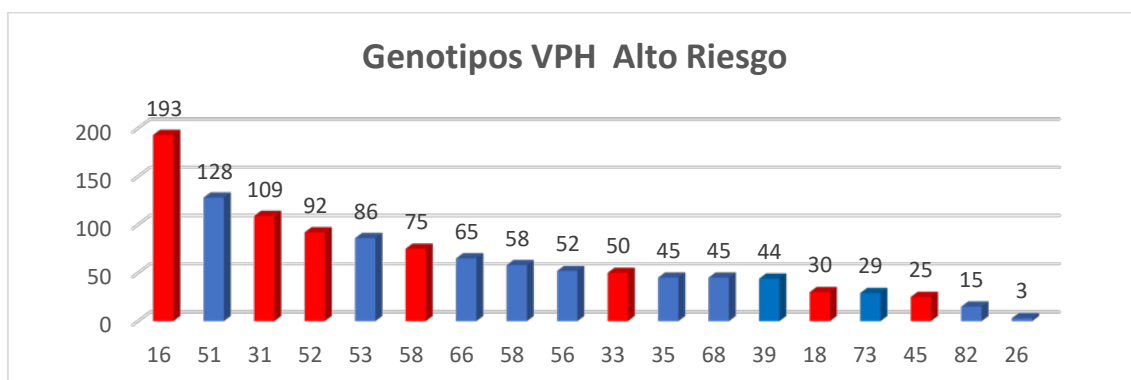


Figura 10: Genotipos de VPH-AR detectados en las muestras recogidas a mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid en los años 2016,2017 y 2018. Destacados en color rojo los genotipos VPH-AR incluidos en la vacuna nonavalente

El número de muestras con genotipos VPH-BR en la muestra fue de 401. En la **Figura 11**, destacados con color rojo, los genotipos VPH-BR incluidos en la vacuna nonavalente Gardasil 9®, con un total de 46 determinaciones (11,47%), frente a los genotipos VPH no incluidos en la vacuna, con 355 determinaciones (88,53%).

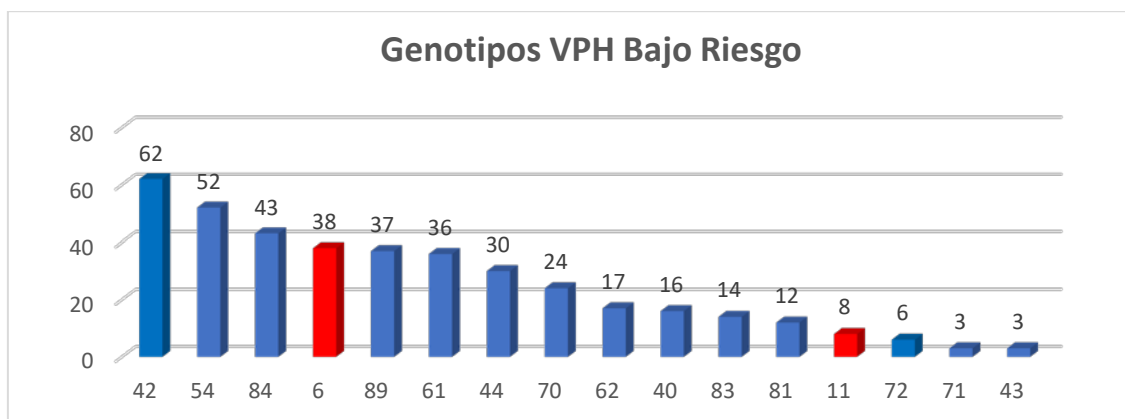


Figura 11: Genotipos de VPH-BR detectados en las muestras recogidas a mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid en los años 2016,2017 y 2018. Destacados en color rojo los genotipos VHH-BR incluidos en la vacuna nonavalente.

En la **figura 12** está representado el porcentaje de genotipos VPH incluidos en la vacuna nonavalente con un total de 620 que representan un total del 40,13% frente al resto de genotipos hallados en la muestra no incluidos en la vacuna, con un total de 925 positivas que representan el 59,87% del total.

