



Relación existente entre la infección por los diferentes genotipos del Virus del Papiloma Humano y la presencia de patología premaligna y maligna del cuello uterino

Edurne Mazarico Gallego

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesis Doctoral

**Relación existente entre la infección por
los diferentes genotipos del Virus del
Papiloma Humano y la presencia de
patología premaligna y maligna del
cuello uterino**

EDURNE MAZARICO GALLEGO

Relación existente entre la infección por los diferentes genotipos del Virus del Papiloma Humano y la presencia de patología premaligna y maligna del cuello uterino

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Clínicas

Línea de investigación: Fisiopatología de las enfermedades médico-quirúrgicas

DIRECTOR: Dr. Eduardo González Bosquet

Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona

Hospital Universitari Sant Joan de Déu (Barcelona)

AUTORA: Edurne Mazarico Gallego

Memoria de Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Barcelona, Mayo de 2012

Parte de los resultados de este trabajo han sido publicados en el siguiente artículo y presentados en las siguientes comunicaciones en reuniones y congresos:

Mazarico E, González-Bosquet E. *Prevalence of infection by different genotypes of human papillomavirus in women with cervical pathology*. Gynecology Oncology April 2012; volume 125, Issue 1, pages 181-185.

Impact Factor: 2010: 3.760.

Mazarico E, González-Bosquet E, Callejo J, Lailla JM. *Lesiones multicéntricas del tracto genital inferior*. 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sevilla, 17-20 mayo 2011.

González-Bosquet E., **Mazarico E.**, Callejo J., Lailla JM. *Genotipos del Virus del Papiloma Humano detectados en el consultorio de patología cervical*. 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sevilla, 17-20 mayo 2011.

Almeida L, Pallarés L, Allué L, **Mazarico E**, González-Bosquet E, Lailla JM. *Utilidad del genotipado del virus del papiloma humano en pacientes con lesión cervical intraepitelial escamosa*. Reunión Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Logroño, 28-30 octubre 2010.

ÍNDICE

RESUMEN	15
1. INTRODUCCIÓN.....	31
1.1.- VIRUS PAPILOMA HUMANO	32
1.1.1.- Estructura básica del genoma	32
1.1.2.- Clasificación de los VPH. Tipos, subtipos y variantes. Relación con la patología.....	33
1.1.3.- Biología del VPH. Infección latente. Infección productiva.....	35
1.1.4.- Interacción virus-huésped. Inmunidad de la infección por VPH.....	35
1.1.5.- Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular	38
1.2.- VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CUELLO UTERINO.....	40
1.2.1.- Introducción.....	40
1.2.2.- Prevalencia de la infección por VPH.....	41
1.2.2.1.- En el mundo y en Europa	41
1.2.2.2.- En España	44
1.2.3.- Incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino	45
1.2.3.1.- En el mundo y en Europa	45
1.2.3.2.- En España.....	51
1.2.4.- Distribución y prevalencia de los diferentes genotipos de VPH a nivel mundial, en Europa y España.....	56
1.2.5.- Transmisión de la infección por VPH	66
1.2.6.- Cofactores de adquisición.....	66
1.2.7.- Duración de la infección por VPH: aclaramiento y persistencia.....	67
1.2.8.- Historia natural de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado- neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 1	68
1.2.9.- Riesgo de progresión. Cofactores.....	68
1.2.9.1.- Cofactores virales de persistencia-progresión	69
1.2.9.2.- Cofactores genéticos de persistencia-progresión.....	70
1.2.9.3.- Cofactores medioambientales de persistencia-progresión.....	70
1.2.9.4.- Cofactores de invasión	71
1.3.- PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO	72
1.3.1.- Patología y clínica	72
1.3.2.- Cribado	75
1.3.2.1.- Citología.....	76

1.3.2.2.- Diagnóstico Microbiológico de VPH	82
1.3.2.3.- Aplicación clínica de las técnicas de cribado	87
1.3.2.4.- Nuevos marcadores moleculares	88
1.3.2.5.- Pautas de cribado del cáncer cervical	90
1.3.3.- Diagnóstico.....	93
1.3.3.1.- Colposcopia	93
1.3.3.2.- Conducta ante una citología anormal	100
1.3.3.3.- Conducta ante los resultados del test del ADN del VPH	101
1.3.4.- Tratamiento y seguimiento	103
1.3.4.1.- Observación.....	103
1.3.4.2.- Tratamiento	104
1.3.4.3.- Control post-tratamiento.....	109
1.3.5.- Situaciones especiales	111
1.3.5.1.- Adolescentes.....	111
1.3.5.2.- Inmunodepresión. VIH.....	112
1.3.5.3.- Gestación.....	112
1.3.5.4.- Adenocarcinoma.....	113
1.3.5.5.- Neoplasias multicéntricas.....	114
1.3.6.- Prevención de la infección por el VPH	114
1.3.6.1.- Vacuna profiláctica frente al VPH	115
1.3.6.2.- Cribado y vacunación contra VPH.....	121
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	125
2.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	126
2.2.- OBJETIVOS	126
2.2.1.- Objetivos principales	126
2.2.2.- Objetivos secundarios.....	127
3. MATERIAL Y METODOLOGÍA	129
3.1.- DISEÑO.....	130
3.2.- ÁMBITO DE ESTUDIO	130
3.3.- SUJETOS.....	130
3.4.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	131
3.5.- INSTRUMENTALIZACIÓN Y MATERIAL TÉCNICO UTILIZADO	133
3.6.- PERSONAL INVESTIGADOR.....	134
3.7.- RECOGIDA DE DATOS. TIEMPOS MUESTRALES.....	135

3.8.- PROTOCOLO DE CONTROL Y SEGUIMIENTO	137
3.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	138
4. RESULTADOS	141
4.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	142
4.1.1.- Características demográficas	142
4.1.1.1.- Edad.....	142
4.1.1.2.- Nacionalidad.....	142
4.1.1.3.- Nivel socioeducativo	142
4.1.1.4.- Paridad.....	142
4.1.1.5.- Hábito tabáquico.....	142
4.1.2.- Características clínico-patológicas	143
4.1.2.1.- Citología:.....	143
4.1.2.2.- Colposcopia:.....	143
4.1.2.3.- Biopsia:.....	144
4.1.2.4.- Infección por VPH:	145
4.2.- FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VPH EN NUESTRA POBLACIÓN.....	145
4.2.1.- Edad de inicio de las relaciones sexuales	145
4.2.2.- Número de parejas sexuales	149
4.2.3.- Paridad.....	152
4.2.4.- Nivel socioeducativo	155
4.2.5.- Nacionalidad.....	159
4.2.6.- Hábito tabáquico.....	161
4.2.7.- Anticoncepción.....	165
4.2.8.- Inmunodepresión	169
4.3.- PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH	172
4.4.- PREVALENCIA DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN.....	175
4.5.- RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN.....	180

4.6.- DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH SEGÚN LA EDAD DE LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN.....	184
4.7.- RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN	188
4.8.- RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR VPH, LA EDAD DE LAS PACIENTES Y EL TIPO DE LESIÓN QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN.....	189
4.9.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL Y LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN.....	190
4.10.- PREVALENCIA DE COINFECCIÓN EN CADA GENOTIPO DE VPH EN LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN.....	192
4.11.- PREVALENCIA DE COINFECCIÓN SEGÚN LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN	195
4.12.- RELACIÓN ENTRE LA COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN	196
4.13.- PREVALENCIA DE COINFECCIÓN SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN.....	198
4.14.- RELACIÓN ENTRE LA COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN.....	199
4.15.- RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE GENOTIPOS, LA EDAD DE LAS PACIENTES Y EL TIPO DE LESIÓN EN LAS PACIENTES	

DE NUESTRA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH	200
4.16.- RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE COINFECCIÓN, LA EDAD DE LAS PACIENTES Y EL TIPO DE LESIÓN EN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH	202
4.17.- ANÁLISIS DE LOS CASOS DE CARCINOMA DE CUELLO UTERINO: GENOTIPOS DE VPH Y EDAD MEDIA.....	203
5. DISCUSIÓN.....	207
5.1.- FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VPH EN NUESTRA POBLACIÓN.....	208
5.1.1.- Edad de inicio de las relaciones sexuales	208
5.1.2.- Número de parejas sexuales	210
5.1.3.- Paridad.....	211
5.1.4.- Nivel socioeducativo	213
5.1.5.- Nacionalidad.....	214
5.1.6.- Hábito tabáquico.....	214
5.1.7.- Anticoncepción.....	215
5.1.8.- Inmunodepresión	217
5.2.- PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH	218
5.2.1.- Infección por VPH y por sus diferentes genotipos de manera global.....	218
5.2.2.- Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según el tipo de lesión cervical	221
5.2.3.- Infección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical	223
5.2.4.- Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según la edad de las pacientes	224
5.2.5.- Infección por los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.....	226
5.3.- TIPO DE PATOLOGÍA CERVICAL SEGÚN LAS EDADES DE LAS PACIENTES	227
5.4.- COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH	228
5.4.1.- Prevalencia de coinfección por múltiples genotipos de VPH.....	228
5.4.2.- Coinfección según la edad de las pacientes.....	229

5.4.3.- Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según la edad de las pacientes.....	229
5.4.4.- Coinfección según el tipo de lesión cervical	230
5.4.5.- Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical	231
5.4.6.- Relación entre el número de genotipos, edad de las pacientes y tipo de lesión cervical.....	231
5.4.7.- Grupos de coinfección.....	232
6. CONCLUSIONES.....	233
7. ABREVIATURAS	237
8. BIBLIOGRAFÍA	241

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, a sus profesores y al *Hospital de Bellvitge*, donde inicié mis conocimientos en la Medicina.

Al *Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona*, donde me he formado como Médico Interno Residente de Ginecología y Obstetricia.

Al Jefe de Servicio del *Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona*, Profesor Josep Maria Lailla, por su insistencia en la importancia de la realización de la tesis y por su entrega y dedicación al Servicio de Ginecología y Obstetricia.

A todo el equipo del Servicio de Ginecología y Obstetricia del *Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona*. Gracias a la compañía diaria de los profesionales y amigos con los que tantas horas de trabajo he compartido, que ha despertado y continúa despertando en mí un gusto y pasión por la Obstetricia y Ginecología en el trabajo diario con las pacientes.

Muy especialmente, a la Dra. Gómez y al Dr. Borrás, por su gran paternidad y amistad y por su acompañamiento constante en mi formación.

Al Dr. Vela, por su amistad, su compañía y por todo lo que de él he aprendido; a la Dra. Miró, a la Dra. Marimóm y al Dr. Sabriá, por sus enseñanzas y por su paciencia conmigo. A la Dra. Martín, por su insistencia y ánimo en la realización de este trabajo.

Agradezco profundamente la ayuda en el trabajo diario recibida de los médicos adjuntos, residentes, comadronas, enfermeras y auxiliares

A mi director de tesis, el Dr. Eduardo González-Bosquet, por compartir conmigo sus proyectos, por aportar sus conocimientos de manera continua, por su gran disponibilidad y por su imprescindible motivación en la realización de este trabajo.

A la Dra. Carme Muñoz del Departamento de Biología Molecular del Servicio de Laboratorio del *Hospital Universitari Sant Joan de Déu de Barcelona*, por su ayuda, su apoyo y compartir conmigo sus conocimientos.

A la Dra. Raquel Iniesta, estadística de la *Fundació Sant Joan de Déu*, por su imprescindible colaboración en la realización del análisis estadístico.

A mis padres, por su dedicación y entrega durante toda mi vida.

A mi hermano, por la amistad que nos une, por su gran comprensión y por su apoyo constante en los momentos importantes.

A mi marido y a mis hijos, por su apoyo demostrado día a día, en el tiempo dedicado a este trabajo y en el tiempo dedicado a mi vida profesional.

A mis amigos, por su compañía en la vida.

RESUMEN

RESUMEN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Virus Papiloma Humano

Hasta el momento se han secuenciado total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPH. De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones de tracto genital inferior y unos 35, según diferentes estudios, en carcinomas. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR), VPH de probable alto riesgo y VPH de alto riesgo (VPH-AR).

1.2.- Virus Papiloma Humano y cáncer cuello uterino

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer en los últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección persistente de ciertos genotipos de VPH.

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el segundo más frecuente entre las mujeres, con una estimación de 529.409 nuevos casos al año y 274.883 muertes al año en 2.008. Cerca del 86% de los casos ocurren en países en desarrollo. La mayoría de los casos son carcinomas escamosos y el adenocarcinoma es mucho menos frecuente.

En mujeres con cáncer de cuello uterino invasivo, los genotipos de VPH más frecuentes a nivel mundial son el VPH 16, el VPH 18, el VPH 31, el VPH 33, el VPH 35, el VPH 45, el VPH 52 y el VPH 58, que representan el 91% del total de casos de cáncer invasivo de cuello uterino. En Europa el VPH 16 supone el 66% de los casos de cáncer de cuello uterino, seguidos del VPH 18 y VPH 33, con el 7% y el 6% respectivamente.

La gran mayoría de las mujeres infectadas por tipos de VPH nunca presentarán cáncer cervical. Sólo una pequeña proporción progresará a lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado (CIN) y eventualmente a cáncer. Por lo tanto, otros cofactores son necesarios para la progresión de la infección cervical por VPH hasta el cáncer cervical.

1.3.- Prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino

El objetivo del cribado para la prevención del cáncer de cuello de útero es la detección de las CIN 2-3 y el cáncer microinvasor. La citología es la técnica validada para el cribado poblacional del cáncer de cérvix, empleada durante más de 50 años. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente. El diagnóstico microbiológico de VPH se realiza por detección del ADN del virus. Las técnicas moleculares más usadas son la captura de híbridos y las técnicas de amplificación molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa.

Ante el resultado de una citología anormal debe establecerse, siempre que sea posible, un diagnóstico de confirmación basado en el estudio histológico del tejido en el que se originan las células anormales. Para esta finalidad la colposcopia con biopsia dirigida es la técnica de elección. La terminología colposcópica vigente, es la retificada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en el Congreso de Barcelona de 2002.

El objetivo final del tratamiento es la eliminación de la CIN para evitar su progresión a carcinoma invasivo. Por ello, y de acuerdo con su historia natural, hay consenso respecto al tratamiento de todas las pacientes con CIN 2-3. Por el contrario, el tratamiento de todas las

pacientes con CIN 1, la mayoría infecciones transitorias por el VPH, supone un sobretreatmento injustificado. Actualmente no se dispone de medios para el tratamiento de la infección por el VPH.

El cáncer de cérvix puede prevenirse de dos formas: con la detección de lesiones precancerosas y su tratamiento inmediato para prevenir su progresión hacia cáncer, o bien, previniendo la infección inicial del VPH a través de vacunas. Se han desarrollado dos vacunas para prevenir la infección por VPH-16 y VPH-18: Gardasil® desarrollada por Merck Research Laboratories y comercializada en Europa por Sanofi Pasteur MSD y Cervarix® desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline. Ambas vacunas usan tecnología recombinante y están preparadas a partir de proteínas cápsides L1 que se reagrupan para formar partículas pseudovirales de VPH de tipos específico.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.- Hipótesis de trabajo

La infección por los diferentes genotipos del VPH presenta una prevalencia diferente según la población estudiada, lo cual podría influir de manera importante en los resultados de la prevención del cáncer cervical con las vacunas que actualmente disponemos.

2.2.- Objetivos

Objetivos principales

1. Evaluar la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH.
2. Evaluar la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.
3. Evaluar la prevalencia de infección por VPH y por sus diferentes genotipos según la edad de las pacientes.
4. Evaluar la relación entre el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.
5. Evaluar la relación entre los diferentes genotipos de VPH con el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.
6. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH.
7. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH según la edad de las pacientes.
8. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.

Objetivos secundarios

9. Evaluar los diferentes factores asociados a la infección por el VPH.
10. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) o de bajo riesgo (VPH-BR) con la edad de las pacientes.
11. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.
12. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la prevalencia de infección por múltiples genotipos.
13. Evaluar la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la edad de las pacientes.
14. Evaluar la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR con el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.

15. Evaluar la prevalencia del número de genotipos de VPH en las pacientes con infección por múltiples genotipos y su relación con el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.

3.- MATERIAL Y METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo transversal descriptivo.

Ámbito de estudio

La población de estudio se centra en pacientes con patología cervical controladas en el Hospital Universitario Sant Joan de Déu, de Esplugues, Barcelona (Universidad de Barcelona). El tiempo de recogida de pacientes abarca 96 meses (enero 2003-enero 2010).

Sujetos

Hemos reunido un total de 1007 pacientes.

Criterios de inclusión:

Todas aquellas pacientes con hallazgo de una citología anómala en el programa de cribado o con hallazgo de una lesión cervical, visitadas en el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona y que han realizado el diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento en dicho centro de acuerdo con el protocolo correspondiente para cada patología.

Criterios de exclusión:

Pacientes diagnosticadas o tratadas en otro centro o que no han realizado el seguimiento posterior al tratamiento según el protocolo de nuestro centro.

Definición de las variables

Las variables objeto de estudio son: tipo de lesión cervical e infección por VPH y genotipos de la infección.

Para definir mejor la muestra y la asociación de las variables objeto de estudio con otros factores, se han estudiado, de cada paciente incluida, otras variables: edad, nacionalidad, nivel social y educación, afectación por enfermedad inmunodepresora, fumadora, historia obstétrica, edad de inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales, tipo de anticoncepción, vacunada o no con algunas de las vacunas del VPH, resultado de la colposcopia, infección por verrugas genitales, afectación de la vagina con lesiones, realización de LLETZ o conización y su resultado, afectación de los márgenes del LLETZ/conización, realización de reconización, realización de histerectomía.

Instrumentalización y material técnico utilizado

Hemos utilizado el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona. Para la detección del ADN de VPH en el Laboratorio del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona hemos utilizado dos técnicas: el Linea Probe assay y el Microchips arrays assay, ambas son técnicas de amplificación molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa.

Recogida de datos. Tiempos muestrales

Los datos se han recogido en los siguientes tiempos muestrales: en una primera visita en el consultorio de patología cervical (entrevista directa y exploración de la paciente); en una segunda visita en el consultorio de patología cervical, a partir de los resultados de las pruebas realizadas en la primera visita (citología cervical, test de determinación del VPH, biopsia cervical); y durante el seguimiento posterior al tratamiento.

Protocolo de control y seguimiento

El control y seguimiento de las pacientes ha sido realizado en el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, aplicando el protocolo de seguimiento de patología cervical existente en dicho centro.

Análisis estadístico

Estudio estadístico informatizado en el programa *Statistics Process Social Sciencies*, en su versión SPSS-19. En los contrastes de hipótesis para la inferencia poblacional se postula una significación estadística para una confianza del 95% ($p \leq 0,05$).

Para los análisis bivariados, previamente a la comprobación del contraste de hipótesis, se ha comprobado en todas las variables cuantitativas si siguen una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en que las variables cuantitativas siguen una distribución normal para realizar el contraste de variables se ha utilizado: Test de T de Student (2 categorías) y ANOVA (más de dos categorías). En el contraste de variables que no siguen una distribución normal se utilizan test no paramétricos: Test de U de Mann-Whitney (2 categorías) y Test H de Kruskal-Wallis (más de dos categorías). En los casos de variables cualitativas se ha utilizado el Test de Chi-Cuadrado. Tras los análisis bivariados se consideraron modelos de regresión múltiple para comprobar el peso de los diferentes factores en la variable respuesta.

4.- RESULTADOS

4.1.- Estudio descriptivo de la muestra

Características demográficas

Hemos reunido un total de 1.007 pacientes con una edad media de 35.8 años (14-73 años). El 80.8 % de las pacientes son del centro, norte o sur de Europa, el 12.8% de América del Sur, el 1.9% de Europa del Este, el 1.6% de África, un 0.2% de América del Norte y un 0.1% de Asia. El 54.4% no tiene estudios o sólo estudios primarios, el 29% estudios secundarios y 11.1% estudios universitarios. El 33.4% de las pacientes son nulíparas, mientras que un 66.6% de ellas han tenido uno o más hijos. Entre las que han tenido algún hijo, la paridad media es de 1.52 hijos (1-9). Tenemos un 51.3% de ellas que no son fumadoras.

Características clínico-patológicas

Tenemos resultado del diagnóstico por biopsia cervical en el 87.4% de las pacientes. El 51.9% de las pacientes con diagnóstico histológico tienen CIN 2-3, el 37.2% CIN 1, el 4.1% carcinoma, el 3.3% atípicas, y el 2.7% cambios asociados a VPH.

4.2.- Factores asociados a la infección por el VPH en nuestra población

Edad de inicio de las relaciones sexuales

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre la edad media de inicio de relaciones sexuales y la infección por VPH (17.88 años) o no (18.92 años).

Número de parejas sexuales

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre el número de parejas sexuales y la infección por múltiples genotipos de alto riesgo (40% más de 3 parejas sexuales) o no (0% más de 3 parejas sexuales).

Paridad

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre la media de hijos y la infección por VPH (1.42 hijos) o no (1.81 hijos). Y entre la media de hijos y la coinfección por múltiples genotipos de VPH (1.14 hijos) o no (1.67 hijos).

Las pacientes con CIN 1 tienen una media de 1.39 hijos y las pacientes con CIN 2-3, de 1.52 hijos, frente a las pacientes con carcinoma que tienen una media de 2.46 hijos ($p=0.04$).

Nivel socioeducativo

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre el nivel socioeducativo y la infección o no por VPH ni entre el nivel socioeducativo y el diagnóstico.

Nacionalidad

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre la nacionalidad y la infección o no por VPH ni entre la nacionalidad y el diagnóstico.

Tabaco

El 79.5 % de las pacientes fumadoras tienen infección por VPH ante un 67% de las pacientes que no son fumadoras ($p<0.05$). El 88.9% de las pacientes fumadoras tienen infección por genotipos de VPH-AR, ante el 83.7% de las pacientes que no son fumadoras ($p=0.049$). En las pacientes con cambios asociados a VPH y atipias, hemos encontrado un 29.2% y 14.4% de fumadoras respectivamente, y en cambio, en CIN 1, CIN 2-3 y carcinoma, un 45.5%, 55.6% y 48.6% de pacientes fumadoras respectivamente ($p=0.000$).

Anticoncepción

El 75.8% de las pacientes que usan preservativo, el 82.3% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal, el 69% de las pacientes que usan DIU, el 60.3% de las pacientes con esterilización definitiva y el 76.5% de las pacientes que no usan ningún método de anticoncepción, tienen infección por el VPH ($p<0.05$).

Inmunodepresión

En las pacientes positivas para VIH tenemos un 66.7% de infección por múltiples genotipos de VPH, frente a sólo un 28% de las pacientes que no tienen la infección por VIH. Es de destacar que el 5.6% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino tienen infección por VIH, en comparación con el 0.3% CIN 1, el 1.1% de CIN 2-3 y el 0% de las pacientes con diagnósticos de atipias o cambios asociados a VPH.

4.3.- Prevalencia de infección por los diferentes genotipos de VPH

73.2% de las pacientes presentan infección por VPH. El 86.4% de ellas es por genotipos de VPH de alto riesgo.

Los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 53 (8.3%), el VPH 31 (7.3%) y el VPH 66 (6.7%).

4.4.- Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes de nuestra población

En CIN 2-3 (87%) y carcinomas (87%), la prevalencia de pacientes con infección por VPH es significativamente mayor que en las pacientes con CIN 1 (64%), cambios asociados a VPH (42%) o atipias (28%).

En CIN 1 los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (19.8%), el VPH 51 (11.9%), el VPH 53 (9.4%), el VPH 66 (8.8%) y el VPH 42 (5.5%).

En CIN 2-3 los genotipos más frecuentes son el VPH 16 (45.3%), el VPH 31 (10.9%), el VPH 51 (9.8%), el VPH 53 (9.6%) y el VPH 58 (8.1%).

En las pacientes con carcinoma el VPH 16 (47.2%), el VPH 31 (11.1%) y el VPH 45, VPH 52 y VPH 18 con un 8.3% cada uno de ellos.

4.5.- Relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes de nuestra población

Las pacientes con CIN 2-3 tienen una prevalencia de infección por genotipos de VPH-AR del 91.7% y las pacientes con carcinoma del 90.7% frente al 82.3% de CIN 1, al 70% de los cambios asociados al VPH y al 62.5% de las atipias ($p < 0.05$).

4.6.- Distribución de la infección de los diferentes genotipos de VPH según la edad de las pacientes de nuestra población

La edad media en las pacientes positivas para el VPH es de 32.32 años mientras que en las pacientes negativas para el VPH la edad media es de 39.80 años ($p = 0.000$).

4.7.- Relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la edad de las pacientes con patología cervical de nuestra población

Las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR tienen una edad media de 34.37 años, y las que tienen infección por genotipos de VPH-BR de 34.72 años ($p = 0.773$).

4.8.- Relación entre la infección por VPH, la edad de las pacientes y el tipo de lesión que presentan las pacientes de nuestra población

El riesgo de tener CIN 2-3 o un carcinoma respecto CIN 1 es superior para las pacientes con infección por VPH (OR=4.335, CI 95% (3.027-6.208), $p = 0.000$) y también aumenta en 1.026 veces por cada año más que tenga la paciente (OR=1.026, CI 95% (1.011-1.040), $p = 0.001$).

4.9.- Relación entre el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes con patología cervical de nuestra población

La edad media de CIN 1 (34.33 años) y CIN 2-3 (35.46 años) es significativamente menor que las pacientes con diagnóstico de carcinoma (45.35 años).

4.10.- Prevalencia de coinfección en cada genotipo de VPH en las pacientes con patología cervical de nuestra población

Los genotipos con mayor prevalencia de coinfección son el VPH 85 (100%), el VPH 59 (91.7%) y el VPH 82 (88.2%). El genotipo de VPH que presenta menor prevalencia de coinfección es el VPH 16 (42.5%). Los genotipos de VPH de alto riesgo tienen un 43.7% de los pacientes con infección por más de un genotipo de VPH, mientras que los genotipos de VPH de bajo riesgo sólo un 1.9% ($p < 0.05$).

4.11.- Prevalencia de coinfección según la edad de las pacientes con patología cervical de nuestra población

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad media entre las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH (32.31 años) y las que sólo presentan infección por un solo genotipo (37.27 años).

4.12.- Relación entre la coinfección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR con la edad de las pacientes con patología cervical de nuestra población

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad media entre las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH-AR (32.55 años) y las que presentan infección por múltiples genotipos de VPH-BR (25.22 años).

4.13.- Prevalencia de coinfección según el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes de nuestra población

En CIN 1 (31%) y CIN 2-3 (33%) la prevalencia de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH es significativamente mayor que en las pacientes con carcinoma (20%).

4.14.- Relación entre la coinfección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR con el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes de nuestra población

Si estudiamos la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH y el diagnóstico definitivo, no encontramos tampoco diferencias estadísticamente significativas.

4.15.- Relación entre el número de genotipos, la edad de las pacientes y el tipo de lesión en las pacientes de nuestra población con infección por múltiples genotipos de VPH

El número de genotipos medio en las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH es de 2.52 genotipos. El 66.1% de las infecciones por múltiples genotipos es por dos genotipos, el 23.4% por tres, el 5.25% por cuatro, el 3.5% por cinco, el 1% por seis, el 0.3% por siete y el 0.3% por ocho. La edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos disminuye a medida que presentan infección por más número de genotipos. Tanto en CIN 1, CIN 2-3, los cambios asociados a VPH, los carcinomas y las atipias, lo más frecuente es la infección por 2 genotipos, con un 63.4 %, 64.7%, 100%, 85.7% y 50% respectivamente.

4.16.- Relación entre los grupos de coinfección, la edad de las pacientes y el tipo de lesión en las pacientes de nuestra población con infección por múltiples genotipos de VPH

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de coinfección más frecuentes y la edad de las pacientes ni entre los grupos de coinfección más frecuentes y el tipo de lesión cervical.

4.17.- Análisis de los casos de carcinoma de cuello uterino: genotipos de VPH y edad media

Tenemos 37 casos de carcinoma escamoso de cuello uterino (3.6% del total de pacientes). De estas pacientes, 18 (48.6%) presentan infección por el VPH 16 con una edad media de 42.56 años. Sólo 3 de estas pacientes (8.1%) presentan infección por el VPH 18 con una edad media de 33.33 años. Sólo 7 de ellas presentan infección por múltiples genotipos de VPH, con una edad media de 51.86 años. 25 pacientes presentan infección por un solo genotipo, con una edad media de 43.83 años. 5 pacientes no presentan infección por VPH con una edad media de 56.2 años.

5.- DISCUSIÓN

5.1.- Factores asociados a la infección por el VPH en nuestra población

Edad de inicio de las relaciones sexuales

Un 27.7% de las pacientes han tenido las primeras relaciones sexuales a los 16 años o antes y el 72.3% de las pacientes más allá de los 16 años. En nuestro estudio estamos incluyendo sólo pacientes con patología cervical, lo que explicaría que la edad de inicio de las relaciones sexuales fuera algo menor que los datos publicados en la literatura.

Los datos publicados, siguen la línea de nuestros resultados en cuanto a mayor riesgo de infección por VPH cuanto más temprana sea la edad de inicio de las relaciones sexuales. Esta constatación podría estar relacionada con una mayor susceptibilidad de las mujeres más jóvenes a la infección por VPH y también con que la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales podría ser un marcador de una conducta sexual de mayor riesgo para la exposición al VPH.

Las pacientes con el diagnóstico de carcinoma son las que tienen la edad media de inicio de las relaciones sexuales inferior y son las que presentan el mayor porcentaje de pacientes que han iniciado las relaciones sexuales antes de los 16 años, aunque estos resultados no son significativos. Estos resultados están de acorde con la mayoría de los publicados en la literatura en que se demuestran una relación entre el aumento del riesgo del cáncer cervical y la edad más temprana de inicio de las relaciones sexuales, que se podría explicar, por una parte, por el aumento del riesgo de cáncer de cérvix con el aumento de la duración de la infección por VPH que es mayor en las mujeres que han iniciado antes las relaciones sexuales; por otro lado, como se ha comentado anteriormente, la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales podría ser un marcador de una conducta sexual de mayor riesgo para la exposición al VPH; y finalmente, también se ha visto en algunos estudios que las mujeres más jóvenes son más susceptibles a la infección por VPH.

Número de parejas sexuales

En las pacientes mayores de 35 años el número medio de parejas sexuales es de 3.75 y tenemos un 27.5% de monogamia; en cambio en las menores de 35 años es de 4.39 parejas sexuales y tenemos un 13.5% de monogamia.

Las pacientes positivas para VPH tienen de media más parejas sexuales y el riesgo de tener infección por VPH aumenta con el aumento del número de parejas sexuales. Toda la literatura revisada muestra una fuerte relación entre el riesgo de infección por VPH y el número de parejas sexuales, explicable por el mayor riesgo de exposición al VPH cuanto mayor número de parejas sexuales se tengan.

Paridad

Hemos hallado una relación significativa entre la media de hijos y las pacientes que presentan infección por VPH (1.42 hijos) o las que no presentan infección por VPH (1.81 hijos). Estos hallazgos se corresponden con que la pacientes nulíparas son mujeres más jóvenes y con mayor

probabilidad de haber tenido nuevas parejas sexuales recientes, y por lo tanto, más infecciones por VPH.

El número de embarazos aumenta el riesgo de cáncer cervical. Existe controversia en la literatura acerca de esta relación. Nuestros datos concuerdan con los publicados por algunos estudios, en los que también se observa que el riesgo de cáncer cervical aumenta con el número de embarazos.

Nivel socioeducativo

En nuestro estudio, no hemos hallado relaciones estadísticamente significativas entre el nivel socioeducativo y la infección o no por VPH. Tampoco hemos obtenido diferencias significativas entre el nivel socioeducativo y la lesión cervical. Sin embargo, sí que se observa el mayor porcentaje de pacientes sin estudios o sólo con estudios primarios en las pacientes con carcinoma cervical (75%) frente a un 50-58% de pacientes sin estudios o sólo con estudios primarios en el resto de lesiones cervicales. Estos resultados coinciden con la mayoría de los publicados acerca de la relación entre el estatus socioeducativo y económico y el riesgo de carcinoma de cérvix, en los que se pone de manifiesto de manera constante que el nivel educativo y socioeconómico se asocia con el riesgo de cáncer de cérvix, de manera inversa.

Nacionalidad

En nuestra muestra, no hemos hallado relaciones significativas entre la nacionalidad y la infección o no por VPH; ni entre la nacionalidad y las lesiones cervicales. Hemos de tener en cuenta que la mayoría de nuestras pacientes son del centro, norte o sur de Europa y tenemos una proporción muy escasa del resto de orígenes, lo que no nos permite extraer conclusiones adecuadas acerca de la relación entre la infección por VPH y el origen de las pacientes

Tabaco

Observamos una relación significativa entre el riesgo de infección por VPH y el ser fumadora, así como en el riesgo de infección por VPH y la media de cigarros al día. Además, existe un mayor riesgo de CIN y de carcinomas entre las pacientes fumadoras. Tanto en estos resultados como en la mayoría de los datos revisados en la literatura, se pone de manifiesto que el tabaco interfiere en un aumento de la prevalencia de la infección por el VPH y se asocia también con un aumento del riesgo de CIN y cáncer cervical.

Anticoncepción

Hemos encontrado una relación significativa entre el tipo de anticoncepción utilizada y la infección o no por VPH. El 82.3% de las pacientes que utilizan anticoncepción hormonal son positivas para el VPH. Algunos estudios publicados no muestran una asociación entre el uso de anticoncepción hormonal y la positividad para la infección por VPH; mientras que otros estudios sí que demuestran una relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el aumento del riesgo de infección por VPH, independientemente de la conducta sexual de las pacientes. De manera constante en la literatura se describe una fuerte evidencia del aumento de riesgo que el uso de anticoncepción hormonal provoca en el cáncer cervical. En nuestros resultados cabe destacar que las pacientes con diagnósticos de CIN 1 y CIN 2-3 usan en su mayoría anticoncepción hormonal (37.2% y 37% respectivamente) frente a un menor uso del resto de métodos anticonceptivos.

Inmunodepresión

Al ser pocos los casos de pacientes con inmunodepresión en nuestra muestra, los resultados obtenidos que no han sido estadísticamente significativos pueden ser debidos a esta razón.

Hemos encontrado una relación significativa entre la infección o no por VIH y la infección o no por múltiples genotipos de VPH (66.7% frente a un 28). Esta relación se puede atribuir a la falta de inmunidad que se va adquiriendo a lo largo de los años de exposición a la infección por VPH y que produce el aclaramiento de algunas de las infecciones por VPH.

Existe un aumento de riesgo de carcinoma entre las pacientes con VIH. La alteración de la inmunidad celular se relaciona con la persistencia de la infección por VPH en estas pacientes y en el desarrollo y progresión de las CIN.

5.2.- Prevalencia de la infección por los diferentes genotipos de VPH

Infección por VPH y por sus diferentes genotipos de manera global

El 73.2% de las pacientes son positivas para la infección por VPH. Incluimos pacientes de todas las edades, pero hemos de considerar que son sólo pacientes con patología cervical. De las pacientes que presentan infección para el VPH, el 86.4% de ellas es por genotipos de VPH-AR. Estos datos concuerdan con la mayoría de los publicados, en los que se reporta que la mayoría de las infecciones por VPH es por genotipos de alto riesgo, tanto en pacientes sanas como en pacientes con patología cervical, y además, la proporción de infecciones por genotipos de VPH-AR aumenta en las pacientes con patología cervical respecto a las sanas.

De manera global, entre todas las pacientes de nuestra muestra, con patología cervical sin diferenciar el tipo de lesión cervical, los genotipos de VPH más frecuentes que son el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 53 (8.3%), el VPH 31 (7.3%) y el VPH 66 (6.7%). En nuestra población, el VPH 18 presenta una prevalencia del 5.4%, por detrás del VPH 51, del VPH 31, del VPH 58 y del VPH 33. Otros estudios españoles confirman estos resultados, así como estudios sobre otras poblaciones europeas, americanas o asiáticas. Sin embargo, existen publicaciones en la literatura sobre poblaciones también españolas, europeas, americanas y asiáticas, que no apoyan tan claramente estos resultados.

Tenemos evidencia suficiente para afirmar que el VPH 16 es el genotipo más frecuente a nivel mundial y en cada región, pero que existen variaciones en la prevalencia del resto de los diferentes genotipos de VPH según la población que estudiemos y éstas deberían ser un factor importante a considerar, especialmente la prevalencia de los genotipos de VPH-AR, para predecir cómo las medidas de cribado y de prevención pueden influir en la incidencia del cáncer cervical de cada zona geográfica en concreto. En este punto también es importante tener en cuenta que las dos vacunas disponibles actualmente presentan cierta protección cruzada frente a lesiones CIN 2-3 y superiores por tipos de VPH oncogénicos no vacunales: VPH 33, VPH 31, VPH 45 y VPH 51, con eficacias de entre 20-40% para lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado o superiores. Recientemente algún estudio ha demostrado eficacias superiores (70-90%); sin embargo, son datos que deben ser confirmados en más publicaciones.

Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según el tipo de lesión cervical

Resultados tanto a nivel español, como europeo y mundial, se muestran acordes a los nuestros, en que se refleja claramente un aumento de la prevalencia de infección por VPH con el aumento de la severidad de la lesión, llegando de manera mayoritaria a cerca del 90% de prevalencia de infección por VPH en los casos de carcinomas.

En numerosas publicaciones, ciertos genotipos de VPH se han descrito por ser más persistentes e incrementar más el riesgo de carcinoma cervical que otros genotipos de VPH. En nuestras pacientes, destaca, como en todas las publicaciones al respecto, que el VPH 16 es el genotipo más frecuente en todos los tipos de lesión cervical. Sin embargo, el VPH 31 es el segundo más frecuente en los casos de CIN 2-3 y carcinoma, mostrándose como uno de los genotipos de mayor riesgo de progresión en nuestra población, junto con el VPH 45, 52 y 18, que son los siguientes genotipos más frecuentes en los casos de carcinomas.

A pesar de los diferentes datos presentados por los estudios publicados, algunos de ellos contradictorios, podemos afirmar que existen diferencias geográficas en la prevalencia de los

genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical y diferencias geográficas en los genotipos de mayor riesgo de progresión de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado a carcinoma cervical, cuya importancia es esencial en las medidas de prevención y cribado de carcinoma cervical.

Infección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical

Las pacientes con CIN 2-3 (91.7%) y carcinoma (90.7%) tienen una prevalencia de VPH de alto riesgo significativamente mayor que CIN 1(82.3%), los cambios asociados a VPH (70%) y atipias (62.5%). Estos resultados reflejan perfectamente la historia natural de la infección por VPH y la clasificación de sus genotipos en VPH-AR u oncogénicos y bajo riesgo, según su capacidad de progresión a carcinoma invasor.

Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según la edad de las pacientes

La edad media de las pacientes con infección por VPH es menor (32.32 años) que las pacientes negativas para VPH (39.80 años). Se deben muy probablemente a la infección transitoria que se produce a edades más tempranas y que se aclara gracias a una adecuada respuesta inmune de la paciente.

La relación principal la encontramos entre la infección por VPH y la edad, y no tanto entre la edad y los genotipos de VPH-AR o VPH-BR. En todos los grupos de edad encontramos la mayor prevalencia de infección por genotipos de VPH-AR, y tanto la infección por VPH en general, como la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR disminuye con la edad de las pacientes y es más frecuente en pacientes menores de 35 años, como reflejo de la infección transitoria debido a una adecuada respuesta inmune que se produce en algunos de los casos de infección por VPH en pacientes jóvenes.

Infección por los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes

La edad media de las pacientes que presentan CIN 2-3 e infección por genotipos de VPH-AR es menor (35.04 años) que las pacientes con CIN 2-3 pero que no tienen infección por genotipos de VPH-AR (36.99 años). La misma tendencia observamos en las pacientes con carcinoma: presentan una edad media de 44.17 años si tienen infección por genotipos de VPH-AR y de 50.43 años en los 8 casos de carcinoma cervical que no tienen infección por genotipos de VPH-AR. Estos datos se corresponden con la mayoría de estudios publicados, y son un reflejo de la mayor capacidad oncogénica y de progresión de las lesiones cervicales de los genotipos de VPH-AR, como bien nos muestra su historia natural y su clasificación.

Dentro de todos los genotipos de VPH-AR, encontramos algunos genotipos con mayor capacidad oncogénica y mayor rapidez de progresión hacia lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado y carcinoma. Se observa en los estudios publicados, variaciones geográficas en la capacidad de progresión de los diferentes genotipos.

5.3.- Tipo de patología cervical según las edades de las pacientes

La edad media de CIN 1 (34.33 años) y CIN 2-3 (35.46 años) es significativamente menor que las pacientes con diagnóstico de carcinoma (45.35 años).

Es interesante destacar, como refleja Ting et al en su estudio, que la prevalencia de las lesiones cervicales según la edad varía en función de la región geográfica que estudiemos, debido principalmente a las diferencias que podemos encontrar en la edad de inicio de cribado de patología cervical, en su frecuencia, en su cobertura y en el seguimiento de las pacientes con patología cervical, entre los diferentes países.

5.4.- Coinfección por múltiples genotipos de VPH

Prevalencia de coinfección por múltiples genotipos de VPH

Coinfección según genotipos de VPH

La prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH es del 28%, una prevalencia baja considerando los datos citados en la literatura. La variabilidad en la prevalencia de la infección por múltiples genotipos de VPH se puede explicar tanto por razones metodológicas de los diferentes estudios, así como por características propias de cada población estudiada.

De todas las pacientes con múltiples infecciones por VPH, el 96.8% presentan infección por genotipos de alto riesgo. En la mayoría de las series se reporta una prevalencia muy baja de infecciones por múltiples genotipos de bajo riesgo, siendo lo más frecuente que las infecciones múltiples sean por genotipos de VPH-AR.

Coinfección según la edad de las pacientes

Se observa claramente una mayor prevalencia de coinfección por múltiples genotipos de VPH en edades más jóvenes de las pacientes. Las mujeres jóvenes, per sé, tienen más probabilidad de infectarse por VPH, y también por múltiples genotipos de VPH, debido a que, por una parte, las infecciones por múltiples genotipos de VPH están muy relacionadas con la conducta sexual. También se ha descrito un posible mecanismo inmunológico implicado en las infecciones por múltiples genotipos de VPH, dado que su prevalencia es elevada en pacientes con VIH o en pacientes fumadoras. Además, esta relación inversa entre la prevalencia de coinfección y la edad de las pacientes podría atribuirse también al desarrollo de una inmunidad adquirida a lo largo del tiempo de exposición al VPH.

Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según la edad de las pacientes

La edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR es menor (25.22 años) que la de las pacientes con coinfección por genotipos de VPH-AR (32.55 años). Se puede explicar por la inmunidad adquirida que se va desarrollando a lo largo de los años de exposición al VPH que hace que las infecciones que persisten sean con más frecuencia las de alto riesgo oncogénico, mientras que las de bajo riesgo oncogénico son infecciones más transitorias que vemos a edades más jóvenes de las pacientes.

Coinfección según el tipo de lesión cervical

No está claro si la infección por múltiples genotipos de VPH es predictora de la severidad de la lesión cervical. Existen datos contradictorios publicados en la literatura acerca de la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH y el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial de alto grado o de carcinoma. En nuestra muestra no se observa un riesgo incrementado de lesiones intraepiteliales de alto grado o de carcinoma entre las pacientes con infecciones múltiples.

Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical

Como se ha comentado anteriormente, la prevalencia de infecciones por múltiples genotipos sólo de bajo riesgo es muy baja en nuestra serie (3.2%) de manera global, y como consecuencia, esta prevalencia continúa siendo muy baja si analizamos los diferentes tipos de lesiones cervicales por separado. La mayoría de las series reportan una prevalencia muy baja de infecciones por múltiples genotipos de bajo riesgo, tanto si se analiza de manera global o cada tipo de lesión por separado.

Relación entre el número de genotipos, edad de las pacientes y tipo de lesión cervical

No hemos observado ninguna relación entre el número de genotipos de la coinfección y el tipo de lesión. En la literatura existen datos contradictorios acerca de la relación entre el mayor número de genotipos en la coinfección y el aumento de la severidad de la lesión cervical.

Hemos observado que la edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos disminuye a medida que presentan infección por más número de genotipos. La prevalencia e historia natural del VPH demuestran que el pico de edad de infección por el VPH está entre los 20 y 25 años, en relación con la mayor actividad sexual y por lo tanto, con el mayor riesgo de exposición al VPH. De acuerdo con esto, se podría explicar también que a edades más jóvenes, las coinfecciones sean por más número de genotipos, además de que a lo largo de la exposición al VPH se va desarrollando una inmunidad adquirida.

6.- CONCLUSIONES

Principales

1. Los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 53 (8.3%), el VPH 31 (7.3%) y el VPH 66 (6.7%). El VPH 18 tiene una prevalencia del 5.4%. Esto demuestra que pueden existir variaciones en la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH según la población que estudiemos.
2. Las pacientes presentan un aumento significativo de la prevalencia de infección por VPH con el aumento de la severidad de la lesión cervical. Existe heterogeneidad en la distribución de algunos genotipos de VPH según la lesión cervical. Los genotipos más frecuentes en CIN 2-3 son el VPH 16, VPH 31, VPH 51, VPH 53 y VPH 58; y en carcinoma, el VPH 16, VPH 31, VPH 45, VPH 52 y VPH 18, que en nuestra área son los genotipos con mayor riesgo de progresión de la lesión cervical. Esta información es importante para el enfoque profiláctico y terapéutico de esta patología.
3. La prevalencia de infección por VPH es significativamente mayor a edades más jóvenes de las pacientes.
4. El riesgo de CIN 2-3 o carcinoma aumenta con la edad. La edad media de las pacientes con CIN es significativamente menor que las pacientes con carcinoma. Estos datos concuerdan con la historia natural de esta patología.
La prevalencia de las lesiones cervicales según la edad puede variar en función del área geográfica estudiada.
5. En las pacientes con CIN 2-3 o carcinoma e infección por VPH-AR la edad media es significativamente menor que las pacientes con el mismo diagnóstico pero sin infección por VPH-AR. Confirma la mayor capacidad oncogénica de los genotipos de VPH-AR.
6. La prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH en nuestras pacientes es baja, pudiéndose deber a diferencias geográficas, demográficas y de factores clínicos.
7. Existe una relación inversa significativa entre la edad de las pacientes y la infección por múltiples genotipos de VPH, atribuible a factores inmunológicos y a la conducta sexual de las pacientes más jóvenes.
8. No existe un riesgo incrementado de CIN 2-3 o carcinoma en las pacientes con infecciones por múltiples genotipos de VPH.

Secundarias

9. Existe una relación significativa entre la edad más temprana de inicio de las relaciones sexuales y la mayor prevalencia de infección por VPH; entre la menor paridad y la mayor prevalencia de infección por VPH; entre el aumento de la paridad y el mayor riesgo de carcinoma cervical; entre el ser fumadora y la mayor prevalencia de infección

por VPH y un mayor riesgo de carcinoma cervical; entre el uso de anticoncepción hormonal y la mayor prevalencia de infección por VPH y un mayor riesgo de carcinoma cervical; y entre la infección por VIH y un mayor riesgo de carcinoma cervical.

10. No existe una relación significativa entre la edad de las pacientes y la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR. En todos los grupos de edad, la mayor prevalencia de infección es por genotipos de VPH-AR.
11. Existe un aumento significativo de la prevalencia de infección por VPH-AR con el aumento de la severidad de la lesión cervical.
12. Existe una prevalencia mayor y significativa de infección por múltiples genotipos de VPH entre las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR respecto VPH-BR.
13. La edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR es significativamente menor que la de las pacientes con infección por múltiples genotipos VPH-AR.
14. No existen diferencias significativas entre la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR en las diferentes lesiones cervicales.
15. La coinfección más frecuente es por 2 genotipos de VPH en todas las lesiones cervicales. No existe una correlación entre el número de genotipos de la coinfección y el riesgo de una lesión cervical más severa.
Existe una relación inversa entre el número de genotipos de la coinfección y la edad de las pacientes.

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- VIRUS PAPILOMA HUMANO

1.1.1.- Estructura básica del genoma

El Género Papillomavirus, integrado en la Familia *Papillomaviridae*, es un grupo de virus conocido desde la antigüedad pero descrito por primera vez en los años 30. Está ampliamente distribuido en la naturaleza e infecta a la mayoría de los mamíferos y aves, con la posible excepción del ratón de laboratorio. Dentro de esta Familia, el Papillomavirus Humano (VPH) ha presentado en los últimos años una creciente importancia en Salud Pública, fundamentalmente, por su asociación con el cáncer de cuello uterino.

Los papilomavirus humanos son pequeños virus de ADN circular encapsulado de escasamente 8.000 pares de bases. Las partículas virales tienen un diámetro de 52 a 55nm y un coeficiente de sedimentación de 300S. Su estructura (Figura 1), es compartida por los más de 100 tipos secuenciados hasta la fecha. Consta de varios genes con dos funciones: hasta 8 genes de expresión temprana (E1-E8), cuya expresión se traduce en proteínas implicadas en la regulación y replicación viral, y 2 genes de expresión tardía (L1, L2) cuya expresión genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside.

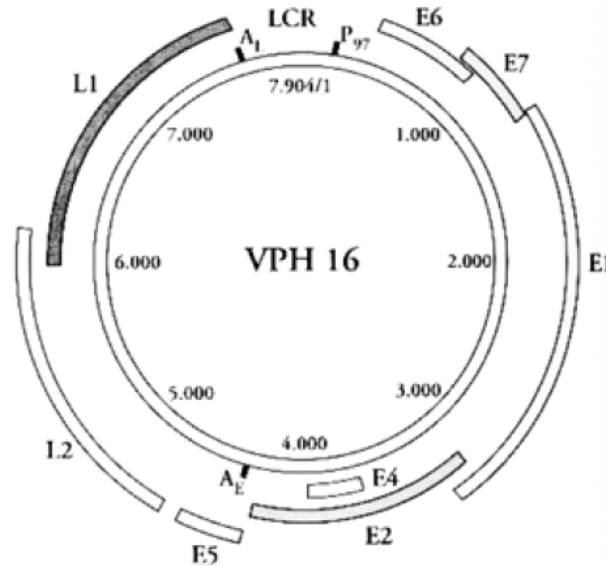
La cápside viral es icosaédrica y está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está constituido por dos proteínas estructurales, ambas codificadas por el virus, que se unen y estabilizan en la cápside mediante puentes disulfuro: la proteína mayor L1, que tiene un peso molecular de 55Kd, representa el 80% del total de la cápside, y cada capsómero presenta 5 copias idénticas; y la proteína menor L2, que está en menor proporción que L1 y tiene un peso molecular de aproximadamente de 75Kd.

Los genes de expresión temprana son expresados en células no diferenciadas de la epidermis. A partir de un promotor temprano se generan las proteínas virales tempranas: E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 y E8 que son proteínas no estructurales, relacionadas con el control de la replicación, la transcripción y la expresión genética del virus. Su expresión está estrechamente regulada tanto por factores celulares específicos de tejido, como por las propias proteínas virales.

Mientras que los genes de expresión tardía, se expresan en las células diferenciadas del epitelio a partir de un promotor tardío para sintetizar las proteínas estructurales de la cápside viral: L1 y L2^{1,2,3}.

Una región de control, denominada “long control región” (LCR), será la encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7.

Figura 1: Estructura del VPH 16.



Mientras que los genes de expresión temprana difieren notablemente en su secuencia entre los diferentes tipos de VPH, los genes de expresión tardía presentan notables similitudes entre ellos. Esta peculiaridad convertirá a estos genes, especialmente a L1, en la diana principal de la detección de ADN virales por métodos “consenso” al contrario de la detección “tipo específica” que utilizará genes con alta variabilidad intertipo como E6 y E7⁴.

1.1.2.- Clasificación de los VPH. Tipos, subtipos y variantes. Relación con la patología

Hasta el momento se han secuenciado total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPH. De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones de tracto genital inferior y unos 35, según diferentes estudios, en carcinomas.

El papel oncogénico del VPH fue sugerido por primera vez a principios del año 1976 y el primer VPH genital fue identificado en 1978. En el año 1981, se detectó la presencia de ADN de VPH en neoplasias, siendo descrita la capacidad de las proteínas virales E6 y E7 del VPH 16 para immortalizar y transformar queratinocitos humanos en el año 1989. De esta manera, el reconocimiento de su importancia médica y la mejora de las herramientas para el análisis de papilomavirus ayudaron a su resurgimiento.

Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR), VPH de probable alto riesgo y VPH de alto riesgo (VPH-AR) (Tabla 1). Se debe tener en cuenta

que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser agentes etiológicos causantes de la transformación tumoral. Las lesiones neoplásicas cervicales, vulvares, vaginales, penales y anales se asocian con frecuencia con VPH de alto riesgo oncogénico y ocasionalmente con VPH de bajo riesgo.

Tabla 1: Clasificación de los VPH según su riesgo oncogénico.

CLASIFICACIÓN VPH	
VPH-AR	26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 70, 85
VPH PROBABLE AR	53, 66
VPH-BR	6, 42, 84, 61, 35, 11, 54, 81, 43, 44, 62, 71, 74

Fuente: Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al.⁷

Elaboración: propia.

Los papilomavirus son muy específicos de las especies que infectan y tienen un tropismo muy definido por las células del tejido epitelial estratificado queratinizado. Las primeras capas proporcionan un reservorio celular para las capas superiores pero también son un perfecto espacio para la propagación viral.

Las relaciones que existen entre los diferentes tipos de VPH identificados con sus manifestaciones clínicas, nos permiten clasificarlos en tres grupos de acuerdo con su localización en la infección: epitelio cutáneo (VPH 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65) que se aíslan frecuentemente en verrugas plantares, en lesiones cutáneas de pacientes con epidermoplastia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante y en algunos tumores epiteliales. Otro grupo de virus de papiloma son los que infectan al epitelio mucoso (VPH 6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) que se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital de ambos sexos. Ocasionalmente, estos tipos virales se aíslan en tejidos y lesiones de la cavidad oral, orofarínge, laringe y esófago. Finalmente, otro grupo de VPH es el que se aísla indistintamente en tejidos o lesiones cutáneas o mucosas (VPH 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72) y su asociación con lesiones malignas está menos clara⁵.

Como es lógico, los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, es indudable la gran prevalencia o implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que a nivel mundial tienen los genotipos 16 y 18 y la que los genotipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso^{6, 7, 8, 9}.

1.1.3.- Biología del VPH. Infección latente. Infección productiva

La infección por papilomavirus ocurre a través de abrasiones en el epitelio, que exponen las células de la capa basal a la entrada de las partículas virales. Una vez en el interior, el ciclo del virus está íntimamente unido al programa de diferenciación de las células. Los VPH, al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse y propagarse. Son epiteliotróficos y una vez alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPH expresan sus genes de forma secuencial. En primer lugar, los genes tempranos (E1...E8) en las capas basales y posteriormente, en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo.

Se puede hablar de infección productiva, cuando el virus expresa los genes tempranos en las capas basal y parabasal y los genes tardíos en las capas suprabasales, de manera paralela a la maduración del epitelio cervical dando lugar a la producción de partículas infecciosas; y de infección latente (persistente) cuando el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma) pero sin la producción de virus infeccioso. Sólo bajo la influencia de ciertos factores endógenos y exógenos (inmunodepresión local o general), esta latencia evoluciona a infección productiva.

En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un período de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acúmulo de errores genéticos (clastogénesis) que son la base de la transformación tumoral¹⁰⁻²⁰.

1.1.4.- Interacción virus-huésped. Inmunidad de la infección por VPH

La interrelación entre el VPH y el huésped es compleja y variada. En el caso del papilomavirus, no se ha encontrado un receptor que permita atajar la infección por bloqueo del mismo. Además, diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. Al contrario de lo

que ocurre con otras especies virales, no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido y especie ni en el tropismo de los VPH.

Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos^{4, 11, 21 22}.

Inmunidad celular e inmunidad humoral

La inmunidad celular está representada principalmente por los linfocitos T que actúan a nivel del tejido local mediante íntimo contacto célula a célula. La respuesta humoral, por el contrario, viene mediada por las células B bajo la inducción de las células T “helper”. Los productos biológicamente activos de los linfocitos B son los anticuerpos (Ac), quienes serán los efectores de la respuesta inmune. Tanto las células T como los anticuerpos tienen en común su actividad frente a los focos donde un antígeno extraño está presente. Las diferencias radican en que, mientras las células T reconocen ese antígeno asociado a moléculas de la superficie celular (HLA), los anticuerpos lo hacen tanto frente a antígenos presentados en superficie como frente a antígenos en forma soluble, en este último caso con mayor especificidad. En términos generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimioatracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células “natural Killer” (NK), de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere, sin duda, un mecanismo de inmunidad específica.

En el epitelio cervical existen células específicas con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos, las células reticulares de Langerhans, aunque algunos queratinocitos también desarrollan esta capacidad. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipeptídicas del antígeno junto con HLA de clase II, DC40 y B7, así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células activadas serán reconocidas por linfocitos T CD4+, que serán activados, únicamente, si existe reconocimiento de todas y cada una de las moléculas de superficie implicadas: HLA de clase II a través del propio CD4, el polipéptido viral mediante el TCR, CD40 a través de CD40-ligando y B7 mediante CD28. Los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos “helper” (Th) en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL), de modo que si predomina la IL-12, se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T

CD8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 e Interferon- γ fundamentalmente. Por el contrario, si en el contexto local no se expresa IL-12, se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B, los cuales evolucionarán, diferenciándose, hacia células plasmáticas productoras de Ac frente a las proteínas virales. Por otra parte, se inducirá expresión de interleuquinas del tipo IL4, IL5, IL6, IL10. Una vez activados, los linfocitos T y B deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto de HLA de clase I. De lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz.

Los CTL+8 tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida mientras que las células plasmáticas producirán anticuerpos que actuarán frente a los antígenos virales de origen externo que serán expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH ^{4, 11, 21, 22}.

Mecanismo de evasión tumoral, persistencia de la infección viral

Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos, aunque con producción de viriones, bien de forma crónica o bien con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección, crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos citopáticos, va a ser totalmente dependiente de las condiciones celulares del huésped. La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías. En ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización. Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Este mecanismo de evasión se evidencia, fundamentalmente, en aquellos tumores en los que no es posible mimetizar la presencia de antígenos de superficie por ser necesarios para el mantenimiento del fenotipo tumoral.

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune. En verrugas genitales se ha observado una disminución notable del número de células de Langerhans, con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. También se han constatado importantes disminuciones en la actividad de las células NK, con funciones de inmunidad inespecífica, en lesiones premalignas y malignas ^{4, 11, 21, 22}.

1.1.5.- Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular

Los VPH infectan las células basales del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia de ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destaca la p53 y la proteína retinoblastoma (Rb). Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una “muerte celular programada” por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. Los genes E6 y E7, transcriben un producto cuya traducción resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 deben considerarse oncogenes virales (Figuras 2 y 3).

Figura 2: Oncogénesis por VPH.

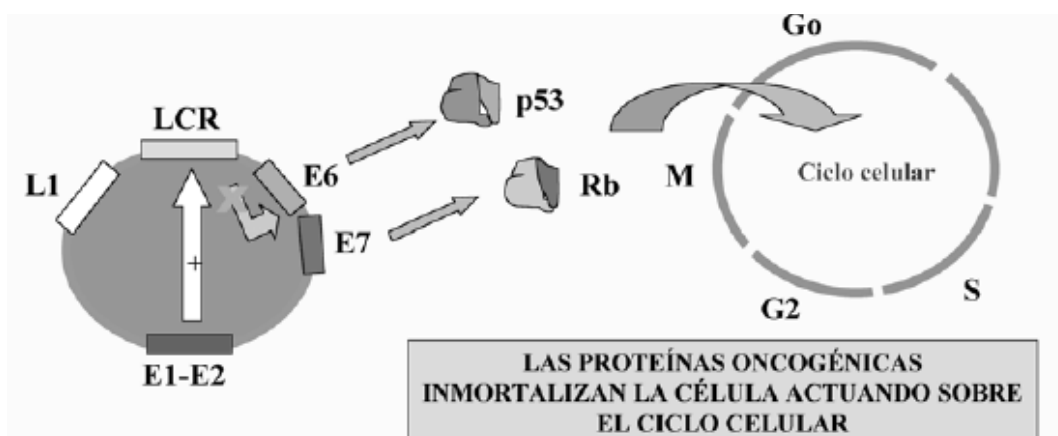
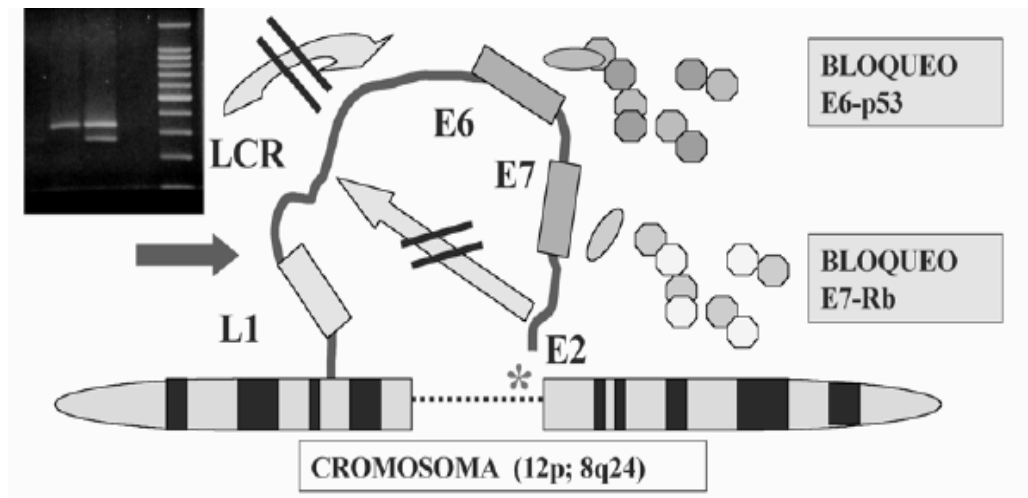


Figura 3: Oncogénesis por VPH.



Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula immortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico.

Por lo tanto, el mecanismo de oncogénesis del VPH comienza con la expresión de E6 y E7 que bloquean a p53 y Rb y que immortalizan a la célula comprometiendo la funcionalidad de su ADN. Sin embargo, ciertos experimentos han demostrado que la expresión basal de E6 y E7 en los VPH es muy baja ya que la proteína E2, por medio de la región reguladora URR mantiene prácticamente silenciada la expresión de las mismas. Ante esto, únicamente una infección con gran cantidad de virus sería capaz de producir las suficientes unidades de E6 y E7 como para iniciar este proceso. Efectivamente, las infecciones con alta carga viral, en las que el sistema inmune no es competente para eliminar la infección tienen un riesgo más alto de transformación neoplásica. Sin embargo, también se ha visto que ciertas infecciones persistentes con baja carga viral generan un fenotipo tumoral efectivo. Esto se debe a que una porción de ADN viral se fragmenta por la región E2 perdiendo su capacidad de actuar sobre URR y dar la orden de que ésta mantenga reprimida la expresión de E6 y E7. De este modo, una pequeña cantidad de virus estará desregulada y producirá grandes cantidades de proteína E6 y E7 que iniciarán el proceso de bloqueo de p53 y Rb de modo altamente efectivo ^{4, 20, 21, 22, 23}.

