



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

CENTRO DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Programa de Doctorado: “Patología quirúrgica, reproducción humana y factores psicológicos y el proceso de enfermar”.

Título de la Tesis:

“Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.”

Tesis doctoral presentada por Doña Begoña Vega Guedes y dirigida por Don Miguel Andújar Sánchez, Don José Luis Trujillo Carrillo y por el Profesor Don José Ángel García Hernández.

Fdo. Los Directores

Fdo. La Doctoranda

Las Palmas de Gran Canaria. Noviembre 2015.

A Fernando Vega y Francisca Guedes

A Iván y Nieves

Agradecimientos:

A todas las mujeres que accedieron a participar en nuestro estudio de manera desinteresada e hicieron posible el mismo.

A todo el personal sanitario que colaboró desinteresadamente en la captación, recepción y atención a las pacientes en los distintos centros sanitarios de Tenerife. En especial al colectivo de matronas y de enfermería que pusieron paciencia, empeño y colaboración para que todo se desarrollara de la mejor manera posible.

A la Dirección de Enfermería de Atención Primaria de Tenerife, D. José de Armas por su gran apoyo y máxima colaboración en la ejecución del proyecto de investigación que sustenta este trabajo. Su capacidad de convocatoria y de aglutinar voluntades hizo que todo fuera mucho más fácil.

A la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud, en concreto a Dña. Juana María Reyes que en el momento de realizar este estudio ostentaba el cargo y a Dña. Mariola de la Vega, responsable del programa de detección precoz de cáncer de mama, por su gran ayuda en facilitarnos la participación de personal administrativo adscrito al proyecto sin la cual no hubiera sido posible su realización.

A la Dirección Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, en concreto al Dr. Roberto Ramírez y posteriormente la Dra. Ana Joyanes que en el momento de realizar este estudio ostentaban el cargo, por facilitar la ejecución del proyecto de investigación que sustenta este trabajo en todo lo que estuvo en su mano.

A la Dirección Médica de Atención Primaria de Gran Canaria, en concreto a la Dra. Elena Fraga, que en el momento de realizar este estudio ostentaba el cargo, por facilitar la ejecución del proyecto de investigación que sustenta este trabajo en todo lo que estuvo en su mano.

Al Servicio de Comunicación de Informática de la Secretaría General Técnica del Servicio Canario de la Salud que nos proporcionó con diligencia y profesionalidad la base de datos poblacional con la que pudimos diseñar y llevar a cabo este trabajo.

A Dña. Catalina Mora Herrera, auxiliar administrativo, que fue adscrita a nuestro estudio, y que en los últimos años de su carrera profesional nos brindó un magnífico trabajo lleno de paciencia, cordialidad y buen hacer que siempre recordaremos. Su tarea de coordinación entre los colaboradores, atención a las pacientes y control del día a día fue una pieza clave en este proyecto.

A los miembros del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil y en especial al Dr. Miguel Ángel Sánchez por haber desarrollado un conjunto de aplicaciones informáticas imprescindibles para la

realización del estudio y a la Dra. Marta Pavcovich por el estudio citopatológico de las muestras.

A la Dra. Lucia Almeida, especialista en Obstetricia y Ginecología del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria por su labor de atención a pacientes en uno de los centros más difíciles de cubrir, el centro de Arona.

Al Dr. José Luis Trujillo del servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Canarias y a la Dra. Lucía Almeida y al Dr. Alfonso Quesada del servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, por realizar el seguimiento clínico de las pacientes derivadas a atención hospitalaria como consecuencia de los hallazgos moleculares y citopatológicos.

A la Dra. Milagros Santana y a los técnicos de laboratorio Tenesoya Álamo y Tanausú de la Cruz por su gran labor al frente de las técnicas moleculares realizadas para este estudio en el laboratorio de Patología Molecular del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

Al Dr. Jorge Doreste, profesor titular de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria en el área de conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, por el estudio del tamaño muestral sobre el que se basa este estudio.

Al profesor D. José María Limiñana Cañal por su asesoramiento estadístico, su paciencia y sus ánimos con los que nos creemos merecedores de ser sus alumnos.

Al profesor D. José Ángel García porque a él debo la profesional que soy.... y unos zapatos.

Al Dr. Fran Cabrera Morales porque siempre puedo contar con él y por no saber decir que no y diseñar la portada de la presente tesis.

A la Dra. Leonor Valle Morales por su comprensión, cariño, ánimo y disposición para que esta tesis salga adelante.

A Alejandra Torres, amiga y compañera de fatigas, por todos los momentos compartidos.

A Juan Carlos, por su inmensa paciencia en todo el proceso de elaboración de la tesis, sin su apoyo no habría sido capaz de continuar. A Saúl porque no se puede tener un hermano mejor ni un mejor amigo.

Esta tesis no sería hoy una realidad sin el impulso, trabajo, dedicación y perseverancia del Dr. Miguel Andújar que ha sabido superar todos los obstáculos presentados en el camino.

A Sanofi Pasteur MSD (Merck Sharp & Dome Corp.) por financiar la mayor parte de los kits de diagnóstico genotípico, y en particular a Dña. Marisol Gimeno Díaz.

A Roche Diagnostics® SL por facilitar kits de diagnóstico genotípico.

A Fujirebio® Iberia SL por facilitar kits de diagnóstico genotípico.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los fondos obtenidos con el proyecto: FUNCIS 02/19. Estudio de prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital en el cribado del cáncer de cérvix de la población femenina de Tenerife.