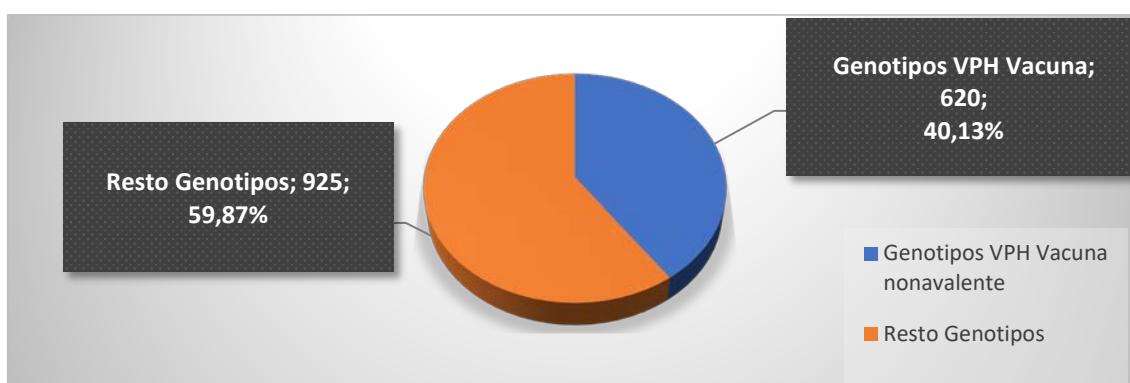


Figura 12: Representación gráfica del porcentaje de genotipos VPH incluidos en la vacuna nonavalente (Gardasil 9®) de muestras recogidas a mujeres pertenecientes al Área de Salud Oeste de Valladolid durante los años 2016,2017 y 2018.

6. DISCUSIÓN

6.1 Comparación con resultados publicados

Muestras para detección y evolución de la solicitud de estudio de VPH y variables de persona de las mujeres incluidas en el estudio

Durante el estudio realizado en el periodo 2016 al 2018, se han considerado 2.251 muestras de frotis de cérvix de mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid. Las características de la muestra nos permiten confirmar, que puede ser representativa de la población de mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid, ya que se han utilizado muestras de mujeres de todas las edades, clases sociales y nivel económico.

De las 2.251 muestras recogidas durante los 3 años del estudio, suponen una media de 750 determinaciones por año, 62 determinaciones mensuales y 2 determinaciones por día. El año 2016 fue el de mayor número de determinaciones, con 860 muestras (38,20%), con un descenso del número en los años posteriores, en 2017 con 707 muestras (31,41%) y en 2018 con 684 muestras (30,39%), que puede estar motivado por el descenso de la población de mujeres en Valladolid durante el periodo del estudio.²³

La media de edad de mujeres del estudio es de 43,57 años (DE:11,59). El porcentaje mayor de muestras recogidas ha sido a mujeres de grupos etarios de entre 35-44 años (34,34%), 45-54 años (26,30%) y de 25-34 años (17,81%). En otros estudios similares publicados anteriormente, las mujeres con edades comprendidas entre 35-54 años fueron también los más representativos^{24,25,26}.

Prevalencia de VPH en las muestras estudiadas durante los años que abarca el estudio

La prevalencia de VPH en la muestra obtenida es del 41,05% (IC95% 39,03-43,09). Al analizar la tabla de prevalencias de muestras positivas para VPH obtenidas en nuestro estudio por grupos etarios, se observa que las prevalencias más altas fueron para mujeres de entre 25-34 años con 68,08% (IC95% 63,36-72,45) y menores de 25 años con 52,80% (IC95% 42,54-62,85), con un descenso progresivo en grupos de mujeres de más edad. Los resultados obtenidos de prevalencia por grupos de edad en estudios publicados por *Roura E. et al*²⁷ y *M.Paz-Zulueta et al*⁶ son similares al nuestro, no observando repunte de prevalencia en mujeres mayores de 54 años como en otros estudios^{28,29}.

En genotipos VPH-AR la prevalencia más alta fue en mujeres mayores de 54 años con un 72,65% y mujeres de 25-44 años con porcentajes alrededor del 67%. Un dato interesante obtenido es que el grupo de mujeres mayores de 54 años es el que presenta menor prevalencia entre las muestras analizadas de VPH, pero es el de mayor prevalencia en VPH-AR.