Además de bloqueo de p53 y Rb por parte de las oncoproteínas E6 y E7, estudios recientes han demostrado alteraciones a través de otros mecanismos, igualmente importantes

para la transformación neoplásica: E6 activa la expresión de la telomerasa y modula la actividad de las proteínas con dominio PDZ y los receptores de necrosis tumoral; E7 también altera el control del ciclo celular a través de interacciones con las histonas deacetilasas, las ciclinas e inhibidores de las quininas dependientes de las ciclinas; E6 y E7 inducen la inestabilidad genómica a través de múltiples mecanismos, incluyendo duplicaciones aberrantes de los centrosomas; E6 y E7 también modulan la proliferación celular y la respuesta de interferón a través de la expresión de las citoquinas, contribuyendo a la evasión inmunológica; y, E5 se une al receptor de célula B asociado a la proteína 31 en el retículo endoplasmático para controlar el tráfico de proteínas y la ATPasa vacuolar en los endosomas que modulan el receptor del factor de crecimiento epidérmico²⁴⁻³⁰.

1.2.- VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CUELLO UTERINO

1.2.1.- Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer en los últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección persistente de ciertos genotipos de VPH. La evidencia científica acumulada de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha demostrado claramente que el cáncer de cuello uterino está estrechamente relacionado con la infección durante largo tiempo por algunos genotipos del VPH. Este descubrimiento ha afectado directamente a los protocolos de prevención primaria y secundaria del cáncer de cuello uterino, así como a los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de las mujeres infectadas por el VPH como aquellas con neoplasia cervical.

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado técnicas moleculares de alta sensibilidad detectan el VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales. Además, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o intraepiteliales de alto grado (CIN II- CIN III), y en menor medida (20-50%) en lesiones intraepiteliales de bajo grado (CIN I). A nivel mundial, los genotipos de VPH 16, 18, 45 y 31 explican casi el 80% de los casos de carcinoma invasivo de cuello uterino.

La asociación observada entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino es tan clara hasta el punto de que se ha llegado al consenso de definir al VPH como una causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) aunque no suficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad), ya que una gran proporción de infecciones de VPH se

resuelven espontáneamente. Estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por un genotipo de VPH de alto riesgo precede la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales y se requiere para el desarrollo y progresión de estas lesiones. Estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones muestran que el pico de infecciones por VPH precede al pico de cánceres de cuello uterino en una o dos décadas.

1.2.2.- Prevalencia de la infección por VPH

1.2.2.1.- En el mundo y en Europa

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Se identifica frecuentemente en el tracto anogenital de hombres y mujeres sin lesiones clínicas. Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea, en más del 90% de los casos.

Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y del espectro de lesiones asociadas. 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.

La prevalencia de ADN de VPH también varía según la edad de las mujeres. En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta el 70% de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente, y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5-10% (Figura 4)³¹⁻⁵³.

Figura 4: Prevalencia del Virus del Papiloma Humano e incidencia de cáncer de cuello uterino en la población mundial femenina.

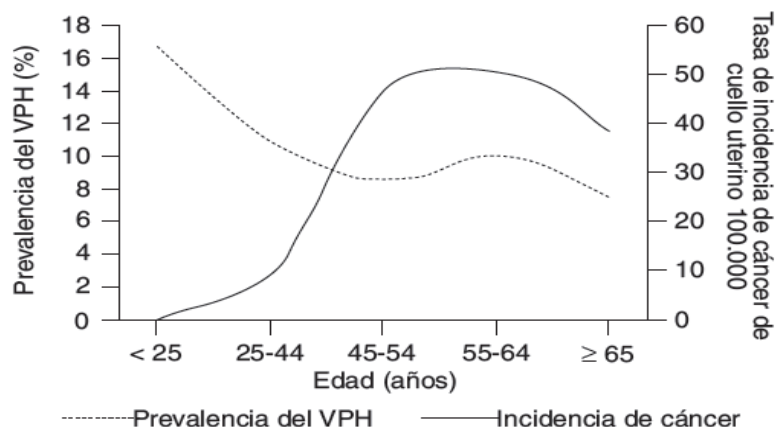
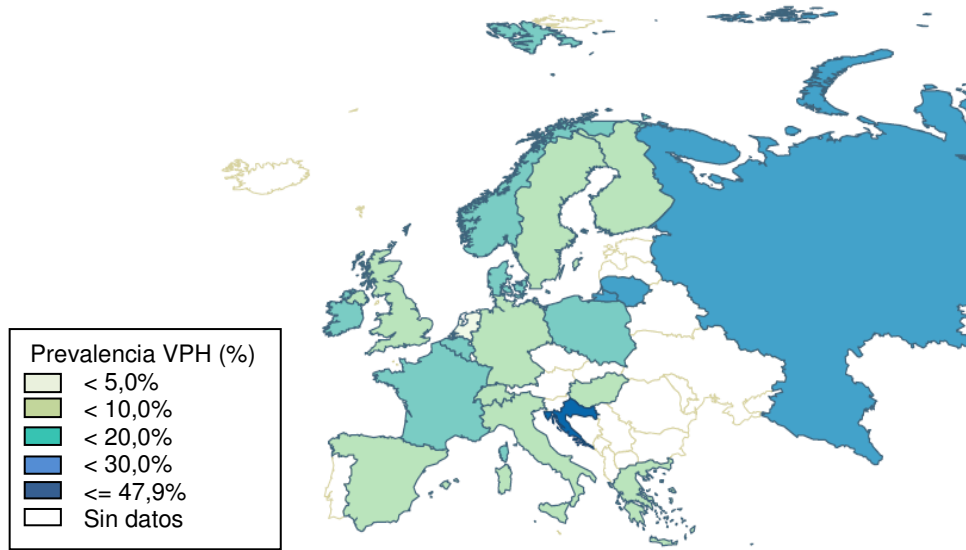


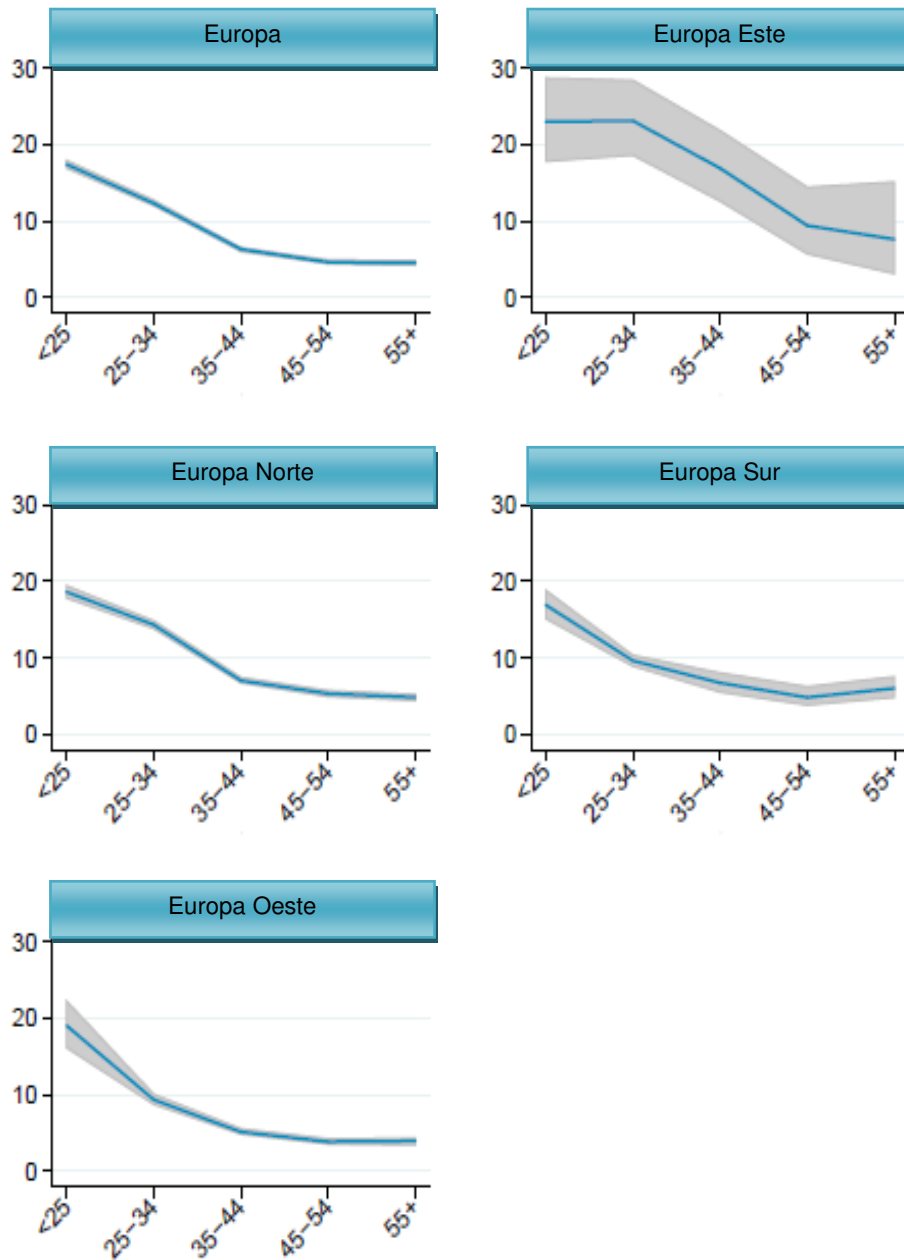
Figura 5: Prevalencia de VPH en mujeres con citología normal en Europa.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

Figura 6: Prevalencia de VPH según la edad en mujeres con citología normal en Europa y sus regiones.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

1.2.2.2.- En España

En la población española, las estimaciones generadas a partir de muestras poblacionales indicarían un rango de prevalencia de ADN viral del 2-10%, lo que correspondería a unas 350.000-900.000 mujeres portadoras. Entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de condilomas acuminados, un número equivalente serían portadoras de neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado y existirían entre 8.500 y 9.000 casos de mujeres con neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado.

La prevalencia de VPH cervical en la población general española es una de las más bajas de Europa. Estos datos concuerdan con la baja incidencia de cáncer de cuello uterino que es también una de las más bajas del mundo³¹⁻⁵³.

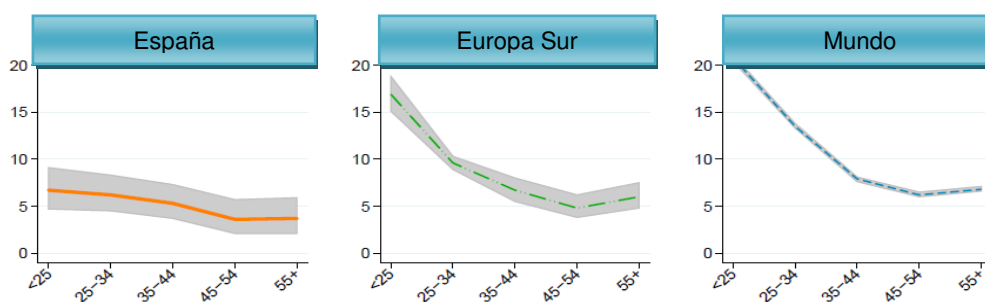
Tabla 2: Prevalencia de VPH entre mujeres con citología normal en España.

País / Región	Mujeres examinadas	Prevalencia VPH % (95% CI)
España	4.018	9,0 (8,1 - 9,9)
Europa Sur	41.726	9,2 (8,9 - 9,4)
Mundo	436.430	11,4 (11,3 - 11,5)

Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia.

Figura 7: Prevalencia de VPH según la edad en mujeres con citología normal en España comparado con Europa del Sur y el mundo.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia.

Tabla 3: Prevalencia del VPH 16 y del VPH 18 según el tipo de lesión cervical en España, Europa del Sur y el mundo.

	España			Europa Sur			Mundo		
	Cant. Exam inada	Prevalencia VPH 16/18 % (95%CI)	(1,7 - 3,0)	Cant. Exami nada	Prevalencia VPH 16/18 % (95%CI)	(3,7 - 4,3)	Cant. Examin ada	Prevalencia VPH 16/18 % (95%CI)	(3,7 - 3,9)
Citología normal	2.344	2,3	(1,7 - 3,0)	15.592	4,0	(3,7 - 4,3)	218.339	3,8	(3,7 - 3,9)
Lesiones grado bajo	151	19,9	(13,8 - 27,1)	4.626	23,2	(22,0 - 24,4)	14.762	24,3	(23,6 - 25,0)
Lesiones grado alto	363	46,9	(41,6 - 52,1)	1.943	38,4	(36,2 - 40,6)	14.901	51,1	(50,3 - 51,9)
Cáncer cervical	263	55,9	(49,7 - 62,0)	1.179	62,1	(59,2 - 64,9)	22.826	70,9	(70,3 - 71,5)

Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia

1.2.3.- Incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino

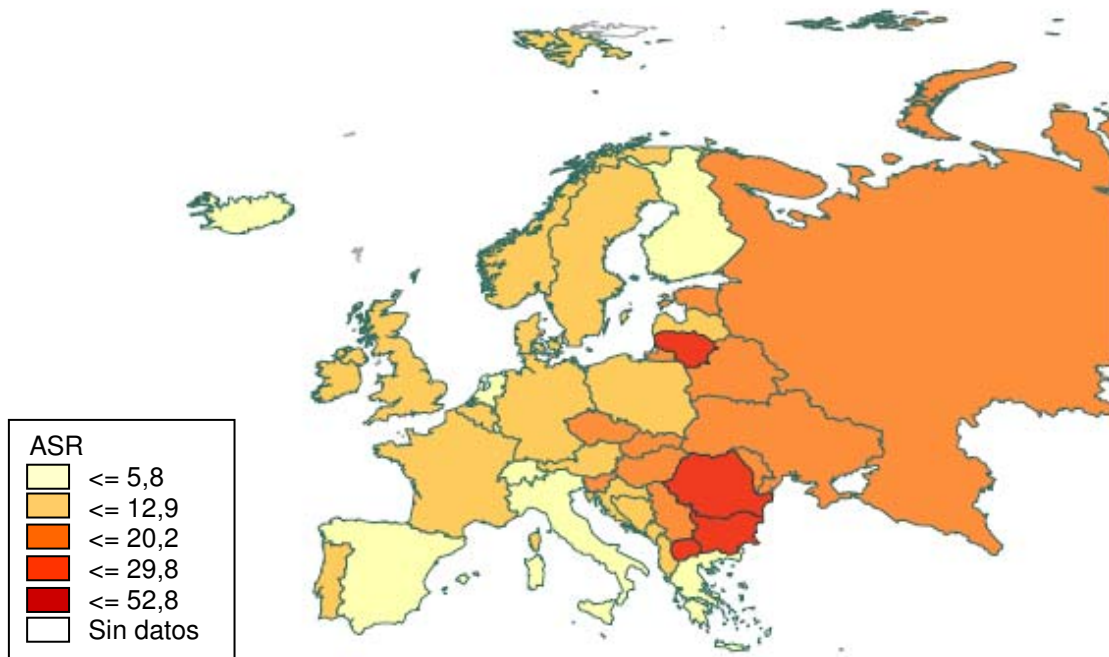
1.2.3.1.- En el mundo y en Europa

A nivel mundial, los tumores genitales femeninos (sin incluir el cáncer de mama) representan una quinta parte de los tumores de la mujer, siendo el más frecuente el de cérvix (12%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad. Es, por lo tanto, el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, con una estimación de 529.409 nuevos casos al año y 274.883 muertes al año en 2.008. Cerca del 86% de los casos ocurren en países en desarrollo.

A nivel mundial, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino es inferior a la incidencia con una ratio mortalidad/incidencia del 52%.

La mayoría de los casos son carcinomas escamosos y el adenocarcinoma es mucho menos frecuente³¹⁻⁵³.

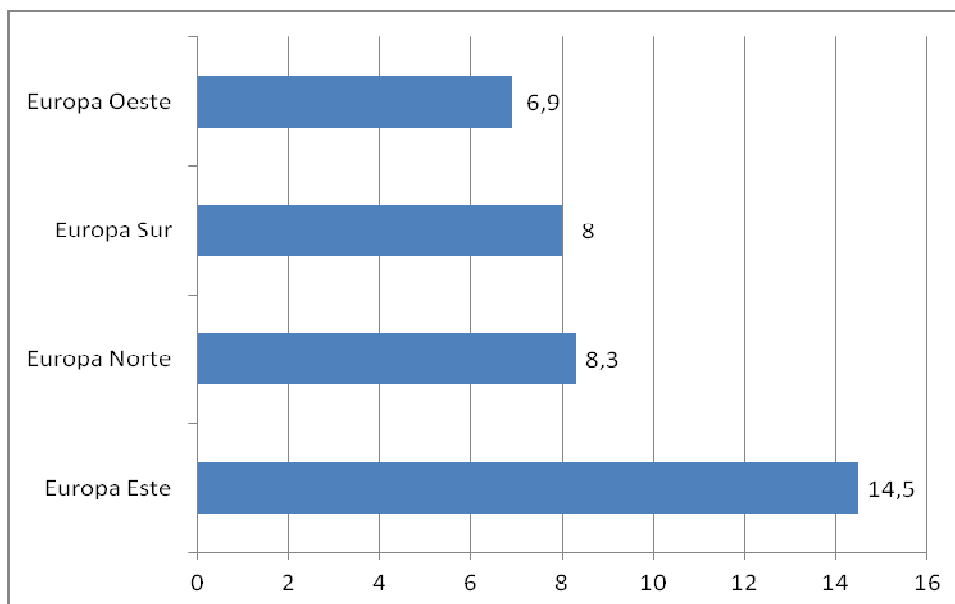
Figura 8: Incidencia del cáncer cervical en Europa. ASR: age-standardized incidence rates. Tasas por 100.000 mujeres por año.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

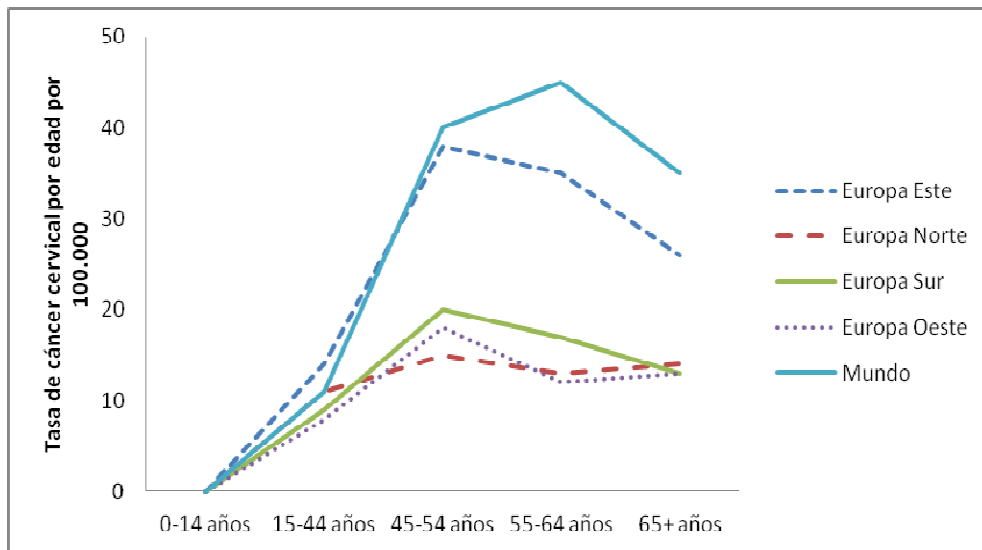
Figura 9: Incidencia del cáncer cervical en las regiones de Europa. ASR: age-standardized incidence rates. Tasas por 100.000 mujeres por año.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

Figura 10: Incidencia del cáncer de cuello uterino por edades en las diferentes regiones de Europa comparado con el mundo.

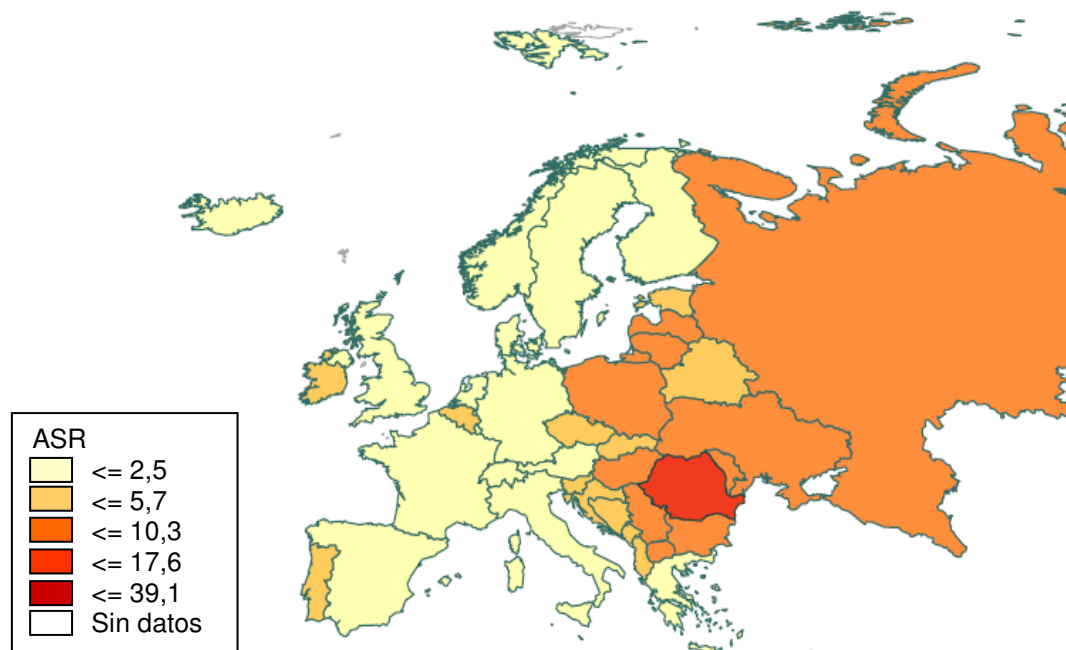


Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

Figura 11: Mortalidad del cáncer de cuello uterino en Europa.

ASR: *age-standardized mortality rates*. Tasas por 100.000 mujeres por año.

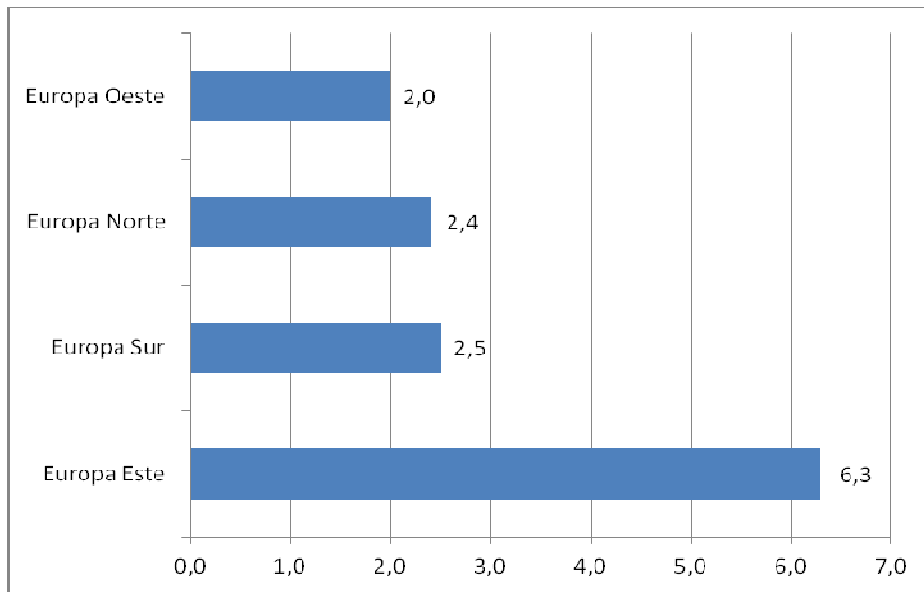


Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

Figura 12: Mortalidad del cáncer de cuello uterino en las regiones de Europa.

ASR: age-standardized mortality rates. Tasas por 100.000 mujeres por año.

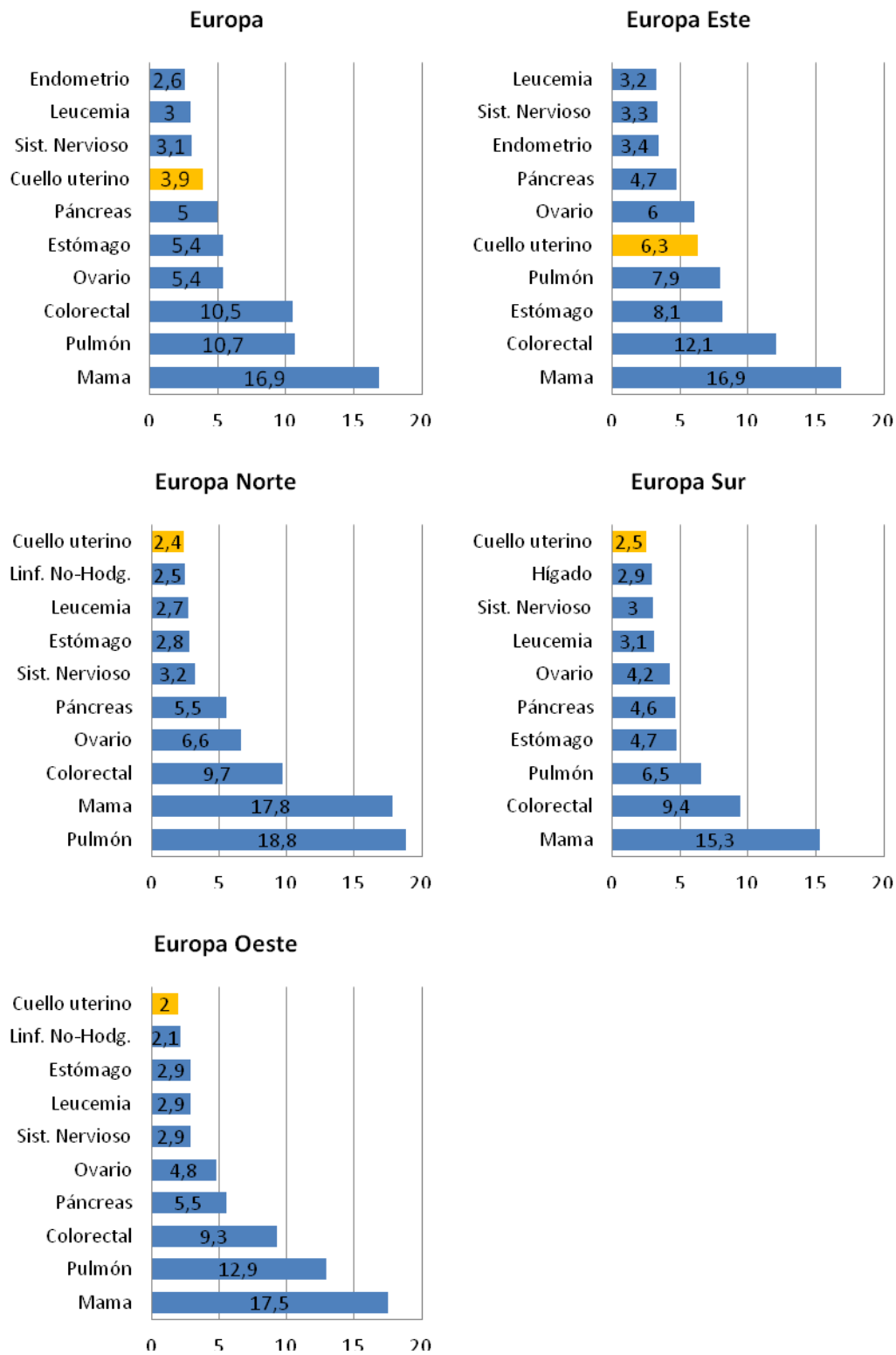


Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia

Figura 13: Mortalidad por los 10 cánceres más frecuentes en mujeres de todas las edades en Europa y sus regiones.

ASR: *age-standardized mortality rates*. Tasas por 100.000 mujeres por año.

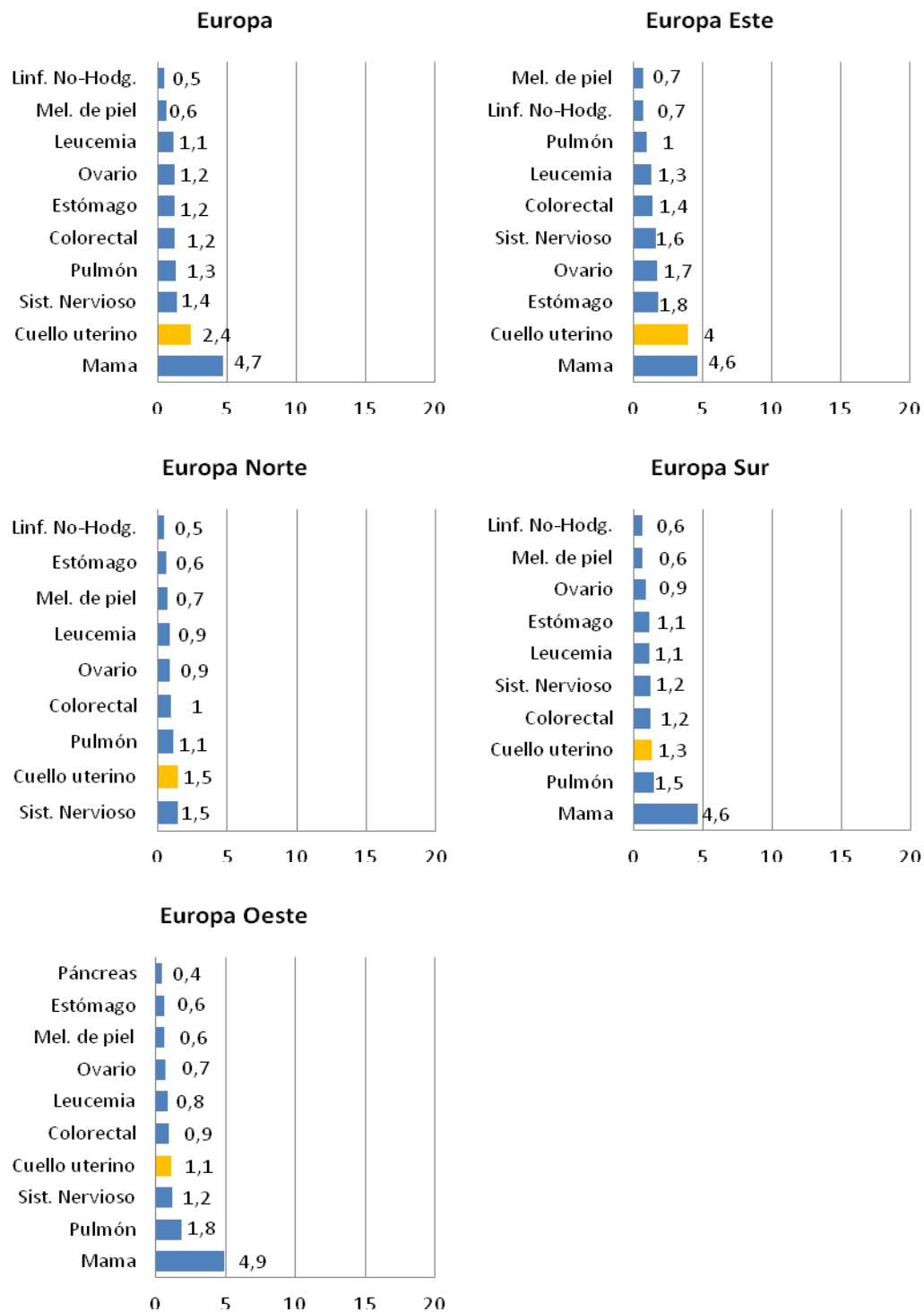


Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

Figura 14: Mortalidad por los 10 cánceres más frecuentes en mujeres de 15-44 años en Europa y sus regiones.

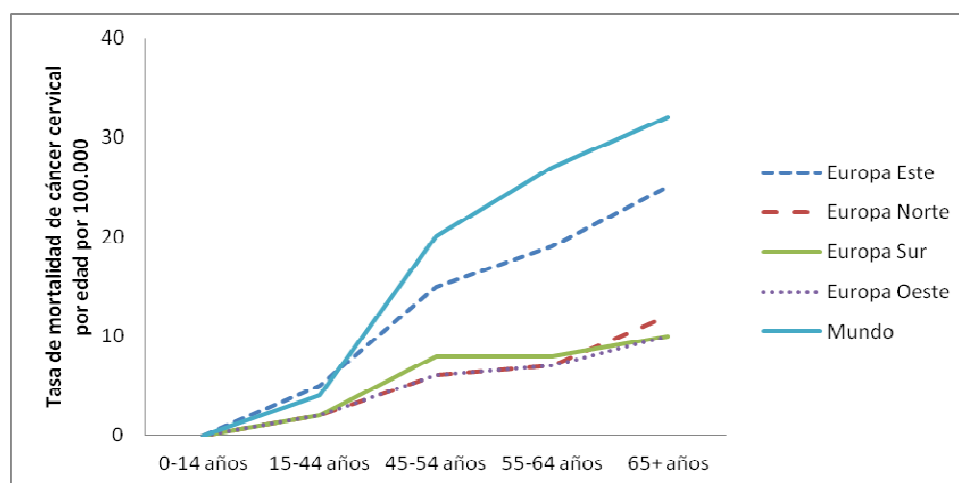
ASR: age-standardized mortality rates. Tasas por 100.000 mujeres por año.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

Figura 15: Mortalidad del cáncer de cuello uterino en las diferentes regiones de Europa comparado con el mundo.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Elaboración: propia.

1.2.3.2.- En España

En España, los tumores genitales representan una proporción menor, alrededor del 16% de los tumores femeninos, lo cual es debido a la baja incidencia del cáncer de cérvix. En España el primer lugar lo ocupa el cáncer de endometrio (6.7% de los tumores genitales), seguido del cáncer de ovario (4.7%) y del cáncer de cuello uterino (4.5%). La tasa anual de incidencia ajustada del cáncer de cérvix en España, excluido el carcinoma in situ, es del 8-9 por 100.000 mujeres y la tasa de mortalidad del 3-4 por 100.000 mujeres/año. Se estima que en España se diagnostican unos 2.000 nuevos casos de cáncer invasor de cérvix al año, de los cuales algo menos de la mitad morirán por esta causa. La prevalencia en España se estima en unos 40.000 casos.

En la mayor parte de los países desarrollados, la tendencia temporal en la mortalidad por cáncer de cérvix muestra un descenso mantenido desde la segunda mitad del siglo XX³¹⁻⁵³.

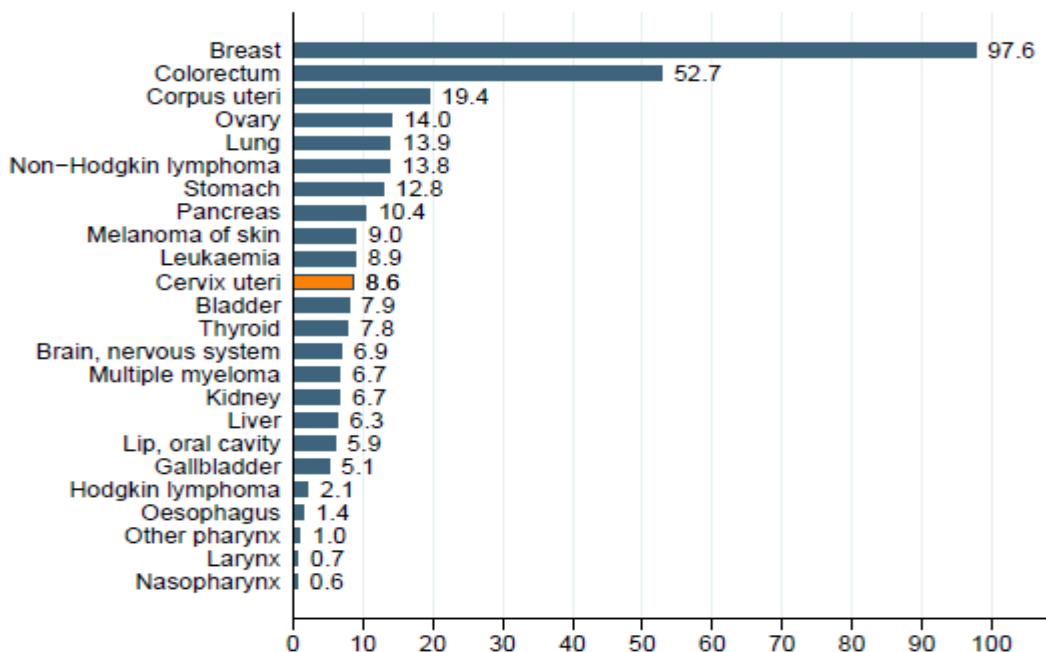
Tabla 4: Incidencia del cáncer de cuello uterino en España, Europa del Sur y el mundo. Tasas por 100.000 mujeres por año.

Indicador	España	Europa Sur	Mundo
Tasa de incidencia cruda	8,6	11,1	15,8
Tasa de incidencia por edad	6,3	8,0	15,3
Riesgo acumulado (%) Edad 0-74 años	0,6	0,8	1,6
Casos de Cáncer nuevos anuales	1.948	8.651	529.828

Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

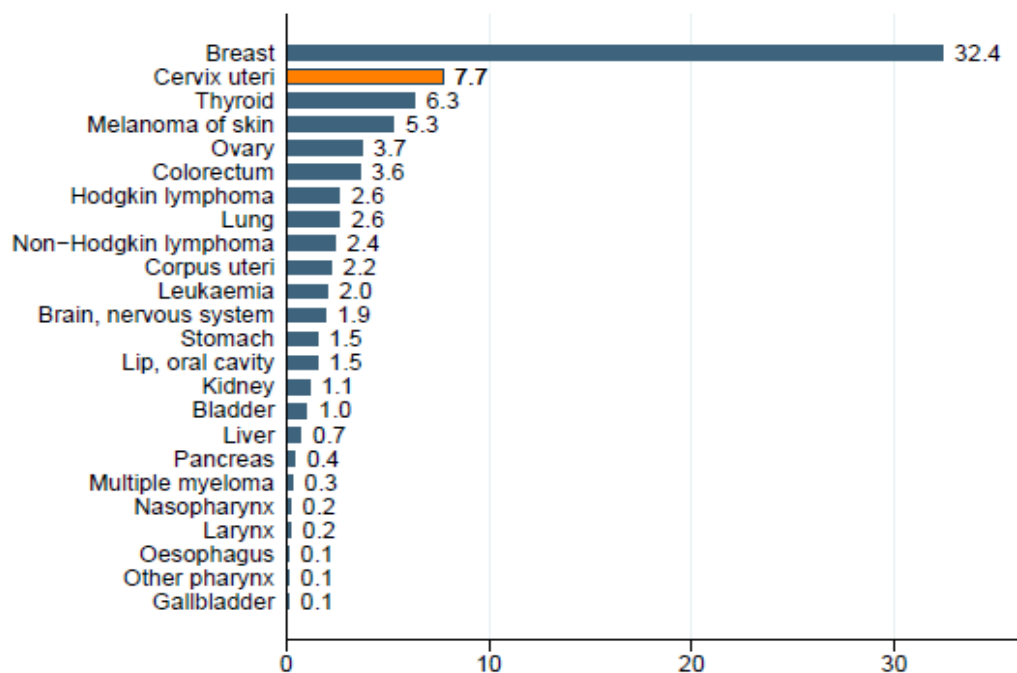
Elaboración: propia.

Figura 16: Incidencia del cáncer de cuello uterino comparado con otros cánceres en mujeres de todas las edades de España. Incidencia cruda anual por 100.000 mujeres.



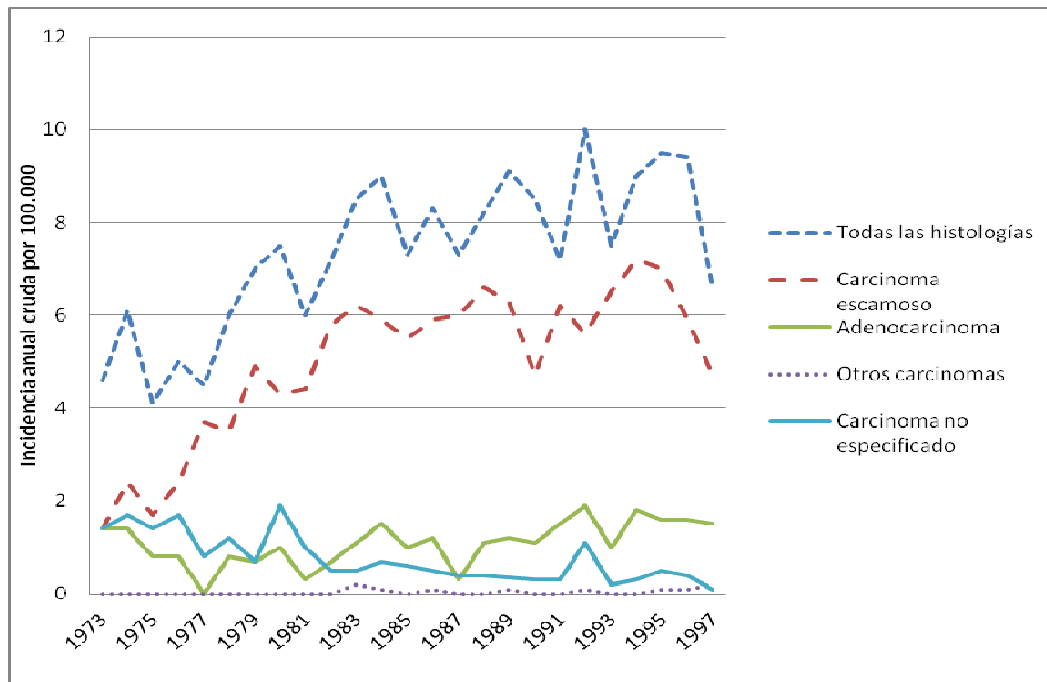
Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Figura 17: Incidencia del cáncer de cuello uterino comparado con otros cánceres en mujeres de 15-44 años de España. Incidencia cruda anual por 100.000 mujeres.



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

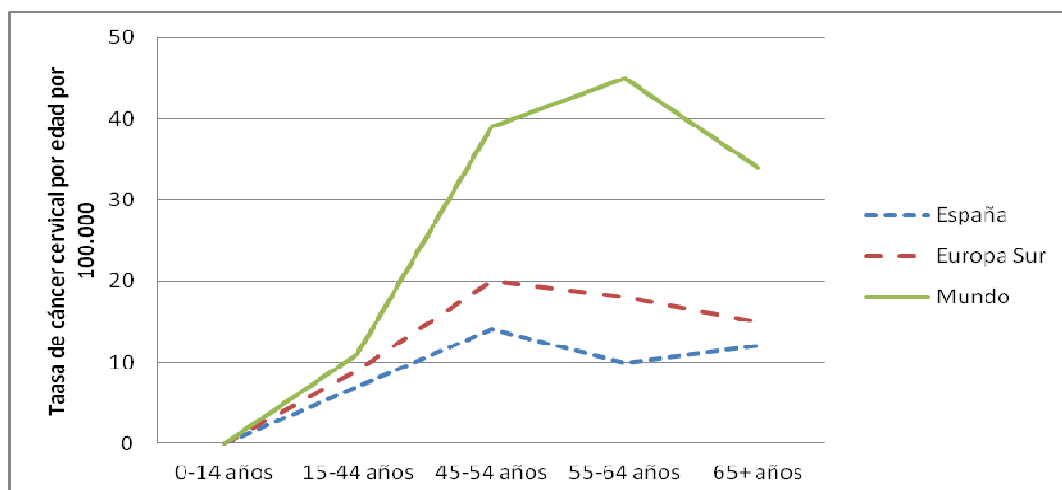
Figura 18: Incidencia del cáncer de cuello uterino según el tipo histológico en España.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia.

Figura 19: Incidencia del cáncer de cuello uterino en España comparado con el Sur de Europa y el mundo.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia.

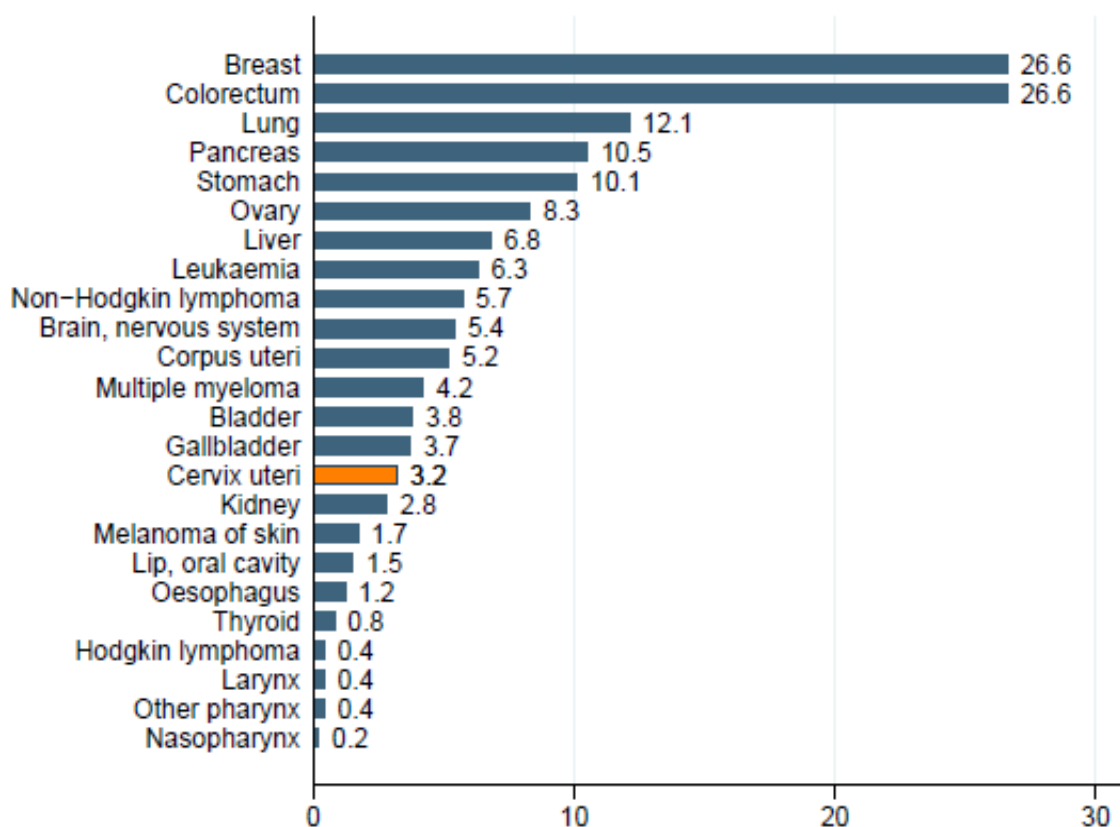
Tabla 5: Mortalidad por cáncer de cuello de útero en España, Sur de Europa y el mundo. Tasas por 100.000 mujeres por año.

Indicador	España	Europa Sur	Mundo
Tasa de mortalidad cruda	3,2	4,3	8,2
Tasa de mortalidad por edad	1,9	2,5	7,8
Riesgo acumulado (%) Edad 0-74 años	0,2	0,3	0,9
Casos de muerte anuales	712	3.397	275.128

Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

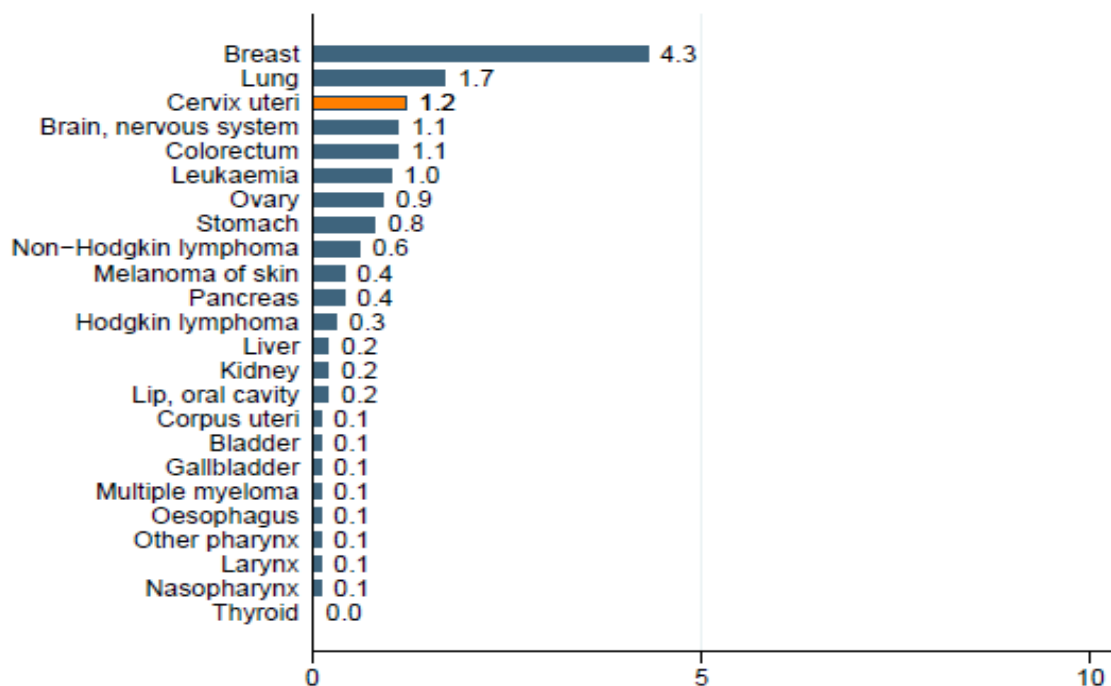
Elaboración: propia.

Figura 20: Mortalidad del cáncer de cuello uterino comparado con otros cánceres en España en mujeres de todas las edades. Mortalidad cruda anual por 100.000 mujeres.



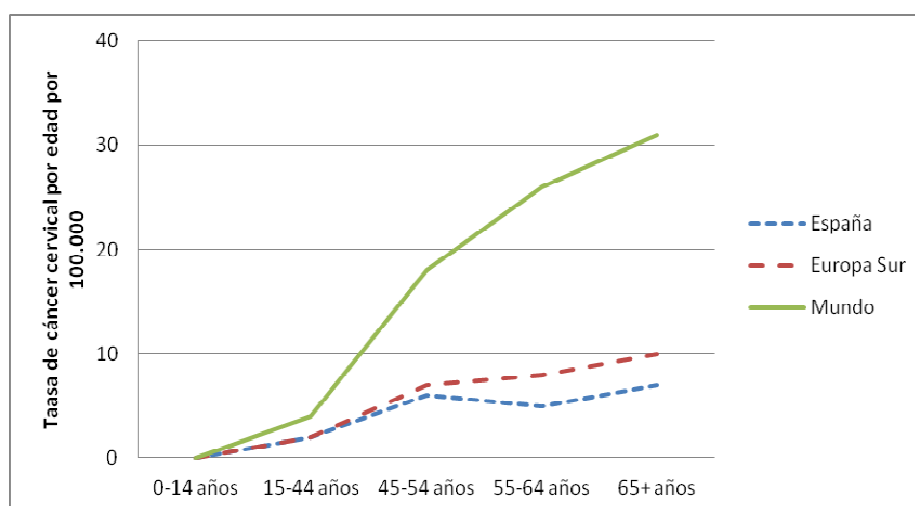
Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Figura 21: Mortalidad del cáncer de cuello uterino comparado con otros cánceres en España en mujeres de 15-44 años. Mortalidad cruda anual por 100.000 mujeres.



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

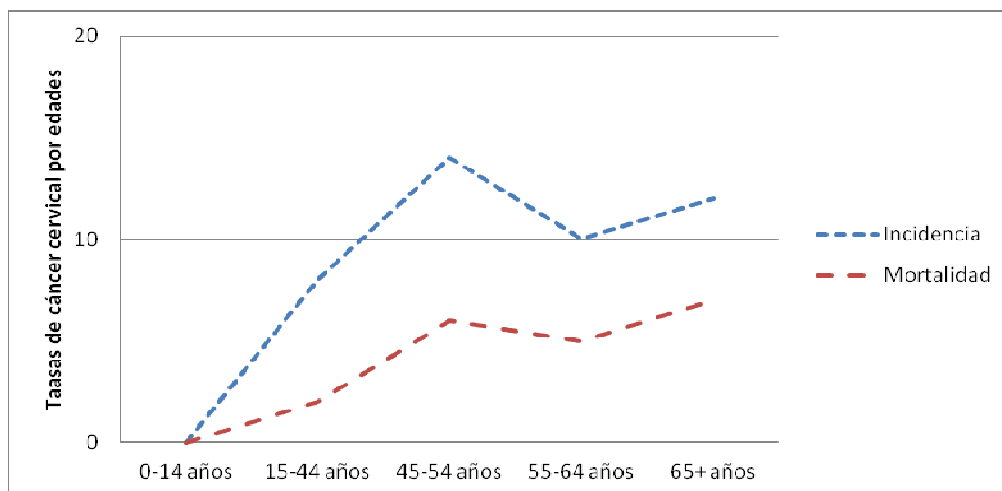
Figura 22: Mortalidad del cáncer de cuello uterino en España comparado con el Sur del Europa y el mundo.



Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia.

Figura 23: Comparación entre la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en España según grupos de edad.



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Elaboración: propia.

1.2.4.- Distribución y prevalencia de los diferentes genotipos de VPH a nivel mundial, en Europa y España

En mujeres con citología normal, los cinco genotipos de VPH más frecuentes a nivel mundial por orden son el VPH 16, el VPH 18, el VPH 31, el VPH 58 y el VPH 52, representando el 50% de todas las infecciones por VPH. Los cinco genotipos de VPH más frecuentes en cada región se muestran en la tabla 24. El VPH 16 es el genotipo más frecuente en todas las regiones con excepción del este de África, de Japón y de Taiwán. El grado de predominancia del VPH 16 respecto al resto de genotipos también varía en cada región. Los genotipos más frecuentes después del VPH 16 son el VPH 18 en el este de Asia (sin tener en cuenta Japón), el norte de África y el norte y el oeste de Europa; el VPH 58 en el oeste de África y América del Sur; el VPH 31 en América Central y el este de Europa; el VPH 66 en el sur de Europa; y finalmente el VPH 53 en América del norte³¹⁻⁵³.

África es la zona con mayor prevalencia de infección por VPH (22%). Además, comparado con otras regiones, las mujeres africanas son las que siguen menos cribado para cáncer de cuello uterino y las que tienen más riesgo de padecer un cáncer de cuello uterino. La edad temprana de inicio de las relaciones sexuales con hombres mayores o con hombres que tienen múltiples mujeres, las pobres condiciones higiénicas y la infección por VIH pueden ser algunos de los factores que explican la alta prevalencia del VPH en esta zona.

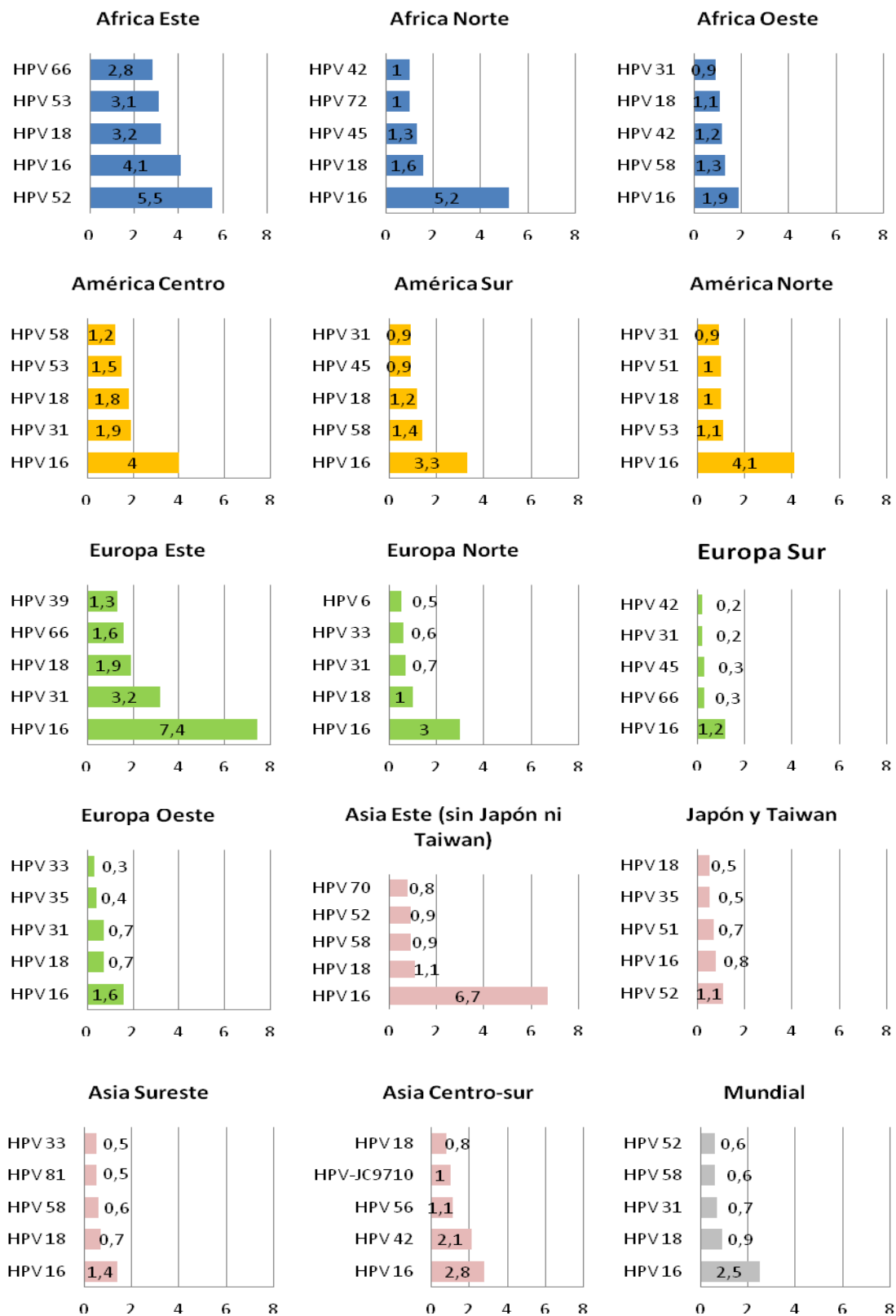
En América la prevalencia mayor de infección por VPH es en América Central (20%), seguido de América del Sur (12%) y América del Norte (11%). Esos datos concuerdan también

con la incidencia de cáncer de cuello uterino en estas regiones (30 por 100.000 habitantes en América Central, 28 por 100.000 habitantes en América del Sur y 7.7 por 100.000 habitantes en América del Norte). Estos datos muestran las diferencias que existen en los programas de cribado del cáncer cervical entre América del Norte y el resto de las regiones de América.

En Europa la prevalencia de infección por VPH es baja. La prevalencia mayor de infección por VPH y de cáncer cervical se da en la zona del este de Europa.

En mujeres con cáncer de cuello uterino invasivo, los genotipos de VPH más frecuentes a nivel mundial son el VPH 16, el VPH 18, el VPH 58, el VPH 33, el VPH 45, el VPH 31, el VPH 52 y el VPH 35, que representan el 91% del total de casos de cáncer invasivo de cuello uterino. En Europa el VPH 16 supone alrededor del 60% de los casos de cáncer de cuello uterino, seguido del VPH 18 (10-15%) y VPH 33 (5%). En España, el VPH 16 representa cerca del 50% de los casos de cáncer de cuello uterino, seguido del VPH 31 (5%), VPH 18 (4%), VPH 45 (4%) y VPH 33 (3%)³¹⁻⁵³.

Figura 24: Genotipos más frecuentes a nivel mundial entre mujeres con citología normal.



Fuente: De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al.³⁵

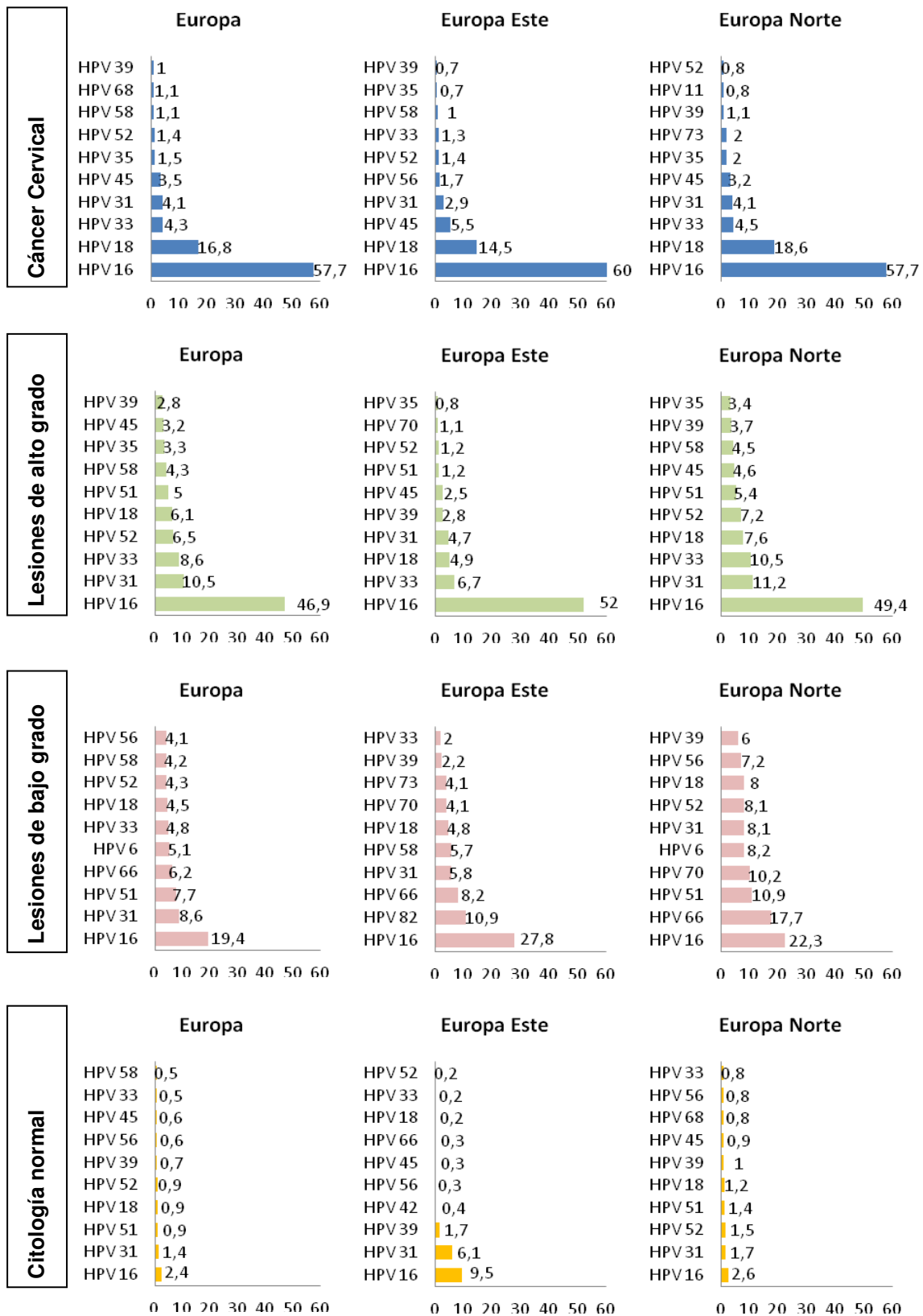
Elaboración: propia.