ÍNDICE

1. Introducción.	1
1.1. Cáncer de cérvix.	3
1.1.1. Epidemiología.	3
1.1.2. Terminología.	5
1.2. Virus del papiloma humano.	7
1.2.1. Historia natural.	12
1.2.2. Factores de riesgo.	16
1.2.3. Prevalencia.	18
1.2.4. Métodos de diagnóstico.	22
1.3. Prevención del cáncer de cérvix .	24
1.3.1. Cribado del cáncer de cérvix.	24
1.3.1.1. Métodos de cribado.	26
1.3.1.1.1. Citología.	27
1.3.1.1.2. Test VPH.	28
1.3.1.2. Recomendaciones de cribado.	33
1.3.2. Vacunas.	35
1.3.2.1. Recomendaciones de vacunación.	38
1.3.2.2. Cribado en mujeres vacunadas.	38
1.4. Situación en España	39
1.4.1. Situación en Canarias.	42
2. Justificación.	45
3. Objetivo.	49
4. Material y método.	53
4.1. Diseño del estudio.	55
4.1.1. Fuentes demográficas y tamaño muestral.	55
4.2. Captación y atención de las participantes.	58
4.2.1. Logística de invitación a las participantes.	58
4.2.2. Centros de recepción y atención a las participantes.	60
4.2.3. Atención a las participantes.	61

4.3. Procesamiento de las muestras.	62
4.3.1. Procesamiento y diagnóstico de las muestras citológicas.	62
4.3.2. Procesamiento y diagnóstico de las muestras para estudio molecular.	62
4.4. Envío de informes y derivaciones de pacientes.	69
4.5. Recogida y gestión de datos.	70
4.5.1. Base de datos de tarjeta sanitaria y de la encuesta clínico-patológica (cuestionarios).	70
4.5.2. Portal en entorno web para la gestión de captación y citación de participantes.	73
4.5.3. Base de datos del Laboratorio de Patológica Molecular	73
4.6. Análisis estadístico.	73
5. Resultados	75
5.1. Descripción del grupo “Estudio Tenerife”	77
5.2. Hallazgos citopatológicos del grupo “Estudio Tenerife”	89
5.3. Hallazgos moleculares de infección por el VPH del grupo “Estudio Tenerife”.	97
5.3.1. Genotipado de la infección por VPH.	111
5.3.2. Genotipado de la infección por VPH en citología normal.	120
5.4. Relación de la infección con las características clínico-epidemiológicas.	122
5.5. Comparación de resultados Tenerife - Gran Canaria.	124
5.5.1. Diferencias en las características clínico-epidemiológicas.	124
5.5.2. Diferencias en la prevalencia de alteraciones citológicas y de la infección por el VPH. Determinación conjunta.	133
5.5.2.1. Hallazgos citopatológicos.	133
5.5.2.1. Hallazgos moleculares.	140
5.5.2.2.1. Genotipado de la infección por VPH.	148

5.5.2.2.2. Genotipado de la infección por VPH en citología normal.	154
5.5.2.2.3. Genotipado de la infección por VPH en ASCUS.	158
5.5.3. Relación de la infección con las características clínico-epidemiológicas. Determinación conjunta.	160
6. Discusión.	163
6.1. Métodos de laboratorio.	165
6.1.1. Muestras.	165
6.1.2. Genotipado del virus del papiloma humano.	166
6.2. Hallazgos citopatológicos.	167
6.3. Hallazgos moleculares.	169
6.3.1. Prevalencia de la infección por VPH.	169
6.3.2. Distribución de los genotipos.	176
6.3.3. Distribución de los genotipos en mujeres con citología normal.	177
6.4. Factores de Riesgo de la Infección por VPH.	180
6.5. Cribado de cáncer de cérvix.	188
6.6. Fortalezas y debilidades del estudio.	193
7. Conclusiones.	197
8. Bibliografía.	201
9. Índice de tablas y figuras.	215
10. Anexos.	227
Anexo 1. Sistema Bethesda.	229
Anexo 2. Procesos administrativos.	231
Anexo 3. Protocolo de atención administrativa.	247
Anexo 4. Relación de centros y personal sanitario.	255
Anexo 5. Protocolos de actuación.	257
Anexo 6. Documento de consentimiento informado.	261
Anexo 7. Encuesta clínico-epidemiológica.	263
Anexo 8. Protocolo de Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Técnica de Papanicolau.	269

Abreviaturas.

ACO	Anticonceptivos orales.
AGUS	Atipia de células glandulares de significado incierto.
AR	Alto riesgo.
ASC-US	Atipia de células escamosas de significado incierto.
BR	Bajo riesgo.
CHUIMI	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.
CIN	Neoplasia cervical intraepitelial.
CQ	Control de calidad.
ITS	Infección de transmisión sexual.
FDA	<i>Food and drug administration.</i>
GC	Gran Canaria.
HC	Historia clínica.
HSIL	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
ID	Identificación.
INFAP/AÑO	Número de informe del Servicio de Anatomía Patológica.
LA	Linear Array® HPV Genotyping Test
LIPA	INNO-LIPA HPV Genotyping Extra Amp kit
LSIL	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
Pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
Rpm	revoluciones por minuto.
SIL	Lesión escamosa intraepitelial.
TF	Tenerife
VPH	Virus del papiloma humano.