En un estudio realizado en Navarra³⁰, la prevalencia de VPH-AR fue mayor en mujeres menores de 35 años (64,6%). En otro estudio realizado en País Vasco³¹ la prevalencia en una muestra de estudio, la prevalencia de VPH-AR alcanzó cifras del 94,3%, lo que demuestra que hay variaciones entre las prevalencias según áreas geográficas dentro del territorio español.

Genotipos de VPH más frecuentes en la muestra y vacuna nonavalente

Los genotipos más frecuentes en la muestra analizada han sido por orden decreciente VPH 16, 51, 31, 52, 53, 58, 66, 42, 59, 54 y 56. En un meta-análisis realizado *Bruni L*²⁴ en todo el mundo los genotipos más frecuentes fueron 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51, y 56, resultados similares a otros estudios a nivel mundial^{28,32}. En estudios de nuestro país, los genotipos VPH 16, 51 y 31 son los más frecuentes con cifras similares a las nuestras^{26,27,30,31}. El genotipo VPH-AR 18 en

nuestro país no está dentro de los 10 más frecuentes, como en otros estudios a nivel mundial, en cambio aparece el genotipo VPH-AR 53 como uno de los cinco más frecuentes.

Coinfecciones de VPH

De las muestras analizadas un 56,92% eran infecciones por un único genotipo de VPH, un 25% mostraron coinfecciones por 2 genotipos, un 9,85% fueron positivas para 3 genotipos, un 5,84% mostraron hasta 4 genotipos diferentes y un 1,30% resultaron positivas para cinco genotipos o más, valores similares a otros lugares de España como Cantabria²⁶. Los genotipos de VPH más frecuentes en coinfecciones fueron VPH 16, 51, 31, 53 y 52.

6.2 Fortalezas del estudio

El tamaño muestral del estudio es uno de los más importantes que se han utilizado para estudios similares, por lo que se puede afirmar que es representativo de la población de mujeres del Área de Salud Oeste de Valladolid. Los resultados obtenidos del estudio demuestran que a pesar del programa de cribado poblacional para la detección precoz de CCU que existe en nuestra comunidad, hay numerosas mujeres a las que se ha detectado el VPH.

6.3 Limitaciones del estudio

La falta de secuencia temporal al ser un estudio limitado a tres años impide demostrar relaciones de causalidad de los resultados obtenidos. Tampoco se ha podido determinar el grado de lesión de las muestras recogidas ni otras variables, como la nacionalidad de las mujeres del estudio o factores y cofactores relacionados con la infección del VPH.

6.4 Aplicación a la práctica clínica y futuras líneas de investigación

Según los datos de la última Encuesta Nacional de Salud, en nuestro país un 24,70% de mujeres mayores de 15 años no se ha realizado nunca una citología y un 12,23% de mujeres hace más de 5 años que no se la realizan³³.

Se estima que más del 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado³³.

Los resultados obtenidos en el estudio muestran muestran altos porcentajes de positividad en las mujeres estudiadas. La infección por VPH sigue mostrando alta incidencia. Es importante realizar estudios epidemiológicos de la infección por VPH, para evaluar los genotipos más frecuentes en nuestra área y poder evaluar la eficacia de la vacuna del VPH en los próximos años. También es importante ver que genotipos más frecuentes se detectan para poder determinar si en un futuro es necesario incluir más genotipos en las vacunas y poder valorar la posibilidad de vacunar también a los varones para así disminuir la incidencia de infección por VPH. Uno de los resultados más destacables de nuestro estudio, es el alto porcentaje de muestras con infecciones simples y coinfecciones de los VPH-AR 51 y 53. En futuras líneas de planificación de estrategias en la vacunación puede ser un dato relevante en cuanto a distribución geográfica de genotipos VPH-AR ya que las inmunizaciones que cubren actualmente las vacunas son para los genotipos más frecuentes a nivel mundial.