Tabla 6: Genotipos de VPH en casos de cáncer de cuello uterino según diferentes regiones mundiales.

	Total (n=8977)	Europe (n=2058)	North America (n=160)	Central South America (n=3404)	Africa (n=544)	Asia (n=2641)	Oceania (n=170)
HPV 6	10 (<1%)	3 (<1%)	..	3 (<1%)	..	1 (<1%)	3 (2%)
HPV 11	2 (<1%)	1 (<1%)	..	1 (<1%)	..
HPV 16	5439 (61%)	1348 (66%)	115 (72%)	2015 (59%)	259 (48%)	1597 (60%)	100 (59%)
HPV 18	918 (10%)	150 (7%)	11 (7%)	309 (9%)	123 (23%)	295 (11%)	34 (20%)
HPV 26	31 (<1%)	3 (<1%)	..	17 (<1%)	..	11 (<1%)	..
HPV 30	31 (<1%)	5 (<1%)	..	14 (<1%)	3 (<1%)	9 (<1%)	..
HPV 31	335 (4%)	69 (3%)	5 (3%)	166 (5%)	10 (2%)	80 (3%)	1 (<1%)
HPV 33	345 (4%)	117 (6%)	5 (3%)	119 (3%)	8 (1%)	92 (3%)	3 (2%)
HPV 34	6 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	..	1 (<1%)	..
HPV 35	175 (2%)	46 (2%)	..	72 (2%)	27 (5%)	27 (1%)	4 (2%)
HPV 39	143 (2%)	27 (1%)	2 (1%)	76 (2%)	3 (<1%)	31 (1%)	3 (2%)
HPV 39*	3 (<1%)	1 (<1%)	..	1 (<1%)	1 (<1%)
HPV 42	3 (<1%)	3 (<1%)
HPV 44	1 (<1%)	1 (<1%)
HPV 45	528 (6%)	80 (4%)	9 (6%)	230 (7%)	54 (10%)	146 (6%)	9 (5%)
HPV 51	114 (1%)	28 (1%)	2 (1%)	53 (2%)	13 (2%)	19 (<1%)	..
HPV 52	253 (3%)	40 (2%)	5 (3%)	91 (3%)	14 (3%)	101 (4%)	1 (<1%)
HPV 53	24 (<1%)	10 (<1%)	1 (<1%)	9 (<1%)	..	1 (<1%)	3 (2%)
HPV 56	75 (<1%)	32 (2%)	1 (<1%)	20 (<1%)	4 (<1%)	18 (<1%)	..
HPV 58	203 (2%)	27 (1%)	3 (2%)	67 (2%)	4 (<1%)	102 (4%)	..
HPV 59	95 (1%)	15 (<1%)	..	42 (1%)	1 (<1%)	36 (1%)	..
HPV 61	1 (<1%)	1 (<1%)
HPV 66	7 (<1%)	2 (<1%)	..	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	..
HPV 67	26 (<1%)	3 (<1%)	..	13 (<1%)	..	10 (<1%)	..
HPV 68	59 (<1%)	13 (<1%)	..	20 (<1%)	1 (<1%)	25 (<1%)	..
HPV 68†	31 (<1%)	4 (<1%)	..	17 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	6 (4%)
HPV 69	7 (<1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
HPV 70	9 (<1%)	1 (<1%)	..	3 (<1%)	..	5 (<1%)	..
HPV 73	43 (<1%)	16 (<1%)	..	14 (<1%)	1 (<1%)	12 (<1%)	..
HPV 74‡	2 (<1%)	1 (<1%)	..
HPV 82	6 (<1%)	4 (<1%)	..	2 (<1%)	..
HPV 91	1 (<1%)	1 (<1%)
HPV undetermined	52 (<1%)	10 (<1%)	0	15 (<1%)	13 (2%)	12 (<1%)	2 (1%)

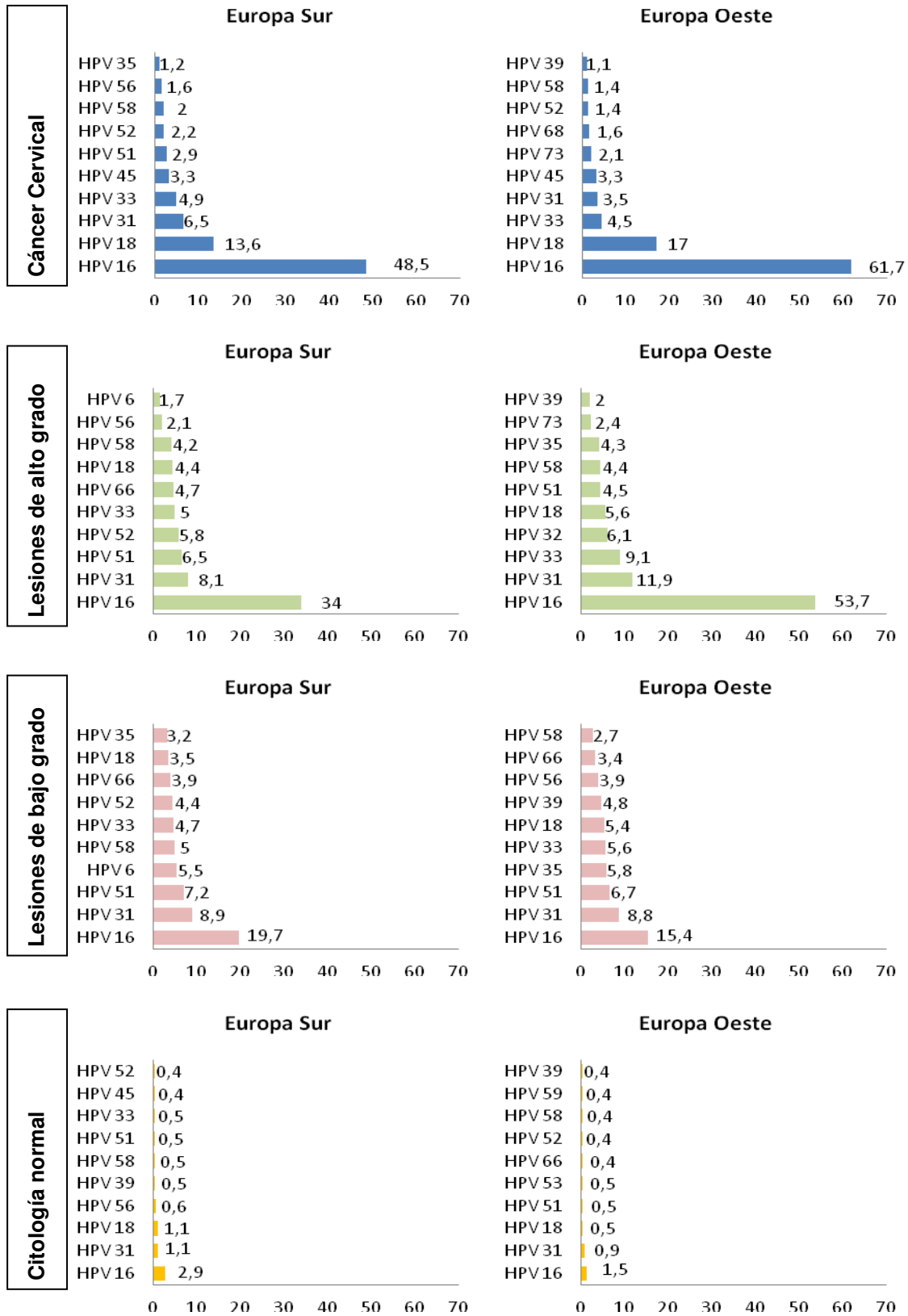
Fuente y elaboración: De Sanjose S, Quint W, Alemany L, Geraets D, Klasustermeier J, Lloveras B, et al.³⁶

Figura 25: 10 genotipos más frecuentes de VPH en mujeres con y sin lesiones cervicales en Europa y sus regiones.



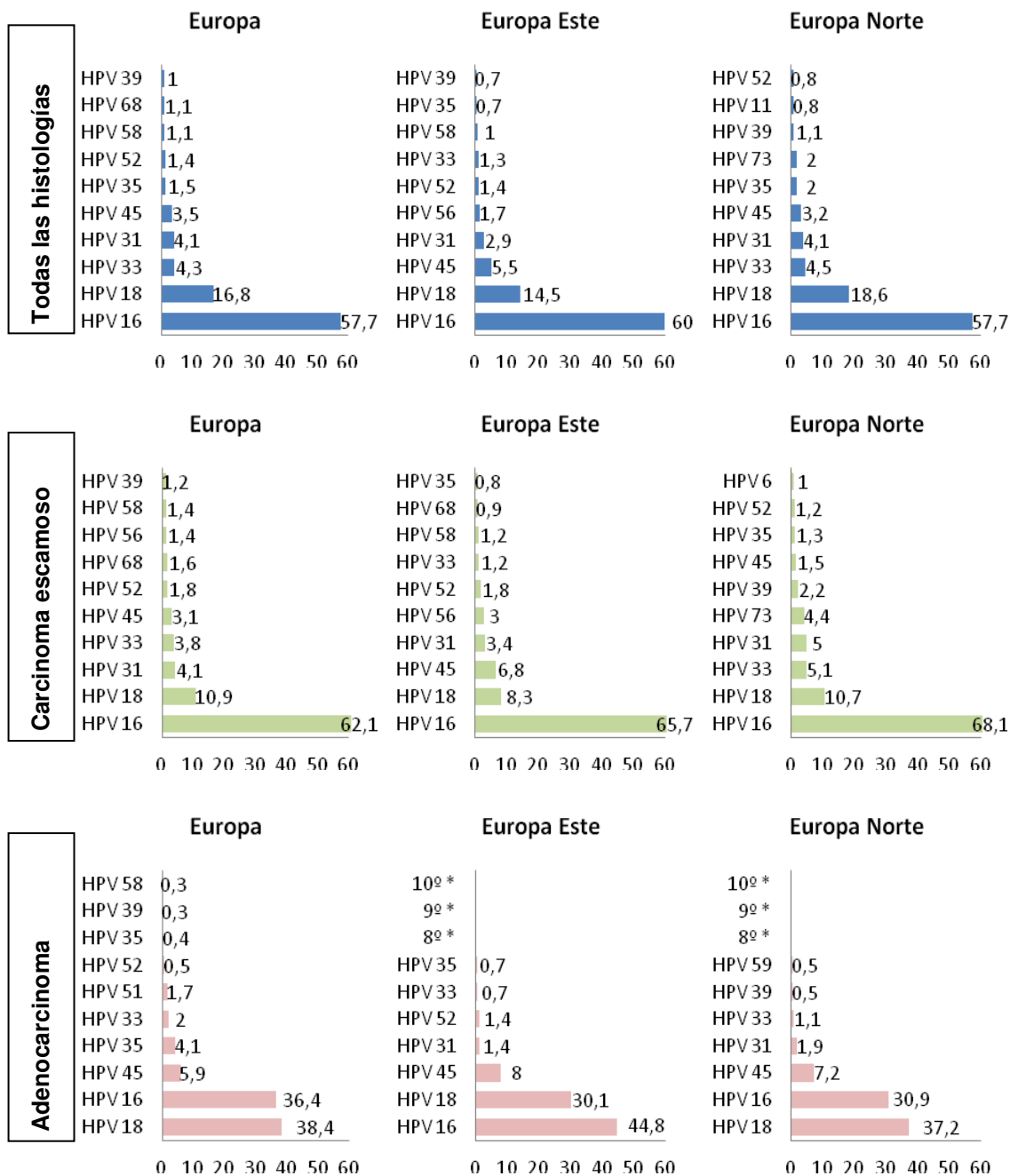
Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

Figura 26: 10 genotipos más frecuentes de VPH en mujeres con y sin lesiones cervicales en Europa y sus regiones (continuación).



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

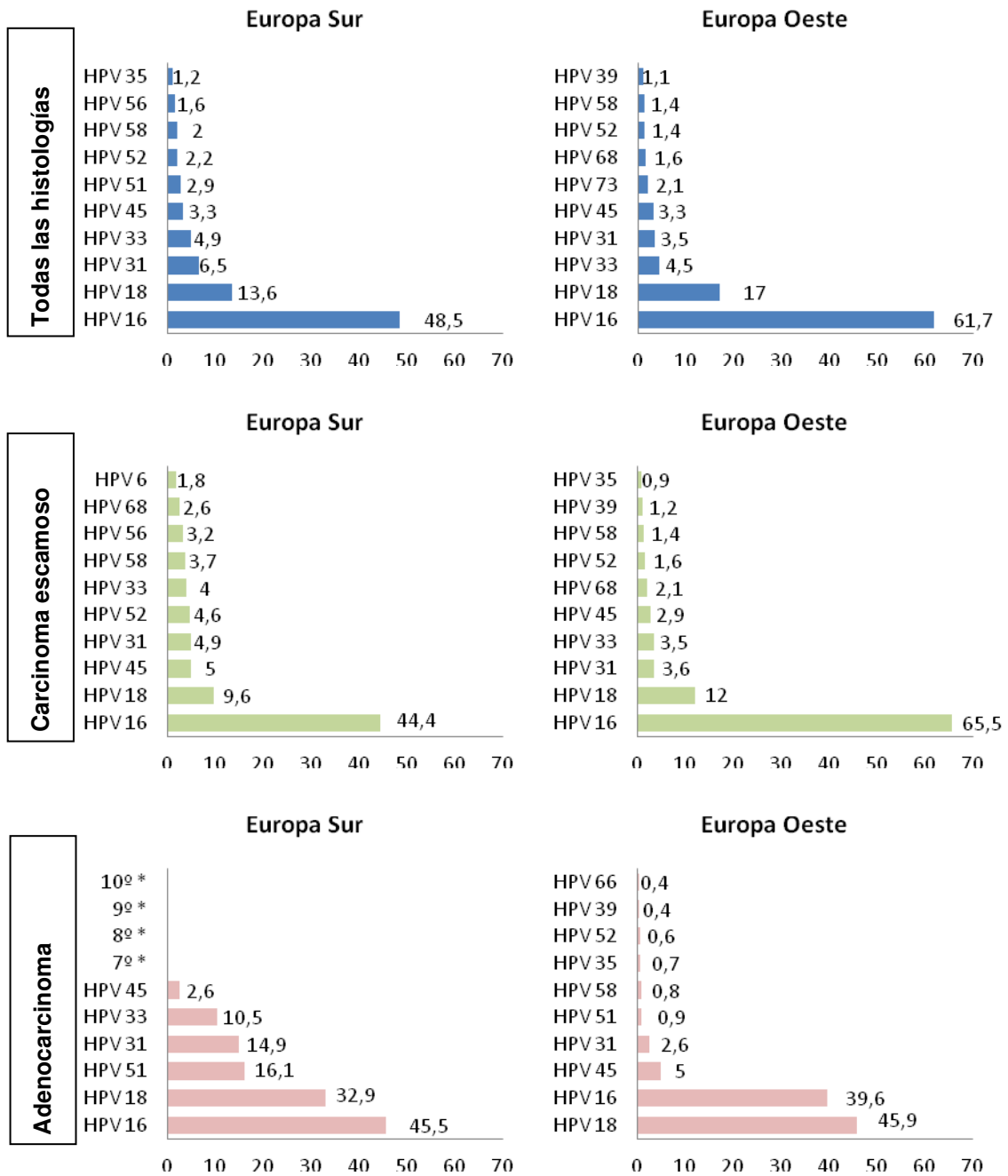
Figura 27: 10 genotipos más frecuentes en mujeres con cáncer cervical invasivo en Europa y sus regiones, según la histología.



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

*Datos no disponibles. No se realizó el test de VPH para más genotipos de los mostrados o no fueron positivos.

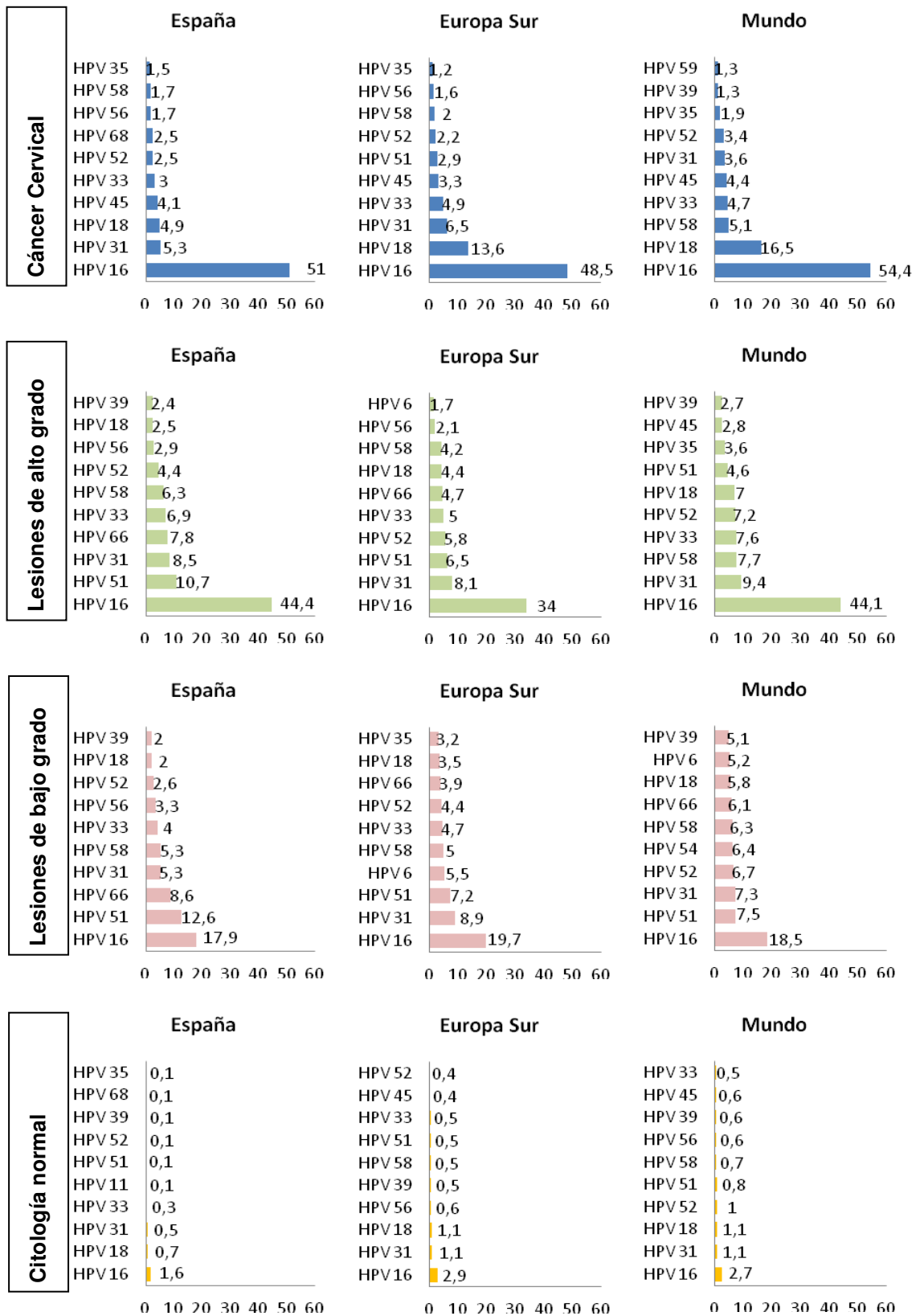
Figura 28: 10 genotipos más frecuentes en mujeres con cáncer cervical invasivo en Europa y sus regiones, según la histología (continuación).



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁷.

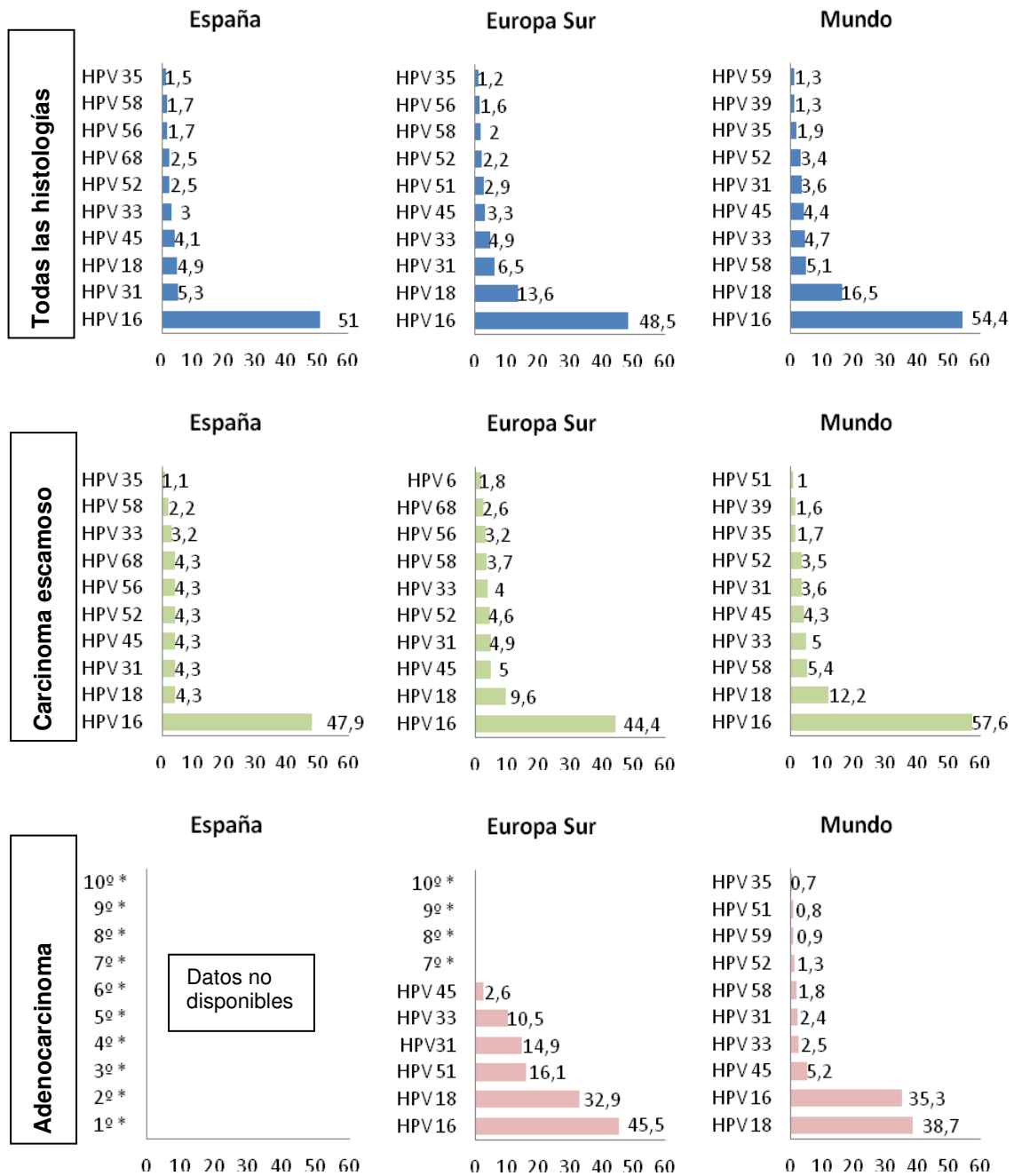
*Datos no disponibles. No se realizó el test de VPH para más genotipos de los mostrados o no fueron positivos.

Figura 29: Los 10 genotipos más frecuentes de VPH en mujeres sin y con patología cervical en España, Europa y el mundo.



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

Figura 30: Los 10 genotipos más frecuentes en mujeres con cáncer cervical invasivo en España, Europa y el mundo, según el tipo histológico.



Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer³⁸.

*Datos no disponibles. No se realizó el test de VPH para más genotipos de los mostrados o no fueron positivos.

1.2.5.- Transmisión de la infección por VPH

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH. El virus se transmite con facilidad por contacto sexual, probablemente a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o mucosas. Los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal.

Se han descrito también otras formas alternativas de transmisión, vertical o materno-fetal y horizontal o por fómites, pero el impacto potencial en el número de infecciones por VPH o en su patología asociada es probablemente muy pequeño.

Socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

Aunque la transmisión coital sea probablemente la vía más frecuente de contagio del cuello del útero, en las mujeres con relaciones homosexuales se han presentado infecciones del área anogenital y una extensión a partir de ésta, por autoinoculación, a otra localización del epitelio del tracto genital, como el cuello uterino.

El cuello del útero es especialmente vulnerable al contagio, probablemente a través del epitelio metaplásico de la unión escamoso-cilíndrica, y a la permanencia de la infección. En efecto, los VPH, al igual que otros virus, aprovechan la dinámica celular para replicarse, y en el cuello se benefician de la maduración del epitelio metaplásico para expresar sus genes de forma secuencial. En primer lugar, en las capas basales, los genes tempranos, y después, en las capas superficiales más diferenciadas, se expresan sus proteínas tardías (L1 y L2), que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que se liberan y repiten el ciclo infeccioso. También se admite que el virus puede permanecer latente en las células basales del epitelio⁵⁴⁻⁵⁷.

1.2.6.- Cofactores de adquisición

Las características histológicas de la zona de transformación escamoso-cilíndrica en el exocérnix de las mujeres jóvenes pueden explicar el mayor riesgo de infección entre las mujeres que inician tempranamente la actividad sexual.

El riesgo de contagiarse por el VPH está relacionado con la edad y con el comportamiento sexual de la mujer.

En cuanto a la edad, se ha objetivado que la prevalencia de la infección, en la población general disminuye con la edad reflejando el carácter de enfermedad de transmisión sexual de la infección por VPH.

En cuanto a la conducta sexual de la mujer, estudios prospectivos en mujeres vírgenes indican que el contacto sexual es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución)⁵⁴⁻⁵⁸.

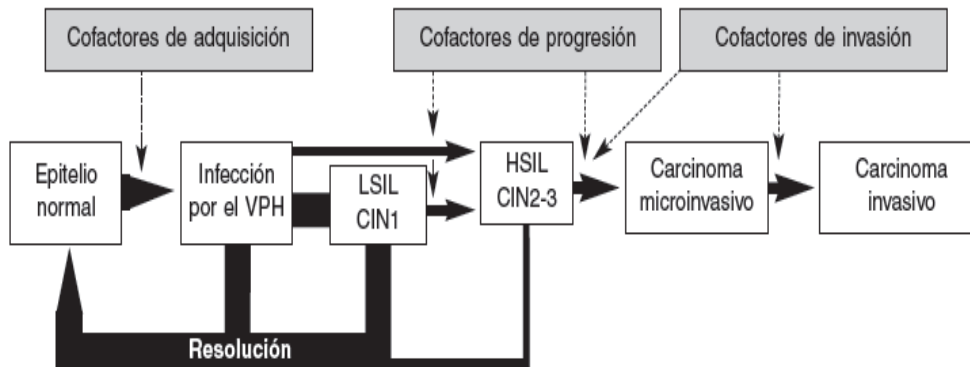
La circuncisión masculina reduce el riesgo en el hombre de infectarse por el VPH y en la mujer que tiene relaciones con un hombre circuncidado, reduce el riesgo de cáncer de cérvix⁵⁹. El uso correcto del preservativo durante todo el acto sexual es una barrera que disminuye el contagio del VPH, aunque no al 100%^{60, 61}.

1.2.7.- Duración de la infección por VPH: aclaramiento y persistencia

El cálculo de la duración de la infección por el VPH varía según se tenga en cuenta la infección incidente (de reciente adquisición) o la prevalente (cuyo momento de adquisición se desconoce), y las posibles reinfecciones. La duración media de la infección por el VPH varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años.

Las características de la historia natural de la infección por VPH están también relacionadas con el tipo viral. El grupo de VPH de alto riesgo neoplásico tiende a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia que los tipos de VPH de bajo riesgo. Y la duración de la infección es mayor en los VPH de alto riesgo que en los VPH de bajo riesgo. La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses. Las infecciones por VPH 16 o VPH 18 tienden a persistir por periodos más prolongados (16-24 meses).

La persistencia de la infección es mucho menos frecuente que su aclaramiento. En la práctica, la persistencia se define como la detección del mismo tipo viral en 2 o más ocasiones durante un período de uno a 2 años. Menos de la mitad de las mujeres infectadas por VPH, con citología normal, tienen persistencia de la infección durante más de 6 meses, y sólo el 7% después de 5 años⁶²⁻⁷².

Figura 31: Historia natural de la infección cervical por Virus de Papiloma Humano.

1.2.8.- Historia natural de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado- neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 1

Un 25% de las mujeres con infecciones transitorias por el VPH muestra cambios citopáticos propios de las lesiones intraepiteliales de bajo grado detectables en la citología. Estas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que muy raramente van a progresar.

Se ha observado que las lesiones intraepiteliales de bajo grado remiten con mucha frecuencia, en especial en adolescentes y mujeres jóvenes, en las que a los 12 meses han remitido el 61% de las lesiones y a los 36 meses el 91%.

La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas. En mujeres con una edad media de 32 años, la remisión acumulada de lesión intraepitelial de bajo grado es del 54.9% y la tasa de progresión del 19.8%⁷³⁻⁷⁹.

1.2.9.- Riesgo de progresión. Cofactores

La infección por el VPH se considera una causa necesaria pero no suficiente de cáncer cervical. En efecto, los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la gran mayoría de las mujeres infectadas por tipos de VPH nunca presentarán cáncer cervical. Sólo una pequeña proporción progresará a lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y eventualmente a cáncer. Por lo tanto, otros cofactores son necesarios para la progresión de la infección cervical por VPH hasta el cáncer cervical.

Existen cofactores que modulan el riesgo de progresión de la infección por el VPH a cáncer. Las características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer la

infección por el VPH, pero no se consideran relacionadas con la progresión a cáncer⁷⁹⁻⁸⁶. Los cofactores de progresión, favorecedores de la persistencia de la infección por el VPH se clasifican en virales, genéticos y medioambientales.

1.2.9.1.- Cofactores virales de persistencia-progresión

1.- Genotipo viral: el seguimiento de mujeres infectadas por VPH con citología inicial negativa muestra notables diferencias en la progresión a neoplasia cervical intraepitelial de alto grado según el tipo de VPH que presente^{87, 88, 88, 89, 90}.

2.- Variantes del VPH: el reconocimiento de mínimas variaciones en la secuencia de bases del ADN del VPH ha permitido identificar las variantes. Las variantes del VPH 16 muestran diferencias geográficas que se han relacionado con distintos riesgos de cáncer, y las variantes no europeas están relacionadas con un mayor riesgo. Las variantes pueden influir en la historia natural de la infección por dos mecanismos: diferencias en su capacidad funcional o evasión del sistema inmunitario del huésped. Dadas las diferencias geográficas, es posible que su papel en la persistencia y progresión esté relacionado con polimorfismos inmunogenéticos.

3.- Carga viral: es un marcador de infección persistente. Una carga viral elevada indica una mayor posibilidad de integración del ADN viral en el genoma del huésped. Sin embargo, es discutible la utilidad de medir la carga viral para pronosticar la progresión a cáncer. En mujeres con infección por VPH y citología normal, una carga viral elevada, determinada por PCR en tiempo real, se asocia con mayor riesgo de progresión a neoplasia cervical intraepitelial y cáncer. Sin embargo, la presencia de una carga viral baja no debe considerarse excluyente de lesión grave, puesto que un porcentaje significativo de pacientes con diagnóstico de neoplasia cervical intraepitelial de alto grado o carcinoma presentan valores de carga viral bajos^{91, 92, 93}.

4.- Integración: la integración del ADN viral en el ADN del huésped es crucial en la transformación maligna. El riesgo de que ocurra aumenta con una elevada carga viral. Sin embargo, algunos autores apoyan la idea de que el VPH 16 es capaz de inducir la transformación maligna sin que haya integración, lo que indica que seguramente intervienen otros factores para que ocurra la transformación⁹⁴⁻⁹⁹.

5.- Coinfección: podría aumentar el riesgo de progresión, aunque los estudios publicados presentan resultados controvertidos al respecto¹⁰⁰.

1.2.9.2.- Cofactores genéticos de persistencia-progresión

Las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH y su progresión a cáncer.

En las superficies mucosas, la primera línea de defensa frente a la infección es la respuesta inmunitaria innata, mediada por las células natural killer (NK), que induce la apoptosis de las células infectadas por el virus y de las células tumorales. En la regulación de la respuesta inmunitaria celular y humoral intervienen los antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA (antígeno leucocitario humano) entre otros. Los genes del sistema HLA han sido los más extensamente investigados. Las moléculas HLA presentan los antígenos extraños a los linfocitos T y, por ello, desempeñan un papel importante en la regulación de la función inmunitaria. Algunos estudios sugieren un efecto protector para HLA DRB1*1301.

1.2.9.3.- Cofactores medioambientales de persistencia-progresión

1.- Paridad: estudios publicados en la literatura confirman una relación positiva entre la paridad elevada y el cáncer cervical. El motivo de esta asociación podría ser debido a factores hormonales asociados al embarazo, traumatismo cervical en el parto o mayor persistencia de la zona de transformación exocervical ¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

2.- Anticonceptivos hormonales: el uso a largo plazo de los anticonceptivos orales podría aumentar hasta 4 veces el riesgo de cáncer cervical en las mujeres infectadas por el VPH. Por ello, en mujeres con infección por el VPH persistente se aconseja valorar los beneficios de los anticonceptivos con el mayor riesgo de cáncer cervical, y se indica un cribado estricto ¹⁰⁴⁻¹⁰⁸. Sin embargo, otros autores no encuentran esta asociación positiva con los anticonceptivos hormonales, por lo que concluyen que las mujeres VPH positivas no precisan dejar de tomarlos.

3.- Tabaco: el tabaquismo es uno de los cofactores ambientales más uniformemente identificados con el riesgo de padecer lesiones precancerosas y cáncer cervical. En mujeres infectadas por el VPH, el tabaco es el cofactor más importante de progresión, con un aumento del riesgo de 2-4 veces frente a las no fumadoras. Este aumento del riesgo se ha identificado también en fumadoras pasivas. Además, el cese del tabaco se ha asociado con una disminución del tamaño lesional de la neoplasia cervical intraepitelial ^{104, 109-112}.

4.- Inmunodepresión: las pacientes inmunodeprimidas tienen un riesgo aumentado de cáncer genital y anal respecto a las mujeres sanas de la misma edad. La respuesta inmunológica deficiente al VPH predispone a la persistencia de la infección.

Inmunodepresión iatrogénica: las pacientes transplantadas que reciben terapia inmunodepresora tienen un mayor riesgo de infectarse por el VPH y de desarrollar una neoplasia intraepitelial ^{113, 114}.

Inmunodepresión por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): las mujeres infectadas por el VIH contraen más fácilmente la infección por tipos de VPH de alto riesgo y tienen un riesgo aumentado de lesiones intraepiteliales y cáncer. El VIH altera la historia natural de la infección por el VPH, lo que provoca un comportamiento más agresivo y con más recidivas que en las mujeres negativas para el VIH. Esto es especialmente evidente en las pacientes que no responden al tratamiento antirretroviral y permanecen inmunodeprimidas ¹¹⁵⁻¹²⁰.

5.- Infecciones asociadas: las mujeres con coinfección por el VPH y otro agente de transmisión sexual, especialmente con el virus de herpes simple tipo 2 (VHS-2), o *Chlamydia trachomatis* parecen tener una mayor probabilidad de presentar cáncer cervical que las mujeres sin coinfección. Probablemente, el motivo esté relacionado con una desregulación de la inmunidad local ^{121, 122}.

6.-Nutrición y dieta: la evidencia disponible sobre el posible efecto deletéreo de la dieta o el estado nutricional en la carcinogénesis cervical no es concluyente. Un meta-análisis de 34 estudios realizados en pacientes con lesiones preinvasivas para valorar la eficacia de las modificaciones de la dieta y de los suplementos dietéticos junto al tratamiento estándar, constata, por una parte, la limitada calidad de la mayoría de los trabajos revisados para obtener conclusiones válidas, y por otra, descarta los posibles beneficios de una modificación de la dieta, en especial del uso de antioxidantes o retinol, para prevenir la progresión de las lesiones premalignas ^{123, 124}.

1.2.9.4.- Cofactores de invasión

La progresión de la neoplasia intraepitelial a cáncer invasivo requiere la expresión de factores angiogénicos que estimulan la proliferación de nuevos vasos. La angiogénesis, inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otras proteínas, como la angiogenina (ANG) es fundamental para el crecimiento del tumor, la invasión del estroma y las metástasis.

El inicio de la angiogénesis ocurre ya en las lesiones intraepiteliales y está asociada con la expresión del VEGF por el epitelio anormal ¹²⁵⁻¹²⁷.

1.3.- PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

1.3.1.- Patología y clínica

Los cambios morfológicos que provoca la infección por el VPH constituyen un espectro de lesiones que comprende desde alteraciones celulares asociadas a la infección transitoria, pasando por cambios neoplásicos premalignos, hasta llegar al carcinoma invasivo.

En la citología se ha extendido ampliamente la terminología unificada propuesta por un grupo de expertos y denominada sistema de Bethesda, planteada en 1989 y revisada en 2001 ¹²⁸. Las alteraciones del epitelio escamoso se denominan lesiones escamosas intraepiteliales, las cuales se subdividen a su vez en lesiones de bajo grado y de alto grado, según su riesgo de progresión a carcinoma invasivo.

Todas las lesiones intraepiteliales se caracterizan por alteraciones nucleares en forma de aumento del tamaño nuclear, superior a 3 veces el de las células escamosas normales, hiper cromasia e irregularidad de contornos nucleares. En las lesiones intraepiteliales de bajo grado, que representan por lo general infecciones transitorias por el VPH, las alteraciones nucleares se detectan en células de tipo superficial, con abundante citoplasma y frecuentemente se acompañan de halos claros paranucleares (coilocitosis) y paraqueratosis. En las lesiones intraepiteliales de alto grado, consideradas lesiones neoplásicas premalignas, las alteraciones nucleares, habitualmente más notorias que en las lesiones intraepiteliales de bajo grado, se presentan en células con escaso citoplasma, lo que indica una alteración de la maduración celular.

En el sistema de Bethesda se reconoce además una serie de atipias de las células escamosas, las cuales se dividen a su vez en atipias de significado indeterminado y atipias que no permiten descartar lesiones intraepiteliales de alto grado. Estas alteraciones no constituyen una entidad biológica, sino que representan una serie de cambios celulares en los que el estudio morfológico no permite determinar si corresponden a alteraciones asociadas con la infección por el VPH o a otras alteraciones de tipo reactivo.

El sistema de Bethesda incluye también criterios para el adenocarcinoma in situ y reconoce también unas atipias en células glandulares de significado incierto.

Tabla 7: Clasificación citológica, Bethesda 2001.

<p>Idoneidad de la muestra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactoria para la evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas) • Insatisfactoria para valoración (especificar el motivo) <ul style="list-style-type: none"> Muestra rechazada o no procesada (especificar el motivo) Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales (especificar el motivo) <p>Categorización general (opcional)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativa para lesión intraepitelial o malignidad • Células epiteliales anormales • Otras <p>Interpretación/resultado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativa para lesión intraepitelial o malignidad <ul style="list-style-type: none"> ○ Organismos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trichomonas vaginalis ▪ Hongos morfológicamente compatibles con Candida ▪ Flora sugestiva de vaginosis bacteriana ▪ Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces ▪ Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple ○ Otros hallazgos no neoplásicos (opcional) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica), radiación, dispositivo intrauterino ▪ Células glandulares posthisterectomía ▪ Atrofia • Células epiteliales anormales <ul style="list-style-type: none"> ○ Células escamosas <ul style="list-style-type: none"> ▪ Células escamosas atípicas (ASC) <ul style="list-style-type: none"> De significado indeterminado (ASC-US) No puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H) ▪ Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) <ul style="list-style-type: none"> Incluye: cambios por virus del papiloma humano/displasia leve/neoplasia cervical intraepitelial (CIN) 1 ▪ Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

Incluye: cambios por displasia moderada y grave, carcinoma in situ, CIN2 y CIN3

- Carcinoma escamoso
- Células glandulares
 - Células glandulares atípicas (AGC) (especificar endocervical, endometrial o sin especificar)
 - Células glandulares atípicas, posible neoplasia (AGC-N) (especificar endocervical o sin especificar)
 - Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)
 - Adenocarcinoma
 - Otros

Lectura automatizada y técnicas auxiliares (incluir si precisa)

Notas didácticas y sugerencias (opcional)

El examen citológico es siempre un diagnóstico de sospecha de las lesiones premalignas del cuello uterino. El examen histológico es el método diagnóstico definitivo de las lesiones premalignas de cuello uterino. Todo diagnóstico de certeza de las lesiones intraepiteliales de alto grado, y obviamente del carcinoma invasivo, debe estar fundamentado en el examen anatomopatológico. Las lesiones cervicales asociadas con la infección por el VPH se clasifican en la actualidad según los criterios de Richart en neoplasias cervicales intraepiteliales (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) de grado 1, la expresión morfológica de la infección transitoria por el VPH, y las CIN de grados 2 y 3, que se consideran auténticas neoplasias. En la actualidad, muchos patólogos utilizan la terminología de Bethesda en el diagnóstico histológico, aunque ello debería acompañarse siempre del grado de Richart, que se considera el criterio de referencia. Los criterios utilizados son similares a los de la citología: alteraciones nucleares en forma de aumento del tamaño nuclear, hipercromatismo e irregularidad de contornos nucleares, presentes en todos los tipos de CIN, aunque habitualmente más notorios en los casos de CIN 2 y 3. Una vez establecido el diagnóstico de CIN mediante los criterios anteriores, la graduación de la lesión se realiza según la gravedad de la alteración madurativa, mínima en la CIN 1 y más acentuada en las CIN 2 y 3.

Dentro del grupo de lesiones premalignas del cuello uterino se incluye también las lesiones glandulares, que son mucho menos frecuentes. Histológicamente, se acepta sólo la lesión de alto grado, puesto que no disponemos de criterios reproducibles para diagnosticar lesiones glandulares de menor grado ¹²⁹⁻¹³¹.

1.3.2.- Cribado

La prevención del cáncer de cuello uterino o sus lesiones precursoras es uno de los aspectos más importantes de la ginecología preventiva. Sin embargo, el protocolo para su cribado no debe marcar la pauta de los múltiples cuidados ginecológicos preventivos que debe recibir la mujer y que deben adaptarse a las situaciones específicas propias de cada etapa de su vida.

El objetivo del cribado para la prevención del cáncer de cuello de útero es la detección de las lesiones escamosas cervicales de alto grado (HSIL, CIN 2 y CIN 3) y el cáncer microinvasor. El objetivo no es detectar las lesiones escamosas de bajo grado, pues aunque son la expresión de una infección por el VPH, la gran mayoría son transitorias y carecen de potencial maligno, especialmente en mujeres jóvenes.

Para prevenir con eficacia el cáncer de cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo de prevención secundaria que incluye: cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, tanto de las lesiones intraepiteliales de alto grado con potencial de progresar a cáncer como del carcinoma microinvasor.

Cribado poblacional

Es un trabajo de Salud Pública que pretende modificar la mortalidad que una determinada enfermedad, muy prevalente, provoca en la Comunidad, mediante la aplicación sistemática de una técnica de cribado previamente validada. Una técnica de cribado no es una técnica diagnóstica. El test de cribado ideal debe ser fiable, sencillo, reproducible, cómodo y barato. Para conseguir reducir la mortalidad debe alcanzarse una cobertura mínima y continuada del 70% de la población.

La técnica validada para el cribado poblacional del cáncer de cérvix es la citología. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en los que se ha aplicado de una forma programada, sistemática y continuada. En España no existen programas de cribado poblacional del cáncer de cérvix. El cribado seguido en España es un cribado oportunista. El test de detección de ADN de VPH no ha sido validado como técnica de cribado. Sus características hacen que sea de aplicabilidad en países no desarrollados y con alta prevalencia de cáncer de cérvix, aunque su aplicación es difícil por el elevado coste de la prueba.

Cribado oportunista

Es la cobertura de la demanda que plantea una persona que solicita una revisión preventiva. Deben ofrecérsele las garantías diagnósticas exigidas por la buena práctica. En la revisión preventiva del cáncer de cérvix la citología, que no es una técnica diagnóstica, deberá ser implementada con la colposcopia para mejorar su sensibilidad. Ambas simultáneas, ofrecen un valor predictivo negativo cercano al 100% para la neoplasia de cérvix, por lo que su práctica conjunta debe ser recomendada en asistencia.

La primera causa de fallo en cribado, poblacional u oportunista, es la inasistencia. La mayoría de casos de cáncer de cérvix ocurren en mujeres no cribadas. Captar a estas mujeres es un objetivo prioritario del programa de cribado. El cribado oportunista tiene sesgos de acceso y es frecuente que se reiteren exploraciones a mujeres sin riesgo ya muy revisadas.

1.3.2.1.- Citología

Es la técnica validada para el cribado poblacional del cáncer de cérvix, empleada durante más de 50 años. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en que se ha aplicada de forma programada, sistemática y continuada, y ha reducido un 75% la tasa de cáncer cervical. Sin embargo, esta protección se ha producido de forma prácticamente exclusiva en las tasas de neoplasias escamosas. Los adenocarcinomas de cérvix, debido a la menor eficacia de la citología en su detección, no han sufrido reducción en su incidencia, y se ha descrito una constante aunque leve tendencia al incremento ¹³².

Como se ha comentado anteriormente, el examen citológico es siempre un diagnóstico de sospecha de las lesiones premalignas del cuello uterino. El método diagnóstico definitivo de las lesiones premalignas de cuello uterino es el examen histológico.

Técnica

Es fundamental que la toma sea correcta, obteniendo el material directamente del endocérvix y del exocérvix. Para mejorar la toma endocervical se usa un cepillo, que introducido en el interior del endocérvix se adapta bien a sus paredes y al rotarlo raspa su superficie. Para la toma del exocérvix se usa una espátula de madera. La toma vaginal carece de utilidad para el cribado de las lesiones cervicales, y únicamente en caso de estenosis vaginal que impida la visualización del cuello o después de la histerectomía, se hará una sola toma del fondo vaginal, haciéndolo constar así en la petición al laboratorio. También ha demostrado su utilidad la toma cervical única, endocervical y exocervical, mediante un cepillo de amplia base.

Aun siendo una técnica sencilla, la citología requiere numerosos pasos desde que se practica hasta que se recibe el informe. En cada uno de ellos puede producirse un error que sea causa de un resultado falso negativo. Los defectos en la toma son los más frecuentes (dos tercios de los errores), bien por ser inadecuada (si no se toma directamente la muestra del exocérvix y endocérvix) o bien por las características propias de la lesión (como ocurre en lesiones pequeñas que descaman pocas células o las que están queratinizadas en superficie o localizadas lejos del orificio cervical externo, en la parte alta del canal cervical o en la periferia del cuello). Puede sospecharse que la toma no es adecuada en ausencia de células endocervicales o metaplásicas. Asimismo, la presencia de inflamación o sangre puede dificultar la visualización de las células. El resto de errores (un tercio) ocurren en el laboratorio, bien en el proceso de lectura, al no identificar células atípicas presentes en el frotis, o al observar células atípicas pero interpretarlas mal.

Interpretación en el laboratorio

La primera lectura, de rastreo o cribado la debe realizar un citotecnólogo experto y formado específicamente para tal fin. Todos los casos positivos para lesiones malignas o sus precursoras, incluidas las atípicas de origen indeterminado, deben ser revisadas por el citopatólogo. El control de calidad básicamente reside en dos pasos: el primero consiste en la lectura “rápida” realizada por otro citotecnólogo, y el segundo en la comprobación de que los porcentajes obtenidos no se apartan significativamente de los aceptados por los grupos de consenso. Es necesario insistir en que las conductas que se acepten deben estar basadas en criterios de calidad diagnóstica citológica.

Clasificación citológica de Bethesda

Actualmente se aconseja utilizar el sistema de clasificación citológica de Bethesda, revisada en el año 2001¹²⁸⁻¹³¹.

A efectos prácticos para el ginecólogo, esta clasificación difirió poco de la clasificación previa de 1991. Sin embargo, un aspecto conceptual importante fue el reemplazo de la palabra “diagnóstico” por “interpretación” o “resultado” sugiriendo que la citología no da un diagnóstico definitivo. El diagnóstico final, que servirá para orientar la conducta en cada caso, debe integrar los datos clínicos y de laboratorio. Se mantuvo la clasificación principal de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL). En un intento de reducir los casos con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), que significaban un 5% o más de todos los diagnósticos citológicos en algunos laboratorios, se

eliminó la categoría de ASC-US reactivo y estas pacientes se incluyeron en la categoría negativa. Se añadió una nueva categoría ASC-H, que se emplea si no se puede excluir una lesión de alto grado. El término AGUS se sustituyó por “células glandulares atípicas” (AGC) y se incluyó la categoría de “adenocarcinoma in situ endocervical” (AIS).

Exactitud de la citología

Varias revisiones bibliográficas han valorado la exactitud del cribado con citología convencional comparándola con el diagnóstico histológico. En una revisión de 62 trabajos previos a 1995¹³³, los rangos de sensibilidad y especificidad fueron muy amplios, del orden del 11-99 y el 14-97% respectivamente, lo que muestra una clara relación inversa entre ambas. Un meta-análisis de 59 series mediante curvas ROC (*receiver operating characteristics*) mostró que la citología es incapaz de conseguir al mismo tiempo una elevada sensibilidad y especificidad. Así, por ejemplo, para una especificidad del 90-95% le corresponde una sensibilidad del 20-35%.

Otra revisión de 94 trabajos con citología convencional¹³⁴ confirma la gran variación individual de sensibilidad y especificidad. Entre 12 estudios seleccionados por su mejor metodología, el rango de sensibilidad fue del 30-87% y el de especificidad del 86-100%. Las notables diferencias en la sensibilidad de la citología entre las distintas publicaciones pueden explicarse por la escasa reproducibilidad de la citología o a diferentes sesgos, en el proceso de revisión, en la selección de los casos, en el umbral de valoración o en el estándar de referencia utilizado. Usando el mismo umbral de valoración, la exactitud de la citología para CIN 2+ fue del 77% (IC del 95%, 48-97)¹³⁴ y con un umbral de ASC-US, una revisión del año 2002 obtiene una sensibilidad del 50-75%¹³⁵.

Citología líquida

La citología líquida es la citología en capa fina que respecto a la citología convencional pretende facilitar la lectura al eliminar sangre, grumos u otros artefactos, con el consiguiente aumento de muestras satisfactorias para su valoración y mejorar la capacidad de detección de lesiones intraepiteliales. Una ventaja adicional es que permite realizar tests de detección de ADN-VPH u otras técnicas auxiliares en la misma muestra de forma diferida.

- Ventajas:
 - Muestras más representativas de todas las clases de células.
 - Mejor conservación de la muestra.
 - Menos casos de extendidos no satisfactorios o no adecuados.

- Más casos de lesiones precursoras detectadas (en controversia).
- Disminución de casos imprecisos: ASC-US-AGC (en controversia).
- Disminución del tiempo de lectura.
- Utilización del material restante para análisis ADN VPH.
- Desventajas:
 - Tiempo de procesamiento más largo.
 - Formación especializada para la interpretación de los extendidos.
 - Necesidad de un período, variable, de adaptación para la lectura.
 - Necesidad de mayor concentración para la lectura: mayor cansancio.
 - Sensible aumento del costo, en todas las fases del proceso.

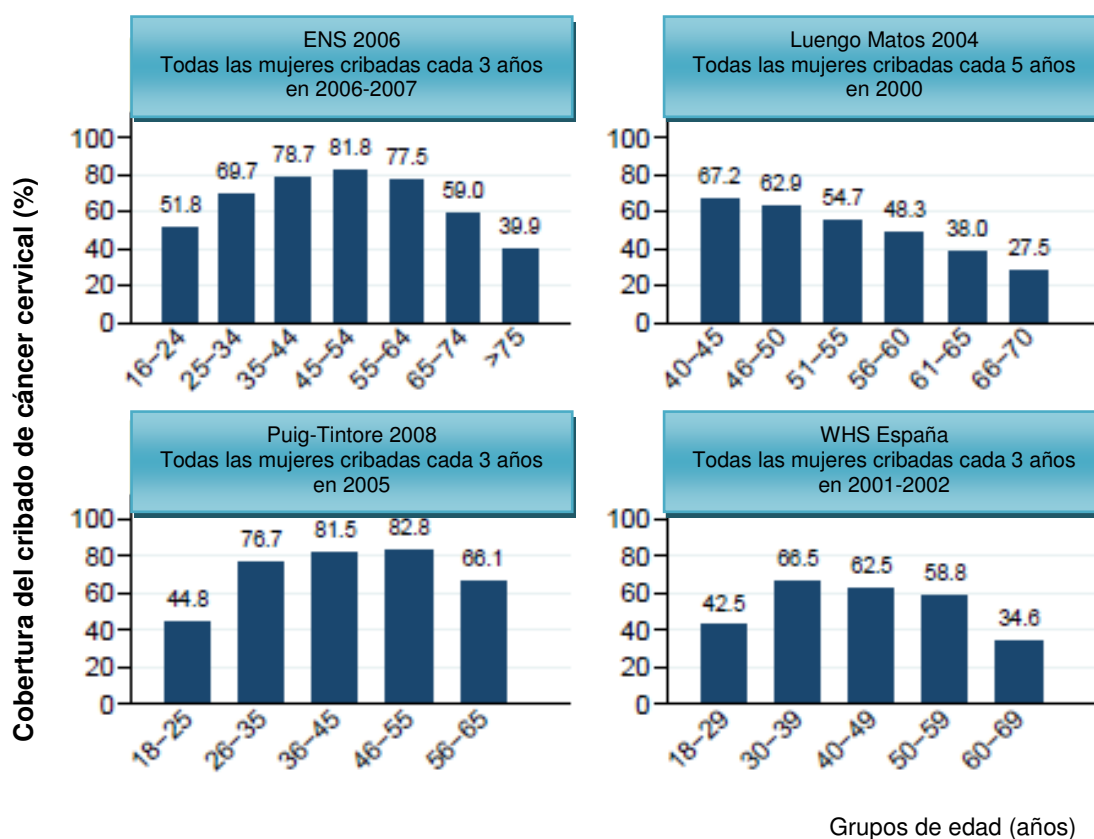
Los resultados de los datos publicados en la literatura y las revisiones de meta-análisis parecen confirmar que no mejora la sensibilidad ni la especificidad de la citología convencional de calidad para el resultado de lesión de alto grado o superior, ni parece capaz de disminuir las cifras remanentes de incidencia y mortalidad por cáncer cervical conseguidas mediante el cribado con citología convencional¹³⁶⁻¹³⁹.

Cobertura de la citología en España

Según los últimos datos publicados acerca de la cobertura del cribado del cáncer de cuello de útero mediante citología (datos del 2008), el grado de cobertura oscila entre el 60% y 84% según las distintas Comunidades Autónomas. Entre las Comunidades Autónomas con mayor cobertura de cribado citológico destacan La Rioja (84%) y Cataluña (83%), en contraste con Ceuta y Melilla (60%) y Extremadura (61%) que son las Comunidades Autónomas con menor cobertura del cribado citológico^{28, 140}.

Por grupos de edad: 44.8% antes de los 26 años, 77% entre los 26 y 35 años, 81.5% entre los 36 y 45 años, 82.5% entre los 46 y 55 años y el 66.2% después de los 55 años^{28, 140}.

Figura 32: Cobertura del cribado citológico en España por edades, según diferentes estudios.



- A) *Frequency of pap smear or vaginal cytologies.* Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2006. España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
- B) Luengo MS, Muñoz vdE. *Use of pap smear for cervical cancer screening and factors related with its use in Spain.* Aten Primaria 2004 Mar 31;33(5):229-34.
- C) Puig-Tintore LM, Castellsague X, Torne A, de Sanjose S, Cortes J, Roura E, et al. *Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain.* J Low Genit Tract Dis 2008 Apr;12(2):82-9.
- D) *Screening coverage among women aged 18-69.* World Health Surveys. Geneva: World Health Organization (WHO); 2003.

Fuente: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer²⁸.

Elaboración: propia.

Tabla 8: Cobertura del cribado citológico en España por regiones, según diferentes estudios.

Region	N women	Age range	Coverage (%)	LY*	Population	Reference
Andalucía	848	18-65	66.3	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	63.6	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Aragón	221	18-65	70.1	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	72.6	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Asturias	188	18-65	77.1	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	71.0	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Balearic Islands	113	18-65	82.3	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	84.7	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Basque Country	316	18-65	77.5	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	81.3	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Canary Islands	92	18-65	85.9	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	81.7	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Cantabria	92	18-65	66.3	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	66.6	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Castilla- La Mancha	222	18-65	65.8	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	67.8	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Castilla-León	511	18-65	74.8	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	69.5	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Catalonia	868	18-65	82.7	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	83.5	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Ceuta and Melilla	-	>15	60.3	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Extremadura	181	18-65	61.3	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	59.2	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Galicia	415	18-65	77.3	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	71.3	3y	General female population	ENS 2006 ^b
La Rioja	85	18-65	84.7	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	66.0	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Madrid	776	18-65	81.8	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	70.5	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Murcia	146	18-65	77.4	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	67.9	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Navarra	88	18-65	70.5	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	75.7	3y	General female population	ENS 2006 ^b
Valencia	627	18-65	75.9	3y	General female population	Puig-Tintore 2008 ^a
	-	>15	71.4	3y	General female population	ENS 2006 ^b

a) Puig-Tintore LM, Castellsague X, Torne A, de Sanjose S, Cortes J, Roura E, et al. *Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain*. J Low Genit Tract Dis 2008 Apr;12(2):82-9.

b) *Frequency of pap smear or vaginal cytologies*. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud 2006. España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

Fuente y elaboración: WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer²⁸.

Efecto del cribado citológico en la prevención del cáncer

La citología ha demostrado repetidamente que es capaz de reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical en los países en los que se ha cribado a la población de forma organizada, extensa y continuada.

La principal causa de cáncer en países con cribado poblacional es la inasistencia. Además, hay que considerar otra posible causa de cáncer relacionada con el intervalo de repetición del cribado, pues el hecho de espaciar la citología más de 3 años se asocia con un aumento del riesgo de cáncer.

La ineficacia e ineficiencia de los programas de cribado citológico oportunistas se invoca como causa del mayor fracaso en los países que siguen esta estrategia. Es necesario insistir en la importancia de la cobertura, ya que la inmensa mayoría de las mujeres que desarrollan cáncer de cérvix no han sido atendidas por los programas preventivos.

1.3.2.2.- Diagnóstico Microbiológico de VPH

El diagnóstico microbiológico de VPH se realiza por detección del ADN del virus. No se utilizan técnicas de cultivo ni serológicas porque estos virus no son cultivables y porque la detección de anticuerpos por serología no puede discriminar infección activa ni determinar el genotipo infectante. Las técnicas moleculares más usadas son la captura de híbridos y las técnicas de amplificación molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa.

1.3.2.2.1.- Técnicas*Técnicas de hibridación: captura de híbridos*

Es una técnica de amplificación de la señal, que da buenos resultados. Tiene una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1pg de ADN, equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La captura de híbridos tiene como ventaja adicional la posibilidad de semicuantificar la carga viral, aunque esta cuantificación solamente indica el número de copias virales y no puede corregirse en función del número de células obtenidas en la toma. La sensibilidad es menor que la de las técnicas de amplificación molecular, cargas virales bajas o errores en la toma de la muestra pueden dar falsos negativos¹⁴¹⁻¹⁵⁹.

Técnicas de amplificación molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR es un método de amplificación molecular que permite identificar muy pequeñas cantidades de ADN objetivo en la muestra analizada. Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. La PCR usa *primers* o cebadores de consenso. Los más utilizados actualmente son PGMY09/11, GP5+/GP6+ y SPF 10.

Se basa en la detección de la presencia de genoma de papilomavirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación específica mediante hibridación reversa en tira de nitrocelulosa. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH. Para realizar la PCR en laboratorio es preciso disponer de personal especializado, dada la posibilidad de contaminación cruzada y de interpretación diagnóstica errónea si no se tiene el material y el entrenamiento adecuados ¹⁴¹⁻¹⁵⁹.

1.- LIPA

El Linea Probe assay (LiPA assay) (INNO-LiPA HPV Genotyping, Innogenetics Laboratories®) se basa en el principio de la hibridación reversa y nos ofrece información específica para 25 genotipos diferentes de VPH simultáneamente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74). La amplificación del DNA del VPH se basa en el *SPF10_PCR primer set*, que amplifica un fragmento de sólo 65 pares de bases con la región *L1 open reading frame (ORF)*. Parte del gen de la beta-globina humana (268 pb) se amplificaba en cada muestra como control. El SPF10-LIPA se realizaba usando 10 µl del DNA extraído en un volumen final de 100 µl. El control interno nos permite evaluar la calidad de la toma de la muestra.

2.- Microchips array

Se basa en la detección de la presencia de genoma de papilomavirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación específica mediante microchips arrays. Los arrays de papilomavirus son un sistema completo de genotipado del VPH en soporte Arraytube® que detecta los VPH de mayor prevalencia. El sistema está dirigido a laboratorios clínicos y posee las siguientes características técnicas: mediante una lectura de resultados automática y a través de un software bioinformático específico, Clinical Arrays®-Papillomavirus ofrece resultados precisos sobre los genotipos de VPH encontrados. Esto

permite determinar con exactitud el grado de riesgo asociado a cada tipos de papiloma, así como la detección de coinfecciones.

La lectura se realiza en condiciones de temperatura e iluminación controladas electrónicamente a través del lector ATS, evitando interpretaciones subjetivas.

3.- PCR multiples fluorescent (f-VPH)

F-VPH typingTM es un método sensible, específico y rápido para la identificación de genotipos del VPH. La automatización en parte del procedimiento permite el análisis *high-throughput* (a alto rendimiento) de las muestras.

F-VPH typingTM utiliza 15 primers de amplificación de las regiones E6 y E7 del genoma del VPH, que son las regiones que se conservan después de la integración viral. El extracto de ADN se amplifica mediante una PCR multiplex con un conjunto de 16 primers fluorescentes para los tipos VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 59, 68 además de un control interno (STR humano). Esta secuencia se añade para comprobar la integridad del ADN y los inhibidores de PCR, y además es útil en la detección de mezclas de ADN debidas al mal manejo de la muestra. El F-VPH typingTM kit utiliza la tecnología de detección de fluorocromos que permiten la amplificación de todas las secuencias en un solo tubo de reacción.