Introducción

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

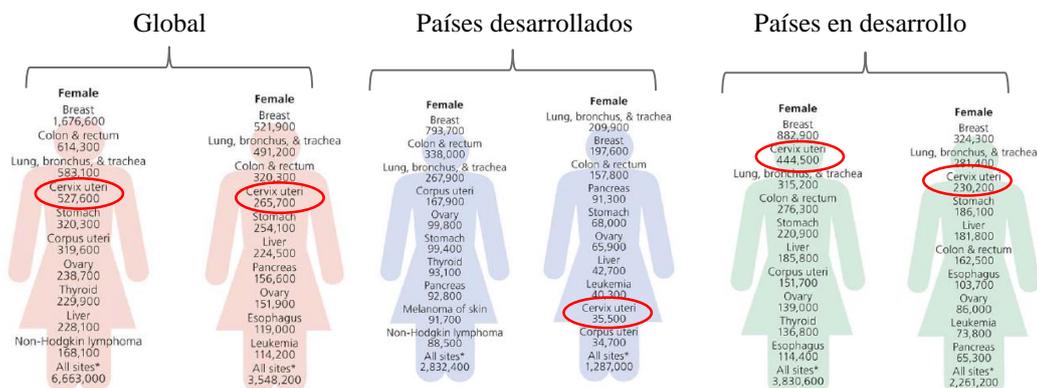
1. Introducción

1.1. Cáncer de cérvix.

1.1.1. Epidemiología:

Según datos de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, GLOBOCAN 2012,^{1,2} el cáncer de cérvix es el cuarto cáncer en frecuencia en el mundo con una estimación en el año 2012 de 527.600 nuevos casos al año; y la cuarta causa de muerte por cáncer con una estimación de 265.700 muertes al año. Sin embargo existen diferencias importantes en la incidencia y mortalidad según los distintos países, siendo el segundo cáncer en frecuencia en países en desarrollo y la tercera causa de muerte por cáncer en dichos países (Figura 1). Cerca del 90 % de muertes por cáncer de cérvix en el mundo ocurre en estos países.

Figura 1. Número de nuevos casos y muertes estimadas en el mundo:



La incidencia en los países en desarrollo es de 15,7/100.000 con una mortalidad de 8,3/100.000, mientras que en países desarrollados la incidencia es de 9,9/100.000 con una mortalidad de 3,3/100.000. (Tabla 1)

Tabla 1. Incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.

GLOBOCAN 2012	Incidencia	Riesgo acumulado (hasta 74 años)	Mortalidad	Riesgo acumulado (hasta 74 años)
Países desarrollados	9,9/100.000	0,9%	3,3/100.000	0,3%
Países en desarrollo	15,7/100.000	1,6%	8,3/100.000	0,9%

Las diferencias en incidencia y mortalidad entre las distintas áreas geográficas se reflejan en las figuras 2, 3 y 4. Siendo el área con mayor incidencia el este de África (42,7/100.000), y la de menor incidencia el oeste de Asia (4,4/100.000). La mortalidad se multiplica por 18 entre las de menor mortalidad como el oeste de Asia, oeste de Europa y Australia/Nueva Zelanda con cifras rondando al 2/100.000, y las de mayor mortalidad como el este de África con cifras mayores a 20/100.000.

Figura 2. Incidencia y mortalidad por áreas en el mundo.

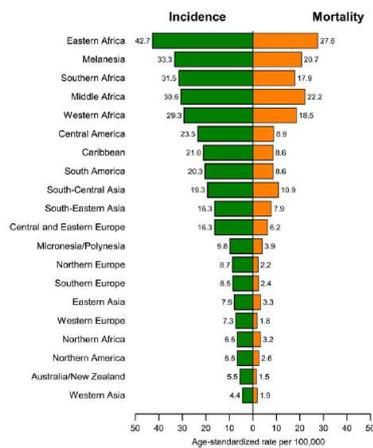


Figura 3. Incidencia de cáncer de cérvix en el mundo.

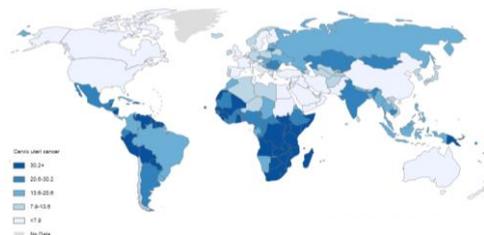
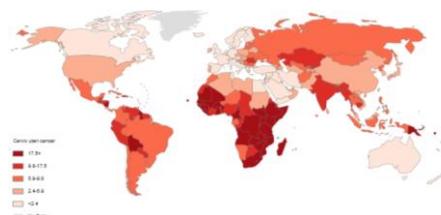


Figura 4. Mortalidad por cáncer de cérvix en el mundo.



Estas importantes variaciones reflejan las diferencias en la disponibilidad de programas de cribado que permiten la detección y tratamiento de lesiones precancerosas. Además la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) varía ampliamente entre las distintas áreas.

1.1.2. Terminología.

El cáncer de cérvix afecta a mujeres jóvenes con una media de edad al diagnóstico de 48 años.

Existen dos tipos principales de cáncer de cérvix: el cáncer de células escamosas que supone un 69% de todos los cánceres de cérvix y el adenocarcinoma que supone un 25%. El 6% restante es debido a otras histologías menos frecuentes.

El cáncer de células escamosas casi siempre se origina en la unión escamocolumnar a partir de una lesión preinvasiva previa. Esta lesión precancerosa o neoplasia cervical intraepitelial preinvasiva progresa lentamente hacia el cáncer invasivo. En general esta progresión de lesión precancerosa a cáncer suele requerir varios años y la realización de pruebas de detección a mujeres asintomáticas mediante citología permite el diagnóstico en la fase preinvasiva fácilmente tratable.