7. CONCLUSIONES

1. La demanda de diagnóstico del VPH en el Área de Salud Oeste de Valladolid se cifra en torno 750 muestras anuales, siendo el perfil de mujer de 43 años de media de edad.
2. La prevalencia de VPH es mayor en mujeres de entre 25-34 años con un 68,08% (IC 95% 63,36-72,45) y menores de 25 años con 52,80% (IC95% 42,54-62,85), disminuyendo progresivamente en edades más avanzadas.
3. El porcentaje de VPH-AR es mayor en mujeres mayores de 54 años con un porcentaje del 72,65%.
4. El genotipo 16 es el más frecuente (12,49%) y aparece casi con la misma frecuencia en infecciones simples (n=97) que en coinfecciones (n=96) sin embargo el genotipo 18 no se encuentra entre los más frecuentes en nuestro estudio.
5. De los cinco genotipos más frecuentes (16, 51, 31, 52 y 53), tres están incluidos en la vacuna nonavalente; el 16, 31 y 52.
6. De los 5 genotipos más frecuentes en la muestra, el genotipo 51 es el segundo más frecuente (8,28%), con un mayor número de muestras en coinfecciones (n=81 que en infecciones simples (n=47) y el genotipo 53

es el quinto más frecuente (5,57%), con una frecuencia más alta en coinfecciones (n= 86) que en infecciones simples (n=58), ambos no incluidos en la vacuna nonavalente.

7. Los resultados globales del genotipado e identificación de VPH, demuestran que hay el doble de muestras positivas en coinfecciones (n= 1.020) que en infecciones simples (n=525).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Xue J, Vesper BJ, Radosevich JA. Human Papillomavirus: A Brief Overview. In: Radosevich JA, editor. HPV and Cancer [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p. 1–15. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5437-9_1
2. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53:166–71.
3. You J, Wells S. Human Papillomaviruses and Cancer. In: Robertson ES, editor. Cancer Associated Viruses [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2012. p. 463–87. (Current Cancer Research).
4. Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
5. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez RA. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Medicina Universitaria. 2010; 12(49):231–8.
6. Elsevier. Tipos de papilomavirus humanos y sus asociaciones con otras enfermedades [Internet]. Elsevier Connect. [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-papilomavirus-humanos-y-sus-asociaciones-con-otras-enfermedades>
7. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. GAMO. 2014 Sep ;13(5):308–15.
8. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. Centro de información ICO / IARC sobre el VPH y el cáncer (Centro de información sobre el VPH). Virus del papiloma humano y enfermedades relacionadas en el mundo. Informe resumido del 22 de enero de 2019. [cited 2019 Jun 8]
9. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>

10. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* . 2017;35(9):593–602.
11. Guía clínica de Prevención de cáncer de cuello uterino [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/prevencion-cancer-cuello-uterino/>
12. Virus del Papiloma Humano | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. [cited 2019 May 27] Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>
13. Castro-Jiménez MÁ, Vera-Cala LM, Posso-Valencia HJ. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. 2006;57(3):182–9.
14. Obstetricia A. Cervix [Internet]. Aego.es. 2019 [cited 3 June 2019]. Available from: <https://www.aego.es/enfermedades/cancer/cancer-de-cervix>
15. Guglielmo ZD, Rodríguez A. Métodos utilizados en la identificación del virus de papiloma humano. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2010;33(1):71–7.
16. Tratamiento del cáncer de cuello uterino [Internet]. National Cancer Institute. 1980 [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/paciente/tratamiento-cuello-uterino-pdq>
17. En estudio un nuevo tratamiento para las lesiones provocadas por el VPH [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://www.gacetamedica.com/especializada/en-estudio-un-nuevo-tratamiento-para-las-lesiones-provocadas-por-el-vph-KG833590>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Vacunas Coberturas de Vacunación [Internet]. Mscbs.gob.es. 2019 [cited 4 May 2019]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
19. Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero en Castilla y León [Internet]. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. [cited 2019 Jun 3]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancer-cuello-utero-ca>
20. [Internet]. Aepcc.org. 2019 [cited 3 June 2019]. Available from: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf

21. Área de influencia [Internet]. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/HRHortega/es/area-influencia>
22. [Internet]. Seimc.org. 2019 [citado el 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia57.pdf>
23. Valladolid: Población por municipios y sexo. (2904) [Internet]. [cited 2019 Jun 12]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2904>
24. 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.
25. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin M-C, Favre M. Human Papillomavirus Types Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France. *PLoS One* [Internet]. 2013 ; 8(11).
26. Paz-Zulueta M, Fernández-Feito A, Amparán Ruiz M, Azofra Olave A, Martín Seco Y, Ojugas Zabala S, et al. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz de Cáncer de Cérvix en Cantabria. *Atención Primaria*. 2016;48(6):347–55.
27. 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; 12:145.
28. De Sanjosé S, Bosch FX, Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. *Semergen*. 2007;33:9–21.
29. 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.
30. Mercado Gutiérrez M del R, Arean Cuns C, Gómez Dorransoro ML, Paniello Alastruey I, Mallor Giménez F, Lozano Escario MD, et al. INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA PREVALENCIA DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO EN MUJERES CON LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN LA COMUNIDAD NAVARRA.