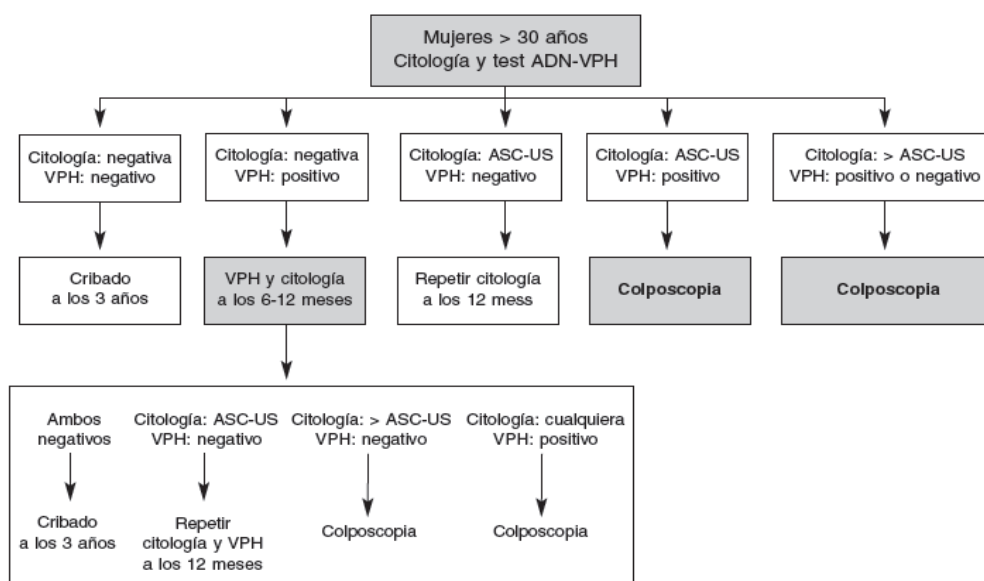
1.3.2.2.2.- Indicaciones del análisis del VPH

1.- Cribado

La identificación del ADN de VPH de alto riesgo oncogénico tiene un gran potencial en el cribado primario. Se ha demostrado que el test de ADN-VPH es reproducible y sencillo de realizar, tiene un coste relativamente bajo y además, permite su automatización y realización por personal con escasa preparación. El test de ADN-VPH puede utilizarse dentro del programa de cribado de cáncer cervical, ya sea asociado con la citología para aumentar su sensibilidad o como técnica inicial de cribado y posterior selección de los casos positivos con citología.

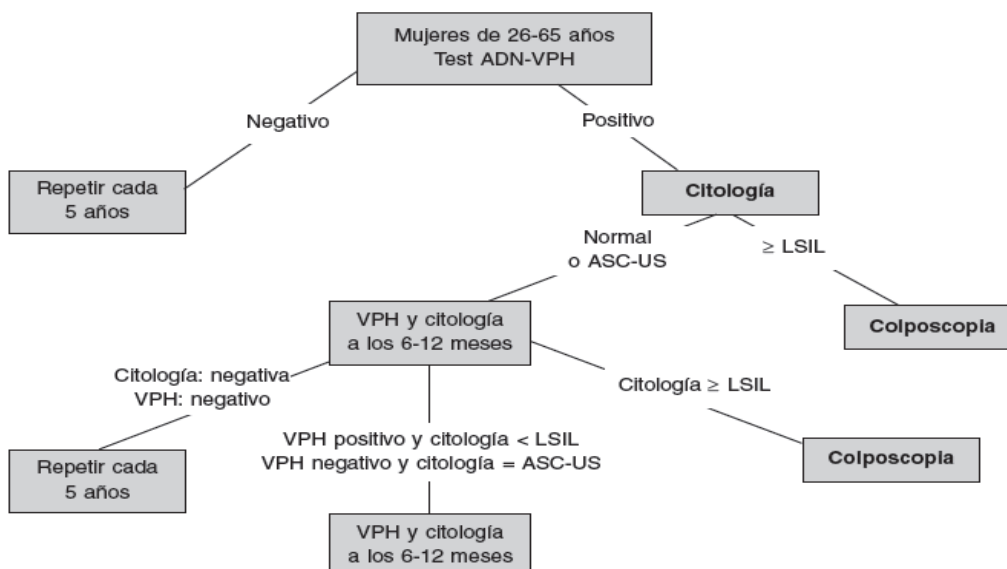
Estudios recientes demuestran la superioridad y mayor efectividad del test de ADN-VPH respecto la citología convencional como test de cribado primario, especialmente en mujeres mayores de 30 años, con un aumento de la sensibilidad del 30-35% en contraposición a una pérdida en la especificidad del 8-12% comparado con la citología convencional¹⁴¹⁻¹⁵⁹.

Figura 33: Cribado primario con citología y test de ADN-VPH de alto riesgo oncogénico.



Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

Figura 34: Cribado primario con test de ADN-VPH y selección con citología.



Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

2.- Selección de mujeres con citología anormal

El estudio de las mujeres con ASC-US con objeto de seleccionar para colposcopia las eventuales portadoras de CIN 2-3 o cáncer es una de las indicaciones para el empleo clínico del test de ADN-VPH. En la selección de las pacientes con citologías ASC-US para detectar CIN 2-3 o cáncer, el test de ADN-VPH es más sensible e igualmente específico que el seguimiento con repetición de la citología. En varios estudios publicados en la literatura, no se han encontrado CIN 2-3 o cáncer en las mujeres con citología de ASC-US y ADN-VPH negativo, lo que justifica esta indicación ¹⁴¹⁻¹⁵⁹.

3.- Conducta en mujeres diagnosticadas de lesión cervical intraepitelial de bajo grado

Sólo un 10-20% de las pacientes con lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado progresarán. Entre los co-factores bien establecidos de progresión está la persistencia de la infección por VPH de alto riesgo. La persistencia del test ADN-VPH positivo durante el seguimiento de CIN 1 no tratada tiene la más elevada sensibilidad para predecir el desarrollo de CIN 2-3 o cáncer. Para evitar el tratamiento sistemático, muchas veces innecesario y no exento de morbilidad, determinar el VPH y seguir su evolución para verificar su negativización o persistencia es una opción válida. En mujeres jóvenes seleccionadas, la abstención terapéutica con seguimiento de la evolución del VPH durante un período de 24 meses, es una opción válida antes de establecer un tratamiento definitivo. En las mujeres mayores de 25 años es necesario un estudio con colposcopia y biopsia que confirme el diagnóstico de CIN 1. En las pacientes con colposcopia valorable se admite su seguimiento sin tratamiento, repitiendo la citología a los 6 y 12 meses y un test ADN-VPH a los 12 meses para evidenciar el aclaramiento de la infección y devolver a la paciente al programa de cribado o, si resulta positivo, repetir la citología y test de VPH al año ¹⁴¹⁻¹⁵⁹.

4.- Seguimiento post-tratamiento de lesiones intraepiteliales

La determinación de VPH es útil en el seguimiento de las mujeres después del tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales. El test de ADN-VPH puede mejorar el seguimiento de las pacientes tratadas por CIN 2-3 y detectar tempranamente una persistencia o recidiva. Si bien el objetivo del tratamiento es eliminar la lesión y no de tratar la infección por el VPH, se ha demostrado en varios trabajos que el VPH se negativiza en las lesiones extirpadas completamente, mientras que está presente si la lesión persiste o recurre.

Aunque los estudios son heterogéneos, en general el test de VPH-ADN es más exacto que el seguimiento con citología para predecir el éxito o fracaso del tratamiento, con una sensibilidad significativamente más elevada que la citología y una especificidad no significativamente menor. Un test de ADN-VPH positivo a los 6-12 meses post-tratamiento, incluso en presencia de una citología normal, permite reconocer precozmente y con seguridad un fallo del tratamiento.

Es aconsejable realizar una citología, una colposcopia y un test de ADN-VPH a los 6 meses del tratamiento para descartar posibles falsos negativos o positivos. Su negatividad, junto con la del test de ADN-VPH, permite devolver a la mujer al programa de cribado con seguridad

141-159

1.3.2.3.- Aplicación clínica de las técnicas de cribado

Exactitud de las técnicas de cribado

Ni la citología ni el análisis de VPH son técnicas diagnósticas. La sensibilidad de la citología para la lesión intraepitelial de cérvix está bien documentada. En España, un estudio cooperativo en 1985, demostró que la sensibilidad mejora al aumentar el grado de la neoplasia intraepitelial, así para CIN 1, CIN 2 y CIN 3 era de 0.50, 0.68 y 0.90 respectivamente. En un meta-análisis sobre 25 trabajos, la sensibilidad de la citología para la detección de una lesión intraepitelial cervical de bajo grado o más avanzada, fue de 0.75 y la especificidad de 0.73. Como se ha referido anteriormente, existen factores relacionados con la técnica citológica que limitan su sensibilidad. Estos datos, explican, en parte que sigan apareciendo cánceres de cuello de útero en poblaciones con cribado citológico organizado. Sin embargo, al plantear el tema de la sensibilidad de la citología hay que diferenciar la sensibilidad de una citología aislada, de la sensibilidad de un programa de cribado citológico. La repetición de la prueba permite detectar casos que se han escapado a una citología previa. Sólo después de tres citologías repetidas, valorables y negativas, puede afirmarse la ausencia de neoplasia.

Una alta especificidad es crucial en el cribado poblacional. En los estudios realizados recientemente, el análisis de ADN-VPH ha demostrado una mejor sensibilidad que la citología para las lesiones de alto grado, con una especificidad aceptable pero menor que la de la citología. En mujeres de más de 35 años los falsos positivos pueden llegar al 3-10% pero todavía pueden ser mayores en las mujeres más jóvenes. El elevado número de mujeres jóvenes positivas para el VPH que no presentan lesiones cervicales ni las presentarán, es la principal desventaja del test de VPH. Aunque a menudo se designan estos casos como falsos positivos, esto no es del todo exacto pues se trata, en realidad, de infecciones transitorias que se resuelven

espontáneamente. El valor predictivo negativo del test de VPH es habitualmente del 98-99%. Esto ofrece seguridad de que la mujer negativa para VPH de alto riesgo no tiene lesiones epiteliales cervicales intraepiteliales de alto grado o cáncer cervical ¹⁴¹⁻¹⁵⁹.

Test de cribado universal

El test de cribado ideal debería tener, además de una elevada sensibilidad, un elevado valor predictivo positivo y seleccionar exclusivamente a mujeres con enfermedad significativa (lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado o carcinomas). Sin embargo, tanto la citología como el análisis del VPH detectan un exceso de mujeres con resultado positivo o no concluyente (lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado, ASCUS), pero sin lesiones significativas o que regresarán espontáneamente. Esto motiva una elevada sobrecarga asistencial para su diagnóstico y tratamiento.

1.3.2.4.- Nuevos marcadores moleculares

Para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo, se han investigado nuevos marcadores moleculares que sean mejores marcadores de enfermedad significativa o con potencial de progresión. La detección de la integración del genoma del VPH-AR puede ser un parámetro útil para valorar el riesgo de progresión de las lesiones intraepiteliales. Otro parámetro investigado es la detección de la transcripción activa de oncogenes del VPH de alto riesgo o de las proteínas resultantes de su expresión. Asimismo, la sobreexpresión de la p16INK4a se ha detectado únicamente en las células basales o parabasales de preparaciones histológicas o citológicas de lesiones inducidas por VPH de alto riesgo que muestran disregulación celular por la expresión de oncogenes virales ¹⁴¹⁻¹⁵⁹. Sin embargo, la evidencia clínica de la validez de estas nuevas tecnologías está todavía bajo evaluación y más estudios son necesarios en los próximos años ^{153, 154, 164}.

ARN mensajero de E6-E7

En la infección transitoria, el VPH se localiza en el núcleo en forma episómica, sin integrarse el ADN viral en el ADN del huésped. Para iniciar y mantener la transformación neoplásica, en las infecciones por el VPH, es necesaria la integración del ADN viral y la sobreexpresión de los oncogenes virales E6-E7 en las células epiteliales. La detección de la expresión del ARN mensajero (ARNm) de E6-E7 es un indicador de la integración viral y de la

expresión de estos genes y permite identificar células neoplásicas, en las que siempre está presente.

En varios estudios publicados, se ha visto que con la misma sensibilidad que la PCR, la especificidad más elevada del ARNm de E6-E7 permite una mejor selección de las mujeres con citología ASC-US o LSIL que tienen riesgo de progresión. El aumento de la especificidad es especialmente interesante en las mujeres más jóvenes con una elevada prevalencia de infección por el VPH ^{153, 154, 161, 164, 166}.

Proteína p16^{INK4a}

La proteína p16^{INK4a} (p16) es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (cdk), la cual, a su vez, inhibe la proteína del Rb (pRb). La pRb es la principal inhibidora del ciclo celular al mantener inactivos los factores de transcripción, como E2F, que inducen la entrada de la célula en ciclo, y por lo tanto, controla la división celular. Tanto en el cáncer de cérvix como en sus lesiones precursoras (HSIL, CIN 2-3), pRb está funcionalmente inactivada desde las fases iniciales de la carcinogénesis cervical como consecuencia de la expresión del gen E7 de VPH que la bloquea. Se ha demostrado una correlación recíproca entre pRb y p16, razón por la cual hay una fuerte sobreexpresión de p16, tanto en los carcinomas como en las lesiones premalignas del cérvix uterino, relacionados con la infección por el VPH.

La tinción inmunohistológica para p16 ha demostrado ser capaz de mejorar la especificidad diagnóstica y solucionar los problemas de variabilidad inter/intraobservador. Así, p16 es un buen marcador para identificar las LSIL con potencial de progresión ^{153, 154, 160, 162-165, 167}.

Ganancia del brazo q del cromosoma 3

Se ha propuesto como posible factor predictivo de progresión. Estudios de genética molecular han demostrado que la ganancia del brazo cromosómico 3q es la alteración genética más frecuentemente observada en los carcinomas invasivos de cérvix, siempre relacionada con infección por VPH. El incremento de copias de este cromosoma resulta de gran importancia, puesto que contiene el gen para el componente ARN de la telomerasa. Esta ganancia de 3q aparece durante la progresión de lesión intraepitelial de bajo grado a alto grado o a carcinoma. Por lo tanto, la detección de esta alteración genética es también un marcador biológico que ayuda a discriminar las lesiones con capacidad progresiva de las simples infecciones transitorias ^{153, 154, 164}.

Ki-67

Es un marcador de proliferación celular activa, que se puede utilizar sólo o en combinación con la p16. El test combinado de la p16/ki-67 (CINtec® PLUS) ha demostrado resultados prometedores por el momento. Estudios clínicos incluyendo más de 32.000 mujeres han demostrado que cuando se usan juntos, la combinación de estos dos biomarcadores es altamente sensible y específica para identificar aquellas mujeres con más probabilidad de tener actualmente una lesión de alto grado. Aplicadas de forma combinada, la codetección de p16 y Ki-67 en la misma célula sirve como indicador de la desregulación del ciclo celular que ocurre durante la transformación oncogénica inducida por el VPH de alto riesgo ^{153, 154, 163-165, 167}.

1.3.2.5.- Pautas de cribado del cáncer cervical*Inicio del cribado cervical*

Considerando que el riesgo de lesión cervical significativa (lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado o cáncer) en los tres primeros años después del inicio de la exposición al VPH es bajo, se aconseja iniciar el cribado a los tres años después del primer coito vaginal o a partir de la edad de 25 años, si la mujer es sexualmente activa.

La justificación es que muchas mujeres y varones se infectan por el VPH al iniciar la actividad sexual, y con frecuencia, pueden observarse cambios citológicos de LSIL-CIN1, que indican la presencia de una infección activa. Puesto que más del 80% de estas infecciones remiten espontáneamente, se considera que es preferible ignorarlo que preocupar innecesariamente a la mujer y evitar así un estudio diagnóstico y un eventual tratamiento por una infección transitoria ¹⁶⁸⁻¹⁸⁰.

Intervalo del cribado

El intervalo de repetición de la citología depende de la calidad de la citología previa, la edad y el nivel de riesgo:

- En mujeres menores de 30 años, se aconseja una citología anual. Tras tres citologías anuales satisfactorias y negativas puede considerarse su repetición cada tres años.

El intervalo de repetición de la citología de cribado después de un resultado normal cada 1, 2 ó 3 años, tiene una repercusión económica directa, y ha sido objeto de varios estudios para valorar su seguridad. Las mujeres con citología normal cribadas cada 1, 2

ó 3 años tienen un riesgo similar de desarrollar HSIL o cáncer. Sin embargo, espaciar la citología más de 3 años se asocia con un aumento del riesgo de cáncer.

- En mujeres con conducta sexual de riesgo, con cambios de las circunstancias personales y/o de pareja, o inmunosuprimidas, se aconseja seguir controles anuales.

La inmunosupresión altera la historia natural de la infección por el VPH, lo que provoca un comportamiento más agresivo y con más recidivas.

- Si en la citología no hay células endocervicales o metaplásicas o hay otros factores limitantes se debe considerar su repetición anual.
- Si existe disponibilidad del test de ADN de VPH de alto riesgo oncogénico, a los 35 años realizar citología y test de ADN-VPH. Si ambos son negativos, repetir la citología y el test de VPH-ADN cada cinco años. Si la citología es negativa y el test de VPH-ADN es positivo, repetir ambos test al año.

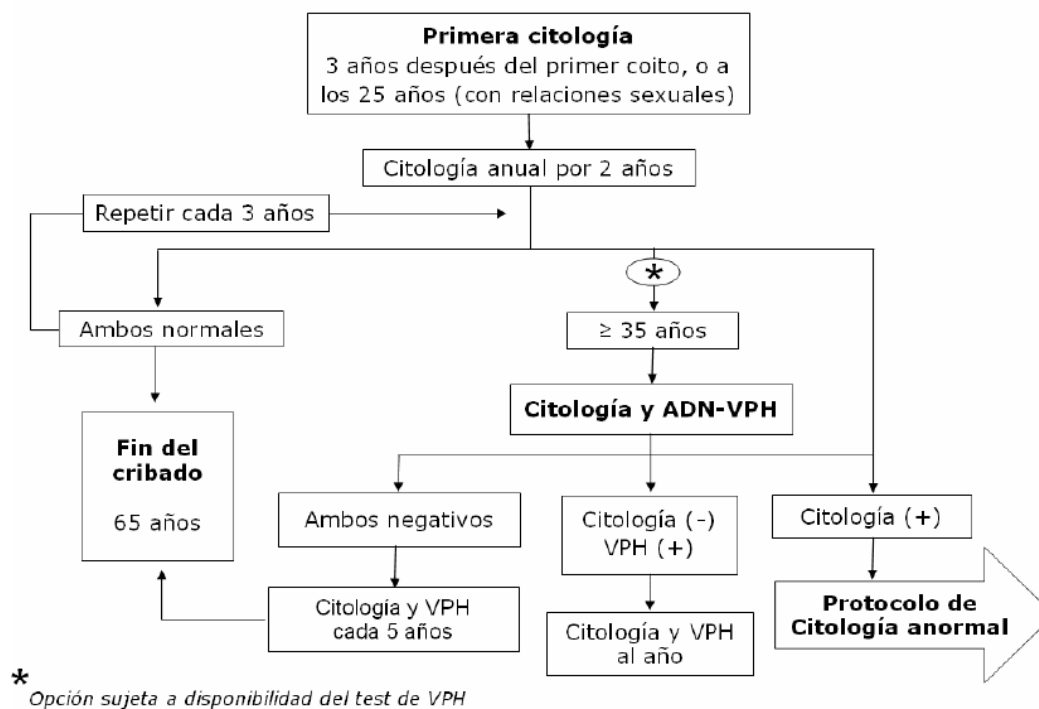
La justificación para emplear el test de VPH junto con la citología a partir de los 35 años de edad se basa en que la prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico en mujeres mayores de 30 años está por debajo del 10%, mientras que la incidencia de CIN 2-3 y cáncer aumenta con la edad. Su empleo conjunto aporta una sensibilidad muy elevada y un valor predictivo negativo cercano al 100% permitiendo aumentar con seguridad el intervalo de cribado hasta 5 años.

- Si no existe disponibilidad del test de ADN-VPH, seguir con citología cada tres años ¹⁶⁸⁻¹⁸⁰.

Finalización del cribado

La mayoría de los protocolos establecidos, si se ha cumplido adecuadamente el programa de cribado, terminan el cribado a los 65 años de edad. Sin embargo, datos publicados sobre hospitales españoles muestran que una cuarta parte de las pacientes diagnosticadas de cáncer invasivo eran mayores de 65 años, aunque la mayoría no se habían cribado.

Figura 35: Cribado del cáncer de cuello uterino.



Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

Mujeres no cumplidoras del programa

Las mujeres mayores de 35 años que no han cumplido adecuadamente el programa de cribado (más de cinco años desde el último cribado), se les debe practicar una citología y un test del ADN de VPH de alto riesgo oncogénico. Igual se debe proceder en las mujeres mayores de 64 años que no han seguido el programa aconsejado y antes de dar por finalizado el cribado.

Cribado después de una histerectomía

No se aconseja seguir cribado después del tratamiento por un proceso benigno, siempre que haya evidencia de la extirpación total del útero.

Previo a una intervención de histerectomía subtotal por patología benigna, se debe realizar una citología y un test de ADN de VPH de alto riesgo oncogénico. Posteriormente, las mujeres con histerectomía subtotal deben seguir cribado igual que las no operadas.

Después de una histerectomía por una lesión cervical intraepitelial, se debe realizar un control de curación a los 6 meses con citología y test de ADN de VPH de alto riesgo

oncogénico y continuar con el cribado por el riesgo de neoplasia intraepitelial de vagina, en especial a nivel de la cúpula vaginal.

1.3.3.- Diagnóstico

Ante el resultado de una citología anormal debe establecerse, siempre que sea posible, un diagnóstico de confirmación basado en el estudio histológico del tejido en el que se originan las células anormales. Para esta finalidad la colposcopia con biopsia dirigida es la técnica de elección, ya que es un método insustituible en el protocolo de diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales y del cáncer inicialmente invasivo del tracto genital femenino.

1.3.3.1.- Colposcopia

La colposcopia es una técnica basada en la exploración magnificada de los epitelios del cuello uterino, la vagina y la vulva, cuyo objetivo principal es el diagnóstico de lesiones invasivas o precursoras de cáncer. La identificación de características sutiles inapreciables a simple vista, que son la expresión de cambios patológicos, permite valorar el grado de anormalidad del tejido, así como la morfología y la topografía de las lesiones y localizar el área más sospechosa para obtener una biopsia.

La biopsia dirigida colposcópica permite confirmar el diagnóstico antes de efectuar el tratamiento definitivo y se considera el patrón estándar en el diagnóstico de dicha enfermedad. Con menor frecuencia, las lesiones pueden asentarse en la vagina y/o vulva, por lo que es imprescindible una cuidadosa revisión de todo el tracto genital femenino¹⁸¹⁻¹⁸³.

Indicaciones

Las indicaciones para realizar una colposcopia pueden derivar de los hallazgos citológicos o clínicos. Está bien establecido que la colposcopia no tiene ninguna indicación como método de cribado poblacional.

A.- Indicaciones citológicas

1. Citología ASC-US.
2. Citología LSIL en mujeres de menos de 25 años, repetida dos veces.
3. Citología LSIL en mujeres de 25 años o más, HSIL, cáncer o ASC-H.
4. Citología AGC, ACG-N, AIS o adenocarcinoma.

5. Citologías repetidamente inflamatorias (3 o más).

B.- Indicaciones clínicas

1. Mujeres de más de 35 años con VPH-AR positivo persistente durante más de un año.
2. Seguimiento de mujeres con LSIL-CINI seleccionadas.
3. Seguimiento de SIL durante el embarazo.
4. Seguimiento después del tratamiento de CIN o cáncer.
5. Cuello uterino clínicamente sospechoso incluso si la citología es normal.
6. Hemorragia irregular o postcoital.
7. Evaluación de lesiones en la vagina, la vulva y el ano.
8. Como parte del estudio diagnóstico en pacientes con neoplasia de vulva (VIN), de la vagina (VaIN) o del área perineal (PAIN).
9. Como parte del estudio diagnóstico en pacientes VIH positivas.

Objetivo

El objetivo general es el diagnóstico de lesiones premalignas o malignas de cuello uterino, vagina y vulva. Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Visualización del cérvix, la vagina, la vulva y el área perineal.
2. Identificación de la unión escamoso-columnar y de la zona de transformación.
3. Determinar si dicha exploración es o no satisfactoria.
4. Identificar y valorar las características de la lesión (tamaño, bordes, contornos, localización y extensión).
5. Valorar adecuadamente el canal endocervical.
6. Identificar las lesiones más significativas y realizar biopsias dirigidas por colposcopia.
7. Establecer el grado histológico y descartar invasión.
8. Diagnosticar neoplasias multicéntricas.
9. Correlacionar los resultados de la impresión colposcópica, la citología y la biopsia.

Fundamento

Es imprescindible conocer los distintos cuadros histológicos del cuello uterino, tanto normales como patológicos, así como sus mecanismos etiopatogénicos para entender el significado de las imágenes y valorar las posibles limitaciones de la técnica. El conocimiento actual de la oncogénesis cervical permite sacar el máximo rendimiento a la colposcopia, impensable cuando Hinselmann la introdujo en 1925.

La luz que incide sobre el epitelio penetra a su través hasta el estroma. La coloración reflejada está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio, que actúa como un filtro al paso de la luz. La observación de un color blanco se debe a la existencia de cambios epiteliales que impiden el paso de la luz hasta el estroma. Es un signo poco específico, ya que puede originarse por una paraqueratosis o hiperqueratosis; una acantosis; un aumento de la densidad nuclear; o una infiltración inflamatoria del estroma. Sin embargo, es muy útil puesto que permite delimitar con toda precisión el área anormal.

La colposcopia permite diferenciar las dos fases fundamentales de la historia natural de la neoplasia cervical. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de su densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastásico. La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial y por la capacidad de invadir y producir metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial se corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan las glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase, angiogénica, se corresponde con la observación de una vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de agravación bien conocido.

La colposcopia, en general, es muy sensible en la detección de lesiones precursoras del cáncer de cérvix. Sin embargo, es poco específica, por lo que las imágenes colposcópicas anormales no siempre corresponden a lesiones intraepiteliales¹⁸¹⁻¹⁸³.

Clasificación de los hallazgos colposcópicos

La terminología colposcópica vigente, retificada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en el Congreso de Barcelona de 2002¹⁸².

Tabla 9: Terminología colposcópica, Barcelona 2002.
Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y
Colposcopia.

I. Hallazgos colposcópicos normales

- A. Epitelio escamoso original
- B. Epitelio columnar
- C. Zona de transformación
 - a. Tipo 1, localizada en el ectocérvix, totalmente visible (pequeña o grande)
 - b. Tipo 2, con un componente endocervical, totalmente visible (pequeña o grande)
 - c. Tipo 3, con un componente endocervical, no totalmente visible (pequeña o grande)

II. Hallazgos colposcópicos anormales

- A. Epitelio acetoblanco
- B. Punteado
- C. Mosaico
- D. Negatividad al yodo
- E. Vasos atípicos

III. Características colposcópicas sugestivas de lesión de bajo grado (cambios menores)

- A. Superficie lisa con borde externo irregular
- B. Cambio acetoblanco mínimo, que aparece lentamente y desaparece con rapidez
- C. Yodo positivo débil, a menudo parcialmente moteado
- D. Punteado fino y mosaico fino y regular

IV. Características colposcópicas sugestivas de lesión de alto grado (cambios mayores)

- A. Superficie generalmente lisa con borde externo bien definido
- B. Cambio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece lentamente (blanco de ostra)
- C. Color acetoblanco denso en los orificios glandulares
- D. Negatividad al yodo, de aspecto amarillento en un epitelio intensamente blanco
- E. Punteado grosero y mosaico extenso e irregular con losetas de diferentes tamaños

- F. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular

V. Características colposcópicas sugestivas de cáncer invasivo

- A. Superficie irregular, erosiva, ulcerada
- B. Cambio acetoblanco denso
- C. Punteado y mosaico extenso e irregular
- D. Vasos atípicos

VI. Colposcopia insatisfactoria

- A. Unión escamo-columnar no visible
- B. Asociación con trauma, inflamación o atrofia que impida valorar
- C. No se visualiza el cuello

VII. Hallazgos misceláneos

- A. Condilomas
- B. Queratosis
- C. Erosión
- D. Inflamación
- E. Atrofia
- F. Deciduosis
- G. Pólipos

En primer lugar, es necesario precisar si la colposcopia es valorable o no, según si se visualiza o no la unión escamoso-columnar. Cuando la colposcopia no es valorable, en caso de citología anormal, no se puede excluir que la lesión esté localizada en el endocérvix, y por lo tanto, debe realizarse un legrado o toma citológica endocervical con cepillado.

La clasificación de la IFCPC establece, dentro del apartado de hallazgos colposcópicos anormales, una gradación que diferencia los cambios sutiles o leves (cambios menores) de los patrones colposcópicos abigarrados y que muestran mayor gravedad (cambios mayores). Aunque se asume que no todo hallazgo colposcópico anormal se corresponde con una lesión precursora del cáncer, mediante esta categorización la mayoría de las imágenes catalogadas como cambios menores suelen correlacionarse con metaplasia o CIN I, y las catalogadas como cambios mayores con CIN 2-3 o invasivas.

La colposcopia permite identificar fácilmente otras características fundamentales de la lesión cervical, como su localización y extensión, que tiene significación clínica. Diversos estudios han señalado las implicaciones clínicas del tamaño de la CIN, que se ha correlacionado con los falsos negativos de la citología, la discordancia diagnóstica de la pequeña biopsia, el

fallo terapéutico y la progresión lesional. El innovador avance que representa la valoración colposcópica de estos parámetros es que obtiene la información previamente a la biopsia o tratamiento y permite así orientar la conducta terapéutica ¹⁸².

Indicaciones para el estudio histológico

A. Biopsia dirigida del exocérvix:

1. Colposcopia anormal con cambios mayores.
2. Colposcopia anormal y valorable con cambios menores.

B. Estudio endocervical:

1. Imagen colposcópica anormal que penetra en el canal cervical.
2. Citología anormal con colposcopia no satisfactoria.
3. Citología con lesiones glandulares: AGC, AIS, adenocarcinoma.
4. Antes de practicar un tratamiento destructivo.

C. Estudio endometrial:

1. Citología con lesiones glandulares en mujeres de más de 40 años: ACG, AIS, adenocarcinoma.

D. Conización:

1. Diagnóstico de CIN 2 y CIN 3.
2. Estudio endocervical diagnóstico de SIL- CIN, AIS.
3. Citología de grado igual o mayor a HSIL, con cérvix y vagina normales a la colposcopia.
4. Citología de grado igual o mayor a HSIL, y biopsia negativa o LSIL.
5. Biopsia con microinvasión.
6. Citología AGC, AIS o adenocarcinoma, con estudio endocervical negativo.

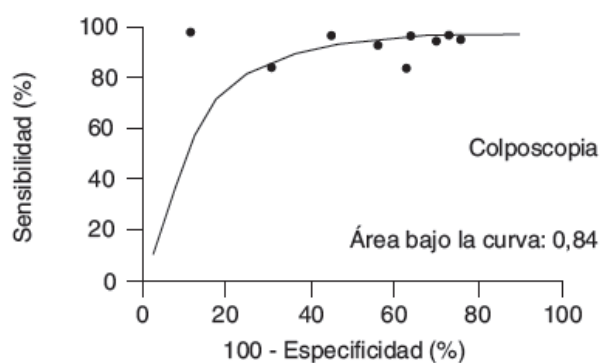
En los casos con discordancia entre la citología y el resultado de la colposcopia-biopsia, se deben revisar ambas técnicas, para lo cual es imprescindible una buena comunicación entre el clínico, el citólogo y el patólogo.

Exactitud de la colposcopia

La colposcopia ofrece una elevada sensibilidad para diferenciar el epitelio normal del patológico. Sin embargo, la colposcopia presenta una mejor especificidad para distinguir lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado de lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado, que para diferenciar el epitelio normal del anormal. Esto refrenda la validez de la actual clasificación colposcópica que distingue entre cambios mayores, propios de las lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado-cáncer, de los cambios menores, propios de las normales-lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado.

Un meta-análisis que evaluó las diferentes técnicas diagnósticas encontró que en la curva ROC de la colposcopia con eventual biopsia, el área bajo la curva de la colposcopia (0.84) se compara muy favorablemente con las obtenidas con la citología (0.76) y el análisis del ADN del VPH (0.81).

Figura 36: Curva ROC y área bajo la curva de la colposcopia diagnóstica.



La colposcopia tiene una especificidad menor que la citología, a expensas de una mayor sensibilidad, lo cual en el contexto en que se emplea es adecuado. Identificar todas las lesiones que pueden ser neoplásicas es más importante que no caracterizarlas. Además, el objetivo de la colposcopia no es realizar diagnósticos sólo con la imagen sino mediante la biopsia dirigida mediante la colposcopia. Por lo tanto, para evitar el riesgo de un sobrediagnóstico y/o sobretratamiento, la elevada sensibilidad de este método exige una buena preparación y experiencia.

Una revisión Cochrane, basada en la evidencia actualmente disponible sobre el empleo de la colposcopia, concluye que es un método excelente para el estudio de mujeres con citología anormal, pero sin utilidad como test de cribado primario ni como sustitutivo de la evaluación histológica. Confirma su eficacia en establecer la topografía de las lesiones cervicales y localizar las áreas más sospechosas para dirigir la biopsia, lo que mejora la exactitud de la

histología. Asimismo, se confirma su eficacia en la planificación individual de la terapia más efectiva¹⁸¹⁻¹⁸³.

1.3.3.2.- Conducta ante una citología anormal

Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US)

Ante una citología ASC-US se admiten tres opciones:

1. Colposcopia.
2. Control mediante citología cada 6 meses. Si fuera positiva, se remitirá a la paciente a realizar una colposcopia.
3. Determinación del ADN-VPH. Se remitirán a colposcopia todas las pacientes positivas para VPH-AR. Si dicho test es negativo, se repetirá la citología al año. Dada la elevada prevalencia de la infección transitoria por el VPH en los primeros años de la vida sexual, la determinación del ADN-VPH en pacientes con ASC-US sólo está indicada en mujeres mayores de 25 años.

La citología ASC-US en mujeres embarazadas y en pacientes inmunodeprimidos requiere siempre un estudio colposcópico. En la menopausia, dada la constante presencia de atrofia, factor causal de ASC-US, se indicará tratamiento estrógeno previo, antes de repetir la citología¹⁸⁴⁻¹⁸⁸.

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)

Aproximadamente un 70% de las citologías LSIL remitirán, un 15% persistirá y otro 15% mostrará una citología más grave, sin poder diferenciarse si se trata de una progresión biológica o de una lesión oculta en la citología inicial. Hay dos opciones: seguimiento con citología o colposcopia inmediata.

El seguimiento citológico a los 6 y 12 meses está indicado especialmente en mujeres con citología LSIL menores de 25 años, dado que en este colectivo la anomalía citológica suele ser expresión de una infección por el VPH transitoria. Si ambas citologías son negativas se remite de nuevo a la mujer al programa de cribado. Si alguna citología es ASC-US o más avanzada, se remite a la paciente a colposcopia.

En mujeres con citología LSIL mayores de 25 años, se debe realizar una colposcopia con eventual biopsia.

La colposcopia inmediata y eventual biopsia en pacientes con citología LSIL tiene por objetivo descartar una lesión más avanzada, hallazgo que se confirma en aproximadamente un

20% de los casos. Sin embargo, realizar una colposcopia a todas las mujeres con LSIL puede aumentar la posibilidad de sobretratar innecesariamente una infección por el VPH transitoria, con muy bajo riesgo de progresar a carcinoma ¹⁸⁴⁻¹⁸⁸.

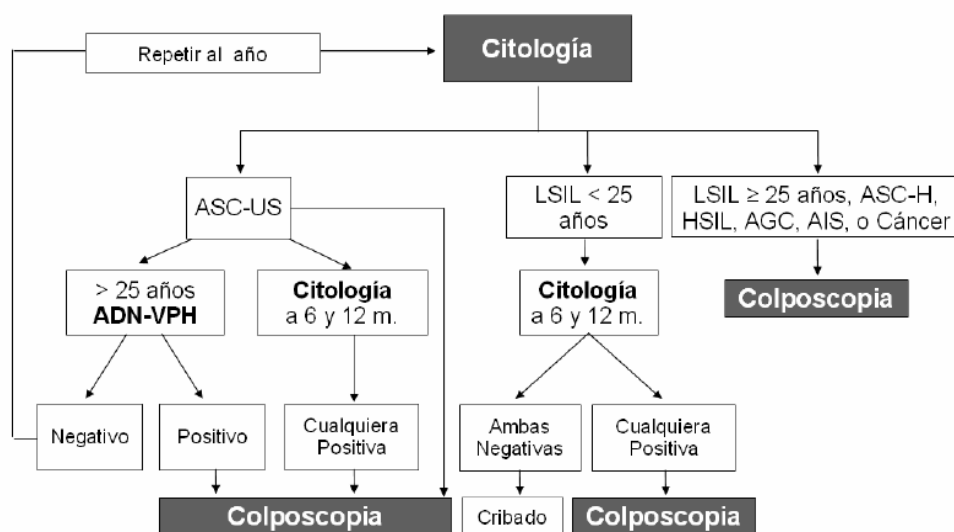
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), carcinoma escamoso

Las mujeres con citología de HSIL o carcinoma deben ser remitidas sin demora para el estudio con colposcopia y biopsia.

Células glandulares atípicas (AGC), adenocarcinoma

En las mujeres con citología AGC el riesgo de lesión escamosa o glandular de alto grado es del 10-30%. Todas ellas, así como las mujeres con citología AIS o adenocarcinoma, deben realizarse una colposcopia, que incluya un estudio endocervical y, en presencia de células endometriales atípicas, también un estudio endometrial.

Figura 37: Conducta ante una citología anormal.



Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

1.3.3.3.- Conducta ante los resultados del test del ADN del VPH

La introducción del test de ADN-VPH junto con la citología, en mujeres mayores de 35 años, replanteó la conducta a seguir según los resultados de ambas pruebas. Si ambas pruebas

son negativas, el riesgo de no detectar una CIN 2-3 es de 1/1.000 y de cáncer invasivo es mucho menor. Puesto que el VPN de ambas pruebas es muy elevado, en mujeres mayores de 35 años es posible alargar el intervalo de cribado a 5 años.

En las mujeres con citología negativa y test de ADN-VPH positivo, los estudios publicados en la literatura han evidenciado que estas mujeres se pueden controlar con seguridad repitiendo ambas pruebas al año. Si al año las dos pruebas son negativas, se trata de una infección transitoria por el VPH con riesgo muy bajo de desarrollar una CIN 2, en comparación con las mujeres con citología anormal, y se remite a la paciente de nuevo al programa de cribado. Si al año la citología es igual o mayor que ASC-US o el ADN-VPH es positivo, se remite a la mujer a colposcopia para descartar una lesión.

En las mujeres con citología ASC-US y ADN-VPH negativo se repetirá la citología al año, y si es negativa se remitirá al programa de cribado.

Las mujeres con citología ASC-US y ADN-VPH positivo se remitirán a colposcopia.

Las mujeres con citología mayor o igual a LSIL se remitirán a colposcopia, sea cual sea el resultado del ADN-VPH, si bien, alternativamente, se acepta que con citología LSIL y ADN-VPH negativo se repita la citología a los 6 y 12 meses. Si ambas son negativas, se remite a la paciente de nuevo al cribado y si alguna es mayor o igual a ASC-US, se remitirá a colposcopia

184-188

Tabla 10: Cribado con citología y test de ADN de VPH (a partir de los 35 años). Conducta según los resultados.

Citología	ADN-VPH-AR	Conducta	
Negativa	Negativo	Cribado a los 5 años	
	Positivo	Citología y ADN-VPH a los 12 meses	Ambas negativas: Cribado Alguna \geq ASC-US: Colposcopia
ASC-US	Negativo	Citología al año	Si negativa: Cribado a 5 años
	Positivo	Colposcopia	
LSIL* HSIL, ASC-H AGC-AIS	Negativo o Positivo	Colposcopia	
* <i>Alternativa</i> LSIL	Negativo	Citología a los 6 y 12 meses	Ambas negativas: Cribado Alguna \geq ASC-US: Colposcopia

Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

1.3.4.- Tratamiento y seguimiento

La conducta terapéutica ante las lesiones intraepiteliales depende de su diagnóstico, que a menudo debe integrar los resultados de citología, colposcopia, biopsias y análisis del ADN-VPH, además de la información clínica. La mejor exactitud diagnóstica y el mejor conocimiento de dichas lesiones han motivado los cambios experimentados en el tratamiento. En las últimas décadas se ha pasado de una cirugía agresiva, como la amputación cervical o histerectomía, a un tratamiento selectivo que contempla desde la conducta expectante al tratamiento lesional más conservador.

El objetivo final del tratamiento es la eliminación de la neoplasia intraepitelial para evitar su progresión a carcinoma invasivo. Por ello, y de acuerdo con su historia natural, hay consenso respecto al tratamiento de todas las pacientes con HSIL-CIN 2-3. Por el contrario, el tratamiento de todas las pacientes con LSIL-CIN 1, la mayoría infecciones transitorias por el VPH, supone un sobretreatmento injustificado. Actualmente no se dispone de medios para el tratamiento de la infección por el VPH.

1.3.4.1.- Observación

El elevado número de casos con remisión espontánea de LSIL-CIN 1 justifica la observación sin tratamiento como opción aconsejable en muchos casos. En mujeres menores de 25 años se repetirá la citología a los 6 y 12 meses, remitiéndose a colposcopia sólo los casos con persistencia de LSIL.

Tras descartar mediante colposcopia-biopsia una lesión más avanzada, no necesariamente se deben tratar todas las mujeres con diagnóstico confirmado de CIN 1. Es aconsejable un período de observación de 24 meses, para permitir su remisión espontánea, antes del tratamiento definitivo.

La conducta conservadora está justificada en mujeres que no han completado su descendencia, por la posible morbilidad de los tratamientos exéreticos, sobre la fertilidad y el embarazo.

La problemática que plantea la observación sin tratamiento de la CIN 1 es la dificultad de conocer si una CIN 2-3 diagnosticada en el curso del seguimiento ya estaba presente pero oculta desde el inicio o si se trata de un caso realmente incidente por progresión histológica de CIN 1. En varios estudios publicados en la literatura, el riesgo de CIN 2-3 oculta o incidente, observado en el seguimiento de las mujeres con diagnóstico de CIN1 o negativo pero con citología de LSIL, es de entre 4 a 12% a los 2 años.

En un seguimiento a 2 años de 1.539 mujeres con citologías LSIL o ASC-US con ADN-VPH positivo y con diagnóstico histológico tras la colposcopia negativo o CIN 1, el test de VPH-ADN a los 12 meses se mostró muy eficiente ya que tuvo una sensibilidad del 92% para detectar CIN 2-3, con una tasa de colposcopia del 55%. La citología realizada cada 6 meses mostró una sensibilidad similar (88%) pero con un número de colposcopias algo mayor (63%). Por lo tanto, el análisis del ADN-VPH de alto riesgo a los 12 meses del seguimiento de CIN 1 no tratado tiene una elevada sensibilidad para predecir el desarrollo de CIN 2-3, con una baja tasa de repetición de la colposcopia. Si el ADN-VPH es negativo a los 12 meses, la paciente se remite de nuevo al programa de cribado, pero si es positivo se repetirá la colposcopia. La repetición de la citología a los 6 y 12 meses o un test del ADN-VPH de alto riesgo a los 12 meses es la opción que recomienda el protocolo de tratamiento de la CIN de la Sociedad Americana de Colposcopia. Otros autores aceptan la observación sin tratamiento en mujeres con CIN 1 cuando la colposcopia es satisfactoria, ya que muchos casos remiten espontáneamente.

La LSIL-CIN 1 en mujeres con colposcopia insatisfactoria, estudio endocervical positivo, lesiones extensas o persistentes y, en general, en mujeres mayores de 40 años, deben tratarse mediante un procedimiento escisional¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

1.3.4.2.- Tratamiento

El desarrollo, a partir de los años setenta, de la crioterapia, en los años ochenta del láser de CO₂ y actualmente, desde los noventa, del asa diatérmica ha desplazado totalmente la conización con bisturí y la histerectomía.

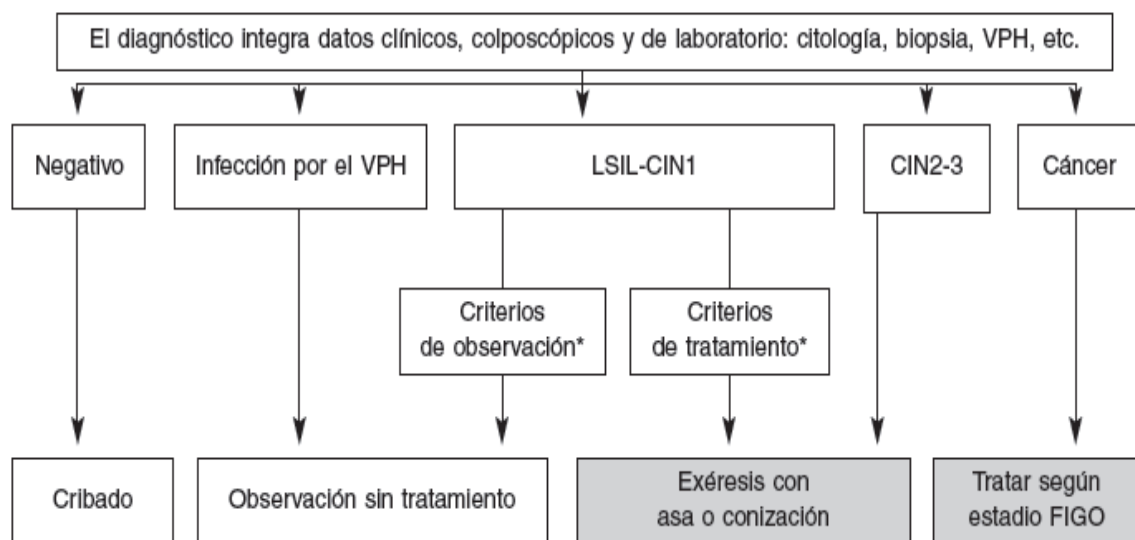
Los tratamientos destructivos (vaporización con láser, crioterapia o electrocoagulación) sólo tiene indicación en el condiloma cervical o en la CIN 1-2 siempre que se cumplan las siguientes condiciones: lesión pequeña totalmente visible, confirmada en un examen colposcópico valorable, y con ausencia de lesión endocervical verificada mediante legrado o citología con cepillado, y asegurando su seguimiento. Con estos criterios, los resultados son semejantes con cualquiera de las técnicas, con tasa de curación del 90-96%. En lesiones extensas que abarcan 3 ó 4 cuadrantes, los resultados son peores con crioterapia y electrocoagulación, con tasas de curación del 40 y 60% respectivamente, mientras que la vaporización con láser consigue curaciones por encima del 90-95%. En las lesiones extensas o de alto grado, CIN 2-3, no se debe utilizar la electrocoagulación ni la crioterapia.

El tratamiento escisional es de elección en las mujeres con CIN 2-3. Actualmente, se realiza con asa diatérmica con anestesia local y de forma ambulatoria. El tratamiento escisional permite el estudio histológico exhaustivo y diagnostica un carcinoma inicialmente invasivo en aproximadamente un 1% de los casos¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una exéresis cónica con doble escisión del exocérnix y endocérnix. Un cono diagnóstico se considerará terapéutico si reúne las siguientes condiciones:

- Tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello.
- Márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión.
- Legrado endocervical después del cono negativo.
- Colposcopia, citología y determinación de VPH-AR negativas en el control a los 6 meses.

Figura 38: Conducta terapéutica según el diagnóstico.



* Criterios de selección

Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

Tabla 11: Criterios para orientar la conducta terapéutica en el LSIL-CIN 1.

	<i>Observación</i>	<i>Tratamiento</i>
Edad (años)	< 35	≥ 35
Citología-biopsia	Concordante	Discordante
Colposcopia	Satisfactoria	Insatisfactoria
Cambios colposcópicos	Menores	Mayores
Extensión de la lesión	Limitada	Extensa
Localización de la lesión	Periférica	Central
Endocérnix	Libre	Afectado
Seguimiento	Posible	Imposible
Persistencia > 2 años	No	Sí

Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

Tabla 12: Pautas europeas para el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial.

1. No hay ninguna técnica quirúrgica conservadora que sea claramente más efectiva que otras para tratar y erradicar la neoplasia cervical intraepitelial (CIN).
2. Las técnicas destructivas solamente son adecuadas cuando:
 - a. Se puede visualizar la totalidad de la zona de transformación.
 - b. No hay evidencia de anormalidad en el epitelio glandular.
 - c. No hay evidencia de enfermedad invasiva.
 - d. No hay discrepancia entre citología e histología.

Evidencia. Revisión Cochrane de 28 estudios clínicos controlados y randomizados comparando las 7 técnicas quirúrgicas siguientes: conización con bisturí, conización con láser, exéresis de zona de transformación con asa (LLETZ), vaporización con láser, crioterapia, cauterización fría y electro-cauterización diatérmica radical. Un estudio clínico prospectivo y randomizado que comparaba las técnicas de exéresis con las destructivas mostró un porcentaje menor de casos de CIN 2 posteriores a la exéresis.
3. La crioterapia debería utilizarse sólo para lesiones de bajo grado (cambios por VPH y CIN 1), mediante la técnica de doble congelación.

Evidencia. El porcentaje de curación de las lesiones de alto grado (CIN 2-3) es bajo. La técnica de doble congelación tiene menor incidencia de enfermedad residual comparada con la congelación única.

4. Cuando se utiliza el tratamiento mediante técnica de exéresis, se debería intentar por todos los medios eliminar la lesión en un solo espécimen. El informe histológico ha de registrar las dimensiones del espécimen y el estado de los márgenes de resección en cuanto a la enfermedad intraepitelial o invasiva.

Evidencia. Es una buena práctica, ya que es menos probable cometer un error de interpretación en los especímenes bien presentados. Se mejora así la orientación de la lesión dentro de la pieza de exéresis, hay menos artefacto térmico en el tejido y en consecuencia es más fiable la interpretación.

5. En las lesiones endocervicales, las técnicas de exéresis deberían extirpar el tejido en una profundidad mayor de 8mm.

Evidencia. La valoración histológica de la profundidad de afectación de los fondos glandulares por CIN 3 ha mostrado una profundidad media de 1-2mm, con un máximo de 5.22mm y una media +3 desviación estándar de 3.80mm (que incluye al 99.7% de los casos).

6. Se puede seguir el protocolo de tratamiento en la primera visita (*see and treat*) cuando la revisión del propio material identifique CIN en la mayoría de los especímenes extirpados. Esto significa que se encuentra CIN en $\geq 90\%$ de las piezas de exéresis. Sólo en casos excepcionales se debería realizar un tratamiento en la primera visita cuando la citología sea de ASC-US o lesión de bajo grado.

Evidencia. Es práctica común tratar a las mujeres en la primera visita basándose en la citología y los resultados de la colposcopia. Esta práctica no resulta apropiada si la proporción de especímenes libres de CIN es alta, ya que se trataría de un tratamiento innecesario. Las clínicas que ofrecen tratamiento en primera visita tienen que revisar la proporción de casos con CIN. Se puede alcanzar el objetivo de $\geq 90\%$ siguiendo un protocolo selectivo.

7. Las CIN que se extienden hasta los márgenes de resección en la exéresis con asa tienen una mayor incidencia de recidiva pero esto no justifica repetir la exéresis siempre y cuando:
 - a. Se visualice toda la zona de transformación.

- b. No haya evidencia de anormalidad del epitelio glandular.
- c. No haya evidencia de enfermedad invasiva.
- d. Las mujeres sean menores de 50 años.

Evidencia. Se ha demostrado que las CIN que se extienden hasta los márgenes de una exéresis con asa (LLETZ) constituyen un factor de riesgo para la recidiva de la CIN tanto a corto como largo plazo. Este riesgo es debido principalmente a la presencia de CIN en el margen endocervical. A pesar de un aumento en la incidencia de recidiva, la mayoría de mujeres de los estudios citados no muestran evidencia de enfermedad residual y se recomienda que se sometan a una colposcopia y una citología en la primera visita de seguimiento y, si resultan negativas, a una citología anual en los cinco años siguientes.

8. Las mujeres mayores de 50 años de edad con una exéresis incompleta de la CIN en el margen endocervical, mediante LLETZ, tendrían que repetir la exéresis para intentar obtener márgenes negativos.

Evidencia. En una serie de 3.426 procedimientos LLETZ, las mujeres de edad ≥ 50 con CIN en los márgenes de exéresis constituyen un grupo minoritario de alto riesgo. Se propuso que estas mujeres recibieran tratamiento en lugar de seguimiento.

9. Las mujeres con adenocarcinoma in situ o atipia de células glandulares pueden ser sometidas a una exéresis local, si desean seguir fértiles. La exéresis incompleta en el margen endocervical requiere un procedimiento de escisión adicional, para obtener márgenes negativos y excluir la posibilidad de enfermedad invasora oculta.

Evidencia. Varios estudios han demostrado que las mujeres con adenocarcinoma in situ con márgenes negativos pueden recibir tratamiento conservados. Un estudio indica que hasta un 15% de estas mujeres requieren tratamiento adicional durante cuatro años siguientes debido a anomalías citológicas recurrentes.

10. El cáncer escamoso microinvasivo en estadio FIGO Ia1 puede tratarse mediante técnicas de exéresis si:

- a. Los márgenes de escisión están libres de CIN y enfermedad invasiva. Si se extirpa la lesión invasiva pero la CIN se extiende hasta el margen del corte, debe realizarse una nueva exéresis a fin de confirmar la eliminación de la CIN y excluir toda posible invasión. Esta conducta debe seguirse incluso si se planea una histerectomía, para descartar una enfermedad invasiva oculta que requiera cirugía radical.

b. Un patólogo especializado en ginecología ha examinado la histología.

Evidencia. Diversos estudios proponen tratamiento conservador para el cáncer en estadio FIGO Ia1. Se conoce bien la variación en el diagnóstico histológico de la enfermedad microinvasiva y todos los casos deberían ser examinados por un patólogo independiente interesado en la patología ginecológica.

Fuente: European Cervical Cancer Screening Network, Federación Europea de Colposcopia, Guidelines for Practice-Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia del UK NHS CSP.

1.3.4.3.- Control post-tratamiento.

El control de las pacientes tratadas por CIN 2-3 es una parte muy importante del programa de prevención. Su objetivo es el diagnóstico precoz de una posible persistencia o recidiva con el fin de retratarla y evitar que progrese a cáncer.

Tras una conización con asa por CIN2-3 se estima que entre el 5 y el 30% de los casos presentan una enfermedad residual o recurrente. El cáncer puede aparecer tras un intervalo variable después del tratamiento de la CIN. Una paciente tratada por CIN tiene un riesgo mayor de desarrollar un cáncer invasivo que una mujer que no ha tenido CIN. A los 8 años después de tratar la CIN, el riesgo de cáncer invasivo es 5 veces mayor que el de la población general. La histerectomía total no excluye del riesgo de recidiva en la cúpula vaginal, incluso a largo plazo.

Factores de riesgo de persistencia o recidiva

Con independencia del grado de la CIN, diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia o recurrencia lesional: el mayor tamaño de la lesión, la afectación de los márgenes quirúrgicos, la mayor edad, la afectación del estado inmunológico y la persistencia de la infección por el VPH post-tratamiento. Algunos autores incluso han sugerido que la carga viral elevada antes del tratamiento puede ser predictiva de persistencia o recurrencia lesional (≥ 500 URL o 1.000 URL).

Los márgenes quirúrgicos exocervical y/o endocervical y/o profundo pueden estar afectados hasta en un 48% de los tratamientos escisionales. En este caso se debe realizar una colposcopia con eventual biopsia y estudio endocervical en la primera visita de control. Aunque el estado de los márgenes se ha considerado predictivo de enfermedad residual, aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentará lesión durante el seguimiento y un 12% con márgenes negativos presentará lesión. Por tanto, el estado de los

márgenes se debe tener en cuenta como factor de riesgo de persistencia, pero por sí solo no justifica una reconización o histerectomía.

Algunos autores consideran la edad como factor independiente de recidiva, que es más elevado en pacientes mayores de 50 años, opinión no compartida por otros ¹⁹⁰⁻¹⁹³.

Métodos diagnósticos de lesión residual o recurrente.

La determinación del ADN-VPH, no antes de los 6 meses del tratamiento, muestra una excelente sensibilidad para la detección de lesión residual. Aunque la repetición de citologías aumenta la sensibilidad, no llega a alcanzar los valores que ofrece la determinación del ADN-VPH. Sin embargo, la baja especificidad de dicho test frente a la citología apoya la necesidad de efectuar un seguimiento de estas pacientes con ambas pruebas.

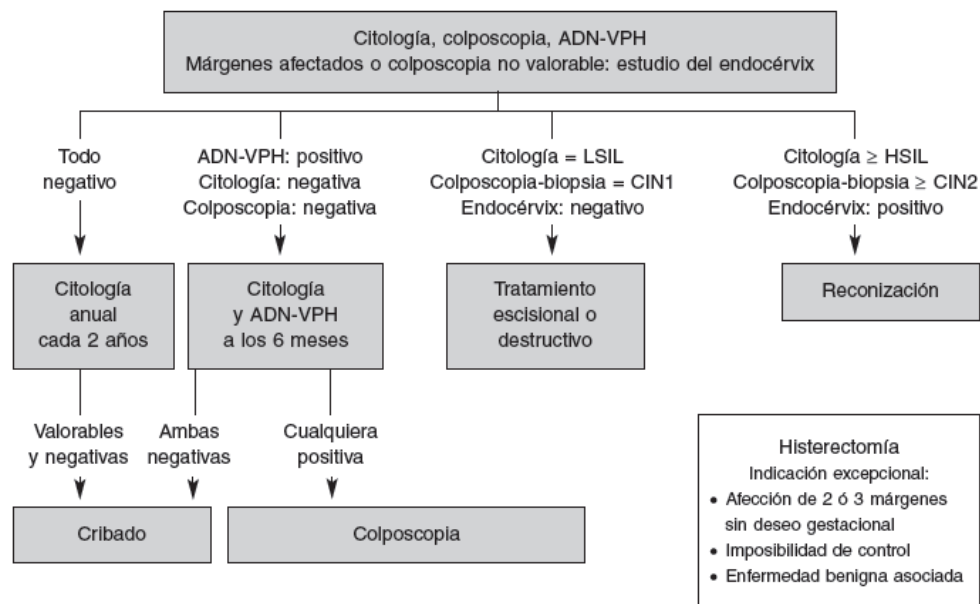
La determinación del ADN-VPH ofrece un valor predictivo negativo cercano al 100% en la mayoría de los trabajos. Si la citología y el test de ADN-VPH son negativos a partir de los 6 meses del tratamiento, el riesgo de persistencia lesional es prácticamente nulo. La recidiva, en caso de que se produzca, es probable que se deba a una nueva reinfección. Si el test de ADN-VPH es negativo el nuevo control se puede realizar al año. La incorporación del test permite obviar la repetición innecesaria de citologías y retornar antes a las mujeres al programa de cribado. En estas pacientes se debe insistir en abandonar el hábito tabáquico por su conocido efecto en la persistencia de la infección por el VPH y el riesgo de progresión a cáncer.

Es aconsejable realizar el primer control en la misma unidad en la que se efectuó el tratamiento. Si los márgenes de la pieza de conización estaban libres de lesión, se realizará a los 6 meses post-tratamiento, pero si estaban afectados se adelantará a los 3 meses. Se practicará una citología, una colposcopia y eventuales biopsias. Si la colposcopia no es valorable o los márgenes estaban afectados, se incluirá un estudio endocervical. El análisis del ADN-VPH se realizará a partir de los 6 meses. Con todos los resultados negativos, y tras realizar una citología anual durante dos años, se puede remitir a la paciente al cribado habitual.

En las mujeres con ADN-VPH positivo con citología y colposcopia negativas se repetirá la citología y el test de ADN-VPH a los 6 meses. Si ambas pruebas son negativas, se remitirá de nuevo a la paciente al programa de cribado, y si cualquiera de ellas es positiva, se realizará colposcopia. En presencia de LSIL en la citología y/o colposcopia-biopsia de CIN1, con estudio endocervical negativo se planteará un tratamiento escisional. Si la citología es de HSIL y/o la colposcopia \geq CIN 2 y/o el estudio endocervical es positivo, se indicará una reconización. La histerectomía tiene unas indicaciones muy limitadas, sólo en casos con afectación de 2 ó 3 márgenes en mujeres sin deseo gestacional o si por circunstancias locales (atrofia o estenosis) es imposible su control. Asimismo, se indicará una histerectomía cuando haya una enfermedad

benigna asociada. En cualquier caso, previo a la histerectomía, se debe valorar exhaustivamente la vagina para descartar una VaIN ¹⁹⁰⁻¹⁹³.

Figura 39: Control post-tratamiento de la CIN.



Fuente y elaboración: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Sociedad Española de Citología (SEC), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

1.3.5.- Situaciones especiales

1.3.5.1.- Adolescentes

La conducta ante una citología anormal en adolescentes a menudo debe ser distinta de la adoptada en la población adulta. En adolescentes es importante evitar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento, si tenemos en cuenta que la remisión de la CIN grado 1 es prácticamente constante a estas edades. La exéresis quirúrgica del tejido cervical en una adolescente nulípara puede ser perjudicial para la fertilidad y/u originar incompetencia cervical. La conducta conservadora, con observación y tratamiento de eventuales infecciones asociadas, es la más adecuada en la gran mayoría de las ocasiones.

En estas edades es fundamental informar ampliamente sobre la prevención de las enfermedades de transmisión sexual, la historia natural de la infección por el VPH y de las posibilidades para prevenir el cáncer, empezando por la vacunación ¹⁹⁴.

1.3.5.2.- Inmunodepresión. VIH

Las mujeres inmunodeprimidas, ya sea a causa de una infección por el VIH u otra enfermedad o por estar sometidas a tratamiento inmunosupresor, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por el VPH, tanto en sus formas clínicas como subclínicas, y de que dichas lesiones sean más extensas y evolucionen más rápidamente. Las lesiones precursoras, especialmente las del cuello uterino, son más frecuentes y avanzadas, y progresan más rápidamente. Los fracasos del tratamiento son más numerosos, y hay un alto índice de recurrencias.

La incidencia global de CIN en las mujeres VIH positivas varía entre el 10 y el 25%, por lo que es obligado realizar un cribado de cáncer de cuello uterino. Los factores de riesgo más importantes son: valores bajos de CD4, alta carga viral para el VIH, y falta de respuesta al tratamiento antirretroviral con persistencia de la inmunodepresión. Las mujeres VIH con recuento de CD4 > 500/μl, citología normal y un test de ADN-VPH negativo tienen un riesgo semejante a las mujeres VIH negativas. Desde que se dispone de tratamientos antirretrovirales altamente activos, ha habido una notable disminución o mejoría de las lesiones cervicales precursoras, así como una menor tasa de recurrencias.

El protocolo de actuación para estas pacientes debe incluir un examen ginecológico completo con citología y colposcopia, que se repetirá a los 6 meses. Si no se detecta ninguna alteración, se pueden hacer controles anuales, aunque, según las condiciones inmunológicas de cada caso y las posibilidades diagnósticas, es preferible un seguimiento citológico y colposcópico semestral. En presencia de una citología anormal, se debe realizar siempre una colposcopia.