Históricamente estos cambios premalignos se describían como displasia leve, moderada o severa. En 1988 se introdujo una nueva terminología: el sistema Bethesda³ que ha sido posteriormente revisada en 1991 y en 2001. En este sistema se usa una terminología diferente para los hallazgos citológicos (en citología) e histológicos (en biopsias).

Un informe citológico con este sistema tendría tres componentes (Anexo 1): a) una descripción de la adecuación del frotis, b) una categorización general (“dentro de límites normales” o “no dentro de límites normales”) y c) una descripción de la anomalía citológica, especificando escamosa o glandular.

Los hallazgos citológicos son descritos con el término de lesión intraepitelial escamosa (SIL). Pudiendo ser lesiones de bajo grado (*low*) o LSIL, o de alto grado (*high*) o HSIL, existe otra categoría de lesiones en las que se objetivan atipias de significado incierto (ASC-US) que no llegan a ser una LSIL.

Y los hallazgos histológicos son descritos como neoplasia cervical intraepitelial (CIN). El término CIN tiene 3 grados de severidad:

- CIN 1: Se refiere a cambios celulares leves en el tercio inferior del epitelio. Es considerada una lesión de bajo grado.
- CIN2: Se refiere a cambios atípicos moderados confinados a los dos tercios basales del epitelio con preservación de la maduración epitelial. Es considerada una lesión de alto grado, aunque incluye un grupo heterogéneo de lesiones que tienen diferente potencial para progresar a cáncer.
- CIN 3: Se refiere a cambios atípicos severos en más de dos tercios del grosor del epitelio. Es considerada una lesión de alto grado.

Las mujeres con CIN de bajo grado tienen un mínimo potencial de desarrollar cáncer mientras que aquellas con lesiones de alto grado están en alto riesgo de progresión.

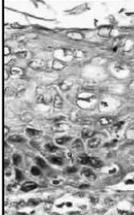
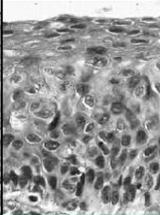
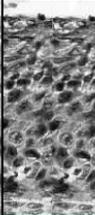
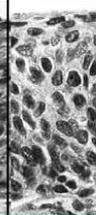
La gradación del CIN es muy subjetiva ya que no existe una clara distinción citológica o histológica reproducible entre el proceso continuo lesión preinvasiva-cáncer.

En el año 2012 el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical publicó la terminología LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*),^{4,5} con cambios en la terminología usada para describir lesiones escamosas asociadas al VPH del tracto anogenital. En la figura 5 se aprecia la correlación entre la terminología LAST y el Sistema Bethesda.

El CIN 2 tiene pobre reproducibilidad y es probablemente una mezcla heterogénea que incluye lesiones que podrían ser CIN 1 o CIN 3. Puede deberse a tipos del VPH no carcinógenos y es equívoca en cuanto a su potencial canceroso. Algunas representan una infección aguda por el VPH que están destinadas a experimentar una regresión. En otras ocasiones se trata de un precáncer incipiente que persistirá y evolucionará con un alto riesgo de invasión futura si no se trata a tiempo. El dilema clínico reside en la incapacidad de diferenciar de manera fiable estas lesiones menos graves que el CIN 3 pero que suponen un alto riesgo de progresión hacia el cáncer de aquellas que probablemente experimenten regresión.

Los nuevos marcadores moleculares son prometedores a este respecto. Según la terminología LAST el CIN 2 es estratificado en función de la tinción inmnohistoquímica p16 para identificar lesiones precancerosas. La sobreexpresión de p 16 ocurre en las células por la acción de la oncoproteína E7 del VPH de alto riesgo. Las muestras que son p16 negativas se denominan como bajo grado o LSIL y aquellas p 16 positivas como alto grado o HSIL.

Figura 5. Terminología de los cambios citológicos e histológicos del cérvix.⁴⁻⁶

LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL	
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

*CIN 2 p 16 positivo es clasificado como HSIL. CIN2 p-16 negativo es clasificado como LSIL

1.2. Virus del Papiloma Humano.

Hoy día está clara y bien establecida la relación causal entre la infección persistente por el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix.⁷⁻⁹

La evidencia científica acumulada de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha demostrado inequívocamente que el cáncer de cérvix es de hecho una secuela de una infección a largo plazo no resuelta por ciertos genotipos del VPH.⁷

El VPH es un virus DNA pequeño de 8.000 pares de bases, de doble cadena, circular, con una cápside proteica. Este virus expresa un tropismo característico por el epitelio, algunos tipos son cutaneotropos y se encuentran frecuentemente en verrugas cutáneas y plantares y en lesiones cutáneas; y otros son mucosotropos y se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital en ambos sexos.

De los más de 100 tipos identificados genéticamente diferentes, 40 son los que infectan el área anogenital y se clasifican en virus de alto o bajo riesgo en función de su potencial oncogénico basado en su prevalencia en el cáncer cervical y sus precursores.^{10,11}

Son virus de alto riesgo el VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.

Son virus de bajo riesgo el VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 y 81.

Los tipos de bajo riesgo como el 6 y el 11 no se integran en el genoma del hospedador y sólo causan lesiones de bajo grado y verrugas genitales condilomatosas benignas. Suponen un 10% de las lesiones de bajo grado y un 90 % de las verrugas genitales.