Revista Española de Salud Pública [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 9];91. Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=17049838013>

31. Delgado D, Marín JM, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios JL, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012 ;30(5):230–5.

32. 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.

33. ENSE Encuesta Nacional de Salud España 2017 [Internet]. Available from: <http://www.infocoonline.es/pdf/ENSE17.pdf>

9. ANEXOS

ANEXO I. Proteínas del VPH y funciones asociadas

Tabla 6: Proteínas del virus del papiloma humano y funciones asociadas. Modificado de Santos-López G et al².

Tipo de Proteína	Nombre	Actividades o funciones asociadas
No estructurales	E1	Es esencial para la replicación y la transcripción
	E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsidación
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la inestabilidad cromosómica y contribuye a la invasión de la respuesta inmunitaria
	E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis y contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus
	E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la actividad de cinasas dependientes de ciclinas y contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria
	Estructurales	L1
L2		Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula, en su entrada a la célula y su transporte al núcleo, la liberación del genoma y el ensamble de los viriones

ANEXO II. Cofactores asociados al contagio del VPH y desarrollo de lesiones intraepiteliales malignas

Tabla 7: Cofactores asociados al contagio del VPH y desarrollo de lesiones intraepiteliales malignas. Modificada de Ochoa-Carrillo FJ ⁷.

Cofactores	
Virales	<p>Genotipo viral: Los VPH 16 y 18 presentan mayor riesgo oncogénico.</p> <p>Carga viral.</p> <p>Integración del ADN del virus en el ADN del huésped.</p> <p>Coinfección con varios genotipos de VPH.</p>
Genéticos	<p>La persistencia de la infección por VPH y su progresión a cáncer está relacionado con la respuesta innata, celular y humoral del huésped.</p>
Medioambientales	<p>Alta paridad: El motivo parece estar relacionado con los cambios hormonales producidos durante el embarazo, pequeñas lesiones en el cuello del útero sufridas durante el parto y una persistencia mayor de la transformación celular cervical.</p> <p>Tabaco: Es uno de los factores que más se ha relacionado con lesiones y cáncer cervical, con una incidencia de 2-4 veces mayor en mujeres fumadoras frente a mujeres no fumadoras.</p> <p>Infecciones asociadas: La coinfección por VPH con otros agentes infecciosos como el <i>Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i> (VIH), <i>Virus Herpes Simple tipo 2</i> (VHS-2) o <i>Chlamydia trachomatis</i> presentan mayor riesgo de presentar CCU que mujeres sin coinfección previa.</p> <p>Anticonceptivos hormonales: Algunos estudios han relacionado el uso de anticonceptivos orales durante largos periodos con la aparición de cáncer cervical, aunque no está demostrado científicamente.</p>

ANEXO III. Sistemas de clasificación de lesiones escamosas cervicales

Tabla 8: Sistemas de clasificación de lesiones escamosas cervicales. Modificados AEGO: Asociación Española de Ginecología y Obstetricia ¹⁴.

Reagan JW y Cols 1950-1969	Displasia	VPH	Leve	Moderada	Grave	CIS
Richart RM 1970-1989	CIN	VPH	CIN-1	CIN-2	CIN-3	CIN-3
Bethesda 1990	SIL	L-SIL	L-SIL	H-SIL	H-SIL	H-SIL
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					
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					

ANEXO IV. Vacunas frente al VPH comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España

Tabla 9: Vacunas frente al VPH comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España. Modificada de la Asociación Española de Pediatría. Comité de vacunas ¹².