1.3.5.3.- Gestación

En la primera visita del embarazo se efectuará una citología a las gestantes que no han seguido un correcto protocolo de cribado. La citología anormal requiere un estudio semejante al practicado en la mujer no embarazada. La detección durante el embarazo del ADN-VPH en el cuello uterino o la vagina no debe modificar la conducta de control evolutivo del embarazo ni el tipo de parto propuesto. Hay una baja respuesta inmunitaria frente el VPH durante los primeros dos trimestres de la gestación. Pero esta respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se acentúa definitivamente en el posparto, con un aclaramiento muy alto de la infección.

La pequeña biopsia dirigida mediante colposcopia está indicada en los casos en que sea necesario descartar invasión. Puede realizarse en cualquier momento de la gestación, adoptando las debidas precauciones para una correcta hemostasia. Debe restringirse al máximo la conización durante el embarazo por la morbilidad hemorrágica asociada, en especial en el segundo y tercer trimestre. En ausencia de cáncer invasivo, se recomienda el parto vaginal, con control citológico y colposcópico posterior. El tratamiento de la CIN se pospondrá después del parto.

El riesgo de transmisión vertical es muy bajo, así como las posibilidades de infección persistente en el recién nacido, sin que se produzca ninguna manifestación clínica de esta infección. En un meta-análisis que incluían 9 estudios, se mostró que un test de ADN-VPH positivo en la madre aumentaba el riesgo de transmisión vertical al recién nacido y se observó un mayor riesgo tras un parto vaginal que tras la cesárea. Sin embargo, un test de ADN- VPH positivo en el neonato no necesariamente es indicativo de infección, sino que, con frecuencia, es la expresión de una contaminación durante el parto.

1.3.5.4.- Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de cérvix es una entidad poco frecuente, y se ha observado un aumento relativo de éste en la última década. El adenocarcinoma comparte los mismos factores de riesgo que el cáncer escamoso, y el VPH 16 y 18 están presentes en el 85% de los adenocarcinomas.

El cribado citológico del AIS y del adenocarcinoma es más dificultoso que el de la CIN y el carcinoma. La colposcopia en el AIS resulta de escaso valor, ya que la mayoría de las veces las imágenes anormales corresponden a lesiones escamosas. El legrado endocervical tiene una eficacia diagnóstica entre el 35 y 75% por lo que si es negativo no descarta la existencia de AIS¹⁹⁵.

El AIS de cérvix plantea un reto importante, ya que afecta con frecuencia a mujeres jóvenes que desean preservar su fertilidad. Para algunos autores, la recurrencia post-tratamiento es relativamente baja, y el riesgo de adenocarcinoma invasivo en el seguimiento es raro, por lo que aceptan un tratamiento conservador mediante conización, si los márgenes quirúrgicos son negativos. Sin embargo, el valor pronóstico de los márgenes de la conización parece limitado. La presencia de márgenes quirúrgicos negativos no excluye en su totalidad la posibilidad de recidiva. Por ello, las pacientes que optan por una conducta conservadora deben controlarse estrictamente mediante colposcopia, y una vez cumplidos sus deseos genésicos, es aconsejable realizar una histerectomía¹⁹⁶.

1.3.5.5.- Neoplasias multicéntricas

Es frecuente la asociación de neoplasias del tracto genital inferior en distintas localizaciones anatómicas que derivan embriológicamente del mismo epitelio anogenital como el cuello (CIN), la vagina (VaIN), la vulva (VIN) y el área perineal (PAIN). Aproximadamente, un 5-10% de mujeres con CIN tienen una neoplasia en otra localización, la mitad de forma sincrónica. A la inversa, entre un 50% y un 60% de los casos con VIN o VaIN tienen una CIN sincrónica o metacrónica. Por ello, cuando se diagnostica una neoplasia en cualquier localización se ha de explorar minuciosamente todo el tracto genital inferior. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y, además del VPH, está en relación con la infección por el VIH, inmunodepresión y hábito tabáquico. La asociación de CIN y VIN es más frecuente en mujeres jóvenes, mientras que en las mujeres mayores es más frecuente la asociación de CIN y VaIN.

El tratamiento de las neoplasias multicéntricas depende de su localización. En general, en el cuello se realiza tratamiento escisional, en la vagina se prefiere el tratamiento con vaporización con láser o tópico con 5-fluoracilo, y en la vulva la exéresis cutánea asociada con láser en las lesiones extensas. Estas pacientes requieren un seguimiento a largo plazo. La tasa de lesión residual o recurrencia es alta.

1.3.6.- Prevención de la infección por el VPH

En España la incidencia del carcinoma escamoso invasor de cuello de útero ha permanecido estable, e incluso los últimos datos estiman un incremento anual del orden del 1%, probablemente por la estructura oportunista del cribado citológico. Ocho de cada diez cánceres de cuello uterino incidentes aparecen en España en mujeres con historia de cribado inadecuado. Por otra parte, la incidencia del adenocarcinoma de cuello de útero mantiene una tendencia al incremento en términos absolutos en toda Europa, probablemente debido a la ineficacia del cribado citológico en su detección.

El cáncer de cérvix puede prevenirse de dos formas: con la prevención primaria, previniendo la infección inicial del VPH a través de la educación sexual, el uso del preservativo y las vacunas. O bien con la prevención secundaria, con la detección de las lesiones precancerosas y su tratamiento inmediato para prevenir su progresión hacia cáncer. Una iniciativa de control exhaustivo de la enfermedad, con una combinación de detección mejorada y tratamiento junto con vacunas efectivas del VPH, tiene grandes posibilidades de reducir los casos de cáncer de cérvix.

Se han desarrollado dos vacunas para prevenir la infección por VPH-16 y VPH-18. Ambas vacunas usan tecnología recombinante y están preparadas a partir de proteínas cápsides L1 que se reagrupan para formar partículas pseudovirales de VPH de tipos específico. Ambas vacunas son no-infecciosas, ya que no contienen productos biológicos vivos o ADN viral. Ninguna de las dos vacunas contiene thimerosal o antibióticos. Ambas vacunas actúan induciendo la inmunidad celular y humoral. Están diseñadas exclusivamente para uso profiláctico y ni eliminan una infección por VPH existente o enfermedades relacionadas con el VPH.

1.3.6.1.- Vacuna profiláctica frente al VPH

Existen dos vacunas disponibles, Gardasil® desarrollada por Merck Research Laboratories y comercializada en Europa por Sanofi Pasteur MSD y Cervarix® desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline. Ambas están elaboradas con Virus-Like Particles (VLP) del fragmento L1 de la cápside del VPH, obtenidas por tecnología recombinante. Estas VLPs son inmunogénicas, carecen de ADN viral, y no tienen ni capacidad infectiva, ni replicativa, ni oncogénica.

El objetivo final a largo plazo de las vacunas frente al VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello de útero. A nivel mundial, el VPH 16 y el VPH 18, los dos genotipos de VPH incluidos en la vacuna, contribuyen a un 70% de todos los cánceres de cuello uterino, entre un 40-70% de las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado, y entre 15-30% de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Después del VPH 16 y del VPH 18, los genotipos más frecuentes son el 31, 33, 35, 45, 52 y 58 y contribuyen a un 20-30% de los cánceres de cuello uterino.

Otros objetivos asociados son la prevención de los otros cánceres relacionados con el VPH: vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. El objetivo a medio plazo de las vacunas es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero, la neoplasia intraepitelial de cuello de útero, especialmente de alto grado. El objetivo a corto plazo de la vacuna VPH es una disminución de resultados citológicos cervicales anómalos (atipias inciertas, escamosas o glandulares, y lesiones intraepiteliales de bajo grado), que no representan más que la respuesta cito-histológica aguda a la presencia viral, pasajera la mayoría de las veces. La evaluación de dichos casos representa una carga elevada de ansiedad para la mujer, trabajo para el profesional y costes para el sistema sanitario ^{153, 154, 200, 203-206}.

Además, la vacuna tetravalente ofrece también protección a corto plazo frente a las verrugas genitales y probablemente frente a la papilomatosis respiratoria recurrente, causadas por los tipos 6 y 11 del VPH.

Composición

Gardasil® es una vacuna tetravalente que incluye VLPs de los tipos 6 (20µg), 11 (40µg), 16 (40µg) y 18 (20µg) expresadas en células de levadura de *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895). Utiliza como adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo^{203, 204}.

Cervarix® es una vacuna bivalente que incluye VLPs de los tipos 16 (20µg) y 18 (20µg) expresadas en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Utiliza como adyuvante AS04, una formulación compuesta por hidróxido de aluminio y MPL (3-O-desacil-4'-monofosfril lipido A), un lipopolisacárido detoxificado obtenido de la *Salmonella Minnesota*^{203, 204}.

Inmunogenicidad

Gardasil® ha demostrado tanto en hombres y mujeres de 9 a 15 años y en mujeres de 16 a 26 años, títulos muy altos de anticuerpos neutralizantes en todos los segmentos de edad, siempre muy por encima de los niveles generados por la infección natural. La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes antes de la vacunación. Un subgrupo de individuos vacunados que recibieron una dosis de prueba de Gardasil® a los 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía los niveles observados un mes después de la tercera dosis. La demostración de memoria inmune es el marcador principal de protección a largo plazo. Existe, además, evidencia de ausencia de interferencia inmune cuando las VLPs del VPH 16 se combinan en una vacuna polivalente. Los títulos alcanzados para VPH 16 por las mujeres vacunadas con Gardasil® fueron los mismos que los alcanzados por las mujeres vacunadas con vacuna monovalente 16^{203, 204, 207, 216, 217}.

Referente a Cervarix®, se ha publicado que el sistema adyuvante AS04 induce de forma significativa títulos más altos de anticuerpos tanto frente a VPH 16 como frente a VPH 18 comparado con los mismo antígenos adyuvados con hidróxido de aluminio aislado, así como una mayor frecuencia de linfocitos B de memoria específicos. También se ha publicado que las mujeres de 10 a 14 años vacunadas con Cervarix® producían títulos de anticuerpos con niveles que doblaban a los producidos entre 15 y 25 años. Los anticuerpos frente al VPH se han identificado trasudados en los epitelios del tracto genital inferior. En mujeres vacunadas con Cervarix® existe correlación entre los niveles de anticuerpos en suero y los hallados en mucosa cervical. Se ha comunicado que los títulos de anticuerpos inducidos tras la vacunación con

Cervarix® se mantienen al menos 10 veces más elevados en relación con los inducidos tras una infección natural durante al menos 7-8 años ^{203, 204, 207, 216, 217}.

Eficacia

Gardasil® se ha mostrado eficaz frente a CIN 1-2-3, AIS, VIN, VaIN y verrugas genitales asociadas a los tipos de VPH vacunales. Los resultados de protección frente a las lesiones descritas están reflejados en la tabla.

Tabla 13: Protección de Gardasil® frente a las diferentes lesiones.

	Eficacia
CIN 2+ (VPH 16/18)	95-100%
CIN 3+ (VPH 16/18)	95-100%. Eficacia estimada de prevención para cáncer cervical 70%
VIN/VAIN (VPH 16/18)	95-100%
Verrugas genitales (VPH 6/11)	>90%

Fuente: Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas. Vacunas profilácticas frente al VPH.

Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. Bosch FX, Expert Opin. Pharmacother., 2011;12(14):2189-2204.

Elaboración: propia.

La vacunación ha sido 100% efectiva (95% IC: 79-100) en prevenir CIN 2-3 o AIS incidente causados VPH 16 o VPH 18. La eficacia en prevenir lesiones vulvares y vaginales ha sido del 95% (95% IC: 81-99). Gardasil® también ha demostrado efecto protector frente a enfermedad asociada al VPH en mujeres hasta 45 años. Además se ha demostrado que en las mujeres vacunadas con Gardasil® la presencia de un tipo viral no interfiere ni modifica la protección generada frente a las lesiones provocadas por otros tipos virales. ^{197, 198, 200-206, 208, 214-215, 217, 219}.

La autorización de comercialización de Gardasil® fue aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos en junio del 2006, con una recomendación complementaria del Advisory Commitee on Immunization Practices para su administración rutinaria a niñas de 11-12 años, ampliando la recomendación de licencia al período entre 9 y 26 años. Dicho documento precisa que la vacuna debe ser administrada preferentemente antes del comienzo de las relaciones sexuales, pero que las mujeres sexualmente activas también deberían vacunarse.

En Europa, el Comité de Expertos de la Agencia Europea del Medicamento emitió el 27 de julio de 2006 una opinión positiva para Gardasil®, autorizando su comercialización.

Las indicaciones de Gardasil® incluyen la prevención de la displasia cervical de alto grado, carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado y verrugas genitales externas relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.

Actualmente Gardasil® está autorizada en más de 90 países del mundo. La comercialización en España se inició en Octubre 2007.

Los datos de eficacia de Cervarix® frente a lesiones asociadas a los tipos de VPH vacunales se muestran en la tabla. En mujeres ADN-VPH positivas no acelera el aclaramiento del virus y no debe ser usada para tratar infecciones prevalentes^{197, 198, 200-206, 208, 214-215, 217, 219}.

Tabla 14: Protección de Cervarix® frente a las diferentes lesiones.

	Eficacia
CIN 2+ (VPH 16/18)	95-100%
CIN 3+ (VPH 16/18)	95-100%. Eficacia estimada de prevención para cáncer cervical 70%

Fuente: Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas. Vacunas profilácticas frente al VPH.

Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. Bosch FX, Expert Opin. Pharmacother., 2011;12(14):2189-2204.

Elaboración: propia

La autorización de comercialización de Cervarix® en Europa fue en julio del 2007 con una opinión positiva por el Comité de Expertos de la Agencia Europea del Medicamento.

Las indicaciones de Cervarix® incluyen la prevención de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del VPH.

La comercialización en España se inició en enero 2008.

Tanto en el caso de Gardasil® como de Cervarix® se ha comunicado protección cruzada frente a lesiones CIN 2-3 y superiores por tipos de VPH oncogénicos no vacunales. Los tipos de VPH para los que se ha demostrado protección cruzada en diferentes estudios publicados son el VPH 33, VPH 31, VPH 45 y VPH 51, con eficacias de entre 20-40% para lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado o superiores^{203, 204}. Recientemente algún estudio ha demostrado eficacias superiores (70-90%), sin embargo, son datos que deben ser confirmados en más publicaciones^{198, 199}.

Posología y forma de administración

Gardasil® se administra en tres dosis vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo. Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año^{203, 204}.

No debe administrarse en el embarazo pero puede serlo en la lactancia. El uso de anticoncepción hormonal no afecta a la respuesta inmune.

Cervarix® se administra en tres dosis vía intramuscular en región deltoidea a los 0, 1 y 6 meses. No se debe administrar durante el embarazo. Sólo debe administrarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas sobrepasen los posibles riesgos.

En ambas vacunas es muy importante garantizar la aplicación de los protocolos de conservación (cadena de frío), administración (zona anatómica, vía y técnica) y prevención de reacciones adversas (anamnesis previa y vigilancia post-vacunal)^{203, 204}.

Seguridad

Los ensayos clínicos exhaustivos (datos de seguridad de pre-autorización) y la farmacovigilancia demuestran que ambas vacunas del VPH tienen buenos perfiles de seguridad, y son igual de seguras que otras vacunas comúnmente administradas.

El efecto adverso más común es dolor en la zona de la inyección, tumefacción y/o eritema. Otros efectos adversos sistémicos incluyen fiebre, náuseas y mareos, dolores de cabeza y mialgia. Se han observado más síncope y desmayos tras vacunas de VPH que tras otras vacunas administradas a adolescentes y mujeres jóvenes. Los desmayos tras las inyecciones son más comunes entre adolescente que entre niños o adultos, y parece que está más relacionado al proceso de la inyección que a un efecto secundario de la vacuna. Para prevenir lesiones derivadas de las caídas durante los desmayos, se recomienda que todas las niñas que hayan sido vacunadas descansen y estén en observación 15 minutos tras la vacuna de VPH.

Los índices de anafilaxia reportados son bajos (2.6/200.000 dosis), comparables a otras vacunas. Se han observado efectos adversos graves donde ha sido necesaria hospitalización o que han derivado en invalidez u otras condiciones médicas graves en 3/100.000 casos. No se han demostrado vínculos de la vacuna del VPH con el Síndrome de Guillain-Barré, enfermedades autoinmunes o ninguna de las muertes acontecidas tras la administración de la vacuna del VPH^{207, 216, 217}.

Recomendaciones de vacunación

1.- Niñas de 9 a 14 años. Máxima prioridad por su máximo potencial preventivo^{210, 213, 218}.

Elevada inmunogenicidad en este rango de edad.

No exposición previa al VPH y por lo tanto, potencial preventivo de la vacuna.

2.- Mujeres hasta 25-26 años. Alta prioridad por evidencia de alto potencial preventivo^{210, 213, 218}.

Elevada inmunogenicidad en este rango de edad y eficacia demostrada.

Aquellas sin relaciones sexuales no habrán contactado con el VPH.

Algunas con relaciones sexuales pueden no haber estado aún expuestas al VPH.

Algunas que hayan podido estar expuestas al VPH, no necesariamente han tenido que estar expuestas a uno o todos los tipos de VPH frente a los que protege la vacuna.

En aquellas que son positivas para el VPH, no induce modificación del curso del tipo de VPH presente, pero puede obtener alta protección sin interferencia frente a los otros tipos de VPH contenidos en la vacuna.

No hay necesidad de realizar determinación de VPH previo a la vacunación.

La realización de catch-up hasta esta edad mejora la eficiencia de la vacunación y acorta significativamente el tiempo que tiene que transcurrir hasta la obtención de los beneficios de la vacunación en términos de Salud Pública.

Podrían reducirse transmisión, reinfección y persistencia.

3.- Mujeres mayores de 26 años. Datos de inmunogenicidad y eficacia preliminares, por lo que la indicación debe individualizarse²²⁰.

Vacuna no contraindicada para mujeres de esta edad.

Datos de eficacia hasta 45 años para Gardasil®.

Datos de inmunogenicidad hasta 55 años comunicados para Cervarix®.

4.- Varones. No existe indicación actual de vacunación^{153, 154, 209}.

Los estudios muestran que ambas vacunas son igualmente inmunogénicas en varones. Sin embargo, los estudios de modelización también indican que el hecho de incluir a los varones en los programas de vacunas, incluso con gran cobertura, no confiere un beneficio significativo comparado con vacunar sólo a mujeres y que por consiguiente, no es rentable. Hoy en día, no hay ningún estudio que indique que la vacunación del VPH a varones resulte en una menor transmisión sexual de varones a mujeres de infecciones del VPH específicas a la vacunación, por lo que no reduce el riesgo de cáncer de cérvix.

Recientemente, los estudios sobre la relación del VPH con el cáncer de pene, del canal anal en ambos sexos y de regiones orofaríngeas en ambos sexos, ha reactivado el interés de seguir investigando la potencial protección que sería incluir a los varones en los programas de vacunas. Asumiendo que ambas vacunas tendrían la misma eficacia contra VPH 16 y VPH 18 en hombres como en mujeres, los principales argumentos a favor de vacunar a los hombres serían: un aumento esperado de la inmunidad de grupo, complementario a la vacunación de la mujeres; el impacto en las verrugas genitales si se usara la vacuna tetravalente; el impacto en los cánceres relacionados con el VPH en hombres; y el hecho de promover la vacuna sólo en un sexo, provoca incertidumbre en la población y reduce la cobertura de la vacuna. Por otro lado, los principales puntos en contra son: la limitada evidencia del impacto de la vacuna en hombres; y el precio de las vacunas^{153, 154, 203, 204, 209}.

Hasta ahora, la vacunación en hombres no ha sido adoptada por ningún país, mientras que la vacunación en mujeres se recomienda en más de 120 países.

Vacunación a inmunodeprimidas

Los datos relacionados con el uso de vacunas en individuos inmunocomprometidos son también limitados. Dado que la vacuna del VPH no es un virus vivo, es segura para individuos inmunocomprometidos^{203, 204}.

En las fichas técnicas de ambas vacunas se recoge que los individuos con respuesta inmunológica alterada ya sea por uso de tratamientos inmunosupresores potentes, un defecto genético, infección por VIH u otras causas podrían tener una respuesta disminuida a la vacuna. La experiencia acumulada en sujetos transplantados vacunados contra el neumococo o los virus de las hepatitis A y B es estimulante: presentan respuestas disminuidas pero muchas veces eficaces, sin circunstancias adversas graves, como aumento de rechazos. Es probable que tal como ocurre con otras vacunas, el nivel de recuento de las células T CD4⁺ sea un buen marcador de respuesta.

1.3.6.2.- Cribado y vacunación contra VPH

Las vacunas contra el VPH tienen un impacto evidente como estrategia de prevención primaria del cáncer de cuello uterino. Se espera que la tasa de incidencia del cáncer cervical en las mujeres vacunadas se reduzca al menos en un 70%. En la vacunación de la población esto dependerá de muchos factores, algunos difíciles de predecir adecuadamente, como la tasa de cobertura de la vacunación, la duración de la protección, la extensión de la inmunidad grupal y el grado de protección cruzada.

El cribado de las lesiones precancerosas no puede interrumpirse con la introducción de la vacunación, pues algunos tipos de VPH no se incluyen en la primera generación de vacunas. La implementación de la vacunación frente al VPH en las mujeres más jóvenes no tendrá un impacto en las mujeres mayores. Conociendo la historia natural de la primoinfección por el VPH y su evolución temporal hasta la detección del cáncer, el impacto de las vacunas profilácticas sobre la incidencia del cáncer no se apreciará hasta pasada, por lo menos, más de una década.

Como las lesiones cervicales de alto grado son causadas en su mayoría por el VPH 16 o el VPH 18, se cree que en los países con un programa de cribado establecido, el primer efecto beneficioso de la vacuna será una reducción sustancial del número de tratamientos por estas lesiones. Contrariamente, como la protección a largo plazo es sobre todo específica del tipo de VPH, se supone que habrá únicamente una reducción moderada en el número de citologías anormales, al ser causadas muchas de ellas por virus distintos de los incluidos en la vacuna^{211, 212, 219}.

Previsiones del cribado en las mujeres vacunadas

La vacunación cambiará la epidemiología del VPH y de la CIN, por lo que el protocolo de cribado se modificará por una serie de razones^{203, 204, 211, 212, 219}:

1. La vacunación reducirá la incidencia del cáncer cervical en las mujeres jóvenes, por lo cual disminuirá la eficiencia del cribado en estas edades y permitirá su inicio más tardío.
2. Al reducirse la prevalencia de CIN 2-3 y cáncer, el valor predictivo positivo (VPP) de cualquier test de cribado disminuye, ya que el VPP disminuye cuando la enfermedad se hace menos frecuente.
3. Al mismo tiempo aumentará el valor predictivo negativo (VPN) de los test de cribado, ya que el VPN aumenta cuando la enfermedad se hace menos frecuente.
4. La disminución del VPP y el aumento del VPN redundarán en el intervalo entre los cribados, que podrá alargarse con un mínimo impacto sobre la efectividad, pero con una notable reducción de los costes. Si embargo, otros autores creen que el cribado citológico menos frecuente puede no ser una estrategia válida, a la vista de los problemas que afectan la exactitud de la citología en condiciones de baja prevalencia de la enfermedad.
5. La disminución de las citologías ASC-US y LSIL repercutirá en un menor número de mujeres remitidas a colposcopia.

6. Se verá una reducción de la incidencia del cáncer cervical, algo menor que la predecible por los tipos de VPH oncogénicos cubiertos por la vacuna. Los modelos que estiman la eficacia de una vacuna del 100% efectiva frente a los tipos virales que causan el 70% de los carcinomas no llevan a una reducción del 70% de la incidencia del cáncer. Esta conclusión se basa en el análisis de modelos estructurales y de suposiciones, a partir de los conocimientos sobre la historia natural de la enfermedad. Al aumentar el número de mujeres que no están infectadas por un determinado tipo de VPH, aumenta el colectivo de mujeres que puede infectarse por otros tipos.

Por lo tanto, la vacunación hará que la citología, repetida con frecuencia, en un contexto de baja prevalencia de la enfermedad, sea demasiado costosa e ineficiente para los presupuestos de la Salud Pública. Por ello, deberán reevaluarse los programas de cribado. El test de análisis de ADN-VPH reúne todas las características que lo harán la prueba ideal para el cribado primario en estas condiciones. La citología se reservará para la selección de los casos con ADN-VPH positivos, pues tiene una mayor exactitud en condiciones de alta prevalencia de la enfermedad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

El VPH es uno de los principales factores de riesgo del cáncer cervical.

La infección por los diferentes genotipos de VPH presenta una prevalencia diferente según la población estudiada, lo cual podría influir de manera importante en los resultados de la prevención del cáncer cervical con las vacunas que actualmente disponemos.

La prevalencia de los diferentes genotipos de VPH también varía según la edad de las pacientes con patología cervical, así como según el tipo de lesión cervical que presenten.

2.2.- OBJETIVOS

Todos ellos se refieren a las pacientes con patología cervical de nuestra población.

2.2.1.- Objetivos principales

1. Evaluar la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH.
2. Evaluar la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.
3. Evaluar la prevalencia de infección por VPH y por sus diferentes genotipos según la edad de las pacientes.
4. Evaluar la relación entre los diferentes genotipos de VPH con el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.
5. Evaluar la relación entre el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.
6. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH.

7. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH según la edad de las pacientes.
8. Evaluar la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.

2.2.2.- Objetivos secundarios

9. Evaluar los diferentes factores asociados a la infección por VPH.
10. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo con la edad de las pacientes.
11. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo con el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.
12. Evaluar la relación entre la infección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo con la prevalencia de infección por múltiples genotipos.
13. Evaluar la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo con la edad de las pacientes.
14. Evaluar la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo con el tipo de lesión cervical que presentan las pacientes.
15. Evaluar la prevalencia del número de genotipos de VPH en las pacientes con infección por múltiples genotipos y su relación con el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

3.- MATERIAL Y METODOLOGÍA

3.1.- DISEÑO

Se trata de un estudio prospectivo transversal descriptivo.

Los casos incluidos en el estudio se han recogido a partir de las pacientes que se han visitado en el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, de Esplugues, Barcelona (Universidad de Barcelona) desde enero 2003 hasta diciembre 2010. La gran mayoría de estas pacientes provienen de los Centros de Atención Primaria del área que abarca dicho hospital y son derivadas para su diagnóstico, seguimiento y tratamiento a raíz de algún hallazgo anómalo durante el cribado. En total, se han incluido en el estudio 1.007 pacientes.

3.2.- ÁMBITO DE ESTUDIO

La población de estudio se centra en pacientes con patología cervical controladas en el Hospital Universitario Sant Joan de Déu, de Esplugues, Barcelona (Universidad de Barcelona). Este hospital incluye como área de referencia un Sector de la *Regió Sanitària de la Costa de Ponent de l'Àrea Metropolitana de Barcelona*, con una cobertura de 350.000 habitantes. El tiempo de recogida de pacientes abarca 96 meses, desde enero 2003 hasta enero 2010.

3.3.- SUJETOS

Las pacientes incluidas en el estudio son pacientes que han sido visitadas en el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona, por algún hallazgo anómalo en el programa de cribado.

Hemos reunido un total de 1.007 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Todas aquellas pacientes con hallazgo de una citología anómala en el cribado o con hallazgo de una lesión cervical, visitadas en el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona y

que han realizado el diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento en dicho centro de acuerdo con el protocolo correspondiente para cada patología.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticadas en otro centro.
- Pacientes tratadas en otro centro.
- Pacientes que no han realizado el seguimiento posterior al tratamiento según el protocolo de nuestro centro.

3.4.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables objeto de estudio son:

1.- Tipo de lesión cervical:

Hemos considerado siempre esta variable a partir de los resultados histológicos:

- Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de bajo grado (grado 1)
- CIN de alto grado (grado 2-3)
- Cambios asociados al VPH
- Cáncer cervical escamoso
- Adenocarcinoma
- Atipias

2.- Infección por VPH y genotipos de la infección:

Se han incluido todos los genotipos que podemos determinar con las técnicas utilizadas en el Laboratorio del Hospital Universitario Sant Joan de Déu para la determinación de los diferentes genotipos de VPH:

- Línea Probe Assay (LiPA): basado en el principio de la hibridación reversa en tira de nitrocelulosa. Nos da información sobre 25 genotipos de VPH diferentes simultáneamente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74).
- Microchips array assay: detecta hasta 35 genotipos diferentes de HPV (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, 84, 85, 89).

Hemos considerado genotipos de VPH de alto riesgo los genotipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 70 y 85 y de probable alto riesgo el 53 y 66, de acuerdo con la literatura reciente. Sin embargo, para el estudio estadístico de todos los datos recogidos y el análisis de los resultados obtenidos, hemos agrupado las infecciones por genotipos de VPH de alto riesgo y de probables alto riesgo, frente a las infecciones por genotipos de VPH de bajo riesgo.

Para definir mejor la muestra y la asociación de las variables objeto de estudio con otros factores, se han estudiado, de cada paciente incluida, otras variables:

1. Edad
2. Nacionalidad
3. Nivel social y educativo
 - Sin estudios/primarios
 - Secundarios
 - Universitarios
4. Afectación por enfermedad inmunodepresora
 - VIH
5. Fumadora
6. Historia obstétrica: número de embarazos
7. Edad de inicio de las relaciones sexuales
8. Número de parejas sexuales
9. Tipo de anticoncepción
 - Preservativo
 - Hormonal
 - DIU
 - Quirúrgico
 - Ninguno
10. Vacunada o no con algunas de las vacunas del VPH
11. Resultado de la colposcopia
 - Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología cervical y colposcopia: Clasificación de Barcelona 2002:
 - Hallazgos normales
 - Hallazgos anormales
 - Epitelio acetoblancos
 - Punteado
 - Mosaico

- Negatividad al yodo
 - Vasos atípicos
 - Hallazgos sugestivos de cáncer invasor
 - Colposcopia no satisfactoria:
 - Unión escamo-columnar no visible
 - No se visualiza cuello
 - Asociación a trauma, erosión, atrofia,... que no permite valorar.
 - Miscelánea: condilomas, queratosis, erosión, inflamación, atrofia, decíduosis, pólipos.
- 12. Infección por verrugas genitales
- 13. Afectación de la vagina con lesiones
- 14. Realización de LLETZ o conización y su resultado
 - Normal
 - Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de bajo grado (grado 1)
 - CIN de alto grado (grado 2-3)
 - VPH
 - Cáncer cervical escamoso
 - Adenocarcinoma
- 15. Afectación de los márgenes del LLETZ/conización
- 16. Realización de reconización
- 17. Realización de histerectomía

3.5.- INSTRUMENTALIZACIÓN Y MATERIAL TÉCNICO UTILIZADO

Para la realización del estudio hemos utilizado principalmente el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona:

1. Para la realización de la citología, hemos utilizado una espátula de madera y una torúndula de tipo cepillo.
2. Para la colposcopia, un colposcopio OPTOMIC Modelo OP-C2 y para la toma de biopsias de las imágenes colposcópicas atípicas, una pinza sacabocados.
3. Para la determinación del VPH, hemos tomado la muestra directamente con una torúndula seca sin medio.

Hemos utilizado dos técnicas para la detección del ADN de VPH en el Laboratorio del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona: el Linea Probe assay y

el Microchips arrays assay, ambas son técnicas de amplificación molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Actualmente estas técnicas han sido sustituidas en nuestro laboratorio por la técnica PCR multiplex fluorescente f-HPV por su mayor automatización. Debido a que la población de estudio eran pacientes con sospecha de patología cervical se ha optado por realizar técnicas de amplificación molecular por su mayor sensibilidad y porque permiten detectar coinfecciones y discriminar los principales genotipos infectantes.

- El Linea Probe assay (LiPA assay) (INNO-LiPA HPV Genotyping, Innogenetics Laboratories®) se basa en el principio de la hibridación reversa y nos ofrece información específica para 25 genotipos diferentes de VPH simultáneamente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74). La amplificación del DNA del VPH se basa en el *SPF10_PCR primer set*, que amplifica un fragmento de sólo 65 pares de bases con la región *L1 open reading frame (ORF)*. Parte del gen de la beta-globina humana (268pb) se amplificaba en cada muestra como control. El SPF10-LIPA se realizaba usando 10µl del DNA extraído en un volumen final de 100µl.
- El Microchips arrays assay (CLINICAL ARRAYS ®-Papillomavirus, Genomica S.A.U.) detecta infecciones y coinfecciones de hasta 35 de los más relevantes genotipos de 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, 85, and 89) . Se basa en un microarray de baja densidad unido a la parte inferior de un tubo clásico de Eppendorf de 2ml. La amplificación del DNA se basa en una reacción mixta que amplifica un fragmento de 450 pares de bases con la región *L1 open reading frame (ORF)*. Un fragmento de 892 pares de bases del gen humano CFTR se amplificó en cada muestra como control.

En el Linea Probe Assay (LIPA assay), para la extracción del DNA cervical se usó el kit comercial Qiagen (QOamp DNA Mini Kit) y las muestras fueron eluidas a un volumen final de 200µl. Para el Microchip arrays Assay, la extracción de DNA se realizó utilizando una solución de lisis de proteinasa K (20mgr/ml). Los extractos de DNA purificados se guardaron a -80°C en los dos casos.

3.6.- PERSONAL INVESTIGADOR

La primera entrevista con las pacientes, exploración, realización de la colposcopia y biopsias para su diagnóstico y recogida de muestra para la determinación del VPH ha sido

realizada por el responsable del consultorio de patología cervical en el Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona, el Dr. Eduardo González Bosquet y con la ayuda de la investigadora principal, la Dra. Edurne Mazarico.

El tratamiento de las pacientes ha sido realizado en quirófano por Médicos Adjuntos y Médicos Internos Residentes del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona, siempre bajo la supervisión del responsable de patología cervical en dicho centro, el Dr. Eduardo González Bosquet.

El seguimiento posterior al tratamiento, según el protocolo de centro, ha sido realizado conjuntamente por el Dr. Eduardo González Bosquet y la Dra. Edurne Mazarico.

El análisis de las muestras para la detección del VPH y sus genotipos ha sido realizado por la Dra. Carme Muñoz del Departamento de Biología Molecular del Laboratorio del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona.

El estudio de las muestras de anatomía patológica, ya sean de biopsias cervicales, LLETZ, conizaciones, reconizaciones o histerectomía ha sido realizado por los responsables del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona, bajo la supervisión de la Dra. Victoria Cusí. Las muestras estudiadas han sido siempre revisadas por dos patólogos expertos en patología cervical.

3.7.- RECOGIDA DE DATOS. TIEMPOS MUESTRALES

Los datos se han recogido en los siguientes tiempos muestrales:

- En una primera visita en el consultorio de patología cervical:
 - A través de una entrevista directa con la paciente. Si algún dato quedaba incompleto, se intentaba obtenerlo en las visitas sucesivas en el mismo consultorio.
 - A través de la exploración de la paciente:
 - Exploración ginecológica básica: exploración de genitales externos, observando presencia o no de verrugas genitales o anales.
 - Exploración cervical y vaginal:
 - Espéculo y visualización directa de vagina y cuello uterino sin preparación.
 - Recogida de muestra para citología y recogida de muestra para el test de VPH.
 - Colposcopia:

Test del ácido acético: se aplicaba una solución acuosa de ácido acético al 3-5% con una torunda de algodón, que hace desaparecer el moco cervical en 15-20 segundos y permite visualizar con mayor nitidez el epitelio escamoso y las papilas de la mucosa glandular. No penetra en el espacio intercelular del epitelio escamoso bien diferenciado, y blanquea en diferentes grados el resto de epitelios. Las áreas displásicas adquieren un color blanco de diferentes tonos según su importancia. Las imágenes colposcópicas características (epitelio blanco, mosaico y punteado), aparece de manera precoz y dura más tiempo cuanto mayor gravedad tenga la lesión.

- Biopsia cervical de las zonas que presentaban imágenes colposcópicas atípicas, dirigida con el colposcopio, con una pinza sacabocados.
- En una segunda visita en el consultorio de patología cervical. A partir de los resultados de las pruebas realizadas en la primera visita:
- Citología cervical.
 - Test de determinación del VPH: realizado mediante dos técnicas diferentes:
 - Línea Probe Assay (LiPA): basado en el principio de la hibridación reversa en tira de nitrocelulosa. Nos da información sobre 25 genotipos de VPH diferentes simultáneamente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74).
 - Microchips array assay: detecta hasta 35 genotipos diferentes de HPV (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, 84, 85, 89).
 - Biopsia de imágenes colposcópicas atípicas.

En este momento se orienta el diagnóstico y el tratamiento a seguir según los protocolos para cada patología.

Un 77.9% de las pacientes (686 pacientes) han sido tratadas quirúrgicamente, el 23% de ellas con un LLETZ (*Large Loop Excision Transformation Zone*) y el 54.9% con una conización. De éstas, el 9.3% acabaron con una histerectomía.

- Durante el seguimiento posterior al tratamiento:
- A partir de los resultados del estudio histológico de las pruebas diagnósticas-terapéuticas:

- LLETZ
 - Conización cervical
 - Histerectomía
- A partir de datos obtenidos durante el seguimiento de las pacientes en el consultorio de patología cervical.

3.8.- PROTOCOLO DE CONTROL Y SEGUIMIENTO

El control y seguimiento de las pacientes ha sido realizado por el Dr. Eduardo González Bosquet, responsable del consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona, con la ayuda de la Dra. Edurne Mazarico.

1. Primera visita en el consultorio de patología cervical del Hospital Universitario Sant Joan de Déu de las pacientes remitidas de los Centros de Atención Primaria del área de referencia de la *Regió Sanitària de la Costa de Ponent de l'Àrea Metropolitana de Barcelona*, por patología cervical:
 - Recogida de datos personales, antecedentes y hábitos de las pacientes.
 - Exploración específica de la patología cervical, colposcopia, citología cervical, biopsia de la lesión y toma de muestra para el estudio de infección y genotipos de VPH.
2. Segunda visita en el consultorio de patología cervical, aproximadamente unos 30 días después de la primera visita:
 - Orientación diagnóstica con el resultado de todas las pruebas realizadas en la primera visita.
 - Decisión del tratamiento y seguimiento de la paciente.
3. Tratamiento de la patología cervical, dentro del mes siguiente en el que se decide la conducta terapéutica a seguir.
4. Visitas sucesivas en el consultorio de patología cervical:
 - Seguimiento de la patología cervical tratada o no, con exploración cervical y según cada caso en particular, colposcopia, citología, biopsia o determinación de infección y genotipos de VPH.
 - Después del tratamiento quirúrgico de la paciente, la primera visita en el consultorio de patología cervical se realiza un mes después del tratamiento, para control postquirúrgico e información del diagnóstico definitivo. Posteriormente, se siguen a las pacientes cada 3-6 meses (si los márgenes de la pieza de

conización estaban libres de lesión, se realizará a los 6 meses post-tratamiento, pero si estaban afectados se adelantará a los 3 meses) hasta 2 años post-tratamiento si no ha habido ninguna recidiva de la enfermedad. En cada visita, se practica una citología, una colposcopia y eventuales biopsias. Si la colposcopia no es valorable o los márgenes estaban afectados, se incluye un estudio endocervical. El análisis del ADN-VPH se realiza a partir de los 6 meses. Con todos los resultados negativos durante dos años, se remite a la paciente al cribado habitual.

3.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, hemos realizado la definición, clasificación de las variables, y su transformación estadística para su posterior análisis.

Hemos introducido los datos en una matriz numérica que nos permite realizar el estudio estadístico informatizado en el programa *Statistics Process Social Sciencies*, en su versión SPSS-19, en un procesador tipo IBM-PC. En todos los análisis se excluye, de manera automática, aquellos sujetos con valor desconocido (*missing*).

Hemos realizado un primer estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central (medias...), y medidas de dispersión (varianza, desviación típica...) de las diferentes variables.

Las variables del estudio se clasifican en:

- Variables discretas: Tipo de lesión cervical, infección por VPH, genotipos de la infección de VPH, nacionalidad, nivel social y educativo, afectación por enfermedades inmunodepresoras, fumadora, historia obstétrica: número de embarazos, número de parejas sexuales, tipo de anticoncepción, vacuna VPH, resultado de la colposcopia, infección por verrugas genitales, afectación de la vagina con lesiones, resultado LLETZ/conización, márgenes afectos del LLETZ/conización, necesidad de reconización, necesidad de histerectomía.
- Variables continuas: Edad, edad de inicio de las relaciones sexuales.

En los contrastes de hipótesis para la inferencia poblacional se postula una significación estadística para una confianza del 95% ($p \leq 0,05$). Los resultados que no cumplen esta significación se referencian como no significativos. En todos los casos se indica el valor exacto del p-valor.

Para los análisis bivariados, previamente a la comprobación del contraste de hipótesis, se ha comprobado en todas las variables cuantitativas si siguen una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con la finalidad de escoger entre pruebas paramétricas y no paramétricas para el análisis. En los casos en que las variables cuantitativas siguen una distribución normal para realizar el contraste de variables se ha utilizado:

- Test de T de Student: 2 categorías
- ANOVA: Más de dos categorías

En el contraste de variables que no siguen una distribución normal se utilizan test no paramétricos (teniendo en cuenta que la potencia de los mismos es análoga a la de los estudios paramétricos equivalentes):

- Test de U de Mann-Whitney: 2 categorías
- Test H de Kruskal-Wallis: Más de dos categorías

En los casos de variables cualitativas se ha utilizado:

- Test de Chi-Cuadrado

Tras los análisis bivariados se consideraron modelos de regresión múltiple para comprobar el peso de los diferentes factores en la variable respuesta.

RESULTADOS

4.- RESULTADOS

4.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

4.1.1.- Características demográficas

4.1.1.1.- Edad

Hemos reunido un total de 1.007 pacientes con una edad media de 35.8 años (14-73 años). Menores o igual a 35 años tenemos un 54.7% de las pacientes (552 pacientes) y mayores de 35 años un 45.1% de ellas (455 pacientes). Menores o igual de 20 años tenemos sólo un 4.3% de las pacientes (43 pacientes) y entre 20 y 35 años el 50.5% de las pacientes (509 pacientes).

4.1.1.2.- Nacionalidad

El 80.8 % de las pacientes (814 pacientes) son del centro, norte o sur de Europa, el 12.8% (149 pacientes) de América del Sur, el 1.9% (19 pacientes) de Europa del Este, el 1.6% (16 pacientes) de África, un 0.2% de América del Norte (2 pacientes) y un 0.1% de Asia (1 paciente).

4.1.1.3.- Nivel socioeducativo

El 54.4% (550 pacientes) no tiene estudios o sólo estudios primarios, el 29% (293 pacientes) tiene estudios secundarios y 11.1% (112 pacientes) estudios universitarios.

4.1.1.4.- Paridad

El 33.4% de las pacientes (333 pacientes) son nulíparas, mientras que un 66.6% de ellas (665 pacientes) han tenido uno o más hijos. Entre las que han tenido algún hijo, la paridad media es de 1.52 hijos (1-9).

4.1.1.5.- Hábito tabáquico

Tenemos un 51.3% de pacientes no fumadoras (503 pacientes) y un 48.7% (477 pacientes) fumadoras. Entre las pacientes fumadoras, la media de cigarrillos al día es de 7.07 (1-40).

4.1.2.- Características clínico-patológicas

4.1.2.1.- Citología

Los resultados de la citología nos muestran que tenemos un 47.1% (476 pacientes) de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado (grado 2-3, CIN 2-3), un 32.6% (330 pacientes) de lesiones intraepiteliales de bajo grado (grado 1, CIN 1), un 10.1% (102 pacientes) de atipias, un 4.8% (48 pacientes) de cambios asociados a VPH y un 0.8% (8 pacientes) de carcinomas. El resto de resultados citológicos, con menor frecuencia, se muestran en la tabla.

Tabla 1

CITOLOGÍA	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Normal	9 pacientes (0.9%)
CIN 1	330 pacientes (32.6%)
CIN 2-3	476 pacientes (47.1%)
Cambios asociados a VPH	48 pacientes (4.8%)
Carcinoma	8 pacientes (0.8%)
Atipias cervicales	102 pacientes (10.1%)
Atipias endocervicales	18 pacientes (1.8%)
Adenocarcinoma	1 paciente (0.1%)
TOTAL	1.007 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

4.1.2.2.- Colposcopia

En el 96% de las pacientes se ha realizado una colposcopia. Los resultados de ésta nos muestran que lo más frecuente en un 26.4% (267 pacientes) es el mosaico, en un 20.3% (205 pacientes) la leucoplasia, en el 12.9% (130 pacientes) la colposcopia es normal con una zona de transformación típica, en el 11.6% (117 pacientes) el punteado y en el 7.1% (72 pacientes) orificios glandulares. En un 9.4% (95 pacientes) la colposcopia ha resultado no satisfactoria. El resto de resultados de la colposcopia, menos frecuentes, se muestran en la tabla.

Tabla 2

COLPOSCOPIA	NÚMERO DE PACIENTES (%)
No realizada	40 pacientes (4%)
No satisfactoria	95 pacientes (9.4%)
Leucoplasia	205 pacientes (20.3%)
Zona de transformación típica	130 pacientes (12.9%)
Zona de transformación atípica	3 pacientes (0.3%)
Vasos atípicos	53 pacientes (5.2%)
Punteado	117 pacientes (11.6%)
Orificios glandulares	72 pacientes (7.1%)
Mosaico	267 pacientes (26.4%)
Condilomas	9 pacientes (0.9%)
Cáncer	15 pacientes (1.5%)
Vagina	2 pacientes (0.2%)
Pólipo	2 pacientes (0.2%)
Exofítica	1 pacientes (0.1%)
TOTAL	1.007 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

4.1.2.3.- Biopsia

Tenemos resultado del diagnóstico por biopsia cervical en el 87.4% de las pacientes (881 pacientes) y sólo en 12.6% de las pacientes (126 pacientes) el resultado es citológico. El 51.9% de las pacientes (459 pacientes) tiene un diagnóstico de CIN 2-3, el 37.2% de las pacientes (329 pacientes) de CIN 1, el 4.1% de las pacientes (37 pacientes) de carcinoma, el 3.3% de las pacientes (29 pacientes) de atipias, y el 2.7% de las pacientes (24 pacientes) de cambios asociados a VPH. El resto de resultados, con menor frecuencia, se muestran en la tabla.

Tabla 3

BIOPSIA	NÚMERO DE PACIENTES (%)
CIN 1	329 pacientes (37.2%)
CIN 2-3	459 pacientes (51.9%)
Cambios asociados a VPH	24 pacientes (2.7%)
Carcinoma	37 pacientes (4.1%)
Atipias cervicales	29 pacientes (3.3%)
Adenocarcinoma	3 pacientes (0.3%)
TOTAL	881 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

4.1.2.4.- Infección por VPH

736 pacientes (73.2%) presentan infección por VPH. Y sólo 271 pacientes (26.8%) son negativas para el VPH. De las pacientes que presentan infección para el VPH, el 86.4% (635 pacientes) es por genotipos de VPH de alto riesgo y sólo el 13.6% (101 pacientes) presentan genotipos de bajo riesgo.

El 28.3% de las pacientes (286 pacientes) presentan infección por múltiples genotipos de VPH. De éstas, el 96.8% (277) presentan infección por múltiples genotipos de alto riesgo y sólo 9 pacientes (3.2%) presentan infección por múltiples genotipos de VPH sin ser ninguno de alto riesgo.

El número de genotipos medio en las pacientes con infección por múltiples genotipos es de 2.52 genotipos (2-8). El 66.1% de las infecciones por múltiples genotipos es por dos genotipos, el 23.4% por tres, el 5.25% por cuatro, el 3.5% por cinco, el 1% por seis, el 0.3% por siete y el 0.3% por ocho.

De todas las pacientes, un 8.4% (84 pacientes) además de la lesión cervical tienen afectación por condilomas. Nueve pacientes, lo que representa un 0.089% del total tienen infección por VIH. Sólo un 0.9% (8 pacientes) han recibido la vacuna frente al VPH.

4.2.- FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VPH EN NUESTRA POBLACIÓN

4.2.1.- Edad de inicio de las relaciones sexuales

Sobre la edad de inicio de las relaciones sexuales tenemos información en el 54.6% de las pacientes (552 pacientes). Al ser información más confidencial, en casi la mitad de las pacientes no disponemos de tal información. La edad media de inicio de relaciones sexuales es de 18.11 años (11-33 años). Un 27.7% de las pacientes han tenido las primeras relaciones sexuales a los 16 años o antes y el 72.3% de las pacientes más allá de los 16 años.

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre:

- La edad media de inicio de relaciones sexuales y la infección o no por VPH: en las pacientes con infección por VPH la edad media de inicio de relaciones sexuales es significativamente menor (17.88 años) que en las pacientes sin infección por VPH (18.92 años) ($p = 0.000$). La OR queda reflejada en la siguiente tabla.

Tabla 4: Riesgo de infección por VPH por cada año de retraso del inicio de las relaciones sexuales.

	OR	P	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	0.888	0.001	0.830	0.950

Fuente y elaboración: propias.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- La edad media de inicio de relaciones sexuales y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: la edad media de inicio de relaciones sexuales entre las pacientes con infección por genotipos de VPH de alto riesgo es de 17.92 años, muy similar a las pacientes con infección por genotipos de VPH de bajo riesgo, que es de 17.66 años ($p=0.477$).
- La edad de inicio de las relaciones sexuales y la infección por un solo genotipo de VPH o por múltiples genotipos de VPH: las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH tienen una edad media de inicio de las relaciones sexuales de 17.77 años, y las pacientes con infección por un solo genotipo, de 18.26 años ($p=0.061$).
- La edad de inicio de las relaciones sexuales y la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o no, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos: la edad media de inicio de relaciones sexuales entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-AR es de 17.78 años, muy similar a la edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos de bajo riesgo, 17.80 años ($p=0.984$).

Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, sí que se observa una tendencia de edades menores de inicio de las relaciones sexuales en las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH o por múltiples genotipos de alto riesgo.

Las OR quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 5: Riesgo por cada año de retraso del inicio de las relaciones sexuales.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH-AR	0.929	0.051	0.874	1.005
COINFECCIÓN	0.939	0.069	0.877	1.007
COINFECCIÓN-AR	0.940	0.074	0.877	1.005

Fuente y elaboración: propias.

En cuanto a la relación entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y el diagnóstico no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$), aunque sí se observa que las pacientes con el diagnóstico de carcinoma son las que tienen la edad media de inicio de las relaciones sexuales inferior y son las que presentan el mayor porcentaje de pacientes que han iniciado las relaciones sexuales antes de los 16 años. Para ello, también hemos categorizado la edad de inicio de las relaciones sexuales entre menor o igual de 16 años o mayor de 16 años. Estos resultados son los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o también por citología.

Tabla 6

DIAGNÓSTICO	EDAD MEDIA DE INICIO DE RELACIONES SEXUALES	TOTAL	p=0.063
CIN 1	18.31 años	171	
CIN 2-3	17.97 años	279	
CARCINOMA	17.20 años	20	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	19.00 años	8	
ATIPIAS	19.77 años	13	
TOTAL		491	

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 7

DIAGNÓSTICO	INICIO RELACIONES SEXUALES		TOTAL	p=0.506
	≤16 años	> 16 años		
CIN 1	40 (23.4%)	131 (76.6%)	171	
CIN 2-3	83 (29.7%)	196 (70.2%)	279	
CARCINOMA	8 (40%)	12 (60%)	20	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	1 (12.5%)	7 (87.5%)	8	
ATIPIAS	3 (23.1%)	10 (76.4%)	13	
TOTAL	135	356	491	

Fuente y elaboración: propias.

La OR queda reflejada en la siguiente tabla.

Tabla 8: Riesgo de carcinoma por cada año de retraso del inicio de las relaciones sexuales.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CARCINOMA	0.862	0.142	0.707	1.006

Fuente y elaboración: propias.

Hemos estudiado también la relación entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y las variables descritas anteriormente, categorizando la variable edad de inicio de las relaciones sexuales en dos grupos (menores o igual de 16 años y mayores de 16 años). No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- La infección por VPH y la edad de inicio de relaciones sexuales: el 83.7% de las pacientes que han iniciado las relaciones sexuales antes de los 16 años son positivas para el VPH, frente al 76.4% de las pacientes que han iniciado las relaciones sexuales después de los 16 años ($p = 0.065$). Estas diferencias no son estadísticamente significativas, aunque sí se ve una mayor proporción de infección por VPH entre las pacientes que han iniciado antes las relaciones sexuales.

Tabla 9

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		433	119	552
INICIO DE RELACIONES SEXUALES	≤ 16 años	128 (83.7%)	25 (16.3%)	p=0.065
	> 16 años	305 (76.4%)	94 (23.6%)	

Fuente y elaboración: propias.

- La infección por genotipos de VPH-AR y la edad de inicio de relaciones sexuales: entre las pacientes con infección por VPH, el 85.2% de las pacientes que han iniciado las relaciones antes de los 16 años tienen infección por genotipos de VPH-AR, muy similar al 87.9% de las pacientes que han iniciado las relaciones sexuales después de los 16 años ($p = 0.443$).
- La infección por múltiples genotipos de VPH y la edad de inicio de relaciones sexuales: el 37.3% de las pacientes que han iniciado las relaciones sexuales antes de los 16 años tienen infección por múltiples genotipos de VPH, ante un 28.8% de las pacientes que las han iniciado después de los 16 años ($p = 0.056$). Estos resultados no son estadísticamente significativos, sin embargo sí se ve una tendencia clara de las pacientes con mayor

proporción de infección por múltiples genotipos de VPH, que han iniciado las relaciones sexuales a edades más jóvenes.

- La infección por múltiples genotipos de VPH-AR y la edad de inicio de relaciones sexuales: entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH, el 96.5% de las pacientes que han iniciado las relaciones sexuales antes de los 16 años tienen infección por múltiples genotipos de VPH-AR, muy similar al 97.4% de las pacientes que han iniciado las relaciones sexuales después de los 16 años y tienen infección por múltiples genotipos de VPH de alto riesgo ($p=0.741$).

4.2.2.- Número de parejas sexuales

Tenemos información sobre el número de parejas sexuales en el 50.6% de las pacientes (512 pacientes). Al ser información más confidencial, en la mitad de los casos no hemos dispuesto de tal información.

La media de parejas sexuales es de 4.14 (1-30). Un 62.1% de las pacientes (318 pacientes) han tenido una, dos o tres parejas sexuales y un 37.9% de las pacientes (194 pacientes) han tenido más de tres parejas sexuales. Lo más frecuente ha sido haber tenido 3 parejas sexuales con un 22.9% de las pacientes (117 pacientes), seguido de 2 parejas sexuales en el 20.5% de las pacientes (105), 1 pareja sexual en el 19% de las pacientes (97 pacientes) y 4 parejas sexuales en el 10.8% de las pacientes (55 pacientes).

No hemos hallado ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre:

- El número de parejas sexuales y la infección o no por VPH: la media de parejas sexuales en las pacientes positivas para VPH es de 4.26 parejas y para las pacientes sin infección por VPH es de 3.66 parejas. Aunque esta diferencia no es significativa estadísticamente ($p=0.157$), sí que destaca que las pacientes positivas para VPH tienen de media más parejas sexuales.
- El número de parejas sexuales y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR tienen una media de 4.08 parejas mientras que las pacientes con infección por genotipos de VPH-BR tienen una media de 5.50 parejas sexuales ($p=0.056$).
- El número de parejas sexuales y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: en las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH la media de parejas

sexuales es de 4.05 parejas, muy similar a las pacientes con infección por un solo genotipo de VPH, con una media de 4.31 parejas ($p=0.485$).

- El número de parejas sexuales y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos. Las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-AR tienen una media de 4.41 parejas sexuales, mientras que las pacientes con infección por múltiples genotipos pero de bajo riesgo, tienen una media de 1.83 parejas sexuales ($p=0.147$). Estas diferencias no son significativas debido seguramente a que el número de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR es sólo de 6 pacientes y necesitaríamos aumentar los pacientes de este grupo para hallar diferencias estadísticamente significativas.

Las respectivas OR quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 10: Riesgo por aumento del número de parejas sexuales.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	1.046	0.173	0.981	1.115
VPH-AR	1.057	0.593	0.942	1.135
COINFECCIÓN	1.016	0.485	0.971	1.064
COINFECCIÓN-AR	1.024	0.3	0.979	1072

Fuente y elaboración: propias.

Hemos categorizado esta variable en dos grupos (las pacientes que han tenido 1, 2 ó 3 parejas sexuales y las que han tenido más de 3 parejas sexuales). No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre:

- El número de parejas sexuales y la infección o no por VPH: el 61.5% de pacientes con infección por VPH han tenido 1, 2 ó 3 parejas sexuales y el 38.5% más de 3 parejas sexuales, en comparación con un 64.7% de pacientes sin infección por VPH que han tenido 1, 2 ó 3 parejas y un 35.3% más de 3 ($p=0.546$).
- El número de parejas sexuales y la infección o no por genotipos de VPH-AR entre las pacientes con infección por VPH: el 63.4% de pacientes con infección por VPH-AR han tenido 1, 2 ó 3 parejas sexuales y el 36.6% más de 3 parejas sexuales, en comparación con un 48.1% de pacientes con infección por genotipos de VPH-BR que han tenido 1, 2 ó 3 parejas y un 51.9% más de 3 ($p=0.054$).

- El número de parejas sexuales y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: el 61.4% de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH han tenido 1, 2 ó 3 parejas sexuales y el 38.6% más de 3 parejas sexuales, en comparación con un 62.4% de pacientes con infección por un solo genotipo de VPH que han tenido 1, 2 ó 3 parejas y un 37.6% más de 3 ($p=0.830$).

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre:

- El número de parejas sexuales y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR entre las pacientes con infección por múltiples genotipos: el 60% de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-AR han tenido 1, 2 ó 3 parejas sexuales y el 40% más de 3 parejas sexuales. En cambio, las pacientes con infección con múltiples genotipos pero de bajo riesgo, en el 100% de los casos han tenido 1, 2 ó 3 parejas sexuales ($p=0.048$).

Estudiando la relación entre el número de parejas sexuales y el diagnóstico no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) en el número de parejas sexuales según el diagnóstico de las pacientes, tanto si consideramos sólo el diagnóstico por biopsia o si añadimos también los casos en que sólo tenemos el resultado citológico. El número medio de parejas sexuales en las pacientes con CIN 1 es de 4.04 parejas, en las pacientes con CIN 2-3 es de 4.24 parejas, en las pacientes con carcinoma de 4.27 parejas, en las pacientes con cambios asociados a VPH de 5.50 parejas y en las pacientes con atipias de 3 parejas sexuales.

Tabla 11

DIAGNÓSTICO	NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	TOTAL	p=0.889
CIN 1	4.04	162	
CIN 2-3	4.24	259	
CARCINOMA	4.27	15	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	5.50	6	
ATIPIAS	3.0	10	
TOTAL		452	

Fuente y elaboración: propias.

La OR para el riesgo de carcinoma queda reflejada en la siguiente tabla.

Tabla 12: Riesgo de carcinoma con aumento del número de parejas sexuales.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CARCINOMA	1.008	0.897	0.974	1.078

Fuente y elaboración: propias.

Estos resultados también han sido los mismos cuando hemos mirado la relación entre el número de parejas sexuales y el diagnóstico de las pacientes, categorizando las parejas sexuales en 1, 2 ó 3 y en más de 3. No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). El 63% de las pacientes con CIN 1, el 62.7% de las pacientes con CIN 2-3, el 60% de las pacientes con carcinoma, el 50% de las pacientes con cambios asociados a VPH y el 60% de las pacientes con atipias, tienen 1, 2 ó 3 parejas sexuales.

Tabla 13

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES		TOTAL	p=0.904
	1, 2, 3	>3		
CIN 1	102 (63%)	60 (37%)	162	
CIN 2-3	163 (62.7%)	97 (37.5%)	260	
CARCINOMA	9 (60%)	6 (40%)	15	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	3 (50%)	3 (50%)	6	
ATIPIAS	6 (60%)	4 (60%)	10	
TOTAL	283	170	453	

Fuente y elaboración: propias.

4.2.3.- Paridad

Disponemos de información sobre la paridad en 990 pacientes (98.7%). El 33.4% de las pacientes (333 pacientes) son nulíparas, mientras que un 66.6% de ellas (665 pacientes) han tenido uno o más hijos. La paridad media es de 1.52 hijos (1-9).

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre:

- La media de hijos y la infección o no por VPH: las pacientes con infección por VPH tiene una media menor de hijos (1.42 hijos) que las pacientes sin infección por VPH (1.81 hijos) ($p = 0.000$).

- La media de hijos y la coinfección por múltiples genotipos de VPH: las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH tiene una media menor de hijos (1.14 hijos) que las pacientes con infección por un solo genotipo de VPH (1.67 hijos) ($p=0.000$).

Las respectivas OR quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 14: Riesgo en pacientes con hijos respecto pacientes nulíparas.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	0.623	0.003	0.456	0.851
COINFECCIÓN	0.455	0.000	0.342	0.605

Fuente y elaboración: propias.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre:

- La media de hijos y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes que son positivas para VPH: las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR tienen una media de hijos de 1.42 hijos, muy similar a las pacientes con infección por genotipos de VPH-BR (1.41 hijos) ($p=0.984$).
- La media de hijos y la coinfección por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos: las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-AR tienen una media de hijos de 1.16 hijos, mientras que las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR, de 0.33 hijos ($p=0.101$). Estas diferencias no son estadísticamente significativas debido seguramente a que el número de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR es muy pequeño (9 pacientes).

Al estudiar la relación entre el número de hijos y el diagnóstico definitivo, hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$). Las pacientes con CIN 1 tienen una media de 1.39 hijos y las pacientes con CIN 2-3, de 1.52 hijos, frente a las pacientes con carcinoma que tienen una media de 2.46 hijos ($p=0.04$). Estos resultados se observan tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o si añadimos también las pacientes que sólo tienen resultado citológico.

Tabla 15

DIAGNÓSTICO	MEDIA DE HIJOS	TOTAL	p=0.04
CIN 1	1.39	326	
CIN 2-3	1.52	453	
CARCINOMA	2.46	33	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	1.50	24	
ATIPIAS	1.81	28	
TOTAL		867	

Fuente y elaboración: propias

La OR para el riesgo de carcinoma en pacientes con hijos respecto pacientes nulíparas queda reflejado en la siguiente tabla.

Tabla 16: Riesgo de carcinoma en pacientes con hijos respecto pacientes nulíparas.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CARCINOMA	1.169	0.003	1.050	1.263

Fuente y elaboración: propias.

Hemos estudiado también la relación entre la paridad de las pacientes y las variables descritas anteriormente, categorizando la variable paridad en dos grupos (nulíparas y pacientes con uno o más hijos). Los resultados han sido los mismos y hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre:

- La paridad y la infección o no por VPH: el 79% de las pacientes nulíparas tiene infección por VPH, frente a un 70% de las pacientes con 1 ó más hijos ($p=0.03$).
- La paridad y la coinfección por múltiples genotipos de VPH: el 39% de las pacientes nulíparas tienen infección por múltiples genotipos de VPH frente al 22.6% de las pacientes con 1 ó más hijos ($p=0.000$).
- La paridad y el diagnóstico definitivo, tanto si sólo tenemos en cuenta los resultados que tenemos por biopsia como si añadimos los diagnósticos en que sólo tenemos citología. El 39% de las pacientes con CIN 1 y el 32.9% de las pacientes con CIN 2-3 son nulíparas, frente a un 8.3% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma.