Por el contrario la infección persistente por un virus de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix. Los tipos 16 y 18 son los más frecuentemente aislados. El VPH 16 se ha identificado como causante del 50% de los cánceres de cérvix. El 18 es el segundo en frecuencia y supone un 15-20%. Entre los dos causan aproximadamente el 70% de los cánceres en el mundo.¹¹⁻¹⁵

Sin embargo no toda infección por un VPH de alto riesgo progresa a cáncer. Sólo una pequeña fracción de mujeres infectadas desarrollará anormalidad citológica significativa y cáncer. La infección por el VPH es conocida como causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer.

La mayoría de infecciones son transitorias y el virus por sí sólo no es suficiente para causar neoplasia cervical. Los dos factores principalmente asociados con el riesgo de cáncer de cérvix son el subtipo de VPH y la persistencia del virus.

a) Subtipo de VPH.

Existen varios estudios que analizan los distintos tipos de VPH asociados al cáncer de cérvix, su variación en las distintas áreas geográficas y en los distintos tipos histológicos de carcinoma.

Los diferentes tipos de VPH de alto riesgo difieren enormemente en su relativo potencial carcinógeno. Los subtipos de VPH asociados con el carcinoma de células escamosas son diferentes de aquellos que se asocian al adenocarcinoma.

Los tipos virales más frecuentes en casos de carcinoma invasivo se reflejan en la figura 6. La prevalencia de los 4 tipos 16, 18, 45 y 31 suponen aproximadamente el 80% de todos los casos.¹⁶

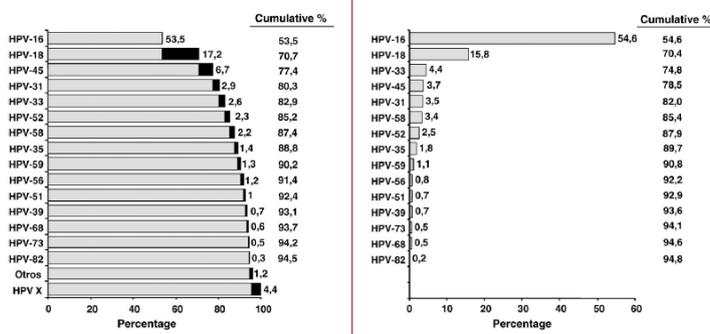
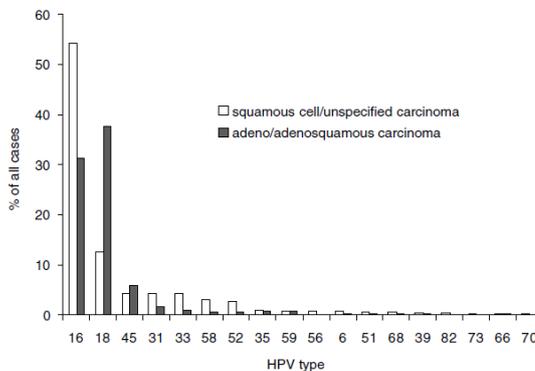


Figura 6. Porcentaje estimado de casos de cáncer de cérvix atribuido a los tipos más frecuentes de VPH en todas las regiones del mundo combinadas.¹⁶

En un meta-análisis sobre los tipos de VPH en cáncer de cérvix invasivo en el mundo¹¹ se constató que los tipos más frecuentes de VPH en mujeres con cáncer eran en orden decreciente el VPH 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 y 70. Existe una variación considerable en la prevalencia de los distintos tipos entre el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma (figura 7). En el carcinoma de células escamosas el VPH 16 fue el más predominante (46-63%) seguido del 18 (10-14%), 45 (2-8%), 31 (2-7%) y 33 (3-5%) en todas las regiones salvo en Asia donde el 58 (6%) y 52 (4%) se identificaron con más frecuencia. En el adenocarcinoma el VPH 18 fue el más frecuente (37-41%), seguido del 16 (26-36%) y del 45 (5-7%).

Figura 7. Prevalencia tipo-específica de VPH en 10058 casos en el mundo de cáncer de cérvix invasivo por tipo histológico.¹¹



En un estudio de muestras de cáncer de cérvix de distintas regiones del mundo¹³ los 8 tipos más frecuentes detectados fueron el VPH 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, que contribuyeron al 91% de todos los cánceres. Se observaron algunas diferencias por regiones con el 33 (tercero en Europa) y el 58 y 52 (cuarto y quinto en Asia).

Los tipos 16, 18 y 45 fueron los tres más frecuentes en cada grupo histológico. Juntos supusieron el 75% de los casos de carcinoma de células escamosas y el 94% de los casos de adenocarcinoma. Los VPH 18 y 45 juntos fueron significativamente más frecuentes en los casos de adenocarcinoma que en los de células escamosas (44% vs 14%). (Figura 8)

La edad de las mujeres fue mucho menor para aquellas que eran positivas para el VPH 45 o 18 que para las mujeres con el VPH 16 o cualquier otro. La edad media de las mujeres con cáncer invasivo relacionado al tipo fue de 50 años para el 16; 48,2 años para el 18; y 46,8 años para el 45; mucho menor que para un cáncer relacionado con cualquier otro tipo (55,5 años). (Figura 9)

Figura 8¹³. Contribución relativa de los 8 tipos más frecuentes por tipo histológico. SCC: Carcinoma de células escamosas. ADC adenocarcinoma. LE: Menor estimación. HE mayor estimación