Nombre comercial	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline	MSD	MSD
Principio activo	Proteína L1 del VPH: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (30 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (60 µg) - Tipo 18 (40 µg) - Tipo 31 (20 µg) - Tipo 33 (20 µg) - Tipo 45 (20 µg) - Tipo 52 (20 µg) - Tipo 58 (20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	ASO4 = 500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg MPL*	225 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo	500 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo
Indicación	-Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años. -Lesiones anales preneoplásicas y cáncer anal relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años.	-Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años. -Lesiones anales preneoplásicas, cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	-Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna en hombres y mujeres a partir de los 9 años. -Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años.
Pauta de vacunación	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 1 y 6 meses (≥15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥14 años)	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 2 y 6 meses (≥15 años)

ANEXO V. Guía de actuación en el programa de detección y prevención precoz del cáncer de cérvix

Población diana y estrategia de cribado		Calidad de la evidencia	Recomendación
Mujeres que han iniciado su actividad sexual y con edad comprendida entre los 25 y 65 años de edad		Moderada	Fuerte a favor
El cribado, independientemente de la prueba utilizada, debería garantizar una propuesta de base poblacional con mecanismos de evaluación de cobertura		Moderada	Fuerte a favor
Edad	Prueba de cribado		
Antes de los 25 años	• Ninguna prueba de cribado	Moderada	Fuerte a favor
Entre 25 y 30 años	• Citología cervical cada 3 años	Alta	Fuerte a favor
Entre 30 y 65 años	• Prueba VPH cada 5 años. (opción preferente)	Alta	Fuerte a favor
	• Prueba VPH y citología (co-test) cada 5 años. (opción aceptable)	Baja	Débil a favor
	• Citología cada 3 años. (opción aceptable)	Moderada	Débil a favor
A partir de los 65 años	• Finalizar cribado Cribado previo adecuado y negativo (10 años) y no CIN o CCU (20 años)	Moderada	Fuerte a favor
Histerectomía (No CIN ni CCU previos)	• Ninguna prueba de cribado	Alta	Fuerte a favor
Antecedentes de lesión \geq a HSIL/CIN2	• Cribado al menos 20 años	Moderada	Fuerte a favor
Inmunodeprimidas	• Citología a partir de los 21 años	Baja	Fuerte a favor
	• Co-test a partir de los 30 años	Baja	Fuerte a favor
Obtención de muestras de cribado			
Citología en medio líquido			Preferente
Citología, extensión en portaobjetos			Aceptable
Pruebas moleculares, otros medios			Aceptable
Actuación ante una prueba de cribado anormal			
Prueba VPH	• Citología "réflex" si medio líquido		Aceptable
Citología	• Prueba VPH o Colposcopia (Protocolo específico)		Aceptable

VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; CCU: cáncer de cuello de útero

```

    graph TD
      A["< 25 años"] --> B["No cribado"]
      C["25-30 años"] --> D["Citología cada 3 años"]
      E["30-65 años"] --> F["Citología cada 3 años*"]
      E --> G["Prueba VPH cada 5 años"]
      E --> H["Co-test cada 5 años**"]
      I["> 65 años"] --> J["Finalizar cribado  
• 3 citologías negativas  
• 2 pruebas VPH o co-test negativos  
• No antecedentes de CIN en 20 años previos"]
  
```

Imagen 1: Guía de actuación en el programa de detección y prevención precoz del cáncer de cérvix. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia ²⁰.

ANEXO VI. Informe del Comité de Ética de la investigación con medicamentos del Área Oeste de Valladolid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA Ma CONDE VICENTE, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Infección por Virus del Papiloma Humano y genotipos predominantes en mujeres pertenecientes al Área de Salud Oeste de Valladolid”**, Ref. CEIm: PII26-19, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por la alumna **Da Beatriz Calle González**, siendo su tutora en el Hospital Universitario Río Hortega la **Dra. Marta Domínguez-Gil González**.

Lo que firmo en Valladolid, a 9 de Mayo de 2019

ROSA MARIA CONDE

Firmado digitalmente por ROSA MARIA CONDE VICENTE - DNI VICENTE - DNI 09296839D 09296839D Fecha: 2019.06.12 14:57:18 +02'00'

Fdo. Dña. Rosa Ma Conde Vicente Secretario Técnico CEIm

CEIm Área de Salud de Valladolid Oeste. Farmacología Clínica. Hospital Universitario Río Hortega. C/ Dulzaina, 2. Valladolid 47012.
Tel.:983420400.Ext.:84400. rcomvi@saludcastillayleon.es