Tabla 17

DIAGNÓSTICO	PARIDAD		TOTAL	p=0.01
	0	≥1		
CIN 1	127 (39%)	199 (61%)	326	
CIN 2-3	149 (32.9%)	304 (67.1%)	453	
CARCINOMA	3 (8.3%)	33 (91.7%)	33	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	4 (17.6%)	20 (83.3%)	24	
ATIPIAS	5 (17.9%)	23 (82.1%)	28	
TOTAL	288	579	867	

Fuente y elaboración: propias.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- La paridad y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: entre las pacientes nulíparas tenemos un 88.6% de pacientes con infección por genotipos de VPH-AR, y en las pacientes con 1 ó más hijos, un 85.2% ($p=0.198$).
- La paridad y la coinfección por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos: entre las pacientes nulíparas tenemos un 94.6% de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-AR, y en las pacientes con 1 ó más hijos, un 98.7% ($p=0.198$).

4.2.4.- Nivel socioeducativo

Tenemos la información sobre el nivel socioeducativo de las pacientes en el 94.8% (955 pacientes) de ellas. El 54.4% de las pacientes (550 pacientes) no tiene estudios o sólo estudios primarios, el 29% de las pacientes (293 pacientes) tiene estudios secundarios y 11.1% de las pacientes (112 pacientes) estudios universitarios.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- El nivel socioeducativo y la infección o no por VPH: el 71.3%, 75.4% y 74.1% de las pacientes sin estudios/estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios respectivamente tienen infección por VPH.

Tabla 18

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		696	259	955
NIVEL SOCIOEDUCATIVO	Sin estudios/estudio primarios	392 (71.3%)	158 (28.7%)	p=0.414
	Estudios secundarios	221 (75.4%)	72 (24.6%)	
	Estudios universitarios	83 (74.1%)	29 (25.9%)	

Fuente y elaboración: propias.

- El nivel socioeducativo y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: el 87.2%, 85.5% y 83.1% de las pacientes sin estudios/estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios respectivamente tienen infección por genotipos de VPH-AR.

Tabla 19

		INFECCIÓN POR VPH-AR		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		600	96	696
NIVEL SOCIOEDUCATIVO	Sin estudios/estudio primarios	342 (87.2%)	50 (12.8%)	p=0.576
	Estudios secundarios	189 (85.5%)	32 (14.5%)	
	Estudios universitarios	69 (83.1%)	14 (16.9%)	

Fuente y elaboración: propias.

- El nivel socioeducativo y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: el 25.5%, 31.7% y 29.5% de las pacientes sin estudios/estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios respectivamente tienen infección por múltiples genotipos de VPH.

Tabla 20

		COINFECCIÓN		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		266	689	955
NIVEL SOCIOEDUCATIVO	Sin estudios/estudio primarios	140 (25.5%)	410 (74.5%)	p=0.141
	Estudios secundarios	93 (31.7%)	200 (68.3%)	
	Estudios universitarios	33 (29.5%)	79 (70.5%)	

Fuente y elaboración: propias.

- El nivel socioeducativo y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH: el 97.1%, 97.8% y 97% de las pacientes sin estudios/estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios respectivamente tienen infección por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH.

Tabla 21

		COINFECCIÓN-AR		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		259	7	266
NIVEL SOCIOEDUCATIVO	Sin estudios/estudio primarios	136 (97.1%)	4 (2.9%)	p=0.936
	Estudios secundarios	91 (97.8%)	2 (2.2%)	
	Estudios universitarios	32 (97%)	1 (3%)	

Fuente y elaboración: propias.

Las respectivas OR para los resultados anteriores quedan reflejadas en las siguientes tablas:

Tabla 22: Riesgo de las pacientes sin estudios/estudios primarios respecto a las pacientes con estudios universitarios.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	0.867	0.544	0.546	1.375
VPH-AR	1.025	0.909	0.675	1.556
COINFECCIÓN	0.817	0.379	0.521	1.281
COINFECCIÓN -R	0.821	0.395	0.522	1.292

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 23: Riesgo de las pacientes con estudios secundarios respecto a las pacientes con estudios universitarios.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	1.072	0.784	0.651	1.767
VPH-AR	1.133	0.588	0.722	1.776
COINFECCIÓN	1.113	0.758	0.692	1.790
COINFECCIÓN-AR	1.126	0.627	0.698	1.818

Fuente y elaboración: propias.

En nuestra población no hemos hallado diferencias significativas ($p > 0.05$) entre el nivel socioeducativo y el diagnóstico, tanto si el diagnóstico era sólo por biopsia o si también hemos considerado los resultados citológicos.

En las pacientes con CIN 1 hay un 54.4% de ellas que no tienen estudios o sólo primarios, un 33.3% con estudios secundarios y un 12.6% con estudios universitarios. En las pacientes con CIN 2-3, un 57.7%, 30.8% y 11.5% respectivamente. En las pacientes con carcinoma, un 75%, 16.7% y 8.3% respectivamente. En las pacientes con cambios asociados a VPH, un 58.3%, 25% y 16.7% respectivamente y en las pacientes con atipias, un 57.1%, 32.1% y 10.7% respectivamente.

Tabla 24

DIAGNÓSTICO	NIVEL SOCIOEDUCATIVO			TOTAL	p=0.564
	No estudios/estudios primarios	Estudios secundarios	Estudios universitarios		
CIN 1	168 (54.4%)	103 (33.3%)	39 (12.6%)	310	
CIN 2-3	251 (57.7%)	134 (30.8%)	50 (11.5%)	435	
CARCINOMA	27 (75%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)	36	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	14 (58.3%)	6 (25%)	4 (16.7%)	24	
ATIPIAS	16 (57.1%)	9 (32.1%)	3 (10.7%)	28	
TOTAL	476	258	99	833	

Fuente y elaboración: propias.

Las respectivas OR quedan reflejadas en las siguientes tablas.

Tabla 25: Riesgo de carcinoma en las pacientes sin estudios/estudios primarios respecto a las pacientes con estudios universitarios.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CARCINOMA	1.876	0.308	0.922	2.292

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 26: Riesgo de carcinoma en las pacientes con estudios secundarios respecto a las pacientes con estudios universitarios.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CARCINOMA	0.889	0.867	0.522	1.281

Fuente y elaboración: propias.

4.2.5.- Nacionalidad

En el 99.4% de las pacientes (1.001 pacientes) tenemos información sobre su nacionalidad. El 80.8 % de las pacientes (814 pacientes) son del centro, norte o sur de Europa, el 12.8% (149 pacientes) de América del Sur, el 1.9% (19 pacientes) de Europa del Este, el 1.6% (16 pacientes) de África, un 0.2% de América del Norte y un 0.1% de Asia.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- La nacionalidad y la infección o no por VPH: el 72.2% de las pacientes de Europa central/norte/sur, el 75.3% de las pacientes de Sur-América, el 89.5% de las pacientes de Europa del Este, el 82.3% de las pacientes de África y el 100% de las pacientes de América del Norte y Asia tienen infección por VPH.

Tabla 27

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		732	269	1001
NACIONALIDAD	Europa central/norte/sur	587 (72.2%)	227 (27.8%)	p=0.422
	Sur-América	112 (75.3%)	37 (24.7%)	
	Europa Este	17 (89.5%)	2 (10.5%)	
	África	13 (81.3%)	3 (18.8%)	
	América Norte	2 (100%)	0 (0%)	
	Asia	1 (100%)	0 (100%)	

Fuente y elaboración: propias.

- La nacionalidad y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: el 85.9% de las pacientes de Europa central/norte/sur, el 87.6% de las pacientes de Sur-América, el 88.2% de las pacientes de Europa del Este, el 84.6% de las pacientes de África y el 100% de las pacientes de América del Norte y Asia tienen infección por genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por VPH (p=0.987).
- La nacionalidad y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: el 28.5% de las pacientes de Europa central/norte/sur, el 27.3% de las pacientes de Sur-América, el 21.1% de las pacientes de Europa del Este, el 37.5% de las pacientes de África y el 0% de las pacientes de América del Norte y Asia tienen infección por múltiples genotipos de VPH (p=0.787).
- La nacionalidad y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH: el 97.4% de las pacientes de Europa central/norte/sur, el 97.6% de las pacientes de Sur-América, el 100% de las pacientes de Europa del Este y el 83.3% de las pacientes de África tienen infección por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos (p=0.222).

En nuestra muestra no hemos hallado diferencias significativas ($p>0.05$) entre la nacionalidad y el diagnóstico definitivo, tanto si el diagnóstico era sólo por biopsia o si también hemos considerado los resultados citológicos. De las pacientes con CIN 1 el 83.5% de las pacientes son de Europa central, norte o sur, el 12.5% son de Sur-América, el 1.8% de Europa del este y el 1.8% de África. De las pacientes con CIN 2-3, el 80.1%, 16%, 2.6% y 0.9% respectivamente. De las pacientes con carcinoma, el 77.8%, el 19.4%, el 0% y el 2.8% respectivamente. De las pacientes con cambios asociados a VPH, el 83.3%, 12.5%, 0% y 4.2% respectivamente. Y de las pacientes con atipias, el 96.6%, el 3.4%, el 0% y el 0% respectivamente.

Tabla 28

DIAG.	NACIONALIDAD						TOTAL	p=0.866
	Europa centr./nort/sur	Sur-Améric.	Eur. Este	África	Amer. Norte	Asia		
CIN 1	273 (83.5%)	41 (12.5%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	1 (0.3%)	0 (0%)	327	
CIN 2-3	366 (80.1%)	73 (16%)	12 (2.6%)	4 (0.9%)	1 (0.2%)	0 (0.2%)	457	
CARC.	28 (77.8%)	7 (19.4%)	0 (0%)	1 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	36	
CAMBIO VPH	20 (83.3%)	3 (12.5%)	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	24	
ATIPIAS	28 (96.6%)	1 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	229	
TOTAL	715	125	18	12	2	1	873	

Fuente y elaboración: propias.

4.2.6.- Hábito tabáquico

De todas las pacientes, un 51.3% de ellas (503 pacientes) no son fumadoras y un 48.7% (477 pacientes) son fumadoras. La media de cigarros al día en las pacientes de nuestra muestra es de 7.07 (1-40).

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre:

- Las pacientes que son fumadoras o que no son fumadoras y la infección o no por VPH: el 79.5 % de las pacientes fumadoras tienen infección por VPH ante un 67% de las pacientes que no son fumadoras.

- La media de cigarrillos al día y la infección o no por VPH: la media de cigarrillos al día entre las pacientes con infección por VPH es de 7.64 cigarrillos/día ante una media de 5.55 cigarrillos/día en las pacientes que no tienen infección por VPH.

Tabla 29

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		716	264	980
MEDIA DE CIGARRILLOS/DÍA		7.64 cigarrillos	5.55 cigarrillos	p=0.01
FUMADORA	SI	379 (79.5%)	98 (20.5%)	p=0.000
	NO	337 (67%)	166 (33%)	

Fuente y elaboración: propias.

- Las pacientes que son fumadoras o que no son fumadoras y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: el 88.9% de las pacientes fumadoras tienen infección por genotipos de VPH-AR, ante el 83.7% de las pacientes que no son fumadoras (p=0.049).

Las respectivas OR quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 30: Riesgo en las pacientes fumadoras respecto a las pacientes no fumadoras.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	1.905	0.000	1.426	2.545
VPH AR	1.886	0.000	1.448	12.457

Fuente y elaboración: propias.

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) entre:

- La media de cigarrillos al día y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: la media de cigarrillos al día entre las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR es de 7.81 cigarrillos/día, frente a 6.52 cigarrillos/día en las pacientes con infección por genotipos de VPH-BR. Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, sí se ve una clara tendencia a un menor consumo de cigarrillos/día en las pacientes que tienen infección por genotipos de VPH-BR.

Tabla 31

		INFECCIÓN POR VPH-AR		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		619	97	716
MEDIA DE CIGARROS/DÍA		7.81 cigarros	6.52 cigarros	p=0.189
FUMADORA	SI	337 (88.9%)	42 (11.1%)	p=0.049
	NO	282 (83.7%)	55 (16.3%)	

Fuente y elaboración: propias.

- Las pacientes que son fumadoras o que no son fumadoras y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: entre las pacientes fumadoras hay un 30% de infección por múltiples genotipos de VPH, ante un 25.8% en las pacientes que no son fumadoras.
- La media de cigarros al día y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: las pacientes que tienen infección por múltiples genotipos de VPH tienen una media de consumo de 7.62 cigarros/día, ante una media de 6.86 cigarros/día en las pacientes con infección por un solo genotipos de VPH.

Tabla 32

		COINFECCIÓN		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		273	707	980
MEDIA DE CIGARROS/DÍA		7.62 cigarros	6.86 cigarros	p=0.236
FUMADORA	SI	143 (30%)	334 (70%)	p=0.149
	NO	130 (25.8%)	373 (74.2%)	

Fuente y elaboración: propias.

- Las pacientes que son fumadoras o que no son fumadoras y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos: el 98.5% de las pacientes fumadoras tienen infección por múltiples genotipos de VPH-AR, muy similar al 96.2% de las pacientes que no son fumadoras (p=0.201).

- La media de cigarrillos al día y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos: las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-AR tienen una media de 7.69 cigarrillos/día frente a una media de 5.00 cigarrillos/día en las pacientes que tienen infección por múltiples genotipos de VPH-BR ($p=0.435$). Estas diferencias no son estadísticamente significativas debido muy probablemente a que las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR son sólo 7 pacientes y tendríamos que aumentar el número de este grupo para hallar diferencias estadísticamente significativas.

Las respectivas OR quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 33: Riesgo de las pacientes fumadoras respecto las pacientes no fumadoras.

	OR	P	IC 95%	
			Inferior	Superior
COINFECCIÓN	1.228	0.149	0.929	1.625
COINFECCIÓN-AR	1.269	0.98	0.957	1.683

Fuente y elaboración: propias.

En cuanto a la relación entre el diagnóstico y el que las pacientes sean o no fumadoras, hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$). En las pacientes con diagnósticos de cambios asociados a VPH y atipias, hemos encontrado un 29.2% y 14.4% de fumadoras respectivamente, y en cambio, en CIN 1, CIN 2-3 y carcinoma, un 45.5%, 55.6% y 48.6% de pacientes fumadoras respectivamente ($p=0.000$). En cuanto al número de cigarrillos al día, en las pacientes con diagnósticos de cambios asociados a VPH y atipias, tenemos una media de 4.38 y 3.10 cigarrillos al día respectivamente y en cambio, en CIN 1, CIN 2-3 y carcinoma, una media de 6.33, 8.32 y 7.43 cigarrillos al día respectivamente ($p=0.001$). Estos resultados han sido los mismos tanto si sólo hemos considerado los diagnósticos sólo por biopsia o si también hemos añadido los resultados citológicos.

Tabla 34

DIAGNÓSTICO	MEDIA DE CIGARROS/DIA	FUMADORA		TOTAL	p=0.000
		SI	NO		
CIN 1	6.33 cigarros	146 (45.5%)	175 (54.5%)	321	
CIN 2-3	8.32 cigarros	247 (55.6%)	197 (44.4%)	444	
CARCINOMA	7.43 cigarros	17 (48.6%)	18 (51.4%)	35	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	4.38 cigarros	7 (29.2%)	17 (70.8%)	24	
ATIPIAS	3.10 cigarros	6 (14.4%)	23 (79.3%)	29	
TOTAL		423	430	853	

Fuente y elaboración: propias.

La OR correspondiente al riesgo de CIN 2-3 o carcinoma en las pacientes fumadoras respecto a las pacientes no fumadoras queda reflejada en la siguiente tabla.

Tabla 35: Riesgo de CIN2-3 o de carcinoma en las pacientes fumadoras respecto las pacientes no fumadoras.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CIN2-3/ CARCINOMA	1.642	0.001	1.325	1.884

Fuente y elaboración: propias.

4.2.7.- Anticoncepción

Disponemos de información sobre la anticoncepción utilizada en el 75.5% de las pacientes (763 pacientes). El 22.4% de las pacientes (226 pacientes) utilizan anticoncepción hormonal. El 20.9% de las pacientes (211 pacientes) utilizan sólo el preservativo. El 8.6% de ellas (87 pacientes) el preservativo además de anticoncepción hormonal. El 7.2% de las pacientes (73 pacientes) métodos quirúrgicos definitivos (vasectomía o ligadura tubárica). El 5.7% de las pacientes (58 pacientes) utilizan el DIU. El 7.6% de las pacientes (76 pacientes) no utilizan ningún método anticonceptivo.

Tabla 36

MÉTODO ANTICONCEPTIVO	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Preservativo	211 pacientes (20.9%)
Hormonal	226 pacientes (22.4%)
DIU	58 pacientes (5.7%)
Esterilización definitiva	73 pacientes (7.2%)
Ninguno	77 pacientes (7.6%)
Combinación de varios	118 pacientes (11.7%)
TOTAL	763 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre:

- El tipo de anticoncepción utilizada y la infección o no por VPH. Hemos considerado los métodos anticonceptivos más frecuentes.

El 75.8% de las pacientes que usan preservativo, el 82.3% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal, el 69% de las pacientes que usan DIU, el 60.3% de las pacientes con esterilización definitiva y el 76.5% de las pacientes que no usan ningún método de anticoncepción, tienen infección por el VPH.

Destaca que el 82.3% de las pacientes que utilizan anticoncepción hormonal son positivas para el VPH, frente a una menor frecuencia de las pacientes que usan DIU, esterilización definitiva o ningún método.

Tabla 37

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		482	163	645
ANTICONCEPCIÓN	Preservativo	160 (75.8%)	51 (24.2%)	p=0.01
	Hormonal	186 (82.3%)	40 (17.7%)	
	DIU	40 (69%)	18 (31%)	
	Esterilización	44 (60.3%)	29 (39.7%)	
	Nada	52 (67.5%)	25 (32.5%)	

Fuente y elaboración: propias.

- La anticoncepción utilizada y la presencia de infección por múltiples genotipos de VPH o por un solo genotipo: el 32.2% de las pacientes que usan preservativo, el 34.1% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal, el 29.3% de las pacientes que usan DIU,

el 16.4% de las pacientes con esterilización definitiva y el 24.7% de las pacientes que no usan ningún método de anticoncepción, tienen infección por múltiples genotipos de VPH.

En estos resultados también destaca que el 34% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal tienen infección por múltiples genotipos de VPH frente a una menor frecuencia de las pacientes que usan DIU, esterilización definitiva o ningún método.

Tabla 38

		COINFECCIÓN		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		193	452	645
ANTICONCEPCIÓN	Preservativo	68 (32.2%)	143 (67.8%)	p=0.045
	Hormonal	77 (34.1%)	149 (65.9%)	
	DIU	17 (29.3%)	41 (70.7%)	
	Esterilización	12 (16.4%)	61 (83.6%)	
	Nada	19 (24.7%)	58 (75.3%)	

Fuente y elaboración: propias

Las OR correspondientes al riesgo de infección por VPH y al riesgo de infección múltiples por VPH entre las pacientes que usan anticoncepción hormonal respecto al resto de pacientes que usan otros métodos anticonceptivos queda reflejado en la siguiente tabla.

Tabla 39: Riesgo de las pacientes que usan anticoncepción hormonal respecto las pacientes que usan otros métodos anticonceptivos.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	1.747	0.005	1.182	2.583
COINFECCIÓN	1.263	0.045	1.107	1.759

Fuente y elaboración: propias.

En cambio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- La anticoncepción utilizada y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: el 88.1% de las pacientes que usan preservativo, el 87.1% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal, el 90% de las pacientes que usan DIU, el 88.6% de las pacientes con esterilización definitiva y el 94.2% de las pacientes que no

usan ningún método de anticoncepción, tienen infección por genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por VPH.

Tabla 40

		INFECCIÓN POR VPH-AR		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		427	55	482
ANTICONCEPCIÓN	Preservativo	141 (88.1%)	19 (11.9%)	p=0.706
	Hormonal	162 (87.1%)	24 (12.9%)	
	DIU	36 (90%)	4 (10%)	
	Esterilización	39 (88.6%)	5 (11.4%)	
	Nada	49 (94.2%)	3 (5.8%)	

Fuente y elaboración: propias.

- La anticoncepción utilizada y la presencia o no de infección por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH: el 95.6% de las pacientes que usan preservativo, el 97.4% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal y el 100% de las pacientes que usan DIU, esterilización definitiva o ningún método de anticoncepción, tienen infección por el múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos.

Tabla 41

		COINFECCIÓN-AR		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		188	5	193
ANTICONCEPCIÓN	Preservativo	65 (95.6%)	3 (4.4%)	p=0.704
	Hormonal	75 (97.4%)	2 (2.6%)	
	DIU	17 (100%)	0 (0%)	
	Esterilización	12 (100%)	0 (0%)	
	Nada	19 (100%)	0 (0%)	

Fuente y elaboración: propias.

Las respectivas OR de las pacientes que usan anticoncepción hormonal respecto a las pacientes que usan otros métodos anticonceptivos se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 42: Riesgo de las pacientes que usan anticoncepción hormonal respecto las pacientes que usan otros métodos anticonceptivos.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH-AR	1.377	0.065	0.981	1.933
COINFECCIÓN-AR	1.260	0.174	0.903	1.758

Fuente y elaboración: propias.

Se hallan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) si relacionamos el tipo de anticoncepción utilizada con el diagnóstico definitivo tanto si sólo consideramos los resultados por biopsia o si añadimos los resultados citológicos también. De estas diferencias, la más destacada es que el 42.9% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma no utilizan ningún tipo de anticoncepción frente a un 7% de las pacientes con CIN 1, a un 12.1% de las pacientes con CIN 2-3, un 9.1% de las pacientes con cambios asociados a VPH y un 18.8% de las pacientes con atipias.

De estos resultados cabe destacar que las pacientes con CIN 1 y CIN 2-3 usan en un 37% anticoncepción hormonal frente a un 42% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma que no usan ningún método anticonceptivo.

Tabla 43

DIAG.	ANTICONCEPCIÓN					TOTAL	p=0.000
	Preservat.	Horm.	DIU	Esterilizac.	Nada		
CIN 1	73 (34.3%)	79 (37.2%)	17 (8%)	29 (13.6%)	15 (7%)	211	
CIN 2-3	97 (31.8%)	113 (37%)	30 (9.8%)	28 (9.2%)	37 (12.1%)	305	
CARC.	5 (23.8%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	9 (42.9%)	21	
CAMBIO VPH	1 (9.1%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	0 (0%)	1 (9.1%)	11	
ATIPIAS	4 (25%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	5 (31.3%)	3 (18.8%)	16	
TOTAL	180	203	53	65	65	566	

Fuente y elaboración: propias.

4.2.8.- Inmunodepresión

De todas la pacientes estudiadas, nueve pacientes, lo que representa un 0.089% del total tienen infección por VIH. Al ser pocos los casos de pacientes con VIH en nuestra muestra, los

resultados obtenidos que no han sido estadísticamente significativos pueden ser debidos a esta razón y probablemente si aumentáramos el número de pacientes con VIH, alcanzaríamos más diferencias estadísticamente significativas.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre:

- La infección o no por VIH y la infección o no por VPH: el 88.9% de las pacientes con infección por VIH tienen infección por VPH ante el 73% de las pacientes que no tienen infección por VIH ($p=0.285$).
- La infección o no por VIH y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH: el 100% de las pacientes con infección por VIH tienen infección por genotipos de VPH-AR, y el 86.2% de las pacientes que no tienen infección por VIH, entre las pacientes con infección por VPH ($p=0.258$).
- La infección o no por VIH y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH: el 100% de las pacientes con VIH tienen infección por múltiples genotipos de VPH-AR, ante el 96.8% de las pacientes que no tienen infección por VIH, entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH ($p=0.655$).

Las OR correspondientes quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 44: Riesgo en las pacientes con infección por VIH respecto a las pacientes que no presentan infección por VIH.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	2.955	0.308	0.368	23.736
VPH-AR	4.711	0.145	0.587	37.816
COINFECCIÓN-AR	5.387	0.055	0.938	21.693

Fuente y elaboración: propias.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre:

- La infección o no por VIH y la infección o no por múltiples genotipos de VPH: en las pacientes positivas para VIH tenemos un 66.7% de infección por múltiples genotipos de VPH, frente a sólo un 28% de las pacientes que no tienen la infección por VIH.

Tabla 45

		COINFECCIÓN		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		286	725	1011
VIH	SI	6 (66.7%)	3 (33.3%)	p=0.018
	NO	280 (28%)	722 (72%)	

Fuente y elaboración: propias.

LA OR correspondiente queda reflejada en la siguiente tabla.

Tabla 46: Riesgo de infección por múltiples genotipos de VPH en las pacientes con infección por VIH respecto a las pacientes que no presentan infección por VIH.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
COINFECCIÓN	5.150	0.021	1.279	20.734

Fuente y elaboración: propias.

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la infección o no por VIH y el diagnóstico definitivo tanto si sólo consideramos los resultados sólo por biopsia o si añadimos los resultados citológicos también. Es de destacar que el 5.6% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino tienen infección por VIH, en comparación con el 0.3% en las pacientes con CIN 1, el 1.1% de las pacientes con CIN 2-3 y el 0% de las pacientes con diagnósticos de atipias o cambios asociados a VPH.

Tabla 47

DIAGNÓSTICO	VIH		TOTAL	
	SI	NO		
CIN 1	1 (0.3%)	327 (99.7%)	328	p=0.032
CIN 2-3	5 (1.1%)	454 (98.8%)	459	
CARCINOMA	2 (5.6%)	35 (94.4%)	37	
CAMBIOS ASOCIADOS VPH	0 (0%)	24 (100%)	24	
ATIPIAS	0 (0%)	29 (100%)	29	
TOTAL	8	868	877	

Fuente y elaboración: propias.

La OR correspondiente al riesgo de infección de carcinoma cervical entre las pacientes con infección por VIH respecto a las pacientes sin infección por VIH queda reflejada en la siguiente tabla.

Tabla 48: Riesgo de carcinoma cervical en las pacientes con infección por VIH respecto a las pacientes que no presentan infección por VIH.

	OR	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
CARCINOMA	7.886	0.012	2.436	15.794

Fuente y elaboración: propias.

4.3.- PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH

736 pacientes (73.2% de las pacientes) de nuestra muestra presentan infección por VPH. Y sólo 271 pacientes (26.8% de las pacientes) son negativas para el VPH.

De las pacientes que presentan infección para el VPH, el 86.4% de ellas (635 pacientes) es por genotipos de VPH-AR y sólo el 13.6% de las pacientes positivas para el VPH (101 pacientes) presentan infección por VPH-BR.

En nuestro estudio hemos considerado genotipos de VPH de alto riesgo los genotipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 70, 85 de acuerdo con la literatura reciente. Y, también de acuerdo con la literatura reciente, hemos considerado genotipos de probable alto riesgo el 53 y 66.

En nuestra población los genotipos de VPH más frecuentes son, por orden de prevalencia, el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 53 (8.3%), el VPH 31 (7.3%) y el VPH 66 (6.7%). Si excluimos del análisis de la prevalencia las pacientes de nuestra muestra que son negativas para el VPH y sólo tenemos en cuenta las 736 pacientes con infección para el VPH, las prevalencias de los diferentes genotipos de VPH son: por orden, el VPH 16 (42.6%), el VPH 51 (12.2%), el VPH 53 (11.4%), el VPH 31 (9.9%) y el VPH 66 (9.1%). En la siguiente tabla se exponen por orden de mayor a menor prevalencia todos los genotipos encontrados en nuestra población con su correspondiente prevalencia.

Tabla 49

GENOTIPOS DE VPH	Número de pacientes/ (%) del total	Número de pacientes/(%) entre VPH positivos
16	311 (31.2%)	311 (42.6%)
51	90 (8.9%)	90 (12.2%)
53	84 (8.3%)	84 (11.4%)
31	73 (7.3%)	73 (9.9%)
66	67 (6.7%)	67 (9.1%)
58	64 (6.4%)	64 (8.6%)
33	54 (5.4%)	54 (7.3%)
18	54 (5.4%)	54 (7.3%)
52	46 (4.5%)	46 (6.2%)
6	42 (4.2%)	42 (5.7%)
42	39 (3.9%)	39 (5.3%)
56	29 (2.9%)	29 (3.9%)
70	26 (2.6%)	26 (3.5%)
39	25 (2.5%)	25 (3.4%)
84	22 (2.2%)	22 (3%)
61	21 (2.1%)	21 (2.8%)
35	21 (2.1%)	21 (2.8%)
11	20 (2.0%)	20 (2.7%)
45	18 (1.8%)	18 (2.4%)
82	17 (1.7%)	17 (2.3%)
54	13 (1.3%)	13 (1.8%)
68	13 (1.3%)	13 (1.8%)
59	12 (1.2%)	12 (1.6%)
73	12 (1.2%)	12 (1.6%)
81	11 (1.1%)	11 (1.5%)
43	8 (0.8%)	8 (1.1%)
44	7 (0.7%)	7 (0.9%)
62	5 (0.5%)	5 (0.7%)
71	4 (0.4%)	4 (0.5%)
74	2 (0.2%)	2 (0.3%)
85	1 (0.1%)	1 (0.1%)

Fuente y elaboración: propias.

De los genotipos de alto riesgo, en nuestra población los más frecuentes son, por orden, el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 31 (7.3%), el VPH 58 (6.4%) y el VPH 33 y 18 (cada uno de ellos, 5.4%). Si sólo consideramos las pacientes positivas para VPH, las

prevalencias de los genotipos por orden son: el VPH 16 (42.6%), el VPH 51 (12.2%), el VPH 31 (9.9%), el VPH 58 (8.6%) y el VPH 33 y 18 (cada uno de ellos, 7.3%). En la siguiente tabla se exponen por orden de mayor a menor prevalencia todos los genotipos de VPH de alto riesgo encontrados en nuestra población con su correspondiente prevalencia.

Tabla 50

GENOTIPOS DE VPH-AR	Número de pacientes/ (%) del total	Número de pacientes/(%) entre VPH positivos
16	311 (31.2%)	311 (42.6%)
51	90 (8.9%)	90 (12.2%)
31	73 (7.3%)	73 (9.9%)
58	64 (6.4%)	64 (8.6%)
33	54 (5.4%)	54 (7.3%)
18	54 (5.4%)	54 (7.3%)
52	46 (4.5%)	46 (6.2%)
56	29 (2.9%)	29 (3.9%)
70	26 (2.6%)	26 (3.5%)
39	25 (2.5%)	25 (3.4%)
45	18 (1.8%)	18 (2.4%)
82	17 (1.7%)	17 (2.3%)
68	13 (1.3%)	13 (1.8%)
59	12 (1.2%)	12 (1.6%)
73	12 (1.2%)	12 (1.6%)
85	1 (0.1%)	1 (0.1%)

Fuente y elaboración: propias.

Los genotipos de probable alto riesgo, en nuestra población, tienen una prevalencia de 8.3% el genotipos 53 y de 6.7% el 66. Entre las pacientes con infección por VPH las prevalencias son del 11.4% el genotipos 53 y de 9.1% el 66.

Tabla 51

GENOTIPOS DE VPH DE PROBABLE AR	Número de pacientes/ (%) del total	Número de pacientes/(%) entre VPH positivos
53	84 (8.3%)	84 (11.4%)
66	67 (6.7%)	67 (9.1%)

Fuente y elaboración: propias.

De los genotipos de VPH-BR, en nuestra población, los más frecuentes son, por orden el VPH 6 (4.2%), el VPH 42 (3.9%), el VPH 84 (2.2%), el VPH 61 (2.1%) y el VPH 11 (2%). Entre las pacientes con infección por VPH por orden de prevalencia: el VPH 6 (5.7%), el VPH 42 (5.3%), el VPH 84 (3%), el VPH 61 (2.8%) y el VPH 11 (2.7%). En la siguiente tabla se exponen por orden de mayor a menor prevalencia todos los genotipos de VPH-BR encontrados en nuestra población con su correspondiente prevalencia.

Tabla 52

GENOTIPOS DE VPH-BR	Número de pacientes/ (%) del total	Número de pacientes/(%) entre VPH positivos
6	42 (4.2%)	42 (5.7%)
42	39 (3.9%)	39 (5.3%)
84	22 (2.2%)	22 (3%)
61	21 (2.1%)	21 (2.8%)
35	21 (2.1%)	21 (2.8%)
11	20 (2.0%)	20 (2.7%)
54	13 (1.3%)	13 (1.8%)
81	11 (1.1%)	11 (1.5%)
43	8 (0.8%)	8 (1.1%)
44	7 (0.7%)	7 (0.9%)
62	5 (0.5%)	5 (0.7%)
71	4 (0.4%)	4 (0.5%)
74	2 (0.2%)	2 (0.3%)

Fuente y elaboración: propias.

4.4.- PREVALENCIA DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN

Si analizamos la relación entre los diferentes diagnósticos según halla o no infección por VPH, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los diferentes diagnósticos. En las CIN 2-3 y los carcinomas, la prevalencia de pacientes con infección por VPH es significativamente mayor ($p < 0.05$) que en las pacientes con diagnóstico de CIN 1, cambios asociados a VPH o atipias. En las CIN 2-3 y en los carcinomas escamosos, tenemos un

87% de pacientes con infección por VPH, frente a un 64% de las pacientes con CIN 1 y a un 42% en las pacientes con cambios asociados a VPH y un 28% en las pacientes con atipias.

Estos resultados son los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por anatomía patológica o si incluimos también los diagnósticos citológicos. Además, encontramos los mismos resultados tanto si tenemos en cuenta todos los diagnósticos, como si sólo consideramos los diagnósticos más frecuentes (CIN 1, CIN 2-3, cambios asociados a VPH, atipias y carcinoma).

Tabla 53

VPH				
	NO	SI	TOTAL	p
CIN 1	120 (36%)	209 (64%)	329	0.000
CIN 2-3	61 (13%)	398 (87%)	459	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	14 (58%)	10 (42%)	24	
CARCINOMA ESCAMOSO	5 (13%)	32 (87%)	37	
ATIPIAS	21 (72%)	8 (28%)	29	
ADENOCARCINOMA	0	3 (100%)	3	
TOTAL	221	659	881	

Fuente y elaboración: propias.

NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES GRADO 1

En las CIN 1, el genotipo de VPH más frecuente es el VPH 16 (19.8%). El segundo en prevalencia entre las pacientes con este diagnóstico es el VPH 51 (11.9%). Los siguientes más frecuentes son el VPH 53, el VPH 66 y el VPH 42 con un 9.4%, un 8.8% y un 5.5% respectivamente. Si sólo tenemos en cuenta las pacientes positivas para VPH, los genotipos más frecuentes son los mismos y las prevalencias por orden: el VPH 16 (31.1%), seguido del VPH 51 (18.7%), el VPH 53 (14.3%), el VPH 66 (13.9%) y el VPH 42 (8.6%).

A continuación presentamos los resultados de las pacientes con biopsia. Si añadimos las pacientes con resultado sólo citológico, las prevalencias cambian muy sutilmente y el orden de frecuencia es el mismo.

Tabla 54

GENOTIPO DE VPH	CIN 1 entre toda las pacientes	CIN 1 entre pacientes VPH positivas
16	19.8%	31.1%
51	11.9%	18.7%
53	9.4%	14.3%
66	8.8%	13.9%

42	5.5%	8.6%
58	5.5%	8.6%
6	4.9%	7.7%
33	4.6%	7.2%
31	4.6%	7.2%
52	4.0%	6.2%
56	4.0%	6.2%
18	4.0%	6.2%
84	2.7%	4.3%
11	2.7%	4.3%
61	2.4%	3.8%
81	2.4%	3.8%
70	2.1%	3.3%
39	2.1%	3.3%
35	1.8%	2.9%
73	1.5%	2.4%
59	1.2%	1.9%
82	1.2%	1.9%
68	1.2%	1.9%
54	1.2%	1.9%
44	1.2%	1.9%
45	0.6%	1%
74	0.6%	1%
62	0.5%	1%
43	0.3%	0.5%

Fuente y elaboración: propias.

NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES GRADO 2-3

En las CIN 2-3, el genotipo más frecuente es el VPH 16 (45.3%), seguido del VPH 31 (10.9%), el VPH 51 (9.8%), el VPH 53 (9.6%) y el VPH 58 (8.1%). Si sólo tenemos en cuenta las pacientes positivas para VPH, los genotipos más frecuentes son los mismos y las prevalencias por orden: el VPH 16 (52.3%), seguido del VPH 31 (12.6%), el VPH 51 (11.3%), el VPH 53 (11.1%) y el VPH 58 (9.3%).

A continuación presentamos los resultados de las pacientes con biopsia. Si añadimos las pacientes con resultado sólo citológico, las prevalencias cambian muy sutilmente y el orden de frecuencia es el mismo.

Tabla 55

GENOTIPO DE VPH	CIN 2-3 entre todas las pacientes	CIN 2-3 entre pacientes VPH positivas
16	45.3%	52.3%
31	10.9%	12.6%
51	9.8%	11.3%
53	9.6%	11.1%
58	8.1%	9.3%
18	7.2%	8.3%
33	7.0%	8%
66	5.9%	6.8%
52	4.4%	5%
70	3.7%	4.3%
42	2.9%	3.3%
39	2.8%	3.3%
56	2.8%	3.3%
45	2.6%	3%
6	2.4%	2.8%
82	2.4%	2.8%
84	2.4%	2.8%
35	2.2%	2.5%
61	2.0%	2.3%
54	1.7%	2%
59	1.5%	1.8%
68	1.5%	1.8%
11	1.1%	1.3%
73	0.9%	1%
71	0.7%	0.8%
44	0.7%	0.8%
62	0.4%	0.5%
81	0.4%	0.5%
43	0.4%	0.5%
85	0.2%	0.3%

Fuente y elaboración: propias.

CARCINOMA

En las pacientes con diagnóstico de carcinoma el VPH más frecuente es el VPH 16 (47.2%), seguido del VPH 31 (11.1%) y después el VPH 45, VPH 52 y VPH 18 con un 8.3% cada uno de ellos. Si sólo tenemos en cuenta las pacientes positivas para VPH, los genotipos más frecuentes son los mismos y las prevalencias por orden: el VPH 16 (54.8%), seguido del VPH 31 (12.9%), y el VPH 45, VPH 52 y VPH 18 con una prevalencia de 9.7% cada uno de ellos.

A continuación presentamos los resultados de las pacientes con biopsia. Si añadimos las pacientes con resultado sólo citológico, las prevalencias cambian muy sutilmente y el orden de frecuencia es el mismo.

Tabla 56

GENOTIPO DE VPH	CARCINOMA entre todas las pacientes	CARCINOMA entre pacientes VPH positivas
16	47.2%	54.8%
31	11.1%	12.9%
45	8.3%	9.7%
52	8.3%	9.7%
18	8.3%	9.7%
6	5.6%	6.5%
66	5.6%	6.5%
35	5.6%	6.5%
33	2.8%	3.2%
53	2.8%	3.2%
42	2.8%	3.2%
70	2.8%	3.2%
84	2.8%	3.2%
68	2.8%	3.2%

Fuente y elaboración: propias.

4.5.- RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN

Si estudiamos la relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR entre las pacientes positivas para VPH y el diagnóstico definitivo, encontramos también diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Vemos que las CIN 2-3 y carcinoma tiene una prevalencia de VPH de alto riesgo significativamente mayor que las CIN 1, los cambios asociados a VPH y atipias. Las CIN 2-3 tienen una prevalencia de infección por genotipos de VPH-AR del 91.7% y las pacientes con carcinoma del 90.7% frente al 82.3% de las pacientes con CIN 1, al 70% de las pacientes con cambios asociados al VPH y al 62.5% de las pacientes con atipias.

Estos resultados son los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o si incluimos también los diagnósticos citológicos. Además, encontramos los mismos resultados tanto si tenemos en cuenta todos los diagnósticos, como si sólo consideramos los diagnósticos más frecuentes (CIN 1, CIN 2-3, cambios asociados a VPH, atipias y carcinoma).

Tabla 57

VPH-AR				
	NO	SI	TOTAL	p
CIN 1	37 (17.7%)	172 (82.3%)	209	0.000
CIN 2-3	33 (8.3%)	365 (91.7%)	398	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	3 (30%)	7 (70%)	10	
CARCINOMA ESCAMOSO	3 (9.3%)	29 (90.7%)	32	
ATIPIAS	3 (37.5%)	5 (62.5%)	8	
ADENOCARCINOMA	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3	
TOTAL	79	580	660	

Fuente y elaboración: propias.

A continuación presentamos las tablas de la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH-AR, de VPH de probable AR y de VPH-BR, en las CIN 1, CIN 2-3 y carcinomas, entre las pacientes de la muestra que tienen infección por VPH.

Presentamos los resultados de las pacientes con biopsia. Si añadimos las pacientes con resultado sólo citológico, las prevalencias cambian muy sutilmente y el orden de frecuencia es el mismo.

NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES GRADO 1

Tabla 58

GENOTIPO DE VPH-AR	CIN 1
16	31.1%
51	18.7%
58	8.6%
33	7.2%
31	7.2%
52	6.2%
56	6.2%
18	6.2%
70	3.3%
39	3.3%
73	2.4%
59	1.9%
82	1.9%
68	1.9%
45	1%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 59

GENOTIPO DE VPH DE PROBABLE AR	CIN 1
53	14.3%
66	13.9%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 60

GENOTIPO DE VPH DE BAJO RIESGO	CIN 1
42	8.6%
6	7.7%
84	4.3%
11	4.3%
61	3.8%
81	3.8%
35	2.9%
54	1.9%

44	1.9%
74	1%
62	1%
43	0.5%

Fuente y elaboración: propias.

NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES GRADO 2-3

Tabla 61

GENOTIPO DE VPH-AR	CIN 2-3
16	52.3%
31	12.6%
51	11.3%
58	9.3%
18	8.3%
33	8%
52	5%
70	4.3%
39	3.3%
56	3.3%
45	3%
82	2.8%
59	1.8%
68	1.8%
73	1%
85	0.3%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 62

GENOTIPO DE VPH DE PROBABLE AR	CIN 2-3
53	11.1%
66	6.8%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 63

GENOTIPO DE VPH-BR	CIN 2-3
42	3.3%
6	2.8%

84	2.8%
35	2.5%
61	2.3%
54	2%
11	1.3%
71	0.8%
44	0.8%
62	0.5%
81	0.5%
43	0.5%
85	0.3%

Fuente y elaboración: propias.

CARCINOMA

Tabla 64

GENOTIPO DE VPH-AR	CARCINOMA
16	54.8%
31	12.9%
45	9.7%
52	9.7%
18	9.7%
33	3.2%
70	3.2%
68	3.2%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 65

GENOTIPO DE VPH DE PROBABLE AR	CARCINOMA
66	6.5%
53	3.2%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 66

GENOTIPO DE VPH-BR	CARCINOMA
6	6.5%
35	6.5%
42	3.2%
84	3.2%

Fuente y elaboración: propias.

4.6.- DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH SEGÚN LA EDAD DE LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN

La edad media en las pacientes positivas para el VPH es de 32.32 años mientras que en las pacientes negativas para el VPH la edad media es de 39.80 años. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0.000$).

Si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 35 años y pacientes mayores de 35 años, seguimos encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la edad y la infección o no por VPH. Entre las pacientes menores o igual de 35 años encontramos un 81% de infección por VPH, mientras que en las pacientes mayores de 35 años presentan un 63.8% de infección por VPH.

Tabla 67

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		736 pacientes (73.2%)	271 pacientes (26.8%)	1.007
EDAD MEDIA		32.32 años	39.80 años	p=0.000
EDAD	≤ 35 años	81% (447 pacientes)	19% (105 pacientes)	p=0.000
	>35 años	63.8% (289 pacientes)	36.2% (166 pacientes)	

Fuente y elaboración: propias.

Si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 20 años, pacientes entre 20 y 35 años y pacientes mayores de 35 años, seguimos encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la edad y la infección o no por VPH. Entre las pacientes menores o igual de 20 años encontramos un 74.4% de infección por VPH, en las pacientes entre 21 y 35 años encontramos un 81.6% de infección por VPH, siendo este grupo de edad el que presenta mayor prevalencia de la infección por VPH. En las pacientes mayores de 35 años presentan un 63.8% de infección por VPH.

Tabla 68

		INFECCIÓN POR VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		736 pacientes (73.2%)	271 pacientes (26.8%)	1.007
EDAD	≤ 20 años	74.4% (32 pacientes)	25.6% (11 pacientes)	p= 0.000
	21-35 años	81.6% (415 pacientes)	18.4% (94 pacientes)	
	>35 años	63.8% (289 pacientes)	36.2% (166 pacientes)	

Fuente y elaboración: propias.

A continuación presentamos una tabla con las edades medias de cada genotipo de VPH, ordenadas primero según la prevalencia de los diferentes genotipos y a continuación según las edades medias.

Tabla 69

GENOTIPO DE VPH	EDAD MEDIA (años)	N/ (%)
16*	34.06	311 (42.6%)
51*	32.14	90 (12.2%)
53***	33.48	84 (11.4%)
31*	33.22	73 (9.9%)
66***	32.31	67 (9.1%)
58*	32.86	64 (8.6%)
33*	35.39	54 (7.3%)
18*	32.17	54 (7.3%)
52*	32.93	46 (6.2%)
6**	31.21	42 (5.7%)

42 ^{**}	37.10	39 (5.3%)
56 [*]	36.52	29 (3.9%)
70 [*]	35.08	26 (3.5%)
39 [*]	32.96	25 (3.4%)
84 ^{**}	29.45	22 (3%)
61 ^{**}	30.62	21 (2.8%)
35 ^{**}	33.86	21 (2.8%)
11 ^{**}	27.20	20 (2.7%)
45 [*]	36.11	18 (2.4%)
82 [*]	28.35	17 (2.3%)
68 [*]	36.08	13 (1.8%)
54 ^{**}	30.85	13 (1.8%)
59 [*]	31.42	12 (1.6%)
73 [*]	36.5	12 (1.6%)
81 ^{**}	34.09	11 (1.5%)
43 ^{**}	25.38	8 (1.1%)
44 ^{**}	28.57	7 (0.9%)
62 ^{**}	29	5 (0.7%)
71 ^{**}	35.75	4 (0.5%)
74 ^{**}	42.50	2 (0.3%)
85 [*]	60	1 (0.1%)

Fuente y elaboración: propias.

*Genotipos de VPH-AR

** Genotipos de VPH-BR

***Genotipos de VPH de probable AR

Por orden de edad de menor a mayor edad media, tenemos:

Tabla 70

GENOTIPO DE VPH	EDAD MEDIA (años)	N/ (%)
43 ^{**}	25.38	8 (1.1%)
11 ^{**}	27.20	20 (27%)
82 [*]	28.35	17 (2.3%)
44 ^{**}	28.57	8 (0.9%)
62 ^{**}	29	5 (0.7%)
84 ^{**}	29.45	22 (3%)
61 ^{**}	30.62	21 (2.8%)
54 ^{**}	30.85	13 (1.8%)

6 ^{**}	31.21	42 (5.7%)
59 [*]	31.42	12 (1.6%)
51 [*]	32.12	90 (12.2%)
18 [*]	32.17	54 (7.3%)
66 ^{***}	32.31	67 (9.1%)
58 [*]	32.86	64 (8.6%)
52 [*]	32.93	46 (6.2%)
39 [*]	32.96	25 (3.4%)
31 [*]	33.22	73 (9.9%)
53 ^{***}	33.48	84 (11.4%)
35 ^{**}	33.86	21 (2.8%)
81 ^{**}	34.05	11 (1.5%)
16 [*]	34.06	311 (42.6%)
70 [*]	35.08	26 (3.5%)
33 [*]	35.39	54 (7.3%)
71 ^{**}	35.75	4 (0.5%)
68 [*]	36.08	13 (1.8%)
45 [*]	36.11	18 (2.4%)
73 [*]	36.5	12 (1.6%)
56 [*]	36.52	29 (3.9%)
42 ^{**}	37.10	39 (5.3%)
74 ^{**}	42.50	2 (0.3%)
85 [*]	60	1 (0.1%)

Fuente y elaboración: propias.

*Genotipos de VPH-AR

** Genotipos de VPH-BR

***Genotipos de VPH de probable AR

A continuación presentamos los genotipos con una edad media menor o igual de 35 años y aquellos que tienen una edad media mayor de 35 años, en global y separados por genotipos de VPH de alto riesgo, de probable alto riesgo y de bajo riesgo.

Tabla 71

EDAD MEDIA	GENOTIPOS DE VPH	% DE PACIENTES
≤35 años	43, 11, 82, 44, 62, 84, 61, 54, 6, 59, 51, 18, 66, 58, 52, 39, 31, 53, 35, 81, 16	60.5%
>35 años	70, 33, 71, 68, 45, 73, 56, 42, 74, 85	39.5%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 72

EDAD MEDIA	GENOTIPOS DE VPH-AR	% DE PACIENTES
≤35 años	82, 59, 51, 18, 58, 52, 39, 31, 16	60%
>35 años	70, 33, 68, 45, 73, 56, 85	40%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 73

EDAD MEDIA	GENOTIPOS DE VPH DE PROBABLE AR	% DE PACIENTES
≤35 años	53, 66	100%
>35 años		0%

Fuente y elaboración: propias.

Tabla 74

EDAD MEDIA	GENOTIPOS DE VPH-BR	% DE PACIENTES
≤35 años	43, 11, 44, 62, 84, 61, 54, 6, 35, 81	64.35%
>35 años	71, 42, 74	35.65%

Fuente y elaboración: propias.

4.7.- RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN

Si miramos la infección sólo por genotipos de VPH-AR versus genotipos de VPH-BR entre las pacientes positivas para VPH, no encontramos diferencias significativas ($p>0.05$) entre las edades media de ambos grupos. Las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR tienen una edad media de 34.37 años, y las que tienen infección por genotipos de VPH-BR de 34.72 años ($p=0.773$).

Si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 35 años y pacientes mayores de 35 años, seguimos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre la edad y la infección o no por VPH-AR entre las pacientes positivas para VPH. Entre las pacientes menores o igual de 35 años encontramos un 85.5% de infección por VPH de alto riesgo, y las pacientes mayores de 35 años presentan un 87.7% de infección por VPH-AR ($p=0.398$).

Si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 20 años, pacientes entre 20 y 35 años y pacientes mayores de 35 años, seguimos sin encontrar diferencias estadísticamente

significativas ($p>0.05$) entre la edad y la infección o no por VPH-AR en las pacientes positivas para VPH. Entre las pacientes menores o igual de 20 años encontramos un 87.5% de infección por VPH-AR, en las pacientes entre 20 y 35 años encontramos un 85.3% de infección por VPH-AR, y las pacientes mayores de 35 años presentan un 87.7% de infección por VPH-AR ($p=0.660$).

4.8.- RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR VPH, LA EDAD DE LAS PACIENTES Y EL TIPO DE LESIÓN QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN

Hemos estudiado la relación entre la probabilidad de tener CIN 1, una CIN 2-3 o un carcinoma de cuello uterino según si la paciente tiene o no infección por VPH y según la edad de la paciente.

El riesgo de tener una CIN 2-3 o un carcinoma respecto una CIN 1 es superior para las pacientes con infección por VPH (OR=4.335, CI 95% (3.027-6.208), $p=0.000$). El riesgo también aumenta en 1.026 veces por cada año más que tenga la paciente (OR=1.026, CI 95% (1.011-1.040), $p=0.001$) la cual cosa indica que por un aumento de 5 años en la edad de las pacientes el riesgo sería 1.14 veces superior, en 10 años sería 1.29 veces superior, en 15 años 1.47 veces superior y en 20 años, 1.67 veces superior.

Tabla 75: Riesgo de CIN 2-3 o carcinoma respecto CIN 1.

	OR	P	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	4.335	0.000	3.027	6.208
EDAD	1.026	0.001	1.011	1.040

Fuente y elaboración: propias.

El riesgo de tener un carcinoma respecto una CIN 2-3 es superior para las pacientes con infección por VPH, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos (OR=1.241, CI 95% (0.444-3.470), $p=0.680$). El riesgo sí que aumenta significativamente en 1.076 veces por cada año más que tenga la paciente (OR=1.076, CI 95% (1.046-1.107), $p=0.000$) la cual cosa indica que por un aumento de 5 años en la edad de las pacientes el riesgo sería 1.44 veces superior, en 10 años sería 2.08 veces superior, en 15 años 3.00 veces superior y en 20 años, 4.32 veces superior.

Tabla 76: Riesgo de carcinoma respecto CIN 2-3.

	OR	P	IC 95%	
			Inferior	Superior
VPH	1.241	1.241	0.444	3.470
EDAD	1.076	0.000	1.046	1.107

Fuente y elaboración: propias.

4.9.- RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL Y LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN

Mirando la relación entre los diferentes diagnósticos y la edad media de las pacientes, se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La edad media de las CIN 1 (34.33 años) y las CIN 2-3 (35.46 años) es significativamente menor que las pacientes con diagnóstico de carcinoma o de atipias, con una media de edad de 45.35 años y 40.69 años respectivamente.

Estos resultados son los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o si incluimos también los diagnósticos citológicos. Además, encontramos los mismos resultados tanto si tenemos en cuenta todos los diagnósticos, como si sólo consideramos los diagnósticos más frecuentes (CIN 1, CIN 2-3, cambios asociados a VPH, atipias y carcinoma).

Tabla 77

	N/%	EDAD MEDIA (años)	p
CIN 1	329 (37.1%)	34.74	0.000
CIN 2-3	459 (51.98%)	35.44	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	24 (2.71%)	42	
CARCINOMA ESCAMOSO	37 (4.1%)	45.44	
ATIPIAS	29 (3.2%)	43.1	
ADENOCARCINOMA	3 (0.3%)	48	
	881	36.09	

Fuente y elaboración: propias.

Si miramos la relación entre la edad de las pacientes y el tipo de lesión cervical, pero categorizando la variable edad, primero entre las pacientes menores o igual de 35 años y mayores de 35 años, y luego, en 3 grupos: menores o igual de 20 años, entre 20 y 35 años y mayores de 35 años, los resultados obtenidos son los mismos que hemos descrito anteriormente.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el tipo de lesión cervical y las pacientes menores o igual de 35 años y mayores de 35 años. En las CIN 1 y CIN 2-3, el 59.6% de las pacientes y el 55.8% de las pacientes respectivamente son menores o igual de 35 años, y en cambio en las pacientes con carcinoma escamoso sólo el 18.9% de las pacientes son menores o igual de 35 años.

Estos resultados son los mismos tanto si tenemos en cuenta sólo los resultados por biopsia o si añadimos también los resultados citológicos, y si tenemos en cuenta todos los diagnósticos o si sólo tenemos en cuenta los diagnósticos más frecuentes.

Tabla 78

	N/%	EDAD		p
		≤35 años	>35 años	
CIN 1	329 (37.1%)	195 (59.6%)	133 (40.4%)	0.000
CIN 2-3	459 (51.98%)	256 (55.8%)	203 (44.2%)	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	24 (2.71%)	8 (33.3%)	16 (66.7%)	
CARCINOMA ESCAMOSO	37 (4.1%)	7 (18.9%)	30 (81.1%)	
ATIPIAS	29 (3.2%)	8 (27.6%)	21 (72.4%)	
ADENOCARCINOMA	3 (0.3%)	1 (33.3%)	2 (66.6%)	
	881	36.09		

Fuente y elaboración: propias.

También encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el tipo de lesión cervical y las pacientes menores o igual de 20 años, de 21-35 años y mayores de 35 años. En las CIN 1 y CIN 2-3, el 53.8% de las pacientes y el 53.2% de las pacientes respectivamente tienen entre 21 y 35 años y un 5.8% y 2.6% respectivamente son menores de 20 años. En cambio en las pacientes con carcinoma escamoso sólo el 18.9% de las pacientes tienen entre 21 y 35 años y ninguna paciente menos de 20 años.

Estos resultados son los mismos tanto si tenemos en cuenta sólo los resultados por biopsia o si añadimos también los resultados citológicos, y si tenemos en cuenta todos los diagnósticos o si sólo tenemos en cuenta los diagnósticos más frecuentes.

Tabla 79

	N/%	EDAD			p
		≤20 años	21-35 años	>35 años	
CIN 1	329 (37.1%)	19 (5.8%)	177 (53.8%)	133 (40.4%)	0.000
CIN 2-3	459 (51.98%)	12 (2.6%)	244 (53.2%)	203 (44.2%)	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	24 (2.71%)	0 (0%)	8 (33.3%)	16 (66.7%)	
CARCINOMA ESCAMOSO	37 (4.1%)	0 (0%)	7 (18.9%)	30 (81.1%)	
ATIPIAS	29 (3.2%)	1 (3.4%)	7 (24.1%)	21 (72.4%)	
ADENOCARCINOMA	3 (0.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	2 (66.6%)	
	881	36.09			

Fuente y elaboración: propias.

4.10- PREVALENCIA DE COINFECCIÓN EN CADA GENOTIPO DE VPH EN LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN

A continuación mostramos la prevalencia de coinfección de cada genotipo de VPH entre todas las pacientes de nuestra muestra. Los genotipos con mayor prevalencia de coinfección son el VPH 85 con el 100%, el VPH 59 con el 91.7% y el VPH 82 con el 88.2% de coinfección.

El genotipo de VPH que presenta menor prevalencia de coinfección es el VPH 16 con un 42.5%.

Tabla 80

GENOTIPO DE VPH	COINFECCIÓN (N° pacientes)	NÚMERO DE PACIENTES TOTAL
85	100% (1)	1 paciente
59	91.7% (11)	12 pacientes
82	88.2% (15)	17 pacientes
70	84.6% (22)	26 pacientes
54	84.6% (11)	13 pacientes
66	79.1% (53)	67 pacientes
84	77.3% (17)	22 pacientes
43	75% (6)	8 pacientes

71	75% (3)	4 pacientes
18	72.2% (39)	54 pacientes
39	72% (18)	25 pacientes
53	71.4% (60)	84 pacientes
44	71.4% (5)	7 pacientes
42	71.% (28)	39 pacientes
68	69.2% (9)	13 pacientes
56	69% (20)	29 pacientes
51	68.9% (62)	90 pacientes
52	67.4% (31)	46 pacientes
73	66.7% (8)	12 pacientes
11	65% (13)	20 pacientes
58	64.1% (41)	64 pacientes
33	63% (34)	54 pacientes
61	61.9% (13)	21 pacientes
35	61.9% (13)	21 pacientes
45	61.1% (11)	18 pacientes
62	60% (3)	5 pacientes
81	54.5% (6)	11 pacientes
31	53.4% (39)	73 pacientes
6	50% (21)	42 pacientes
74	50% (1)	2 pacientes
16	42.5% (134)	311 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO

Tabla 81

GENOTIPO DE VPH	COINFECCIÓN (Nº pacientes)	NÚMERO DE PACIENTES TOTAL
85	100% (1)	1 paciente
59	91.7% (11)	12 pacientes
82	88.2% (15)	17 pacientes
70	84.6% (22)	26 pacientes
18	72.2% (39)	54 pacientes
39	72% (18)	25 pacientes

68	69.2% (9)	13 pacientes
56	69% (20)	29 pacientes
51	68.9% (62)	90 pacientes
52	67.4% (31)	46 pacientes
73	66.7% (8)	12 pacientes
58	64.1% (41)	64 pacientes
33	63% (34)	54 pacientes
45	61.1% (11)	18 pacientes
31	53.4% (39)	73 pacientes
16	42.5% (134)	311 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

GENOTIPOS DE VPH DE PROBABLE ALTO RIESGO

Tabla 82

GENOTIPO DE VPH	COINFECCIÓN (N° pacientes)	NÚMERO DE PACIENTES TOTAL
66	79.1% (53)	67 pacientes
53	71.4% (60)	84 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

GENOTIPOS DE VPH DE BAJO RIESGO

Tabla 83

GENOTIPO DE VPH	COINFECCIÓN (N° pacientes)	NÚMERO DE PACIENTES TOTAL
54	84.6% (11)	13 pacientes
84	77.3% (17)	22 pacientes
43	75% (6)	8 pacientes
71	75% (3)	4 pacientes
44	71.4% (5)	7 pacientes
42	71.% (28)	39 pacientes
11	65% (13)	20 pacientes
61	61.9% (13)	21 pacientes

35	61.9% (13)	21 pacientes
62	60% (3)	5 pacientes
81	54.5% (6)	11 pacientes
6	50% (21)	42 pacientes
74	50% (1)	2 pacientes

Fuente y elaboración: propias.

Hemos estudiado la prevalencia de coinfección en los genotipos de VPH-AR y en los genotipos de VPH-BR, y hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Los genotipos de VPH-AR tienen un 43.7% de los pacientes con infección por más de un genotipo de VPH, mientras que los genotipos de VPH-BR, sólo un 1.9% de los casos presentan infección por más de un genotipo.

Tabla 84

		COINFECCIÓN VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		286	721	1.007
VPH	AR	43.7% (279 pacientes)	56.3% (356 pacientes)	p = 0.000
	BR	1.9% (7 pacientes)	98.1% (365 pacientes)	

Fuente y elaboración: propias.

4.11.- PREVALENCIA DE COINFECCIÓN SEGÚN LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN

El 28.3% de las pacientes (286 pacientes) presentan infección por múltiples genotipos de VPH.

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en cuanto a la edad media entre las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH (32.31 años) y las que sólo presentan infección por un solo genotipo de VPH (37.27 años).

Si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 20 años, pacientes entre 20 y 35 años y pacientes mayores de 35 años, seguimos encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la edad de las pacientes y la infección o no por múltiples genotipos de VPH. Entre las pacientes menores o igual de 20 años encontramos un 44.2% de infección

por múltiples genotipos de VPH, en las pacientes entre 20 y 35 años encontramos un 35.3% de infección por múltiples genotipos de VPH, y las pacientes mayores de 35 años presentan un 19% de infección por múltiples genotipos de VPH.

Estos resultados también se mantienen si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 35 años y pacientes mayores de 35 años. Entre las pacientes menores o igual de 35 años encontramos un 36% de infección por múltiples genotipos de VPH, y las pacientes mayores de 35 años presentan un 19% de infección por múltiples genotipos de VPH ($p=0.000$).

Tabla 85

		COINFECCIÓN VPH		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		286 (28.3%)	721 (71.7%)	1.007
EDAD MEDIA		32.31 años	37.27 años	p= 0.000
EDAD	≤ 20 años	19 (44.2%)	24 (55.8%)	p= 0.000
	21-35 años	180 (35.3%)	329 (64.7%)	
	>35 años	87 (19%)	368 (81%)	

Fuente y elaboración: propias.

4.12.- RELACIÓN ENTRE LA COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON LA EDAD DE LAS PACIENTES CON PATOLOGÍA CERVICAL DE NUESTRA POBLACIÓN

El 28.3% de las pacientes (286 pacientes) presentan infección por múltiples genotipos de VPH. De éstas, el 96.8% (277 pacientes) presentan infección por genotipos de VPH-AR y sólo 9 pacientes (3.2%) presentan infección por múltiples genotipos de VPH sin ser ninguno de alto riesgo.

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en cuanto a la edad media entre las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH-AR (32.55

años) y las que presentan infección por múltiples genotipos de VPH-BR, sin ser ninguno de ellos de alto riesgo (25.22 años).

Si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 20 años, pacientes entre 20 y 35 años y pacientes mayores de 35 años, seguimos encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la edad de las pacientes y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH. Entre las pacientes menores o igual de 20 años encontramos un 78.9% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR, en las pacientes entre 20 y 35 años encontramos un 97.8% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR, y las pacientes mayores de 35 años presentan un 96.9% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR.