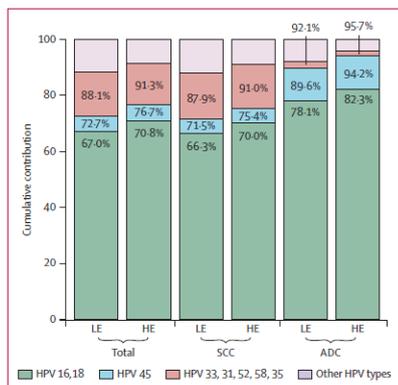
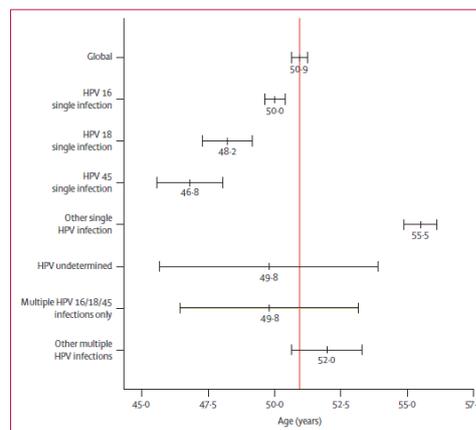


Figura 9¹³. Edad media al diagnóstico de cáncer de cérvix invasivo según tipo de VPH.



En el meta-análisis de Li y colaboradores¹⁴ los 12 tipos más frecuentes identificados fueron el VPH 16 (56%), 18 (16%), 58 (4,7%), 33 (4,6%), 45 (4,5%), 31 (3,8%), 52 (3,4%), 35 (1,7%), 59 (1,3%), 39 (1,3%), 51 (1%) y 56 (0,8%). Con diferencias en la prevalencia en los distintos tipos histológicos:

En el carcinoma de células escamosas los más frecuentes fueron el VPH 16 (59%), 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%) y 45 (4%).

En el adenocarcinoma los más frecuentes fueron el VPH 18 (37%), 16 (36%), 45 (5%), 31 (2%) y 33 (2%).

En cuanto a las distintas áreas geográficas la diferencia más importante está representada por el VPH 58 que es más frecuente en el este de Asia.

En el meta-análisis de Guan y colaboradores¹⁵ estudian la distribución de los distintos tipos de alto riesgo entre los diferentes diagnósticos citopatológicos e histológicos. Los distintos tipos de alto riesgo difieren enormemente en su relativo potencial carcinógeno. Los tres tipos más frecuentes fueron el 16, 18 y 45. En el mundo los tipos más frecuentes en el cáncer cervical fueron el 16 (57%), 18 (16%), 58 (5%), 33 (5%), 45 (5%), 31 (4%), 52 (3%) y 35 (2%).

El VPH 16 fue el más frecuentemente encontrado en todos los grados citológicos con pequeñas variaciones entre la citología normal y el bajo grado pero con un incremento sustancial en el alto grado. El VPH 18 varía poco entre la citología normal y el CIN 3 pero se incrementa sustancialmente en los casos de cáncer. El VPH 45 fue el tercero en frecuencia con poca variación en el rango entre la citología normal y el cáncer de cérvix. Siendo estos tres tipos (16, 18 y 45) los únicos encontrados con más frecuencia en las muestras de cáncer que en las de citología normal. (Figura 10a)

En cuanto a los siguientes 5 tipos más frecuentes (figura 10b), el VPH 31, 33, 35, 52 y 58 se encontraron con más frecuencia en el HSIL y en CIN 2 respecto a la citología normal, pero con menos frecuencia en el carcinoma que en CIN 3.

En la figura 10c se aprecian los siguientes 5 tipos en frecuencia; el VPH 39, 51, 56, 59 y 68, que fueron menos frecuentes en carcinomas que en citologías normales.

Figura 10. Proporción de VPH positivo según enfermedad cervical.¹⁵

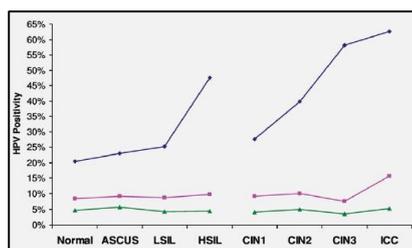
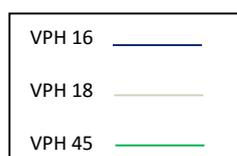


Figura 10a.



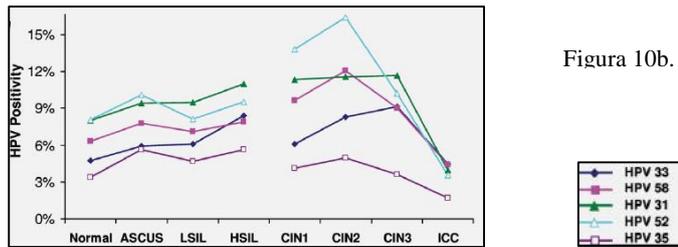


Figura 10b.

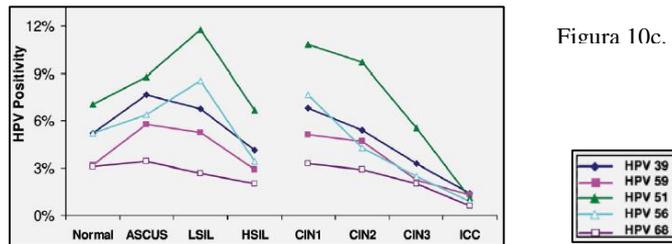


Figura 10c.

b) Persistencia del virus:

La infección por el VPH no es una enfermedad per se, las infecciones son muy frecuentes y el riesgo de desarrollar cáncer es bajo, la mayoría de las infecciones son transitorias. Por otro lado, las infecciones persistentes por un subtipo carcinógeno incrementa sustancialmente el riesgo de desarrollar cáncer, y cuanto más tiempo dura la infección mayor es el riesgo.