Tabla 86

		COINFECCIÓN-AR		
		SI	NO	
NÚMERO DE PACIENTES		277 (96.8%)	9 (3.2%)	286
EDAD MEDIA		32.55 años	25.22 años	p=0.032
EDAD	≤ 20 años	15 pacientes (78.9%)	4 pacientes (21.1%)	p= 0.000
	21-35 años	176 pacientes (97.8%)	4 pacientes (2.2%)	
	>35 años	86 pacientes (98.9%)	1 paciente (1.1%)	

Fuente y elaboración: propias.

En cambio, si categorizamos la edad entre pacientes menores o igual de 35 años y pacientes mayores de 35 años, perdemos la diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la edad de las pacientes y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR entre las pacientes con múltiples genotipos de VPH. Entre las pacientes menores o igual de 35 años encontramos un 96.0% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR, y las pacientes mayores de 35 años presentan un 98.9% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR ($p=0.285$).

4.13.- PREVALENCIA DE COINFECCIÓN SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN

Si miramos la relación entre la presencia o no de infección por múltiples genotipos de VPH y el diagnóstico, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los diferentes diagnósticos. En las CIN 1 y las CIN 2-3, la prevalencia de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH es significativamente mayor que en las pacientes con diagnóstico de cambios asociados a VPH, atipias o carcinomas.

Estos resultados son los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o si incluimos también los diagnósticos citológicos. Además, encontramos los mismos resultados tanto si tenemos en cuenta todos los diagnósticos, como si sólo consideramos los diagnósticos más frecuentes (CIN 1, CIN 2-3, cambios asociados a VPH, atipias y carcinoma).

Tabla 87

COINFECCIÓN VPH				
	NO	SI	TOTAL	p
CIN 1	228 pacientes (69%)	101 pacientes (31%)	329	p= 0.035
CIN 2-3	309 pacientes (67%)	150 pacientes (33%)	459	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	20 pacientes (83%)	4 pacientes (17%)	24	
CARCINOMA ESCAMOSO	30 pacientes (80%)	7 pacientes (20%)	37	
ATIPIAS	27 pacientes (93%)	2 pacientes (7%)	29	
ADENOCARCINOMA	2 pacientes (66.6%)	1 pacientes (33.3%)	3	
TOTAL	619	265	881	

Fuente y elaboración: propias.

4.14.- RELACIÓN ENTRE LA COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH DE ALTO RIESGO O DE BAJO RIESGO CON EL TIPO DE LESIÓN CERVICAL QUE PRESENTAN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN

Si estudiamos la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH-AR o de VPH-BR entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH y el diagnóstico definitivo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Las pacientes con CIN 1 tienen un 96% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR, las CIN 2-3 un 98.7%, los cambios asociados a VPH, las atipias y los carcinomas un 100%.

Estos resultados son los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o si incluimos también los diagnósticos citológicos. Además, encontramos los mismos resultados tanto si tenemos en cuenta todos los diagnósticos, como si sólo consideramos los diagnósticos más frecuentes (CIN 1, CIN 2-3, cambios asociados a VPH, atipias y carcinoma).

Tabla 88

COINFECCIÓN-AR				
	NO	SI	TOTAL	p
CIN 1	4 pacientes (4%)	97 pacientes (96%)	101	p= 0.817
CIN 2-3	2 pacientes (1.3%)	148 pacientes (98.7%)	150	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	0 pacientes (0%)	4 pacientes (100%)	4	
CARCINOMA ESCAMOSO	0 pacientes (0%)	7 pacientes (100%)	7	
ATIPIAS	0 pacientes (0%)	2 pacientes (100%)	2	
ADENOCARCINOMA	0 pacientes (0%)	1 paciente (100%)	1	
TOTAL	6	259	265	

Fuente y elaboración: propias.

4.15.- RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE GENOTIPOS, LA EDAD DE LAS PACIENTES Y EL TIPO DE LESIÓN EN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH

El número de genotipos medio en las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH es de 2.52 genotipos, con un rango que va desde 2 hasta 8 genotipos.

El 66.1% de las infecciones por múltiples genotipos es por dos genotipos, el 23.4% por tres, el 5.25% por cuatro, el 3.5% por cinco, el 1% por seis, el 0.3% por siete y el 0.3% por ocho.

Tabla 89

NÚMERO DE GENOTIPOS	NÚMERO DE PACIENTES (%)
2 genotipos	190 pacientes (66.1%)
3 genotipos	66 pacientes (23.4%)
4 genotipos	15 pacientes (5.25%)
5 genotipos	10 pacientes (3.5%)
6 genotipos	3 pacientes (1%)
7 genotipos	1 paciente (0.3%)
8 genotipos	1 paciente (0.3%)
	286 pacientes (100%)

Fuente y elaboración: propias.

La edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos disminuye a medida que presentan infección por más número de genotipos. Estas diferencias entre las edades medias y el número de genotipos no son estadísticamente significativas ($p > 0.05$), debido seguramente a que los grupos con infección por 6, 7 y 8 genotipos son grupos con muy pocos pacientes. Las pacientes con infección por 2 genotipos tienen una edad media de 32.90 años, y esta edad media disminuye a medida que aumenta el número de genotipos de la infección hasta una edad media de 22 años en las pacientes con infección por 8 genotipos.

Tabla 90

NÚMERO DE GENOTIPOS	EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES	p
2 genotipos	32.90 años	p=0.438
3 genotipos	32.03 años	
4 genotipos	31.87 años	
5 genotipos	26.80 años	
6 genotipos	28.67 años	
7 genotipos	23 años	
8 genotipos	22 años	

Fuente y elaboración: propias.

Hemos estudiado la relación entre el número de genotipos y el tipo de lesión y tampoco hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Tanto las CIN 1, las CIN 2-3, los cambios asociados a VPH, los carcinoma y las atipias, presentan la mayor de prevalencia de infección por 2 genotipos, con un 63.4 %, 64.7%, 100%, 85.7% y 50% respectivamente. Estos resultados han sido los mismos tanto si consideramos el diagnóstico sólo por biopsia o si incluimos también los diagnósticos citológicos. Además, encontramos los mismos resultados tanto si tenemos en cuenta todos los diagnósticos, como si sólo consideramos los diagnósticos más frecuentes (CIN 1, CIN 2-3, cambios asociados a VPH, atipias y carcinoma).

Tabla 91

	NÚMERO DE GENOTIPOS							p
	2	3	4	5	6	7	8	
CIN 1	63.4%	24.8%	8.9%	3%	0%	0%	0%	p=0.983
CIN 2-3	64.7%	25.3%	3.3%	3.3%	2%	0.4%	0.4%	
CAMBIOS VPH	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
CARCINOMA	71.4%	14.2%	14.2%	0%	0%	0%	0%	
ATIPIAS	50%	50%	0%	0%	0%	0%	0%	
TOTAL	172 (65.2%)	65 (24.6%)	14 (5.3%)	8 (3%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	264

Fuente y elaboración: propias.

4.16.- RELACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE COINFECCIÓN, LA EDAD DE LAS PACIENTES Y EL TIPO DE LESIÓN EN LAS PACIENTES DE NUESTRA POBLACIÓN CON INFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH

Los grupos de coinfección más frecuentes en nuestra población son el VPH 16 con el VPH 53 en primer lugar, presente en el 10.2% de las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH, seguido del VPH 16 con el VPH 51, con una prevalencia del 9.1% entre las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH. Las prevalencias de los otros grupos de coinfección se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 92

GRUPOS DE COINFECCIÓN	NÚMERO DE PACIENTES (%)
16-53	29 pacientes (10.2%)
16-51	26 pacientes (9.1%)
16-66	20 pacientes (7%)
16-18	20 pacientes (7%)
16-58	14 pacientes (4.9%)
16-6	12 pacientes (4.2%)
16-52	9 pacientes (3.2%)
16-31	8 pacientes (2.8%)
16-33	5 pacientes (1.8%)

Fuente y elaboración: propias.

Hemos analizado la relación entre los diferentes grupos de coinfección y la edad de las pacientes. No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Tabla 93

GRUPOS DE COINFECCIÓN	EDAD MEDIA	p
16-53	30.52 años	p=0.875
16-51	31.49 años	
16-66	28 años	
16-18	31.68 años	
16-58	29.57 años	
16-6	31.42 años	
16-52	24.22 años	
16-31	31.68 años	
16-33	30.33 años	

Fuente y elaboración: propias.

También hemos estudiado la relación entre los grupos de coinfección más frecuentes y el tipo de lesión cervical, como mostramos en la siguiente tabla. No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Este resultado estadístico se puede ver influido por el bajo número de pacientes que tenemos en cada grupo, y probablemente si aumentáramos los pacientes podríamos encontrar significación estadística.

Tabla 94

GRUPOS COINFECCIÓN	CIN 1	CIN 2-3	CARCIN.	CAMBIOS VPH	ATIPIAS		p
16-53	27.6% (8)	72.4% (21)	0	0	0	29	p=0.727
16-51	41.7% (10)	58.3% (14)	0	0	0	24	
16-66	38.9% (7)	61.1% (11)	0	0	0	18	
16-18	15% (3)	85% (17)	0	0	0	20	
16-58	28.6% (4)	71.4% (10)	0	0	0	14	
16-6	58.3% (7)	41.7% (5)	0	0	0	12	
16-52	50% (4)	50% (4)	0	0	0	8	
16-31	37.5% (3)	62.5% (5)	0	0	0	8	
16-33	40% (2)	40% (2)	20% (1)	0	0	5	

Fuente y elaboración: propias.

4.17.- ANÁLISIS DE LOS CASOS DE CARCINOMA DE CUELLO UTERINO: GENOTIPOS DE VPH Y EDAD MEDIA

Tenemos 37 casos de carcinoma escamoso de cuello uterino entre toda la muestra de pacientes con patología cervical que hemos analizado, lo que supone un 3.6% de todas las pacientes.

La edad media de las pacientes diagnosticadas de carcinoma es de 45.35 años (28-73), significativamente mayor ($p < 0.05$) que la edad media de nuestra muestra. El 18.9% de estas pacientes tienen entre 21 y 35 años y el 81.1% restante tienen más de 35 años.

Tabla 95

	N/%	EDAD MEDIA (años)	EDAD			P
			≤20 años	21-35 años	>35 años	
CIN 1	390 (38%)	34.33	26 (6.6%)	211 (54%)	154 (39.4%)	0.000
CIN 2-3	478 (47%)	35.46	12 (2.5%)	254 (53.1%)	212 (44.4%)	
CAMBIOS ASOCIADOS A VPH	36 (3.5%)	37.92	1 (2.8%)	17 (47.2%)	18 (50%)	
CARCINOMA ESCAMOSO	37 (3.6%)	45.35	0 (0%)	7 (18.9%)	30 (81.1%)	
ATIPIAS	61 (6.0%)	40.69	4 (6.6%)	19 (30.8%)	38 (62.3%)	
	1002	35.79	35.79			

Fuente y elaboración: propias.

De estas pacientes, 18 (48.6%) presentan infección por el VPH 16 con una edad media de 42.56 años. Sólo 3 de estas pacientes (8.1%) presentan infección por el VPH 18 con una edad media de 33.33 años.

Tabla 96

GENOTIPO DE VPH	CARCINOMA	EDAD MEDIA
16	48.6% (18 pacientes)	42.56 años
31	10.8% (4 pacientes)	52.50 años
45	8.1% (3 pacientes)	46.33 años
52	8.1% (3 pacientes)	48.33 años
18	8.1% (3 pacientes)	33.33 años
6	5.4% (2 pacientes)	34.50 años
66	5.4% (2 pacientes)	41 años
35	5.4% (2 pacientes)	58 años
33	2.7% (1 paciente)	53 años
53	2.7% (1 paciente)	50 años
42	2.7% (1 paciente)	53 años
70	2.7% (1 paciente)	38 años
84	2.7% (1 paciente)	42 años
68	2.7% (1 paciente)	68 años

Fuente y elaboración: propias.

De las pacientes con carcinoma, sólo 7 de ellas presentan infección por múltiples genotipos de VPH, con una edad media de 51.86 años. 25 pacientes presentan infección por un solo genotipo, con una edad media de 42.36 años. 5 pacientes no presentan infección por VPH con una edad media de 56.2 años.

Tabla 97

GENOTIPO DE VPH	CARCINOMA	EDAD MEDIA
16	16 pacientes	42.36 años
31	1 paciente	
45	1 paciente	
52	1 paciente	
18	3 pacientes	
6	1 paciente	
35	1 paciente	
84	1 paciente	
Negativo	5 pacientes	
16, 45	1 paciente	51.86 años
53, 35	1 paciente	
31, 68	1 paciente	
31, 52	1 paciente	
45, 66	1 paciente	
16, 33, 42	1 paciente	
31, 52, 66, 70	1 paciente	

Fuente y elaboración: propias.

DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

En este capítulo hemos comparado los resultados obtenidos en nuestro estudio, con los de una amplia revisión de la literatura, llevada a cabo sobre la epidemiología del VPH y su historia natural, los factores asociados a la infección por el VPH, su prevalencia, las infecciones múltiples por VPH, su relación con la patología cervical y sobre las vacunas existentes para la prevención primaria de la infección por VPH.

Igual que en el anterior capítulo, se ha dividido éste en apartados para facilitar la comprensión del mismo.

5.1.- FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VPH EN NUESTRA POBLACIÓN

5.1.1.- Edad de inicio de las relaciones sexuales

La infección por el VPH está íntimamente relacionada con la conducta sexual de las pacientes, como la edad de inicio de las relaciones sexuales. El conocimiento del comportamiento sexual de una población determinada es importante para entender la dinámica de la infección por el VPH en esa población y para organizar adecuadas estrategias preventivas contra el cáncer cervical ²²¹. El conocimiento disponible sobre la historia natural de la infección por VPH nos muestra que las infecciones genitales por VPH se adquieren rápidamente después del inicio de las relaciones sexuales, y por lo tanto dicha información de cada población determinada es importante en las estrategias preventivas que se refieren a las vacunas profilácticas frente al VPH ²²².

Se han descrito en los diversos estudios publicados en la literatura variaciones geográficas y culturales en el comportamiento sexual de las mujeres, que condicionan los diferentes patrones de infección por el VPH según las regiones geográficas ²²¹⁻²²⁶. España tiene una baja prevalencia tanto de infección por VPH como de cáncer cervical ²²¹. Sin embargo, los cambios recientes que se están dando en las conductas sexuales de la población española, como resultado tanto de una mayor libertad sexual y como de la inmigración, podrían alterar esta tendencia ²²¹.

En nuestro estudio, de las 522 pacientes de que disponemos información sobre la edad de inicio de relaciones sexuales, la edad media es de 18.11 años (11-33 años). Un 27.7% de las pacientes han tenido las primeras relaciones sexuales a los 16 años o antes y el 72.3% de las

pacientes más allá de los 16 años. Las pacientes mayores de 35 años, han iniciado las relaciones sexuales a los 18.76 años, mientras que las pacientes menores de 35 años, a los 17.65 años. El estudio AFRODITA sobre población española ²²¹, reporta una edad mayor de inicio de las relaciones sexuales (20.9 años) tanto para las mujeres españolas en general como para las mujeres de Cataluña. Crochard et al ²²², en un estudio que recoge población de 18 a 24 años de siete países europeos, reporta una edad media de inicio de las relaciones sexuales de entre 18 a 20 años según los diferentes países. Esta diferencia entre nuestros resultados y los publicados sobre la población española, se pueden deber a que en nuestro estudio estamos incluyendo sólo pacientes con patología cervical, lo que explicaría que la edad de inicio de las relaciones sexuales fuera algo menor. En el estudio AFRODITA ²²¹ también se observa la tendencia descrita en nuestra muestra de una disminución de la edad de inicio de las relaciones sexuales en las pacientes más jóvenes (18.2 años en las mujeres entre 18 y 25 años frente a 23.8 años en pacientes de 56-70 años). Como se ha comentado anteriormente, estos datos son una constatación del cambio de las conductas sexuales que está ocurriendo en nuestra población ²²¹.

En nuestro estudio hemos hallado una relación significativa entre la edad media de inicio de relaciones sexuales y la infección o no por VPH (17.88 años frente 18.92 años). El riesgo de tener infección por VPH disminuye 0.888 veces por cada año más tarde que se inicien las relaciones sexuales (OR=0.888, IC 95% (0.830-0.950), p=0.001), la cual cosa indica que por 5 años de retraso del inicio de las relaciones sexuales, el riesgo de tener infección por VPH será 0.55 veces inferior (ver tabla 4 de los resultados). Sin embargo, no hemos hallado relación significativa entre la edad media de inicio de las relaciones sexuales y la infección por VPH-AR, ni por la infección por múltiples genotipos de VPH. Aunque sí que se observa una tendencia de edades menores de inicio de las relaciones sexuales en las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH (ver tabla 5 de los resultados).

Los datos publicados, siguen la línea de nuestros resultados en cuanto a mayor riesgo de infección por VPH cuanto más temprana sea la edad de inicio de las relaciones sexuales ²²¹⁻²²⁸. Esta constatación podría estar relacionada con una mayor susceptibilidad de las mujeres más jóvenes a la infección por VPH y también con que la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales podría ser un marcador de una conducta sexual de mayor riesgo para la exposición al VPH ²²⁶.

En cuanto a la relación entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y el tipo de lesión cervical, no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas, aunque sí se observa en nuestros resultados que las pacientes con el diagnóstico de carcinoma son las que tienen la edad media de inicio de las relaciones sexuales inferior y son las que presentan el mayor porcentaje de pacientes que han iniciado las relaciones sexuales antes de los 16 años (ver tablas 6 y 7 de los resultados). El riesgo de tener carcinoma disminuye 0.862 veces por cada año más tarde que se

inicien las relaciones sexuales (OR=0.862, IC 95% (0.707-1.051), p=0.142), aunque estos resultados no son estadísticamente significativos (ver tabla 8 de los resultados).

Estos resultados están de acorde con la mayoría de los publicados en la literatura en que se demuestran una relación entre el aumento del riesgo del cáncer cervical y la edad más temprana de inicio de las relaciones sexuales, como constata la revisión publicada en 2009 en que se incluyen 21 estudios con un total de 10.773 mujeres con cáncer de cérvix y 29.164 sin cáncer de cérvix²²⁶. Esta relación se podría explicar, por una parte, por el aumento del riesgo de cáncer de cérvix con el aumento de la duración de la infección por VPH que es mayor en las mujeres que han iniciado antes las relaciones sexuales²²⁶; por otro lado, como se ha comentado anteriormente, la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales podría ser un marcador de una conducta sexual de mayor riesgo para la exposición al VPH²²⁶; y finalmente, también se ha visto en algunos estudios que las mujeres más jóvenes son más susceptibles a la infección por VPH²²⁶.

5.1.2.- Número de parejas sexuales

Como se ha expuesto anteriormente, el conocimiento del comportamiento sexual de una población determinada es importante para entender la dinámica de la infección por el VPH en esa población y para organizar adecuadas estrategias preventivas contra el cáncer cervical²²¹. En la conducta sexual, además de la edad de inicio de las relaciones sexuales, también es clave el número de parejas sexuales a lo largo de la vida sexual.

En nuestro estudio, de las 512 pacientes de que disponemos información sobre el número de parejas sexuales, la media es de 4.14 (1-30). Tenemos un 19% de pacientes con 1 sola pareja sexual. En las pacientes mayores de 35 años el número medio de parejas sexuales es de 3.75 y tenemos un 27.5% de monogamia; en cambio en las menores de 35 años es de 4.39 parejas sexuales y tenemos un 13.5% de monogamia. En el estudio AFRODITA sobre la población española²²¹, el 70.6% de las pacientes han tenido una sola pareja sexual en el global de la población española, y el 62.3% en Cataluña. Estos datos contrastan con los publicados por otros estudios acerca de otras poblaciones. En el estudio publicado por Crochard et al.²²² sobre jóvenes de 18-24 años de siete países europeos, el número medio de parejas sexuales varía de 2 a 4. En nuestro estudio, hemos de tener en cuenta que es sobre pacientes con patología cervical, y no sobre población general, lo que puede explicar el mayor número de parejas sexuales y el porcentaje tan bajo de monogamia que tenemos. También es interesante ver que este porcentaje de monogamia disminuye con la edad de las pacientes, como reflejo del cambio de comportamiento sexual anteriormente comentado²²¹.

No hemos encontrado una relación significativa entre el número de parejas sexuales y la infección o no por VPH (4.26 parejas frente a 3.66 parejas). Si bien es cierto y cabe destacar que, aunque esta diferencia no es significativa estadísticamente, las pacientes positivas para VPH tienen de media más parejas sexuales y el riesgo de tener infección por VPH aumenta con el aumento del número de parejas sexuales (ver tabla 10 de los resultados).

Toda la literatura revisada muestra una fuerte relación entre el riesgo de infección por VPH y el número de parejas sexuales, explicable por el mayor riesgo de exposición al VPH cuanto mayor número de parejas sexuales se tengan ^{221-226, 228, 229}.

Tampoco hemos encontrado relación entre el número de parejas sexuales y la infección o no por VPH-AR, el número de parejas sexuales y la infección o no por múltiples genotipos de VPH y el número de parejas sexuales y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR. Aunque también se observa un aumento del riesgo de infección por VPH-AR, por múltiples genotipos de VPH y por múltiples genotipos de VPH-AR con el aumento del número de parejas sexuales (ver tabla 10 de los resultados).

Estudiando la relación entre el número de parejas sexuales y la lesión cervical, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de parejas sexuales según el diagnóstico de las pacientes (ver tablas 11 y 13 de los resultados). Se observa un aumento del riesgo de carcinoma cervical con el aumento del número de parejas sexuales, pero estos resultados no son significativos (OR=1.008, IC 95% (0.974-1.078), p=0.897) (ver tabla 12 de los resultados).

Estos resultados son debidos muy probablemente a que sólo tenemos 15 casos de cáncer cervical en que disponemos de la información sobre el número de parejas sexuales de las pacientes y si aumentáramos el número de pacientes con dicha información, seguramente podríamos encontrar diferencias estadísticamente significativas, en acorde con lo publicado mayoritariamente en la literatura acerca del aumento de riesgo de CIN 2-3 y de cáncer de cérvix relacionado con el aumento del número de parejas sexuales ^{223, 226}.

5.1.3.- Paridad

El 33.4% de las pacientes son nulíparas, mientras que un 66.6% de ellas han tenido uno o más hijos. La paridad media es de 1.52 hijos (1-9). Factores como la edad del primer hijo, el tipo de parto o la influencia de haber tenido abortos, no han sido valorados en nuestro estudio.

Hemos hallado una relación significativa entre la media de hijos y las pacientes que presentan infección por VPH (1.42 hijos) o las que no presentan infección por VPH (1.81 hijos). El riesgo de tener infección por VPH disminuye 0.623 veces en las mujeres con hijos respecto las nulíparas (OR=0.623, IC 95% (0.456-0.851), p=0.003) (ver tabla 14 de los resultados). Y

entre la media de hijos y las pacientes que presentan infección por múltiples genotipos de VPH (1.14 hijos) o las que no presentan infección por múltiples genotipos de VPH (1.67 hijos). El riesgo de tener infección por múltiples genotipos de VPH disminuye 0.455 veces en las mujeres con hijos respecto las nulíparas (OR=0.455, IC 95% (0.342-0.605), p=0.003) (ver tabla 14 de los resultados). La edad media de las mujeres nulíparas es de 27.99 años y de las mujeres con hijos de 39.79 años. El número medio de parejas sexuales y la edad de inicio de las relaciones sexuales entre las mujeres nulíparas es de 4.64 parejas y 18.37 años, en cambio en las mujeres con hijos es de 3.83 parejas sexuales y de 17.94 años respectivamente. Munoz et al.²³⁰, en una revisión en que incluye diez estudios caso-control, tampoco encuentra que la paridad aumente la probabilidad de infección por VPH, ya que reporta mayor proporción de mujeres con infección por VPH entre las nulíparas que entre las mujeres con hijos. Estos hallazgos se corresponden con que la pacientes nulíparas son mujeres más jóvenes y con mayor probabilidad de haber tenido nuevas parejas sexuales recientes, y por lo tanto, más infecciones por VPH²³⁰. Otros estudios publicados confirman estos resultados²³¹.

Al estudiar la relación entre el número de hijos y las lesiones cervicales, hemos observado que el número de embarazos aumenta el riesgo de cáncer cervical (ver tablas 15 y 17 de los resultados). El riesgo de carcinoma cervical aumenta en 1.169 veces entre las mujeres con hijos respecto las nulíparas (OR=1.169, IC 95% (1.050-1.263), p=0.003) (ver tabla 16 de los resultados). Existe controversia en la literatura acerca de esta relación. Nuestros datos concuerdan con los publicados por algunos estudios como Munoz et al.²³⁰, Almonte el al.²³² o Jensen et al.²³³, en los que también se observa que el riesgo de cáncer cervical aumenta con el número de embarazos, tras ajustar los resultados para diversos factores de confusión como la edad de las pacientes y la conducta sexual, incluyendo la edad de inicio de las relaciones sexuales. Las mujeres nulíparas tienen menor riesgo de carcinoma cervical escamoso, y entre las mujeres con hijos, se describe un aumento del riesgo a medida que aumentan las gestaciones a término^{234, 235, 236}. Sin embargo, otros resultados publicados por diferentes estudios no encuentran esta relación entre la paridad y el riesgo aumentado de cáncer cervical²³⁷⁻²⁴¹.

Las gestaciones mantienen la zona de transformación en el exocérvix durante largo tiempo, facilitando la exposición directa al VPH y a otros cofactores. Además, los cambios hormonales inducidos por la gestación, como el aumento de los niveles de estrógenos y progesterona, podrían modular la respuesta inmune a la infección por VPH e influenciar en el riesgo de persistencia o progresión de la infección²³⁰.

5.1.4.- Nivel socioeducativo

El 54.4% de nuestras pacientes no tiene estudios o sólo estudios primarios; el 29% de ellas, estudios secundarios; y el 11.1% estudios universitarios. Tenemos, por lo tanto, una población con un nivel socioeducativo bajo.

En nuestro estudio, no hemos hallado relaciones estadísticamente significativas entre el nivel socioeducativo y la infección o no por VPH, ni entre el nivel socioeducativo y la infección o no por múltiples genotipos de VPH (ver tablas 18, 20, 22 y 23 de los resultados). Aunque datos publicados en la literatura sí que reportan una asociación entre la infección por VPH y el nivel educativo y socioeconómico ²⁴², en los resultados presentados por Franceschi et al.²⁴³ sobre dos estudios coordinados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tampoco encuentran una asociación entre el nivel educativo y socioeconómico y la infección por VPH.

Tampoco hemos obtenido diferencias significativas entre el nivel socioeducativo y la lesión cervical (ver tabla 24 de los resultados). Sin embargo, sí que se observa el mayor porcentaje de pacientes sin estudios o sólo con estudios primarios en las pacientes con carcinoma cervical (75%) frente a un 50-58% de pacientes sin estudios o sólo con estudios primarios en el resto de lesiones cervicales. Aunque el resultado no es estadísticamente significativo, el riesgo de carcinoma cervical aumenta 1.876 veces en las pacientes sin estudios o estudios primarios respecto las pacientes con estudios universitarios (OR=1.876, IC 95% (0.922-2.292), p=0.308) (ver tablas 25 y 26 de los resultados). Estos resultados coinciden con la mayoría de los publicados acerca de la relación entre el estatus socioeducativo y económico y el riesgo de carcinoma de cérvix ^{244, 245}, en los que se pone de manifiesto de manera constante que el nivel educativo y socioeconómico se asocia con el riesgo de cáncer de cérvix, de manera inversa.

Estos datos implican que el aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres con un estatus socioeducativo y económico inferior no se explica por una prevalencia mayor de infección por VPH ²⁴³. En cambio, otros factores que sí podrían explicar esta relación serían la edad más precoz del inicio de las relaciones sexuales, la edad más temprana del primer embarazo, mayor paridad y un seguimiento peor de los programas de cribado ²⁴³. Entre nuestras pacientes, la edad de inicio de las relaciones sexuales y la paridad es de 17.9 años y 2.03 hijos en mujeres sin estudio o sólo primarios; de 18.16 años y 1.01 hijos en mujeres con estudios secundarios y de 19.08 años y 0.68 hijos en mujeres con estudios universitarios. Asimismo, estos resultados ponen de manifiesto la importancia de considerar los factores socioeducativos y económicos en el momento de desarrollar programas de prevención y de cribado ²⁴³⁻²⁴⁵.

5.1.5.- Nacionalidad

El 80.8 % de nuestras pacientes son del centro, norte o sur de Europa, el 12.8% de América del Sur, el 1.9% de Europa del Este, el 1.6% de África, un 0.2% de América del Norte y un 0.1% de Asia. Hemos agrupado todas las pacientes del centro, norte y sur de Europa en un mismo grupo, pero se debe tener en cuenta que la gran mayoría de éstas son del sur de Europa y sólo un porcentaje muy escaso son del norte o centro.

En nuestra muestra, no hemos hallado relaciones significativas entre la nacionalidad y la infección o no por VPH (ver tabla 27 de los resultados); la nacionalidad y la infección o no por VPH-AR, entre las pacientes positivas para VPH; la nacionalidad y la infección o no por múltiples genotipos de VPH; ni la nacionalidad y la infección o no por múltiples genotipos de VPH-AR.

Tampoco hemos hallado una relación significativa entre la nacionalidad y las lesiones cervicales (ver tabla 28 de los resultados).

En estos resultados hemos de tener en cuenta que la mayoría de nuestras pacientes son del centro, norte o sur de Europa y tenemos una proporción muy escasa del resto de orígenes, lo que no nos permite extraer conclusiones adecuadas acerca de la relación entre la infección por VPH y el origen de las pacientes. Además, tampoco hemos valorado en nuestro estudio el tiempo que llevan establecidas en nuestro país, lo que podría influir en la adquisición de nuevos hábitos de vida y conductas sexuales propias nuestro país.

5.1.6.- Hábito tabáquico

Tenemos un 48.7% de las pacientes que son fumadoras.

Se observa una relación significativa entre el riesgo de infección por VPH y el ser fumadora, así como en el riesgo de infección por VPH y la media de cigarrillos al día (ver tabla 29 de los resultados). El riesgo de infección por VPH aumenta en 1.905 veces entre las mujeres fumadoras respecto las no fumadoras (OR=1.905, IC 95% (1.426-2.545), p=0.000) (ver tabla 30 de los resultados). También obtenemos una relación significativa entre el riesgo de infección por VPH-AR y el ser fumadora (ver tabla 31 de los resultados). El riesgo de infección por VPH de alto riesgo aumenta en 1.886 veces entre las mujeres fumadoras respecto las no fumadoras (OR=1.886, IC 95% (1.448-2.457), p=0.000) (ver tabla 30 de los resultados).

En cuanto a la relación entre el tipo de lesión cervical y el que las pacientes sean o no fumadoras, existe un mayor riesgo de CIN y de carcinomas entre las pacientes fumadoras. El riesgo también aumenta a mayor número de cigarrillos al día que se fuman (ver tabla 34 de los

resultados). Concretamente, el riesgo de CIN 2-3 o de carcinoma cervical aumenta en 1.642 veces entre las mujeres fumadoras respecto las no fumadoras (OR=1.642, IC 95% (1.325-1.884), p=0.001) (ver tabla 35 de los resultados).

Tanto en estos resultados como en la mayoría de los datos revisados en la literatura, se pone de manifiesto que el tabaco interfiere en un aumento de la prevalencia de la infección por el VPH y se asocia también con un aumento del riesgo de CIN y cáncer cervical^{226, 234-236, 246-250}. Múltiples factores parecen intervenir en la carcinogénesis cervical relacionados con el tabaco, en especial, el efecto local directo como carcinogénico, ya que aumenta el estrés oxidativo, y la inmunosupresión local que el tabaco provoca, así como la afectación de la inmunidad sistémica²⁴⁸. En ciertos estudios también se ha demostrado que las infecciones por VPH en las mujeres fumadoras son de mayor duración y que tienen menor probabilidad de aclaramiento de la infección por VPH²⁴⁹. Por lo tanto, las mujeres fumadoras con alteraciones citológicas deberían ser seguidas con mayor precaución que la población general.

5.1.7.- Anticoncepción

Numerosos estudios demuestran que el uso de diferentes métodos anticonceptivos puede influir en el riesgo de infección por VPH y su progresión a cáncer cervical^{226, 234-236, 251, 252}.

De nuestra muestra, el 22.4% de las pacientes utilizan anticoncepción hormonal. El 20.9% de las pacientes utilizan sólo el preservativo. El 8.6% de las pacientes, el preservativo además de anticoncepción hormonal. El 7.2% de las pacientes métodos quirúrgicos definitivos. El 5.7% de las pacientes utilizan el DIU. El 7.6% de las pacientes no utilizan ningún método anticonceptivo.

En los resultados que presentamos hemos de considerar que estamos incluyendo solamente pacientes con patología cervical, y que sólo disponemos información del método anticonceptivo utilizado en el momento del diagnóstico y seguimiento de la patología cervical, pero no del periodo de tiempo que las pacientes lo llevan utilizando ni de la historia de métodos anticonceptivos utilizados con anterioridad.

Hemos encontrado una relación significativa entre el tipo de anticoncepción utilizada y la infección o no por VPH (ver tabla 37 de los resultados). Destaca que el 82.3% de las pacientes que utilizan anticoncepción hormonal son positivas para el VPH, frente a una menor frecuencia de las pacientes que usan DIU, esterilización definitiva o ningún método. El riesgo de infección por VPH entre las mujeres que usan anticoncepción hormonal aumenta en 1.747 veces respecto las que usan otros métodos anticonceptivos (OR=1.747, IC 95% (1.182-2.583), p=0.005) (ver tabla 39 de los resultados). Algunos estudios publicados no muestran una asociación entre el uso de anticoncepción hormonal y la positividad para la infección por VPH

²⁵³; mientras que otros estudios sí que demuestran una relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el aumento del riesgo de infección por VPH, independientemente de la conducta sexual de las pacientes ²⁵¹. Hemos de considerar que las pacientes que usan anticoncepción hormonal son las pacientes con una edad media menor (30.69 años) frente a 31.45 años las que usan preservativo, 37.66 años el DIU, 45.07 años esterilización definitiva y 44.65 años ningún método; lo que también puede influir en que las pacientes que usan anticoncepción hormonal sean las que presentan mayor prevalencia de infección por el VPH.

También hemos observado una relación significativa entre el tipo de anticoncepción utilizada y la presencia de infección por múltiples genotipos de VPH o por un solo genotipo (ver tabla 38 de los resultados). El riesgo de infección por múltiples genotipos de VPH entre las mujeres que usan anticoncepción hormonal aumenta en 1.263 veces respecto las que usan otros métodos anticonceptivos (OR=1.263, IC 95% (1.107-1.759), p=0.045) (ver tabla 39 de los resultados). En estos resultados también destaca que el 34% de las pacientes que usan anticoncepción hormonal tienen infección por múltiples genotipos de VPH frente a una menor frecuencia de las pacientes que usan DIU, esterilización definitiva o ningún método.

Finalmente, hemos obtenido diferencias significativas entre el tipo de anticoncepción utilizada y el tipo de lesión cervical (ver tabla 43 de los resultados). De manera constante en la literatura se describe una fuerte evidencia del aumento de riesgo de cáncer cervical que provoca el uso de anticoncepción hormonal ^{226, 234-236, 250, 252}. Sobre los posibles mecanismos que podrían influir, se ha postulado que la influencia hormonal podría modular el riesgo de progresión a CIN 2-3 y carcinoma cervical entre las pacientes con infección por VPH. Mecanismos hormonales podrían influir en la progresión de lesiones premalignas cervicales promoviendo la integración del DNA del VPH en el genoma del huésped, lo que provocaría una desregulación de la expresión de E6 y E7 ²⁵³. Además, recientemente, también se ha descrito que las hormonas sexuales esteroideas, especialmente los estrógenos y la progesterona modulan la respuesta inmune del huésped frente a partículas virales ²⁵¹.

En nuestros resultados cabe destacar que las pacientes con diagnósticos de CIN 1 y de CIN 2-3 usan en su mayoría anticoncepción hormonal (37.2% y 37% respectivamente) frente a un menor uso del resto de métodos anticonceptivos.

Otro dato destacable de nuestros resultados es que un 42% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma no usan ningún método anticonceptivo, y entre las pacientes con este diagnóstico, sólo un 4.8% utilizan el DIU. La edad media de las pacientes con carcinoma cervical en nuestro estudio es de 45.44 años, por lo que una gran mayoría son postmenopáusicas, lo que puede explicar este porcentaje tan elevado que no usan ningún método anticonceptivo. Sobre el uso del DIU y el riesgo de cáncer cervical hay poco publicado en la literatura, pero un estudio reciente de Castellsagué et al. ²⁵⁴, demuestra una fuerte relación

inversa entre el uso del DIU y el cáncer cervical, relación que no se cumple con la infección por VPH. De este modo, el uso del DIU podría ser un factor protector en la carcinogénesis cervical a través de la inducción de un proceso inflamatorio crónico en el endometrio, canal endocervical y cérvix que podría modificar el curso de las infecciones por VPH ²⁵⁴. Además, también se ha postulado que el traumatismo local que se produce en el tejido cervical con la inserción y extracción del DIU induce una inflamación local crónica que explicaría mejor el efecto inmediato protector que se ha descrito en las pacientes con un uso reciente del DIU ²⁵⁴.

5.1.8.- Inmunodepresión

De todas las pacientes estudiadas, sólo nueve pacientes, lo que representa un 0.089% del total tienen infección por VIH. Al ser pocos los casos de pacientes con inmunodepresión en nuestra muestra, los resultados obtenidos que no han sido estadísticamente significativos pueden ser debidos a esta razón y probablemente si aumentáramos el número de pacientes con VIH, alcanzaríamos más diferencias estadísticamente significativas.

Por este motivo, no hemos encontrado una relación significativa entre la infección o no por VIH y la infección o no por VPH; ni entre la infección o no por VIH y la infección o no por VPH-AR (ver tabla 44 de los resultados).

En cambio, y a pesar del número de pacientes positivas para VIH, hemos encontrado una relación significativa entre la infección o no por VIH y la infección o no por múltiples genotipos de VPH (66.7% frente a un 28%) (ver tabla 45 de los resultados). El riesgo de tener infección por múltiples genotipos de VPH aumenta en 5.150 veces en las pacientes con infección por VIH respecto las que no tienen infección por VIH (OR=5.150, IC 95% (1.279-20.734), p=0.021) (ver tabla 46 de los resultados). Esta relación se puede atribuir a la falta de la inmunidad que se va adquiriendo a lo largo de los años de exposición a la infección por VPH y que produce el aclaramiento de algunas de las infecciones por VPH. Tanto en pacientes con VIH como con inmunodepresión por tratamientos u otras enfermedades, esta respuesta inmune está alterada ^{250, 255}.

También hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre la infección o no por VIH y el tipo de lesión cervical (ver tabla 47 de los resultados). Existe un aumento de riesgo de carcinoma entre las pacientes con VIH. El riesgo de tener carcinoma cervical aumenta en 7.886 veces en las pacientes con infección por VIH respecto las que no tienen infección por VIH (OR=7.886, IC 95% (2.43615.794), p=0.012) (ver tabla 48 de los resultados). Esta constatación concuerda con los datos publicados en la literatura sobre el riesgo aumentado de CIN y de carcinoma cervical en pacientes con alguna inmunodeficiencia ²⁵⁰. La alteración de la inmunidad celular se relaciona con la persistencia de la infección por VPH en estas pacientes y

en el desarrollo y progresión de las CIN, especialmente en las situaciones en que el recuento de células CD4 es bajo o los niveles plasmáticos de RNA de VIH son altos ²⁵⁰.

Por estos motivos, las pacientes con infección por VPH con algún tipo de inmunodeficiencia deben tener un seguimiento más estricto de las lesiones cervicales que la población general.

5.2.- PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR LOS DIFERENTES GENOTIPOS DE VPH

Disponemos del 100% de las pacientes de resultado citológico y en el 87.4% de las pacientes además, resultado histológico por biopsia cervical. Los resultados de la citología nos muestran que tenemos un 47.1% de CIN 2-3, un 32.6% de CIN 1, un 10.1% de atipias, un 4.8% de cambios asociados a VPH y un 0.8% de carcinomas (ver tabla 1 de los resultados). El resultado histológico nos muestra un 51.9% de CIN 2-3, el 37.2% de CIN 1, el 4.1% de las pacientes con carcinoma, el 3.3% de las pacientes con atipias, y el 2.7% de las pacientes con cambios asociados a VPH (ver tabla 3 de los resultados).

En todos los análisis que hemos hecho en los que influye como variable el tipo de lesión cervical, hemos considerado primero sólo las pacientes en que teníamos el diagnóstico histológico. Después hemos repetido los análisis también incluyendo el 12.6% de las pacientes en que sólo tenemos el diagnóstico citológico y en todos los casos los resultados obtenidos han sido los mismos.

En nuestros resultados cuando nos referimos a carcinoma cervical, incluimos siempre solamente los casos de carcinoma escamoso, ya que sólo disponemos de 3 casos de adenocarcinoma, que no los hemos incluido a no ser que se comente específicamente. Nuestros tres casos de adenocarcinoma son positivos para el VPH 16 como infección simple, lo que nos hace suponer que no comportaría una variación importante de los resultados en el caso de haberlos incluidos.

5.2.1.- Infección por VPH y por sus diferentes genotipos de manera global

Existe una considerable heterogenicidad en la distribución de los diferentes genotipos de VPH a nivel mundial. De manera constante, se ha demostrado que el VPH 16 como el más frecuente tanto en pacientes sanas como en pacientes con patología cervical ^{35, 37, 256-261}. Sin embargo, el resto de genotipos muestran una mayor diversidad en su distribución ^{35, 37, 262-264}.

Conocer la distribución de los diferentes genotipos de VPH según el área geográfica es necesario para un adecuado enfoque de las medidas de prevención, diagnóstico y terapéuticas ²⁶²⁻²⁶⁴.

En nuestra muestra, el 73.2% de las pacientes son positivas para la infección por VPH. Revisando la literatura, encontramos prevalencias muy diversas de infección por HPV, que afecta desde un 3-4% a un 40-50% en pacientes sin patología cervical, o entre un 30 a 60% en pacientes con patología cervical, según diferentes estudios poblacionales ^{35, 37, 262, 265-270}. Estas diferencias se deben, por una parte, a que existen diferencias geográficas en la prevalencia de infección por VPH ²⁵⁷⁻²⁶¹; por otra parte, también se debe considerar la heterogenicidad de los estudios publicados, ya que algunos se refieren a población general en la que se realiza un cribado, mientras que otros incluyen sólo pacientes con patología cervical; además de la diferencia de edades en las pacientes incluidas, que también puede modificar los resultados en la prevalencia de la infección por VPH. En los datos publicados por *HPV Information Centre en 2010* ²⁶⁰, la prevalencia de la infección por VPH en España en pacientes sin patología cervical es del 9%, algo menor que el 9.2% del Sur de Europa o el 11.4% a nivel mundial. Otero-Motta et al. ²⁶², en su estudio publicado sobre población española, reporta una prevalencia de VPH de un 3.5% a un 22.1% según la edad, en pacientes sin patología cervical, y de hasta un 57% de infección por VPH en pacientes con patología cervical. En nuestros resultados, incluimos pacientes de todas las edades, pero hemos de considerar que son sólo pacientes con patología cervical.

En nuestros resultados, de las pacientes que presentan infección para el VPH, el 86.4% de ellas es por genotipos de VPH-AR. Estos datos concuerdan con la mayoría de los publicados ^{263, 265, 268-271}, en los que se reporta que la mayoría de las infecciones por VPH es por genotipos de alto riesgo, tanto en pacientes sanas como en pacientes con patología cervical, y además, la proporción de infecciones por genotipos de VPH-AR aumenta en las pacientes con patología cervical respecto a las sanas. En nuestro caso, hemos de tener en cuenta, una vez más, que hablamos de pacientes con patología cervical.

De manera global, entre todas las pacientes de nuestra muestra, con patología cervical sin diferenciar el tipo de lesión cervical, los genotipos de VPH más frecuentes que hemos encontrado, por orden de prevalencia, son el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 53 (8.3%), el VPH 31 (7.3%) y el VPH 66 (6.7%) (ver tabla 49 y 50 de los resultados). En nuestra población, el VPH 18 presenta una prevalencia del 5.4%, por detrás del VPH 51, del VPH 31, del VPH 58 y del VPH 33. Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados en España. Doménech-Peris et al ²⁷², aportan una prevalencia del VPH 18 del 2.9%, por detrás también del VPH 16, 58, 33, 31 y 53. Otero-Motta et al ²⁶², del 5.8% para el VPH 18, por detrás también del VPH 16, 53, 51, 31, 58, 66, 56 y 33. Otros estudios españoles ^{263, 264, 273, 274}

confirman estos resultados, así como estudios sobre otras poblaciones europeas, americanas o asiáticas^{265, 266, 269-271, 275-278}. Sin embargo, existen publicaciones en la literatura sobre poblaciones también españolas, europeas, americanas y asiáticas, que no apoyan tan claramente estos resultados^{257, 258, 278-289}. Parte de las diferencias encontradas entre los diferentes estudios, se pueden deber, además de a una diferencia real entre diferentes áreas geográficas, a los diversos métodos de detección de los tipos de VPH. Algunos estudios los determinan sobre una muestra directa, otros sobre citología líquida y otros sobre biopsia, lo que puede modificar los resultados de la prevalencia de los diferentes genotipos. En nuestras pacientes, la detección de los diferentes genotipos de VPH está realizada en todos los casos sobre una muestra directa.

Los datos publicados por el *HPV Information Centre en 2010*²⁶⁰ acerca de la población española, muestran que sólo en las pacientes con citología normal los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 y VPH 18. Sin embargo, en pacientes con CIN 2-3, el VPH 18 tiene una prevalencia del 2.5% por detrás del VPH 16, 51, 31, 66, 33, 58, 52 y 56 y en pacientes con carcinoma cervical del 4.9% por detrás del VPH 16 y 31. A nivel mundial en pacientes sin patología cervical, los genotipos más comunes son el VPH 16 y el VPH 18. El VPH 16 es el más frecuente en todas las regiones excepto en el este de África, Japón y Taiwan, donde hay una alta prevalencia de VPH 52. En segundo lugar, a nivel mundial en pacientes sin patología cervical, encontramos una mayor diferencia regional: VPH 18, 58, 31, 53, 31, 66 y 42 según las regiones que tratemos. En las diferentes regiones de Europa, los genotipos más frecuentes en los casos de carcinoma cervical son el VPH 16 y 18, mientras que en lesiones cervicales menores, a parte del VPH 16, que continúa siendo el más frecuente, existen otros genotipos de prevalencia no despreciable y mayor que el VPH 18, como el VPH 31, 33, 51, 52 y 66 según las regiones europeas que tratemos.

Por lo tanto, ante estos datos, tenemos evidencia suficiente para afirmar que el VPH 16 es el genotipo más frecuente a nivel mundial y en cada región, pero que existen variaciones en la prevalencia del resto de los diferentes genotipos de VPH según la población que estudiemos y éstas deberían ser un factor importante a considerar, especialmente la prevalencia de los genotipos de VPH-AR, para predecir cómo las medidas de cribado y de prevención pueden influir en la incidencia del cáncer cervical de cada zona geográfica en concreto. Sería necesario establecer el verdadero riesgo de persistencia y de progresión a carcinoma cervical de genotipos como el VPH 51, el VPH 53, el VPH 31, el VPH 33, el VPH 45, el VPH 52 o el VPH 58, con una prevalencia no despreciable. En este punto también es importante tener en cuenta que las dos vacunas disponibles actualmente presentan cierta protección cruzada frente a lesiones CIN 2-3 y superiores por tipos de VPH oncogénicos no vacunales. Los tipos de VPH para los que se ha demostrado protección cruzada en diferentes estudios publicados son el VPH 33, VPH 31, VPH 45 y VPH 51, con eficacias de entre 20-40% para CIN 2-3 o lesiones superiores^{203, 204}.

Recientemente algún estudio ha demostrado eficacias superiores (70-90%)^{198, 199}; sin embargo, son datos que deben ser confirmados en más publicaciones.

5.2.2.- Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según el tipo de lesión cervical

Los resultados que hemos obtenido nos muestran que en las CIN 2-3 (87%) y los carcinomas (87%), la prevalencia de pacientes con infección por VPH es significativamente mayor que en las pacientes con CIN 1 (64%), cambios asociados a VPH (42%) o atipias (28%) (ver tabla 53 de los resultados). El riesgo de tener una CIN 2-3 o un carcinoma respecto una CIN 1 es superior para las pacientes con infección por VPH (OR=4.335, CI 95% (3.027-6.208), p=0.000). Y el riesgo de tener un carcinoma respecto una CIN 2-3 es superior para las pacientes con infección por VPH, aunque estos resultados no son estadísticamente significativos (OR=1.241, CI 95% (0.444-3.470), p=0.680).

Existen estudios publicados en los que se muestra la misma prevalencia de infección por VPH en las CIN 1, CIN 2-3 o carcinomas cervicales^{290, 291}. Sin embargo, muchos otros resultados tanto a nivel español, como europeo y mundial, se muestran más acordes a los nuestros, en que se refleja claramente un aumento de la prevalencia de infección por VPH con el aumento de la severidad de la lesión, llegando de manera mayoritaria a cerca del 90% de prevalencia de infección por VPH en los casos de carcinomas, siendo incluso en algunos estudios superior^{271, 272, 275, 279, 292-294}. Estos datos se explicarían por la naturaleza transitoria tanto de las infecciones por VPH como de las lesiones cervicales en los casos de atipias cervicales o CIN 1⁶²⁻⁷⁹, en contraposición con los casos de CIN 2-3 o carcinomas cervicales, en los que se manifiesta el carácter persistente de la infección por VPH, encontrando, de esta manera, unas prevalencias mayores de infección por VPH en estas últimas lesiones cervicales.

En pacientes con CIN 1, los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (19.8%), VPH 51 (11.9%), VPH 53 (9.4%), VPH 66 (8.8%) y el VPH 42 (5.5%) (ver tabla 54 de los resultados). En nuestras pacientes con CIN 1 el VPH 6 (4.9%) y VPH 11 (2.7%) presentan una prevalencia baja. En pacientes con CIN 2-3, los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (45.3%), VPH 31 (10.9%), VPH 51 (9.8%), VPH 53 (9.6%) y el VPH 58 (8.1%) (ver tabla 55 de los resultados). En las pacientes con carcinoma, los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (47.2%), VPH 31 (11.1%), VPH 45, VPH 52 y VPH 18 (todos ellos con 8.3%) (ver tabla 56 de los resultados).

En numerosas publicaciones, ciertos genotipos de VPH se han descrito por ser más persistentes e incrementar más el riesgo de progresión a carcinoma cervical que otros genotipos de VPH. El estudio comparativo de la prevalencia específica de los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical, ayuda a observar las diferencias en la prevalencia de cada

genotipo según la lesión cervical y a ver cuál es el papel de cada genotipo de VPH en el riesgo de progresión de las lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado a carcinoma cervical, información que también puede variar según el área geográfica que estudiemos ^{290, 291}. Además, conocer el riesgo de progresión de cada genotipo, puede ser importante de cara al seguimiento y tratamiento de las pacientes con patología cervical ^{290, 291}. En nuestras pacientes, destaca, como en todas las publicaciones al respecto, que el VPH 16 es el genotipo más frecuente en todos los tipos de lesión cervical. Sin embargo, el VPH 31 es el segundo más frecuente en los casos de CIN 2-3 y carcinoma, y en cambio en los casos de CIN 1 ocupa la posición novena con una prevalencia del 4.6%, mostrándose como uno de los genotipos de mayor riesgo de progresión en nuestra población, junto con el VPH 45, 52 y 18, que son los siguientes genotipos más frecuentes en los casos de carcinomas y que no aparecen entre los cinco más frecuentes ni en los casos de CIN 1 ni en los casos de CIN 2-3. Datos publicados, como el estudio de Prétet et al. ²⁹⁰, muestran el VPH 33 como otro genotipo de alto riesgo de progresión, y el VPH 68 y VPH 59 como genotipos con riesgo intermedio de progresión, a diferencia de nuestros resultados, en que el VPH 33 y 68 son poco prevalentes dentro de los casos de carcinomas, y no tenemos ningún caso de carcinoma positivo para el VPH 59. Doménech-Peris et al., sobre población española ²⁷², muestra que los dos genotipos más frecuentes en carcinoma cervical el VPH 16 y VPH 58; y Otero-Motta et al. ²⁶², también sobre población española, el VPH 16, VPH 33, VPH 53 y VPH 58; Mateos-Linderman et al. ²⁶⁴, reporta sobre población de Madrid, el VPH 16, VPH 31, VPH 58 y VPH 52 como los más frecuentes en CIN 2-3; y García-García et al. ²⁶³, sobre población de Valencia, el VPH 16, VPH 31 y VPH 33 también en CIN 2-3. Estas diferencias se podrían explicar por las variaciones de la prevalencia de los genotipos según el área que estudiemos.

Los últimos datos publicados por el *HPV Information Centre* ²⁶⁰ sobre población española, también muestran el VPH 16 el más frecuente en todos los tipos de lesiones cervicales. Sin embargo, a diferencia del resto de Europa y a nivel mundial, en que el VPH 18 es el segundo más frecuente en los casos de carcinoma, en España reportan que el VPH 31 es el segundo más frecuente en los casos de carcinoma cervical, sin serlo en las lesiones cervicales inferiores; y el VPH 18, 45 y 52 entre los seis genotipos más frecuentes en los casos de carcinoma cervical sin serlo en las lesiones cervicales inferiores, mostrando, como en nuestros resultados, una mayor capacidad de progresión a carcinoma. Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, el VPH 33 también parece ser uno de los de mayor riesgo de progresión y es el quinto más frecuente en los casos de carcinoma. Otros estudios del resto de Europa, y a nivel mundial, confirman esta heterogenicidad en la distribución de algunos genotipos de VPH según la lesión cervical ^{277, 282, 290-298}. Sin embargo, muchos otros estudios presentan el VPH 16 y VPH 18 de manera constante como los dos genotipos más frecuentes tanto en las CIN 2-3 como en los carcinomas cervicales ^{279, 280, 299}.

Por lo tanto, a pesar de los diferentes datos presentados por los estudios publicados, algunos de ellos contradictorios, podemos afirmar que existen diferencias geográficas en la prevalencia de los genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical y diferencias geográficas en los genotipos de mayor riesgo de progresión de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado a carcinoma cervical, cuya importancia es esencial en las medidas de prevención y cribado de carcinoma cervical. Aunque el VPH 16 es el genotipo más frecuente tanto en mujeres sanas como en mujeres con patología cervical, dado la distribución heterogénea del resto de los diferentes genotipos virales según las áreas geográficas, son necesarios más estudios epidemiológicos con el fin de determinar el papel éstos, información cuyo interés podría ser importante en el enfoque profiláctico y terapéutico de esta patología. A la vez que es interesante seguir estudiando la eficacia y protección de las actuales vacunas contra las lesiones intraepiteliales cervicales y contra el cáncer cervical, sobre todo si consideramos que el objetivo principal de las vacunas es el disminuir la incidencia del cáncer cervical, pero además también la de las lesiones intraepiteliales. A pesar de que conocemos que éstas pueden proporcionar una protección cruzada contra ciertos genotipos no incluidos en las vacunas como son el VPH 31, 33, 45 y el 51, con eficacias de entre 20-40% para CIN 2-3 o lesiones superiores^{203, 204}. Recientemente algún estudio ha demostrado eficacias superiores (70-90%)^{198, 199}, sin embargo, son datos que deben ser confirmados en más publicaciones. Dado el interés que estos datos despiertan, más estudios son necesarios en este campo con el fin de llegar a determinar la idoneidad de ampliar, en un futuro, las vacunas con nuevos genotipos.

5.2.3.- Infección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical

En nuestros resultados, las pacientes con CIN 2-3 (91.7%) y carcinoma (90.7%) tienen una prevalencia de VPH-AR significativamente mayor que CIN 1 (82.3%), los cambios asociados a VPH (70%) y atipias (62.5%) (ver tabla 57 de los resultados).

Estos resultados coinciden con los publicados en la literatura^{262, 263, 268} y reflejan perfectamente la historia natural de la infección por VPH y la clasificación de sus genotipos en VPH-AR u oncogénicos y VPH-BR, según su capacidad de progresión a carcinoma invasor^{7, 286}. Las CIN 2-3 son las lesiones con mayor riesgo a progresar a carcinoma, y presentan una proporción mayor de infección por VPH-AR, así como las pacientes con carcinoma. En cambio, en los casos de CIN 1 o de lesiones menores, hay una proporción menor de infección por genotipos de VPH-AR, mostrando su capacidad mucho menor de progresar a carcinoma escamoso^{7, 286}.

Entre las pacientes con CIN 1, los genotipos de VPH-AR más frecuente son el VPH 16 (31.1%), VPH 51 (18.7%) y VPH 58 (8.6%) (ver tabla 58 de los resultados) y los genotipos de VPH-BR más frecuentes el VPH 42 (8.6%), VPH 6 (7.7%), VPH 84 (4.3%) y VPH 11 (4.3%) (ver tabla 60 de los resultados). Es importante comentar que aunque entre los genotipos de VPH-BR en CIN 1 el VPH 6 y el VPH 11 son de los más frecuentes, tenemos otros genotipos de VPH-AR en CIN 1 más frecuentes entre nuestras pacientes. Entre las pacientes con diagnóstico de CIN 2-3, los genotipos de VPH-AR más frecuente son el VPH 16 (52.3%), VPH 31 (12.6%) y VPH 51 (11.3%) (ver tabla 61 de los resultados) y los genotipos de VPH-BR más frecuentes el VPH 42 (3.3%), VPH 6 (2.8%) y VPH 84 (2.8%) (ver tabla 63 de los resultados). Entre las pacientes con diagnóstico de carcinoma, los genotipos de VPH-AR más frecuente son el VPH 16 (54.8%), VPH 31 (12.9%) y VPH 45, VPH 52 y VPH 18 (todos ellos con 9.7%) (ver tabla 64 de los resultados) y los genotipos de VPH-BR más frecuentes el VPH 6 (6.5%), VPH 35 (6.5%), VPH 42 (3.2%) y VPH 84 (3.2%) (ver tabla 66 de los resultados). Es interesante destacar que a pesar de ser genotipos de VPH-BR, tenemos cuatro genotipos que se asocian a carcinoma en 6 casos. En tres casos, además, encontramos la infección únicamente por el genotipo de VPH-BR: un caso de VPH 6, un caso de VPH 35 y otro de VPH 84. En los otros 3 restantes, los genotipos de VPH-BR se asocian a genotipos de VPH-AR o de probable alto riesgo: un caso de VPH 35 asociado a VPH 53, otro caso de VPH 6 asociado a VPH 16 y otro caso de VPH 42 asociado a VPH 16 y VPH 33 (ver tabla 97 de los resultados).

Estos últimos resultados, nos muestran por una parte, como hemos comentado anteriormente, que la proporción de infección por genotipos de VPH-AR aumenta con la severidad de la lesión cervical, a la vez que disminuye la proporción de infección por genotipos de VPH-BR ^{262, 263, 268}. Por otra parte, como ya se ha discutido ampliamente en los apartados anteriores (5.4.1 y 5.4.2), comparando estos resultados con los publicados por otros estudios españoles, europeos y mundiales, encontramos tanto estudios que confirman las diferencias en las prevalencias de algunos genotipos y las diferencias en el riesgo de progresión de lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado a carcinomas según el área geográfica en cuestión, información importante para el enfoque profiláctico y terapéutico de esta patología ^{277, 282, 290-298}; mientras que otros, muestran datos más contradictorios al respecto ^{279, 280, 299}.

5.2.4.- Infección por VPH y por sus diferentes genotipos según la edad de las pacientes

La edad media de las pacientes con infección por VPH es menor (32.32 años) que las pacientes negativas para VPH (39.80 años) (ver tablas 67 y 68 de los resultados).

Estos datos concuerdan con otros datos publicados en la literatura ^{257, 258, 260, 261, 266-271, 275, 278} y se debe muy probablemente a la infección transitoria que se produce a edades más

tempranas y que se aclara gracias a una adecuada respuesta inmune de la paciente⁶²⁻⁷⁹. Estos datos son importantes de cara al manejo de la patología cervical, ya que si bien es cierto que muchas de las lesiones asociadas a la infección por el VPH, sobre todo si son de bajo riesgo, desaparecerán espontáneamente, el seguimiento en pacientes jóvenes con VPH-AR debería ser más estricto para intentar diferenciar si estas infecciones por genotipos de alto riesgo son infecciones transitorias que no incrementarán el riesgo a largo plazo de desarrollar una lesión y cuáles son los mecanismos biológicos que pueden influir en esta persistencia⁶²⁻⁷⁹.

De manera constante en la literatura, además de observar esta tendencia de una mayor prevalencia de infección por VPH a edades más jóvenes, también se describe un segundo pico de aumento de la prevalencia de infección por VPH en mujeres mayores de 45 años^{258, 275, 276}, debido, por una parte, a cambios en la respuesta inmunitaria frente a infecciones preexistentes y latentes provocados por los cambios hormonales de la menopausia; y también, a cambios en los hábitos sexuales tanto de las mujeres como de sus parejas en la edad media de la vida²⁵⁸.

En las pacientes de nuestro estudio, no encontramos relación entre la infección por genotipos de VPH-AR o de VPH-BR y la edad de las pacientes. Las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR tienen una edad media de 34.37 años, y las que tienen infección por genotipos de VPH-BR de 34.72 años.

De nuestros genotipos de VPH-AR más frecuentes, las edades medias que tenemos son: VPH 16 de 34.06 años, VPH 51 de 32.12 años, VPH 31 de 33.22 años, VPH 58 de 32.86 años, VPH 33 de 35.39 años y VPH 18 de 32.17 años (ver tablas 69 y 70 de los resultados). Además, la mayoría de los genotipos de VPH-AR tiene una edad media superior a 30 años. Sólo el VPH 82 presenta una edad media inferior a 30 años, pero hemos de tener en cuenta que es uno de los genotipos de VPH-AR menos frecuente en nuestra población (1.7% de prevalencia). De las pacientes con infección por VPH-AR, el 60% tienen menos de 35 años, muy similar al 64.35% de las pacientes con infección por VPH-BR que tienen menos de 35 años (ver tablas 72 y 74 de los resultados). De los genotipos de VPH-BR más frecuentes, las edades medias que tenemos son: VPH 6 de 31.21 años, VPH 42 de 37.10 años, VPH 84 de 29.45 años, VPH 61 de 30.62 años, VPH 35 de 33.86 años y VPH 11 de 27.20 años. La mayoría de genotipos con edad media inferior a 30 años son genotipos de VPH-BR (VPH 43, 11, 44, 62, 84) (ver tablas 69 y 70 de los resultados).

Estos datos obtenidos nos muestran que la relación principal la encontramos entre la infección por VPH y la edad, y no tanto entre la edad y los genotipos de VPH-AR o de VPH-BR. En todos los grupos de edad encontramos la mayor prevalencia de infección por genotipos de VPH-AR, y tanto la infección por VPH en general, como la infección por genotipos de VPH-AR o de VPH-BR disminuye con la edad de las pacientes y es más frecuente en pacientes menores de 35 años^{257, 258, 260, 261, 266-271, 275, 278}, como reflejo de la infección transitoria debido a

una adecuada respuesta inmune que se produce en algunos de los casos de infección por VPH en pacientes jóvenes⁶²⁻⁷⁹.

5.2.5.- Infección por los diferentes genotipos de VPH según el tipo de lesión cervical y la edad de las pacientes

La edad media de las pacientes que presentan CIN 2-3 e infección por genotipos de VPH-AR es menor (35.04 años) que las pacientes con CIN 2-3 pero que no tienen infección por genotipos de VPH-AR (36.99 años). La misma tendencia observamos en las pacientes con carcinoma: presentan una edad media de 44.17 años si tienen infección por genotipos de VPH-AR y de 50.43 años en los 8 casos de carcinoma cervical que no tienen infección por genotipos de VPH de alto riesgo (5 casos no tiene infección por VPH y 3 casos presentan infección por genotipos de VPH de bajo riesgo).

Estos datos se corresponden con la mayoría de estudios publicados³⁰⁰⁻³⁰⁵, y son un reflejo de la mayor capacidad oncogénica y de progresión de las lesiones cervicales de los genotipos de VPH-AR, como bien nos muestra su historia natural y su clasificación^{7, 286}.

La edad media de las pacientes con diagnóstico de CIN 2-3 es de 35.46 años. En el caso de pacientes con CIN 2-3 e infección por el VPH 16 (34.92 años), VPH 18 (33.57 años), VPH 51 (34.09 años), VPH 31 (33.49 años), VPH 58 (33.38 años), VPH 53 (34.84 años) y VPH 52 (30.10 años) las edades son ligeramente menores. La misma tendencia observamos en el caso de pacientes con carcinoma (45.35 años) e infección por VPH 16 (42.56 años) o VPH 18 (33.33 años). Es decir, dentro de todos los genotipos de VPH-AR encontramos algunos genotipos con mayor capacidad oncogénica y mayor rapidez de progresión hacia lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado y carcinoma. Esto se puede deber a que algunos genotipos de VPH tienen mayor probabilidad y mayor facilidad para integrarse en el genoma humano³⁰¹. Numerosos estudios corroboran estas diferencias de agresividad entre los genotipos de VPH-AR³⁰⁰⁻³⁰⁷, que se reflejan en la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y carcinomas cervicales a edades más tempranas que las pacientes que presentan infección por otros genotipos de VPH menos agresivos. Existe acuerdo con algunos de estos genotipos más agresivos, como el VPH 16; a nivel mundial, de Sanjosé et al.³⁰¹, reportan el VPH 16, VPH 18 y VPH 45 como los más agresivos, con una media de edad de diagnóstico de carcinoma cervical de 4 años antes que los carcinomas cervicales causados por otros genotipos de VPH de alto riesgo. Sin embargo, también se observa en los estudios publicados, variaciones geográficas en otros genotipos^{293, 300-307}. En nuestra muestra, los casos de carcinoma con infección por VPH 45 presentan una edad media superior (46.33 años) que el resto de casos de carcinomas (45.35 años). De aquí la importancia de estudiar las diferencias regionales y de considerar esta

información para un seguimiento y un control más estricto de esas pacientes con patología cervical e infección por genotipos de VPH-AR con mayor agresividad.

5.3.- TIPO DE PATOLOGÍA CERVICAL SEGÚN LAS EDADES DE LAS PACIENTES

La edad media de las CIN 1 (34.33 años) y las CIN 2-3 (35.46 años) es significativamente menor que las pacientes con diagnóstico de carcinoma, con una media de edad de 45.35 años (ver tablas 77, 78 y 79 de los resultados).

Además, con la edad aumenta el riesgo de una CIN 2-3 o de un carcinoma cervical. El riesgo de tener una CIN 2-3 o un carcinoma respecto una CIN 1 aumenta en 1.026 veces por cada año más que tenga la paciente (OR=1.026, CI 95% (1.011-1.040), p=0.001) la cual cosa indica que por un aumento de 5 años en la edad de las pacientes el riesgo sería 1.14 veces superior, en 10 años sería 1.29 veces superior, en 15 años 1.47 veces superior y en 20 años, 1.67 veces superior. Y el riesgo de tener un carcinoma respecto una CIN 2-3 aumenta significativamente en 1.076 veces por cada año más que tenga la paciente (OR=1.076, CI 95% (1.046-1.107), p=0.000) la cual cosa indica que por un aumento de 5 años en la edad de las pacientes el riesgo sería 1.44 veces superior, en 10 años sería 2.08 veces superior, en 15 años 3.00 veces superior y en 20 años, 4.32 veces superior.

Estas observaciones concuerdan con la historia natural de esta enfermedad y de la infección por VPH ⁶²⁻⁷⁹. La progresión de las lesiones intraepiteliales cervicales asociadas a la infección por VPH, no diagnosticadas o no tratadas correctamente, pueden dar lugar al carcinoma invasor ⁶²⁻⁷⁹. Esta progresión, desde el momento de la infección por VPH hasta el carcinoma invasor, pasando por las lesiones intraepiteliales cervicales es lenta y requiere de años ⁶²⁻⁷⁹, y explica perfectamente las diferencias que hemos encontrado entre ambos grupos.

Además, es interesante destacar, como refleja Ting et al.³⁰⁸ en su estudio, que la prevalencia de las lesiones cervicales según la edad varía en función de la región geográfica que estudiemos, debido principalmente a las diferencias que podemos encontrar en la edad de inicio de cribado de patología cervical, en su frecuencia, en su cobertura y en el seguimiento de las pacientes con patología cervical, entre los diferentes países.

5.4.- COINFECCIÓN POR MÚLTIPLES GENOTIPOS DE VPH

5.4.1.- Prevalencia de coinfección por múltiples genotipos de VPH

Coinfección según genotipos de VPH

Revisando la literatura más reciente publicada acerca de la infección por múltiples genotipos de VPH, encontramos un amplio rango en la prevalencia de coinfección por VPH, que varía desde un 10 a un 80%, según los estudios revisados. Pista et al.³⁰⁹, publican datos de la población portuguesa con un 32% de coinfección entre pacientes positivas para la infección de VPH; Carozzi et al.³¹⁰, publican un 20.4% de coinfección por VPH en población italiana; A.K. Chaturvedi et al.³¹¹, presentan un 43.2% de coinfección en población de Costa Rica. Sin embargo, A. Spinillo et al.³¹², con datos de población italiana reporta hasta un 62% de coinfección por múltiples genotipos, similar al 64.1% de coinfección presentado por Dal Bello et al.³¹³, al 56% de coinfección en los resultados presentados en el estudio ALTS o al 59% de coinfección presentado en un estudio de más de 12.000 mujeres danesas³¹⁴. Wetzensen et al.³¹⁵, en el estudio SUCCEED, de población americana, de 1.670 mujeres de la Universidad de Oklahoma, presenta una prevalencia de coinfección por múltiples genotipos de VPH que varía desde un 34% a un 64.5% según el tipo de lesión cervical. M. Schmitt et al.³¹⁶ también de población italiana, reporta un 34.8% de coinfección o un 58% de coinfección según el tipo de test utilizado en la detección de VPH. En un estudio publicado por W.Hidemichi et al.³¹⁷, reportan un 78% de coinfección por múltiples genotipos de VPH entre pacientes con carcinoma de cuello uterino.

En nuestra muestra, la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH es del 28%, una prevalencia baja considerando los datos anteriormente citados.

Esta variabilidad en la prevalencia de la infección por múltiples genotipos de VPH se puede explicar tanto por razones metodológicas de los diferentes estudios, ya que los test utilizados para la detección del VPH no son uniformes, dificultando las comparaciones entre ellos, así como por características propias de cada población estudiada, dado que las infecciones por múltiples genotipos de VPH se ven influenciadas por diferencias geográficas, demográficas y factores clínicos³¹³⁻³¹⁶.

En nuestras pacientes, los genotipos de VPH-AR tienen una mayor prevalencia de coinfección (43.7%) que los genotipos de VPH-BR (1.9%) (ver tabla 84 de los resultados). Además, de todas la pacientes con múltiples infecciones por VPH, el 96.8% presentan infección por genotipos de alto riesgo y sólo un 3.2% presentan infección por múltiples genotipos de VPH sin ser ninguno de alto riesgo. Estos datos concuerdan con los publicados en la literatura, en los

que en la mayoría de las series se reporta una prevalencia muy baja de infecciones por múltiples genotipos de bajo riesgo, siendo los más frecuente que las infecciones múltiples sean por genotipos de VPH-AR^{309, 314, 317, 318, 319}.

5.4.2- Coinfección según la edad de las pacientes

Observamos claramente una mayor prevalencia de coinfección en edades más jóvenes de las pacientes, observándose un descenso de las coinfecciones con el aumento de la edad de las pacientes, desde un 44.2% de coinfección en las pacientes menores de 20 años hasta un 19% de coinfección en las pacientes mayores de 35 años (ver tabla 85 de los resultados).

Estos resultados que hemos obtenido concuerdan completamente con los diversos estudios publicados en la literatura acerca de la relación entre las coinfecciones y la edad de las pacientes^{309, 311, 313, 315, 317, 320}. En todos ellos se describe esta tendencia de una mayor prevalencia de coinfección a edades más jóvenes de las pacientes.

Las mujeres jóvenes, per sé, tienen más probabilidad de infectarse por VPH, y también por múltiples genotipos de VPH, debido a que, por una parte, las infecciones por múltiples genotipos de VPH están muy relacionadas con la conducta sexual³¹¹. También se ha descrito un posible mecanismo inmunológico implicado en las infecciones por múltiples genotipos de VPH, dado que su prevalencia es elevada en pacientes con VIH o en pacientes fumadoras³¹¹. Además, esta relación inversa entre la prevalencia de coinfección y la edad de las pacientes podría atribuirse también al desarrollo de una inmunidad adquirida a lo largo del tiempo de exposición al VPH.

5.4.3.- Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según la edad de las pacientes

La edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR es menor (25.22 años) que la de las pacientes con coinfección por genotipos de VPH-AR (32.55 años). Entre las pacientes menores de 20 años el 78.9% de coinfecciones es por VPH-AR, mientras que en las pacientes mayores de 35 años, observamos un 96.9% de coinfecciones por alto riesgo. Estos resultados han de tener en cuenta que sólo 9 pacientes tienen infección por múltiples genotipos de VPH de bajo riesgo (ver tabla 86 de los resultados).

Pocas referencias al respecto hemos encontrado publicadas. Nuestros resultados se pueden explicar por la inmunidad adquirida que se va desarrollando a lo largo de los años de exposición al VPH que hace que las infecciones que persisten sean con más frecuencia las de

alto riesgo oncogénico, mientras que las de bajo riesgo oncogénico son infecciones más transitorias que vemos a edades más jóvenes de las pacientes ^{7, 62-79}.

5.4.4.- Coinfección según el tipo de lesión cervical

Actualmente, no está claro si la infección por múltiples genotipos de VPH es predictora de la severidad de la lesión cervical. Existen datos contradictorios publicados en la literatura acerca de la relación entre la infección por múltiples genotipos de VPH y el riesgo de CIN 2-3 o de carcinoma. En algunos estudios, la coinfección se ha asociado con un mayor riesgo de CIN 2-3 o carcinoma ^{309, 311-313}, mientras que otros estudios no muestran un aumento del riesgo de CIN 2-3 o de carcinoma entre las mujeres con coinfección, comparado con mujeres con infección por un solo genotipo de VPH ^{315, 319-321}. Incluso los posibles mecanismos por los cuales las infecciones por múltiples genotipos aumentarían el riesgo de CIN 2-3 o de carcinoma, también son objeto de debate ^{312, 313}.

En nuestra muestra no se observa un riesgo incrementado de CIN 2-3 o de carcinoma entre las pacientes con infecciones múltiples. En las CIN 1 (31%) y las CIN 2-3 (33%), la prevalencia de pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH es muy similar y es significativamente mayor que en las pacientes con diagnóstico de carcinoma (20%) (ver tabla 87 de los resultados).

Martin et al. ³²¹, en un estudio sobre población española (Madrid), muestra mayor asociación de la coinfección con CIN 1 (45%), que con CIN 2-3 (20%). Postula que a medida que las lesiones progresan de bajo a alto grado, los genotipos de alto riesgo oncogénico persisten, mientras que los de bajo riesgo oncogénico son eliminados. F. Gargiulo et al. ³¹⁹, sobre población italiana, también reporta una prevalencia mayor de coinfección entre mujeres con CIN 1 (6.5%) que CIN 2-3 (2.3%) o carcinoma (3.2%). Rousseau et al. ³²⁰, aporta datos en la misma línea, con un 23% de coinfección en CIN 1 y un 7% en CIN 2-3. Muñoz et al. ³²², en un estudio internacional caso-control sobre cáncer cervical, muestra que las infecciones múltiples por VPH no confieren un mayor riesgo que las infecciones por un solo genotipo. Asimismo, Wetzensen et al. ³¹⁵, en el estudio SUCCEED de la Universidad de Oklahoma, encuentra el mayor porcentaje de infecciones por un solo genotipo en los casos de carcinomas (66%), y el menor porcentaje en las CIN 1 (24.7%).

Sin embargo, otros autores como Spinillo et al. ³¹², van der Graaf et al. ³²³, Chaturvedi et al. ³¹¹, Pista et al. ³⁰⁹, Dal Bello et al. ³¹³, sugieren que las infecciones múltiples por VPH se asocian a un riesgo aumentado de CIN 2-3 y de carcinoma comparado con las infecciones por un solo genotipo. Tanto Spinillo et al. ³¹², como otros autores, Cuschieri et al. ³¹⁸, Trottier et al.

³²⁴, postulan que la infección por múltiples genotipos de VPH se asocia con un notable aumento de la duración de la infección por VPH, y por consiguiente, podría aumentar el riesgo de CIN 2-3 o carcinoma.

Becker ³²⁵ sugiere que la coinfección aumenta el riesgo de las lesiones intraepiteliales sólo en pacientes con infección por HPV 16. Mayores estudios prospectivos sobre el impacto de la coinfección en la progresión de las lesiones intraepiteliales son necesarios, pero parece que el factor más importante en la progresión de las lesiones es el genotipo de VPH, más que si la infección es simple o múltiple.

5.4.5.- Coinfección por genotipos de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo según el tipo de lesión cervical

Las pacientes con CIN 1 tienen un 96% de infección por múltiples genotipos de VPH-AR, las CIN 2-3 un 98.7%, los cambios asociados a VPH, las atipias y los carcinomas un 100% (ver tabla 88 de los resultados).

Como se ha comentado anteriormente, la prevalencia de infecciones por múltiples genotipos sólo de bajo riesgo es muy baja en nuestra serie (3.2%) de manera global, y como consecuencia, esta prevalencia continúa siendo muy baja si analizamos los diferentes tipos de lesiones cervicales por separado. Estos datos concuerdan totalmente con los publicados en la literatura, en los que en la mayoría de las series se reporta una prevalencia muy baja de infecciones por múltiples genotipos de bajo riesgo, siendo lo más frecuente que las infecciones múltiples sean por genotipos de VPH-AR, tanto si se analiza de manera global o cada tipo de lesión por separado ^{309, 314, 317, 318, 319}.

5.4.6.- Relación entre el número de genotipos, edad de las pacientes y tipo de lesión cervical

El número de genotipos medio en las pacientes con coinfección es de 2.52 genotipos. La mayoría de las pacientes presentan coinfección por dos genotipos (66.1%) (ver tabla 89 de los resultados). No hemos observado ninguna relación entre el número de genotipos de la coinfección y el tipo de lesión, siendo también la más frecuente entre todos los tipos de lesión cervical, la coinfección por dos genotipos (ver tabla 91 de los resultados). Estos resultados están acordes con algunos publicados por otros estudios en la literatura ^{313, 315, 319}. Sin embargo, otros autores, como Dal Bello et al. ³¹³, Spinillo et al. ³¹², sí que demuestran una correlación

significativa entre un aumento del número de genotipos de la coinfección y el riesgo de una lesión cervical más severa.

También hemos observado que la edad media de las pacientes con coinfección disminuye a medida que presentan infección por más número de genotipos (ver tabla 90 de los resultados). La prevalencia e historia natural del VPH demuestran que el pico de edad de infección por el VPH está entre los 20 y 25 años, en relación con la mayor actividad sexual y por lo tanto, con el mayor riesgo de exposición al VPH ⁶²⁻⁷⁹. De acuerdo con esto, se podría explicar también que a edades más jóvenes, las coinfecciones sean por más número de genotipos, además de que a lo largo de la exposición al VPH se va desarrollando una inmunidad adquirida ⁶²⁻⁷⁹.

5.4.7.- Grupos de coinfección

Los grupos de coinfección más frecuentes en nuestra población son el VPH 16 con el VPH 53 (10.2% de las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH), seguido del VPH 16 con el VPH 51 (9.1%) (ver tabla 92 de los resultados). Revisando la literatura publicada acerca de los grupos de coinfección, existe una gran diversidad en los datos, y no hemos hallado resultados comparables a los nuestros.

No hemos encontrado ninguna relación significativa entre los grupos de coinfección más frecuentes y el tipo de lesión cervical. Este resultado estadístico se puede ver influido por el bajo número de pacientes que tenemos en cada grupo, y probablemente si aumentáramos los pacientes podríamos encontrar significación estadística (ver tabla 94 de los resultados).

CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

Se exponen a continuación las conclusiones obtenidas según los objetivos del estudio. Todas ellas se refieren a las pacientes con patología cervical de nuestra población.

Principales

1. Los genotipos de VPH más frecuentes son el VPH 16 (31.2%), el VPH 51 (8.9%), el VPH 53 (8.3%), el VPH 31 (7.3%) y el VPH 66 (6.7%). El VPH 18 tiene una prevalencia del 5.4%. Esto demuestra que pueden existir variaciones en la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH según la población que estudiemos.
2. Las pacientes presentan un aumento significativo de la prevalencia de infección por VPH con el aumento de la severidad de la lesión cervical. Existe heterogenicidad en la distribución de algunos genotipos de VPH según la lesión cervical. Los genotipos más frecuentes en CIN 2-3 son el VPH 16, VPH 31, VPH 51, VPH 53 y VPH 58; y en carcinoma, el VPH 16, VPH 31, VPH 45, VPH 52 y VPH 18, que en nuestra área son los genotipos con mayor riesgo de progresión de la lesión cervical. Esta información es importante para el enfoque profiláctico y terapéutico de esta patología.
3. La prevalencia de infección por VPH es significativamente mayor a edades más jóvenes de las pacientes.
4. En las pacientes con CIN 2-3 o carcinoma e infección por VPH-AR la edad media es significativamente menor que las pacientes con el mismo diagnóstico pero sin infección por VPH-AR. Confirma la mayor capacidad oncogénica de los genotipos de VPH-AR.
5. El riesgo de CIN 2-3 o carcinoma aumenta con la edad. La edad media de las pacientes con CIN es significativamente menor que las pacientes con carcinoma.
6. La prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH en nuestras pacientes es baja, pudiéndose deber a diferencias geográficas, demográficas y de factores clínicos.
7. Existe una relación inversa significativa entre la edad de las pacientes y la infección por múltiples genotipos de VPH, atribuible a factores inmunológicos y a la conducta sexual de las pacientes más jóvenes.
8. No existe un riesgo incrementado de de CIN 2-3 o carcinoma en las pacientes con infecciones por múltiples genotipos de VPH.

Secundarias

9. Existe una relación significativa entre la edad más temprana de inicio de las relaciones sexuales y la mayor prevalencia de infección por VPH; entre la menor paridad y la mayor prevalencia de infección por VPH; entre el aumento de la paridad y el mayor riesgo de carcinoma cervical; entre el ser fumadora y la mayor prevalencia de infección por VPH y un mayor riesgo de carcinoma cervical; entre el uso de anticoncepción hormonal y la mayor prevalencia de infección por VPH y un mayor riesgo de carcinoma cervical; y entre la infección por VIH y un mayor riesgo de carcinoma cervical.
10. No existe una relación significativa entre la edad de las pacientes y la infección por genotipos de VPH-AR o VPH-BR. En todos los grupos de edad, la mayor prevalencia de infección es por genotipos de VPH-AR.
11. Existe un aumento significativo de la prevalencia de infección por VPH-AR con el aumento de la severidad de la lesión cervical.
12. Existe una prevalencia mayor y significativa de infección por múltiples genotipos de VPH entre las pacientes con infección por genotipos de VPH-AR respecto VPH-BR.
13. La edad media de las pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH-BR es significativamente menor que la de las pacientes con infección por múltiples genotipos VPH-AR.
14. No existen diferencias significativas entre la prevalencia de infección por múltiples genotipos de VPH-AR o VPH-BR en las diferentes lesiones cervicales.
15. La coinfección más frecuente es por 2 genotipos de VPH en todas las lesiones cervicales. No existe una correlación entre el número de genotipos de la coinfección y el riesgo de una lesión cervical más severa.
Existe una relación inversa entre el número de genotipos de la coinfección y la edad de las pacientes.

ABREVIATURAS

7.- ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos.

AIS: Adenocarcinoma in situ endocervical.

AGC: Células glandulares atípicas.

AGC-N: Células glandulares atípicas, posible neoplasia.

AEPCC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

ANG: Angiogenina.

ARN-m: ARN mensajero.

ASC: Células escamosas atípicas.

ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

ASH: Células escamosas atípicas que no se puede excluir lesión de alto grado.

CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical.

CIN 1: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1.

CIN 2-3: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2-3.

Curvas ROC: Curvas “*Receiver operating characteristics*”.

HLA: Antígeno Leucocitario Humano.

HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

IL: Interleuquina.

IPCC: Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical.

LCR: “*long control región*”.

LIPA assay: Línea Probe Assay.

LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

LLETZ: “*Large loop excision transformation zone*”.

ORF: “*Open Reading Frame*”.

PAIN: Neoplasia Intraepitelial del área perineal.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

pRb: Proteína Retinoblastoma.

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica.

SEC: Sociedad Española de Citología.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SIL: Lesión escamosa intraepitelial.

VaIN: Neoplasia Intraepitelial Vaginal.

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

VHS: Virus Herpes Simple.

VIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar.

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

VLP: "*Virus-like Particle*".

VPH: Virus Papilloma Humano.

VPH-AR: Virus Papilloma Humano de alto riesgo.

VPH-BR: Virus Papilloma Humano de bajo riesgo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

BIBLIOGRAFÍA

8.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK, Villa LL, Delius H et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by Polymerase Chain Reaction amplification, Restriction Fragment Length Polymorphisms, Nucleotide Sequence and Phylogenetic Algorithms. *J Infect Dis.* 1994; 170: 1077-85.
- 2.- Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R et al. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *Am J Clin Pathol.* 2005; 124 (5):716-21.
- 3.- García Saiz A, Ortiz Rivera M, Torres Hortal M. Virus del Papiloma Humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Febrero 2007.
- 4.- Puig-Tintoré LM, Alba A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll C, Cortés X et al. La infección por Papilomavirus. Documentos de Consenso de la SEGO, SEC y AEPCC. Documentos de consenso de la SEGO 2002. Madrid. Ed. Meditex- Sanex 2003.
- 5.- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S4-S7.
- 6.- Palacio López V. Infección VPH en el área genital. 3M España S.A. 2000.
- 7.- Zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer. From Basic Studies to Clinical Application. Review Article. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:342-50.
- 8.- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 95:518-27.
- 9.- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324 (1):17-27.
- 10.- Schelecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-13.

-
- 11.- Ho GYF, Burk RD, Klein S et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-71.
- 12.- 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.
- 13.- Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodríguez AC et al. Human Papillomavirus Type 16 Variants and Risk of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4):315-8.
- 14.- Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:12-9.
- 15.- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000; 151:1158-71.
- 16.- Ho Gy, Bierman R, Beardsley L et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-8.
- 17.- Muñoz N, Méndez F, Poso H, Molano M, Van de Brule, Ronderos M, Meijer C et al. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with cytological results. *J Infect Dis.* 2004;190:234-42.
- 18.- Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002;3:11-6.
- 18.- Bosch FX, Burchell A, Schiffman M, Giulano A, De Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type- Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S: K1-K6.
- 19.- Castellsagué X, San Martín M, González A, Casado MA. Epidemiología de las lesiones precancerosas y verrugas genitales asociadas a infección por virus del papiloma humano en España. *Prog Obstet Ginecol.* 2010; 53(3):81-87.

-
- 20.- Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4): 1091-1098.
- 21.- Bosch FX, De Sanjosé S. Persistent human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of casuality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:14-9.
- 22.- Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):663-676.
- 23.- Zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early events in Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690-8.
- 24.- Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature* 2010;10: 550-560.
- 25.- Lizano M, Berumen J, García-Carrancá. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants. *Archives of Medical Research* 2009;40:428-434.
- 26.- Yugawa T, Kitono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol.* 2009;19(2):97-113.
- 27.- Accardi R, Rubino R, Scalise M, Gheit T, Shahzad N, Thomas M, et al. E6 and E7 from human papillomavirus type 16 cooperate to target PDZ protein Na/H exchange regulatory factor 1. *J Virol.* 2011;85(16):8208-16.
- 28.- Magaldi TG, Almestead LL, Bellone S, Prevatt EG, Santin AD, DiMaio D. Primary human cervical carcinoma cells require human papillomavirus E6 and E7 expression for ongoing proliferation. *Virology.* 2012;422(1):114-24.
- 29.- Guzmán-Olea E, Bermúdez-Morales VH., Peralta-Zaragoza O, Torres-Poveda K, Madrid-Marina V. Molecular Mechanism and Potential Targets for Blocking HPV-Induced Lesion Development. *Journal of Oncology* 2012.
- 30.- Torné A, Alba A, Castellsagué X, Cortés J. Vacunas contra el virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;49(7):380-93.

- 31.- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC). Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:796-802.
- 32.- De Sanjose S. La investigación sobre la infección por virus de papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino en España. En: *El virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención.* 4º Monografía de la Sociedad de Epidemiología, EMISA SEE 2006.
- 33.- De Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Fotn R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Trasn Dis* 2003;30:788-93.
- 34.- Puig F, Echacarren V, Yago T, Crespo R, Montañes P, Palacios M, et al. Prevalencia del virus del papiloma humano en una muestra de población urbana en la ciudad de Zaragoza. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:172-8.
- 35.- De Sanjose S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz 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;7:453-59.
- 36.- De Sanjose S, Quint W, Alemany L, Geraets D, Klasustermeier J, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048-56.
- 37.- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Europe. Summary Report 2010. Available at www.who.int/hpvcentre
- 38.- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Spain. Summary Report 2010. Available at www.who.int/hpvcentre
- 39.- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006;118:3030-441.

- 40.- Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol.* 2012;124:512-7.
- 41.- Martín P, Kilany L, García D, López-García AM, Martín-Azaña MJ, Abaira V, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological dates. *BMC Infect Dis,* 2011;11:316.
- 42.- Vid AC, Murphy SK, Hernandez BY, Vasquez B, Barlett JA, Onoko O, et al. Distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Tanzanian women. *Infect Agent Cancer.* 2011;6:20.
- 43.- Ucakar V, Poljak M, Klavs I. Prevaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus types in Slovenian women: A cervical cancer screening based study. *Vaccine.* 2012;30:116-20.
- 44.- Piras F, Piga M, De Montis A, Zannou AR, Minerba L, Perra MT, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Virology* 2011;8:514.
- 45.- Gagano JW, Nisenbaum R, Lee DR, Ruffin IV MT, Steinau M, Horowitz IR, et al. Age-Group Differences in Human Papillomavirus Types and Cofactors for Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 among Women Referred to Colposcopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:111-21.
- 46.- Tota JE, Chevarie-Davis M, Richards LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med.* 2011;53:S12-21.
- 47.- Mateos Lindermann ML, Sánchez Calvo JM, Chacón de Antonio J, Sanz I, Diaz E, Rubio MD, et al. Prevalence and Distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: importance of detecting genotype 16 and other high-risk genotypes. *Ad Prev Med.* 2011;2011:269468.
- 48.- Ozcan ES, Taskin S, Ortaç F. High-risk human papillomavirus prevalence and its relation with abnormal cervical cytology among Turkish women. *J Obstet Gynecol.* 2011;31:656-8.

- 49.- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J Cancer* 2004;111:278-285.
- 50.- De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632-2639.
- 51.- Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2007;122:428-432.
- 52.- Clifford GM, Gallus S, Muñoz N, Snijerds PJ, Vaccarella S, Anh PTH, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women In the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;266:991-998.
- 53.- Selva L, Gonzalez-Bosquet E, Rodriguez-Plata M, Esteva C, Suñol M, Muñoz-Almagro C. Detection of human papillomavirus infection in women attending a colposcopy clinic. *Diagn Mic Infec Dis* 2009;64:416-421.
- 54.- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3-8.
- 55.- Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2008;110:S4-S7.
- 56.- Hugh WK. Human Papillomavirus Infection. A Concise Review of Natural History. *Obstet Gynecol* 2009;114:139-143.
- 57.- Nicol AF, Monsonego L. Summary of the Eurogin 2011 conference: Highlighting the recent advances in HPV-related cancers. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov;123(2):179-81.
- 58.- Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, Kuypers JM, Stine K. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health.* 2001;91:947-52.

- 59.- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjose S, et al. Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2003;346:1105-12.
- 60.- Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:485-90.
- 61.- Burchell AN, Eduardo L, Franco EL. Epidemiology of oncogenic and nononcogenic HPV types, and the evidence for differences in their sexual transmissibility. En: Monsonego J. editor. *Emerging issues on HPV infections: from science to practice.* Basel: Karger.2006.
- 62.- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, Rohan TE. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999; 180:1415-23.
- 63.- Brown D, Show M, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 2005;191:182-92.
- 64.- Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year followed-up study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:486-94.
- 65.- Kjaer SK, Van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002;325:572.
- 66.- Arreim Dahlstrom L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ogmundsdottir H, Tryggvadottir L, et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Dec;20(12):2541-50.

- 67.- Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1406-14.
- 68.- Ho GYF, Biermal R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338: 423-28.
- 69.- Kouysky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1272-8.
- 70.- Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360:228-29.
- 71.- Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhost FJ, BEzemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358:1782-83.
- 72.- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- 73.- Saw HS, Lee JK, Lee HL, Jee HJ, Hyun JJ. Natural history of low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Lower Genital Tract Dis* 2001;5: 153-8.
- 74.- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Human Papillomavirus and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:46-52.
- 75.- Cuzick J, Szarewski A, Cubie h, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
- 76.- Schiffman M, Kjaer SK Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:14-9.

- 77.- Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. Risk for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001; 285:2995-3002.
- 78.- Moscicki AB, Chiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364:1678-83.
- 79.- Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Voorhorst FJ, Van den Brule AJC, Snijders PJF, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papilloma virus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2003; 107:804-10.
- 80.- Hogewoning CJA, Bleeker MCG, Van den Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107:811-6.
- 81.- Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005;116:110-5.
- 82.- Deluca GD, Basiletti J, Schelover E, Vázquez ND, Alonso JM, Marín HM, Lucero RH, Picconi MA. Chlamydia trachomatis as a probable cofactor in human papillomavirus infection in women from northeastern Argentina. *Vraz J Infect Dis*. 2011 Dec;15(6):567-72.
- 83.- Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qaladri B, et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:151-6.
- 84.- Thomas DB, Ray RM, Qin Q, por el WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in situ to invasive cervical cancer results of a multinational study. *Cancer Causes control*. 2002;13:683-90.
- 85.- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:46-52.

- 86.- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*. 2002;89:191-9.
- 87.- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1072-9.
- 88.- Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:35-40.
- 89.- Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:280-2.
- 90.- Gravit PE, Burk RD, Lorincz A, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, et al. A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:477-84.
- 91.- Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Brit J Cancer*. 2005;92:891-4.
- 92.- Ordí J, Puig-Tintore LM, Torne A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, et al. Contribución de la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo al estudio de las lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. *Med Clin* 2003;121:441-5.
- 93.- Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detectin of high-grade cervical lesion: as study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;89:1616-23.
- 94.- Daniel B, Rangarajan A, Mukherjee G, Vallikad E, Frishna S. The link between integration and expression of human papillomavirus type 16 genomes and cellular changes in the evolution of cervical intraepithelial neoplastic lesions. *J Gen Virol*. 1997;78:1095-101.

- 95.- Kalantari M, Blennow E, Hagmar B, Johansson B. Physical state of HPV16 and chromosomal mapping of the integrated form in cervical carcinomas. *Diagn Mol Pathol*. 2001;10:46-54.
- 96.- Hopman AH, Kamps MA, Smedts F, Speed EF, Herrington CS, Ramaekers FC. HPV in situ hybridation: impact of different protocols on the decision of integrated HPV. *Int J Cancer*. 2005;115:419-28.
- 97.- Peter M, Rosty C, Couturier C, Radvanyi F, Teshima H, Sastre-Garau X. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors. *Oncogene*. 2006;25:5985-93
- 98.- Hudelist G, Manavi M, Pischinger KT, Watkins-Riedel T, Singer CF, Cubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*. 2004;92:873-80.
- 99.- Steenbergen RDM, Meijer CJLM, Snijders PJF. Molecular markers for cervical cancer. En: Monsoengo J, editor. *Emerging issues on HPV infections: from science to practice*. Basel:Karger. 2006.
- 100.- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, Marco LD, Mistro AD, Girlando S, et al. Concurrent infections with multiples human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer*. 2011 Nov 14.
- 101.- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093-101.
- 102.- Brinton LA, Reeves WC, Nrenes MM; Herrero R, De Britton RC, Gairan E, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 2989;130:486-96.
- 103.- Thomas DB, Win Q, Kuypers J, Kiviat N, Ashley RI, Koetsawang A, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Bangkok. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas. *Am J Epidemiol*. 2001;153:732-9.

- 104.- Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.*2003;31:20-8.
- 105.- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.
- 106.- Castro Romero JI, Hernández Girón C, Madrid Marina V. Hormonal contraception as a risk factor for developing cervical cancer: biological, epidemiological and immunological evidence. *Ginecol Obstet Mex.* 2011 Sep;79(9):553-9.
- 107.- Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Tadesse A, Kim E, et al. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection on a cohort of women from Thailand. *J Infect Dis.* 2011 Nov 15;204(10):1505-13.
- 108.- Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):1023-31.
- 109.- Kjellberg I, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use are risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.*2000;82:1332-8.
- 110.- Hidesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2001;84:1219-26.
- 111.- Trimble CI, Genkinger JM, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Diener-West M, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2005;105:174-81.
- 112.- Szrewski A, Jarvis M, Sasieni P, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1996;347:941-3.

- 113.- Palefsky JM, Holly EA. Immunosuppression and co-infection with HPV. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:41-6.
- 114.- Ozsaran AA, Ates T, Dikmen Y, Zeytinoglu A, Terek C, ERhan Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynecol Oncol.* 1999;20:127-30.
- 115.- Ellebrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-7.
- 116.- De Sanjose S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research.* 2002;89:201-11.
- 117.- Chirenje ZM. HIV and cancer of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:269-76.
- 118.- Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecular Pathology.* 2002;55:19-24.
- 119.- Firnhaber C, Evans D, Friedman-Khalili R, Williams S, Michelow P, Matlhagela K, et al. Seroprevalence of HPV vaccine types 6, 11, 16 and 18 in HIV-infected women from South Africa, Brazil and Botswana. *J Clin Virol.* 2011 Nov;52(3):265-8.
- 120.- Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol.* 2005;96:112-8.
- 121.- Smith JS, Herrero R, Bossetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al., por el International Agency Research on Cancer (IARC) Mulicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the cytology of invasive cervical cancer. *J Natk Cancer Inst.* 2002M94:1604-33.
- 122.- Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morre SA, Ronderos M, Franceschi S, et al. por el HPV Study Group. Prevalence and determinants of Chlamydia trachomatis infections in women from Bogota, Colombia. *Sex Trans Infec* 2003;79:474-8.

- 123.- Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;20:117:629-37.
- 124.- Davies AA, Smith GD, Harbord R, Bekkering GE, Sterne JAC, Beynon R, et al. Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:961-73.
- 125.- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Sem Oncol*. 2002;29 Suppl 16:15-8.
- 126.- Dobbs SP, Hewett PW, Johnson IR, Carmichael J, Murray JC. Angiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 1997;76:14140-5.
- 127.- Stafil A, Mattingly RF. Angiogenesis of cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:845-52.
- 128.- Santamaría Martínez M. Bethesda actualizado. En: Puig-Tintoré LM, Andia Ortiz D, editores. *Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005*. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2006. p76-83.
- 129.- Bray F. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:677-86.
- 130.- Martin-Hirsch P, Lifford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1763-70.
- 131.- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al., por el forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 187:2114-19.
- 132.- Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolau smears: a practical and efficient quality control strategy. *Cancer Cytopathol*. 2006;108:21-6.

- 133.- Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141:680-9.
- 134.- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolau test in screening for and follow-up of cervical cytology abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:810-9.
- 135.- Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynecological cytology: a review. *Cancer Cytopathol.* 2002;96:210-7.
- 136.- Bergeron Ch. HPV testing with liquid-based system: feasibility and comparison with reference diagnoses. *Acta Cytol.* 2006;50:16-22.
- 137.- Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367:122-2.
- 138.- Crochand-Piollet B. Cost-effectiveness of LBC with or without HCH HPV test compared with conventional Pap Smears: a study by French Society of Clinical Cytology. *Diagn Cytopathol.* 2005;33:338-43.
- 139.- Brinkmann D, Gladman MA, Norman S, Lawton FG. Why do women still develop cancer of cervix despite the existence of a national screening programme? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119:123-4.
- 140.- Puig-Tintoré LM, De Sanjosé S, Méndez C, Cortés X, Torné A, Roura E, et al. Situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España. En: *El virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención.* 4º Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. EMISA SEE 2006. Capítulo 7, p. 131-40.
- 141.- Van Ham Ma, Bakkers JM, HArbers GK, Quint WG, Massuger LF, Melchers WJ. A comparison of two commercial assays for detection of human papillomavirus in cervical scrape specimens: validation of the Roche AMPLICOR HPV test as a means to screen for HPV genotypes associated with a higher risk of cervical disorders. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2662-7.

- 142.- Monsonego J, Bobbot JM, Pollini G, Krawec C, Vicent C, Merignargues I, et al. Performance of the Roche AMPLICOR human papillomavirus test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal PAP smear. *Gynecol Oncol.* 2005;99:160-8.
- 143.- Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistrizta S, Kuhne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 200;89:529-34.
- 144.- Dalstein V, Riethmuller D, Sautiere JL, et al. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population: benefits of testing for human papillomavirus. *Eur J Cancer* 2004;40:1225-32.
- 145.- Ronco G, Segman N, Giori-Rossi P, Sappa M, Casadei P, Carrozzi F, et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:765-74.
- 146.- Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox T, García F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004;103:304-9.
- 147.- Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview on the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119:1095-101.
- 148.- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* 2005;99 Suppl 1:7-11.
- 149.- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:280-93.
- 150.- Katki HA, Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):8-10.

- 151.- Veso KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, et al. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May.
- 152.- Rao J, Levin M, Zhao C. Premature conclusions on HPV-only testing. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):992-3.
- 153.- Bosch FX. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011;12:2189-2204.
- 154.- FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérvix.
- 155.- Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens C. Performance of carcinogenic human papillomavirus testing and HPV 16 or HPV 18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011;12:880-90.
- 156.- Sroczynski G, Schenell-Inderst P, Mühlberger N, Lang K, Aidelsburger P, Wasem J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany-a decision analysis. *Eur J Cancer* 2011;47:1633-46.
- 157.- Puig-Tintoré LM, Torné A, Alonso I. Current techniques in screening for cervical cancer in Spain: updated recommendations. *Gynecol Oncol* 2008;110:S8-S10.
- 158.- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter S, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening test for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-1588.
- 159.- Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007;104:232-246.

- 160.- Guo M, Hu L, Baliga M, He Z, Hughson MD. The predictive value of p16(INK4a) and hybrid capture 2 human papillomavirus testing for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Ann J Clin Pathol.* 2004;122:894-901.
- 161.- Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Hagmar B. Human papillomavirus E6/E7 mRNA expression in women younger than 30 years of age. *Gynecol Oncol.* 2006;100:95-100.
- 162.- Carozzi F, Cecchini S, Confortini M, Becattini V, Caruaggi MP, Pontenani G, et al. Role of p16 (INK4a) expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2006;108:119-23.
- 163.- Sigh M, Mockler D, Akalin A, Burke S, Shroyer AL, Shroyer KR. Immunocytochemical colocalization of p16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma: Pilot Studies. *Cancer Cytopathol.* 2011 Aug 25. doi: 10.1002/cncy.20188.
- 164.- Hwang SJ, Shroyer KR. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. *J Oncol.* 2012; 2012: 507286.
- 165.- Yoshida T, Sano T, Kanuma T, Inoue H, Itoh T, Yazaki C, et al. Usefulness of CINtec® PLUS p16/Ki-67 double-staining in cytological screening of cervical cancer. *Act Cytol.* 2011;55(5):413-20.
- 166.- Anderddon E, Karrberg C, Radberg T, Blomqvist L, Zetterqvist BM, Ryd W, et al. Type-specific human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by real-time PCR improves identification of cervical neoplasia. *J Clin Microbiol.* 2011 Nov;49(11):3794-9.
- 167.- Schmidt D, Bergeron C, Denton KL, Ridder R, for the European CINtec Cytology Study Group. p16/Ki-67 Dual-Stain Cytology in the Triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou Cytology. *Cancer Cytopathol* 2011;119:101-106.
- 168.- Avrich E, Sulik S, Nashelsky J. What is the appropriate management for a patient with CIN1 on colposcopy? *J Fam Pract.* 2006;55:145-6.
- 169.- Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* 2006;103:631-6.

- 170.- Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:205-11.
- 171.- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalia Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2006;7:547-55.
- 172.- Nakagawa S, Yoshikawa H, Yasugi T, Kimura M, Kawana K, Matsumoto K, et al. Ubiquitous presence of E6 and E7 transcripts in human papillomavirus-positive cervical carcinomas regardless of its type. *J Med Virol.* 200;62:251-8.
- 173.- Guimaraes MCM, Gonçalves MAG, Soares CP, Bettini JR, Duarte RA, Soares EG. Immunohistochemical expression of p16 INK 4a and bcl-2 according to HPV type and to the progression of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Histochem Cytochem.* 2005;53:509-16.
- 174.- Nieh S, Chemb SF, Chuc TY, Laic HC, Lind YS, Fue F, Gau CH. Is p16INK4a expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol Oncol.* 2005;97:35-40.
- 175.- O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006;13:8-15.
- 176.- Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Exchenbach D, Vinokunova S, Von Knebel Doeberitz M. Evaluation of a nuclear score for p16INK4a a-stained cervical squamous cells in liquid-based cytology samples. *Cancer Cytopath.* 2005;105:461-7.
- 177.- proSEGO. Protocolo de Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital Femenino. Disponible en www.sego.es.
- 178.- ACOG Practice Bulletin. Human papillomavirus. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologist.

- 179.- Institut Català d'Oncologia, Pla Director d'Oncologia. Protocol de les activitats pel cribatge del càncer de coll uterí a l'atenció primària. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
- 180.- Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. Prog Obstet Ginecol. 2005;48 Supl 1:228-30.
- 181.- Puig-Tintoré LM. Neoplasia intraepitelial del cérvix. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En: Cabero Roura L, editor. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. SEGO. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2003 p. 1544-58.
- 182.- Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al, por el Nomenclature Committee of the IFCPC. International Terminology of Colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2003;101:175-7.
- 183.- Rivero B, Torné A, directores. Curso de colposcopia. En: Puig-Tintoré LM, Andia Ortiz D, editores. Patología del tracto genital inferior y colposcopia, en España 2005. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia 2006;17-36.
- 184.- Samson SLA, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2005;105:315-32.
- 185.- Puig-Tintoré LM. Historia natural de la infección por el VPH como base de la conducta clínica. En: Puig-Tintoré LM y Andia Ortiz D, editores. Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2006. p 46-9.
- 186.- Spitzer M, Apgar B, Brotzman G. Management of histologic abnormalities of the cervix. Am Fam Physician. 2006; 73:105-12.
- 187.- Centeno C, Xercavins J. Técnicas de tratamiento de las lesiones intraepiteliales. En: Puig-Tintoré LM y Andia Ortiz D, editores. Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2006. p 52-6.

- 188.- López Fernández JA, Diéguez de benito F, Moreno Ruiz E, Martínez Escoriza JC. Identificar y tratar en la consulta. Boletín de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2004;16:7.
- 189.- Song SH, Lee JK, Oh MJ, Hur JY, Na JY, Park YK, Saw HS. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. Gynecol Oncol. 2006;101:418-22.
- 190.- Houfflin DV, Collinet P, Vlnatier D, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. Gynecol Oncol. 2003;90:587-92.
- 191.- Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjanen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure in high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol. 2004;94:181-6.
- 192.- Benchimol Y, Mergui JL, Uzan S. The role of viral HPV testing in post-operative follow-up. HPV Handbook. Current evidence-based applications. New York: Taylor & Francis;2005.
- 193.- Soutter WP, Butler JS, Tipplers M. The roles of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG. 2006;113:511-4.
- 194.- ACOG Committee Opinion. Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. Number 330, April 2006. Obstet Gynecol 2006;107:963-8.
- 195.- Hildesheim A, Gonzalez AB. Etiology and prevention of cervical adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst. 2006;98:292-3.
- 196.- Jou P, Alonso I, De Castro B, García S, Torné A, Ordi J, Puig-Tintoré LM. Es la conización tratamiento suficiente para el adenocarcinoma in situ de cérvix. En: Puig-Tintoré LM y Andia Ortiz D, editores. Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2006. p 159.
- 197.- Hariri S, Unger ER, Powell SE, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, et al. The HPV vaccine impact monitoring project (HPV-IMPACT): assessing early evidence of vaccination

impact on HPV-associated cervical cancer precursor lesions. *Cancer Causes Control*. 2012; 23:281-8.

198.- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamram U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(19):89-99.

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

200.- Shafi MI, Petry U, Bosh XF, Gissman L, Kocken M, Helmerhorst TJ, et al. European consensus statement on “HPV Vaccination and Colposcopy”. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Oct;15(4):309-15.

201.- Bogaards JS, Coupé VM, Meijer CJ, Berkhof J. The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for women in the Netherlands. *Vaccine*. 2011 Nov 8;29(48):8929-36.

202.- MacCormack PL, Joura EA. Vaccine (Gardasil®) in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer, anogenital warts in women. *BioDru*. 2011 Oct 1;25(5):339-43.

203.- Cortés J. Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas. Vacunas profilácticas frente al VPH.

204.- Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné 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;49.

205.- Cuzick J. Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe. *Gynecol Oncol* 2010;117:S11-S14.

206.- Meeting Report. Summary of the Eurogin 2011 conference: Highlighting the recent advances in HPV-related cancers. *Gynecol Oncol* 2011;123:179-181.

- 207.- Muñoz N, Manalastas Jr, Pitisittihum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccines in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
- 208.- Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Kitchener H, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccines against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;274:301-14.
- 209.- Giulano A, Anic G, Nyitray A. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol* 2010;117:S15-S19.
- 210.- Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate?. *Gynecol Oncol* 2008;110:S15-S16.
- 211.- Gauthier A, Martín-Escudero V, Moore L, Ferko N, De Sanjosé S, Pérez-Escolano I, et al. Long-term clinical impact of introducing a human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine in Spain. *Eur J Publ Health*. 2008;18:674-80.
- 212.- Diaz M, De Sanjosé S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie S, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010;46:2973-85.
- 213.- Shafi MI, BCh MB, Petry U, Bosch FX, Gissman L, Kocken M, et al. European Consensus Statement on HPV Vaccination and Colposcopy. *Jour Low Gen Tract Dis* 2011;15:309-315.
- 214.- Szarewski A, Poppe W, Skinner S, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer* 2012; 23:281-8.
- 215.- The Future I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;340:3493.

- 216.- Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28-37.
- 217.- Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giulano A. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13-29.
- 218.- ACIP. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, 2010;59:626-30.
- 219.- Muñoz N, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez-Avila M, Wheeler C, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-339.
- 220.- Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann A, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009;115:S15-S23.
- 221.- De Sanjosé S, Cortés X, Méndez V, Puig-Tintoré L, Torné A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population. Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 2008;140:234-40.
- 222.- Chocard A, Luyts D, di Nicola S, Gonçalves MA. Self-reported sexual debut and behavior in young adults aged 18-24 years in seven European countries: Implications for HPV vaccination programs. *Gynecol Oncol* 2009;115:S7-S14.
- 223.- Plummer M, Peto J, Franceschi S. on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 130:2638-44.
- 224.- Almonte M, Santos I, Asare A, Gilham C, Sargent A, Bailey A, et al. Sexual behavior and HPV infection in British Women, by postal questionnaires and telephone interviews. *J Med Virol* 2011;83:1238-1246.

- 225.- Shikary T, Bernstein D, Jin Y, Zimet G, Rosenthal S, Kahn J. Epidemiology and risk factors for human papillomavirus infection in a diverse sample of low-income young women. *J Clin Virol* 2009;46:107-111.
- 226.- Appleby P, Beral V, Berrington A, Colin D, Franceschi S, Green J, et al. on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1060-1069.
- 227.- Edelstein ZR, Madeleine MM, Hughes JP, Johnson LG, Schwartz SM, Galloway DA, et al. Age of diagnosis of squamous cell cervical carcinoma and early sexual experience. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1070-6.
- 228.- Bell MC, Schmidt-Grimminger D, Jacobsen C, Chauhan SC, Maher DM, Buchwald DS. Risk factors for HPV infection among American Indian and White women in the Northern Plains. *Gynecol Oncol* 2011;121:532-6.
- 229.- González P, Hildesheim A, Rodríguez A, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. Behavioral/Lifestyle and Immunologic Factors Associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:3044-54.
- 230.- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith J, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet* 2002;359:1093-1101.
- 231.- Yetimalar H, Kasap B, Cukurova K, Yildiz A, Keklik A, Soylu F. Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:805-810.
- 232.- Almonte M. A summary of the 25th International Papillomavirus Conference 2009: vaccines, screening, epidemiology and therapeutics. *J Clin Virol* 2010;47:208-15.
- 233.- Jensen K. A summary of the 25th International Papillomavirus Conference 2009: vaccines, screening, epidemiology and therapeutics. *J Clin Virol* 2010;47:208-15.

- 234.- Appleby P, Beral V, Berrington A, Colin D, Franceschi S, Green J, et al. on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8.097 women with squamous cell carcinoma and 1.374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;120:885-891.
- 235.- Gargano J, Nisenbaum R, Lee D, Ruffin M, Steinau M, Horowitz I, et al. Age-Group differences in Human Papillomavirus types and cofactors for cervical intraepithelial neoplasia 3 among women referred to colposcopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:111-121.
- 236.- Wang S, Zuna R, Wentzensen N, Dunn S, Sherman M, Gold M, et al. Human Papillomavirus cofactors by disease progression and human papillomavirus types in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:113-120.
- 237.- Altekruse SF, Lacey JVJ, Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes WAJ, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: North –eastern United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:657-663.
- 238.- Kvale G, Buch I, Nilssen S. Reproductive factors and risk of cervical cancer by cell type. A prospective study. *Br J Cancer* 1988;58:820-824.
- 239.- Bjorge T, Kravdal O. Reproductive variables and risk of uterine cervical cancer Norwegian registry data. *Cancer Causes Control* 1996;7:351-357.
- 240.- Kruger-Kjaer S, van der Brule AJ, Svare EI, Engholm G, Sherman ME, PII PA, et al. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. *Int J Cancer* 1998;76:613-9.
- 241.- Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;95:1406-14.
- 242.- Kahn J, Lan D, Kahn R. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 2007;110:87-95.

- 243.- Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by educational level. *Br J Cancer* 2009;101:865-870.
- 244.- Pukkala E, Malila N, Hakama M. Socioeconomic differences in incidence of cervical cancer in Finland by cell type. *Acta Oncologica* 2010;49:180-184.
- 245.- Bernard V, Johnson C, Thompson T, Roland K, Lai S, Cokkinides V, et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer* 2008;113:2910-18.
- 246.- Louie K, Castellsague X, de Sanjose S, Herrero R, Meijer C, Shah K, et al. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1379-1390.
- 247.- Xi L, Koutsky L, Castle PE, Edelstein Z, Meyers C, Ho J, et al. Relationship between smoking and human papillomavirus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:3490-3496.
- 248.- Castellsague X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Nat Cancer Inst Monogr* 2003;31:20-27.
- 249.- Giulian AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:839-46.
- 250.- Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use and hormone replacement therapy and cervical carcinogenesis: a review of literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:597-604.
- 251.- Marks M, Gravitt P, Gupta S, Liaw K, Kim E, Tadesse A, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer* 2011;128:2962-2970.
- 252.- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the ARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.

- 253.- International Agency for Research on Cancer (IACR). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.64. Human papillomaviruses. Lyon (France):IARC;1995.
- 254.- Castellsague X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjose S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011;12:1023-31.
- 255.- McKenzie N, Kobetz E, Hnatyszyn J, Twiggs L, Lucci J. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high reisk HPV types. *Gynecol Oncol* 2010;116:572-577.
- 256.- Tota J, Chevarie-Davis M, Richardson L, deVries M, Franco E. Epidemiology and burden of HPV infection and related deiseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011;53:S12-S21.
- 257.- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch X, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Inf Dis* 2010;202:1789-1799.
- 258.- de Ssanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Cliffords G, Bruni L, Bosxh FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta- analysis. *Lancet Infec Dis* 2007;7:453-59.
- 259.- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijgers P, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-98.
- 260.- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Europe. Summary Report 2010. Available at www.who.int/hpvcentre
- 261.- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Spain. Summary Report 2010. Available at www.who.int/hpvcentre

- 262.- Otero-Motta A, Ordóñez JL, González-Celador R, Rivas B, Gargía MC, Bullón A, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologic abnormalities from unvaccinated women living in north.western Spain. *APMIS* 2011;119:204-15.
- 263.- García-García JA, Pérez-Vallés A, Martorell M, Gómez B, Gómez-Cabrero D, Soler F, et al. Distribution of Human Papillomavirus Types in women from Valencia, Spain, with abnormal cytology. *Acta Cytol* 2010;54:159-164.
- 264.- Mateos ML, Sánchez JM, Chacón J, Sanz I, Diaz E, Rubio MD, et al. Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: importance of detecting genotype 16 and other high-risk genotypes. *Adv Prev Med* 2011;2011:269468.
- 265.- Ralston E, Li Z, McGlennen R, Hellerstedt W, Downs L. Type- specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2009;245:e1-e7.
- 266.- Hariri S, Unger E, Sternberg M, Dunne E, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital Human Papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis* 2011;204:566-573.
- 267.- Dunne E, Sterbeng M, Markowitz L, McQuillan G, Swan D, Patel S, et al. Huma Papillomavirs (HPV) 6, 11, 16 and 18 Prevalence Among Females in the United States-National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006: Opportunity to Mearuse HPV Vaccine Impact? *J Infect Dis* 2011;204:562-565.
- 268.- Moore R, Ogilvie G, Fornika D, Moravan V, Brisson M, Amirabbasi-Beik, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in 5,000 British Columbia women-implications for vaccination.*Cancer Causes Control* 2009;20:1387-1396.
- 269.- Pista A, Freire C, Joao M, Paixao MT, Real P., on behalf of the CLEOPLATRE Portugal Study Group. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1150-1158.
- 270.- Roteli-Martins C, de Carvalho N, Naud P, Teixeira J, Borba P, Derechain S, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection and associated risk factors in young women in

Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:173-184.

271.- Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, et al. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2008;78:1704-1709.

272.- Doménech-Peris A, Conesa-Zamora P, Sahiquillo-Frias L, Ortiz-Reina S, Moya-Biosca J, Acosta-Ortega J, et al. Human Papillomavirus genotyping in histological sections of precursor lesions of cervical carcinoma: its role as a possible adjunct for the evaluation of the oncogenic potential of specific Human Papillomavirus genotypes-a study in a coastal region of southeastern Spain. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:113-119.

273.- Selva L, Gonzalez-Bosquet E, Rodriguez-Plata MT, Esteva C, Suñol M, Muñoz-Almagro C. Detection of human papillomavirus infection in women attending a colposcopy clinic. *Vitology* 2009;64:416-421.

274.- Martín P, Kilany L, Garcia D, López-Garcia A, Martín-Azaña JM, Abaira V, et al. Human Papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infect Dis* 2011;11:316-321.

275.- Agodi A, Barchitta M, La Rosa N, Cipresso R, Guarnaccia M, Caruso M, et al. Human Papillomavirus Infection. *Int J Gynecol Cancer* 2009;10:1094-1098.

276.- Chan P, Chang A, Yu M, Li W, Chan M, Yeung A, et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *Int J Cancer* 2009;126:297-301.

277.- Sjöeborg K, Tropé A, Lie A, Jonassen C, Steinbakk M, Hansen M, et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2010;118:29-34.

278.- Menegazzi P, Barzon L, Palù G, Reho E, Tagliaferro L. Human Papillomavirus type distribution and correlation with cyto-histological patterns in women from the South of Italy. *Inf Dis Obstet Gynecol* 2009;2009:198425.

- 279.- Bernal M, Burillo I, Mayordomo J, 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. *Inf Ag Cancer* 2008;3:8-12.
- 280.- Howell-Jones R, Bailey A, Beddows S, Sargent A, de Silva N, Wilson G, et al. Multi-site study of HPV type-specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology, in England. *Br J Cancer* 2010;103:209-216.
- 281.- Powell N, Hibbits S, Boyde A, Newcombe R, Tristram A, Fiander A. The risk of cervical cancer associated with specific types of human papillomavirus: a case-control study in a UK population. *Int J Cancer* 2011;128:1676-1682.
- 282.- Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C, Boveri S, Igidbashian S, Schmitt M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: a representative, single institution case series. *Vaccine* 2009;27:A30-A33.
- 283.- Wheeler C, Hunt W, Joste N, Key C, Quint W, Castle P. Human Papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:475-487.
- 284.- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which Human Papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
- 285.- Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122:424-427.
- 286.- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:S4-S7.
- 287.- Mariani L, Monfulleda N, Alemany L, Vizza R, Marandino F, Vocaturo A, et al. Human Papillomavirus prevalence and type-specific relative contribution in invasive cervical cancer specimens from Italy. *BMC Cancer* 2010;10:259.

- 288.- De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632-2639.
- 289.- Gupta S, Sodhani P, Sharma A, Sharma K, Halder K, Charchra L, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus type 16/18 infection among women with normal cytology: risk factor analysis and implications for screening and prophylaxis. *Cytopathl* 2009;20:249-255.
- 290.- Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN 2/3 and invasive cervical cancer. The EDITH III study. *Gynecol Oncol* 2008;110:179-184.
- 291.- Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar A, Insinga R, Bentley J, Ecott N, et al. Distribution of Human Papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virology* 2011;83:1034-1041.
- 292.- González-Bosquet E, Esteve C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, Laila JM. Identification of vaccine human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN 2-3). *Gynecol Oncol* 2008;111:9-12.
- 293.- Castellsagué X. *Vaccine* 2007;25S:C1-C26.
- 294.- Chironna M, Neve A, Sallustio A, De Robertis A, Quarto M, Germinario C, et al. Frequency of human papillomavirus infection and genotype distribution among women with known cytological diagnosis in a Southern Italian region. *J Prev Med* 2010;51:139-45.
- 295.- De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Prevacination distribution of Human Papillomavirus types in Italian women with high-risk lesions and cervical neoplasia. *Intervirology* 2010;53:417-425.
- 296.- Safaeian M, Schiffman M, Gage J, Solomon D, Wheeler C, Castle P. Detection of precancerous cervical lesions is differential by Human Papillomavirus type. *Cancer Res* 2009;69:3262-3266.

- 297.- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Hanson BG, et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: A population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007;97:129-132.
- 298.- Smith J, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesion: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-632.
- 299.- Ili C, Brebi P, López J, García P, Leal P, Suarez E, et al. Genotyping of Human Papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia in a high-risk population. *J Med Virology* 2011;83:833-837.
- 300.- Castle PE, Schiffman M, Wheeler C, Wentzensen N, Gravitt P. Human Papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1675-1681.
- 301.- de Sanjosé S, Quint W, Alemany L, Geraets D, Klaustermeier J, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
- 302.- Wheeler CM. HPV genotypes: implications for worldwide cervical cancer screening and vaccination. *Lancet Oncol* 2010;11:1013-1014.
- 303.- Wheeler CM, Hunt W, Joste N, Key C, Quint W, Castle PE. Human Papillomavirus genotype distribution: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer* 2009;101:475-487.
- 304.- Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, et al. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011;121:510-513.
- 305.- Porras C, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, González P, Wacholder S, et al. Human Papillomavirus types by age in cervical cancer precursors: predominance of Human Papillomavirus 16 in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:863-865.

- 306.- Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2010;128:2898-2910.
- 307.- Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2010;124:512-517.
- 308.- Ting J, Kruzikas D, Smith J. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1244-1249.
- 309.- Pista A, Oliveira A, Verdasca N, Ribeiro F. Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. *Clin Microbiol Infect* 2010;17:941-946.
- 310.- Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, De Marco L, Del Mistro A, Girlando S, et al. Concurrent infections with multiples human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer* 2011.
- 311.- Chaturvedi A, Katki H, Hildesheim A, Rodríguez AC, Quint W, Schiffman M, et al. Human Papillomavirus infection with multiples types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Inf Dis* 2011;203:910-920.
- 312.- Spinillo A, Dal Bello B, Gardella B, Roccio M, Diletta M, Silini E. Multiple human papillomavirus infection and high grade cervical intraepithelial neoplasia among women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2009;113:115-119.
- 313.- Dal Bello B, Spinillo A, Alverizzi P, Cesari S, Gardella B, D'Ambrosio G, et al. Cervical infections by multiple Human Papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions. *J Med Virology* 2009;81:703-712.
- 314.- Nielsen A, Krüger S, 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 Trans Dis* 2008;35:276-82.

- 315.- Wetzensen N, Schiffman M, Dunn T, Zunna R, Gold M, Allen R, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer* 2009;125:2151-2158.
- 316.- Schmitt M, Dondog B, Waterboer T, Pawlita M, Tommasino M, Gheit T. Abundance of multiple high-risk Human Papillomavirus (HOV) infections found in cervical cells analyzed by use of an ultrasensitive HPV genotyping assay. *J Clin Microbiol* 2010;48:143-49.
- 317.- Watari H, Michimata R, Yasuda M, Ishizu A, Tomaru U, et al. High prevalence of multiple Human Papillomavirus infection in Japanese patients with invasive uterine cervical cancer. *Pathobiol* 2011;78:220-6.
- 318.- Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore G, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004;57:68-72.
- 319.- Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Vallomcini B, et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. *Virus Res* 2007;125:176-182.
- 320.- Rousseau MC, Villa L, Costa MC, Abrahamowicz M, Rohan T, Franco E. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Trans Dis* 2003;39:581-587.
- 321.- Martín P, Kilany L, García D, López-García A, Martín-Azaña MJ, Abaira V, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infect Dis* 2011;11:316-321.
- 322.- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
- 323.- van der Graaf Y, Molijn A, Doornewaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002;156:158-164.

324.- Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. Human papillomavirus infection with multiples types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1274-80.

325.- Becker TM, Wheeler CM, McCough NS, Stidley CA, Parmenter CA, Dorin MH, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among Sothwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *JAMA* 1994;271:1181-1188.