Tras la infección el aclaramiento del virus ocurre muy rápido, en 6 meses aclaran el 55% de las pacientes y en 12 meses el 67%. Entre las infecciones que persisten más de 12 meses el 21% se asocia con un diagnóstico de CIN 2 o peor en 30 meses.¹⁷

En el estudio de Castle y colegas¹⁸ las mujeres que tenían persistencia a los 9-21 meses para el VPH 16 tenían una incidencia acumulada a los 3 años de CIN2 o más del 40%. La incidencia acumulada fue del 17% para el VPH 18 y del 10% para otros tipos de alto riesgo.

1.2.1. Historia natural.

La historia natural del VPH es la base para el uso racional de las medidas de prevención. El cáncer de cérvix es la culminación de un largo proceso que comienza con una infección por un tipo carcinogénico de VPH.

El desarrollo de cáncer de cérvix pasa por tres etapas: adquisición del virus, persistencia (versus aclaramiento), progresión e invasión local¹⁹ (Figura 11).

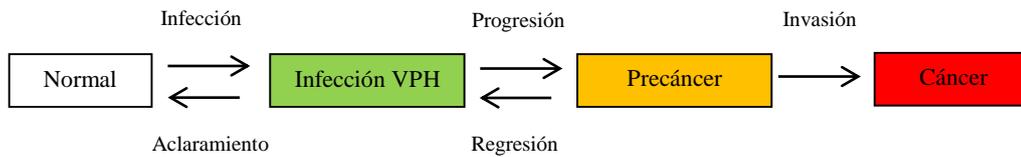


Figura 11. Etapas de la carcinogénesis cervical.

Adquisición.

La transmisión del VPH se produce como consecuencia del contacto directo, por lo común sexual, con la piel, mucosas o líquidos corporales de un compañero con verrugas o infección subclínica. El virus penetra por microabrasiones del epitelio genital durante el contacto sexual, las células basales una vez infectadas se convierten en depósito del virus.

Persistencia versus aclaramiento.

La mayoría de las infecciones son transitorias. La mitad de las nuevas infecciones son indetectables en aproximadamente 6-12 meses y más del 90% habrán aclarado en 2 a 5 años.¹⁷ Las infecciones transitorias son particularmente frecuentes en adolescentes y mujeres jóvenes con un descenso de la prevalencia con la edad.

Las razones por las que el VPH persiste en algunas mujeres y no en otras son desconocidas.

Una vez producida la infección ésta puede ser latente o productiva. La infección latente es aquella en la que ha habido infección de la célula pero el virus permanece en estado inactivo. El genoma vírico sigue siendo episómico, y no está integrado al genoma de las células. No hay efectos detectables en tejidos porque el virus no se reproduce. Es la más frecuente.

La infección productiva se caracteriza porque el ciclo vital del virus queda completo y la población de partículas infectantes aumenta. La producción vírica se completa en sincronía con la diferenciación escamosa terminal que concluye con la muerte celular programada de las células escamosas y la descamación desde la superficie epitelial. De este modo las infecciones de este tipo tienen escaso o nulo potencial canceroso. El

genoma circular del VPH sigue siendo episómico y sus oncogenes se expresan en niveles muy pequeños. Generan verrugas genitales visibles o infecciones subclínicas en forma de lesiones intraepiteliales escamosas de baja malignidad. Alrededor del 25% de las infecciones asocian una citología anormal.²⁰ La resolución de la infección se asocia con la regresión de los cambios citológicos.

El aclaramiento de lugar a protección a largo plazo humoral y/o celular contra la reinfección por el mismo tipo. La presencia de anticuerpos anti VPH indicativo de una infección previa, se asocia con un descenso del riesgo subsecuente de infección por el mismo tipo. Lo que sugiere el potencial de inmunidad protectora tras una infección natural.²¹

La infección y el aclaramiento son extremadamente frecuentes y juntos contribuyen al pico de prevalencia de VPH en los años siguientes al debut sexual.

Sin embargo las mujeres con infección por un genotipo de alto riesgo persistente están en riesgo de desarrollar una lesión precancerosa, aunque no todas las infecciones persistentes progresan.

En contraste a aquellas infecciones que aclaran, el riesgo de cáncer se incrementa para el 5% de infecciones que persisten detectables. Las mujeres con ASCUS o LSIL VPH 16 positivas tienen un riesgo acumulado en 2 años de desarrollar CIN 3 o peor del 32,5% y del 39,1% respectivamente.²² La infección persistente por VPH 16 o 18 se asocia con una incidencia acumulada en 4 años de SIL del 40%.²³

Progresión a lesión precancerosa e invasión local.

Una vez infectado el epitelio el virus puede tanto persistir en el citoplasma como integrarse en el genoma. Cuando permanece en un estado episómico no integrado el resultado es una lesión de bajo grado. Cuando se integra en el genoma humano, se pueden desarrollar las lesiones de alto grado y cáncer.

El genoma del virus codifica secuencias DNA para 6 proteínas tempranas “early” (E) asociadas con la regulación génica viral y la transformación celular y dos proteínas tardías “late” (L) que forman la cápside del virus. Se denominan E o L dependiendo del tiempo de expresión durante el ciclo de vida viral.

Para la progresión a lesión neoplásica el genoma circular del virus se abre en segmentos y se integra de forma lineal en sitios aleatorios dentro del cromosoma del hospedador. El siguiente paso es la transcripción de los oncogenes E6 y E7. Sus productos, que son las oncoproteínas E6 y E7, interfieren en la función y aceleran la degradación de las proteínas oncosupresoras p53 y pRB, lo cual deja a la célula infectada en una situación vulnerable para experimentar la transformación cancerosa por la pérdida del control del ciclo celular. Este proceso permite el crecimiento celular sin supervisión en presencia de inestabilidad genómica, que puede conllevar a cambios malignos.

El desarrollo de cáncer depende no sólo de una regulación negativa eficiente del control del ciclo celular soportando el acumulo de daño genético, sino también de una técnica sofisticada de evasión inmune que permite al virus pasar sin ser detectado por largos periodos.

El cáncer ocurre primariamente en la zona de transformación cervical. Donde el epitelio escamoso de la vagina se encuentra y reemplaza el epitelio glandular del canal cervical.

En las lesiones preinvasoras se interrumpe la diferenciación epitelial normal. El grado de maduración epitelial normal se utiliza para cuantificar histológicamente la lesión en leve, moderada o grave (figura 12).

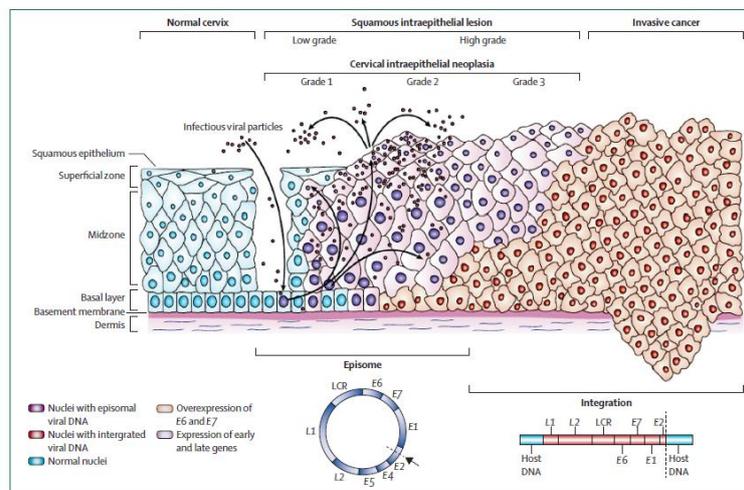


Figura 12. Ciclo vital del VPH.²⁴

Cuando el virus persiste, el tiempo de una infección inicial al desarrollo de una neoplasia intraepitelial de alto grado y finalmente cáncer invasivo conlleva un promedio de 15 años. La aparición de las lesiones es gradual, el CIN 3 crece lentamente durante años antes de la invasión.²⁵ Pero no es posible predecir cuando el CIN 3 rompe la membrana basal epitelial por lo tanto se realiza tratamiento tan pronto como es diagnosticado para maximizar la seguridad de las mujeres afectas.

El tiempo desde la infección y progresión a cáncer invasivo varía para los distintos subtipos de VPH. La edad media al diagnóstico de cáncer es menor para aquellas con VPH 16 (48,1 años) y 18 (45,9) que para otros tipos de alto riesgo (52,3 años).²⁶

En la figura 13 se describe cómo la frecuencia máxima de infecciones transitorias por tipos carcinógenos de VPH (línea roja) se produce en mujeres alrededor de la veintena, tras el inicio de su actividad sexual. La prevalencia máxima del precáncer cervical se produce aproximadamente 10 años después (línea azul fuerte). Y la frecuencia máxima del cáncer invasivo tiene lugar a los 40-50 años de edad (línea azul claro).¹⁹

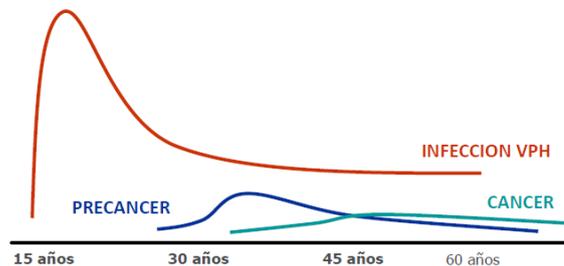


Figura 13. Historia natural de la infección por VPH.

1.2.2. Factores de riesgo.

a) Adquisición.

La infección por el VPH es básicamente una enfermedad de transmisión sexual. Por lo tanto los factores de riesgo de adquisición de la infección están claramente relacionados con la conducta sexual.

Los factores más importantes para contagiarse incluyen el número de parejas sexuales y la edad temprana al debut sexual.²⁷ El riesgo de infección por VPH está directamente relacionado al número de parejas sexuales.²⁸

b) Progresión.

Los determinantes conocidos para la progresión son el tipo viral y la persistencia. Aunque el VPH es una causa necesaria, varios cofactores parecen modificar el riesgo de progresión desde la infección al CIN 3 y cáncer, sin embargo ninguno de estos cofactores etiológicos causa cáncer en ausencia de infección por el VPH:

- Inmunosupresión. La importancia de la respuesta inmune en la historia natural del VPH está ilustrada por el incremento del riesgo de cáncer entre mujeres inmunocomprometidas. La inmunosupresión inducida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) perjudica el control inmune mediado por células por lo que la incidencia de CIN está incrementada en mujeres con VIH.²⁹ Además las mujeres con enfermedades crónicas que requieren tratamiento inmunosupresor por largos periodos están en mayor riesgo de desarrollar CIN.
- Tabaco. El tabaco y la infección VPH tienen un efecto sinérgico en el desarrollo de CIN.³⁰⁻³² Las fumadoras actuales comparadas con las mujeres que nunca han fumado tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de células escamosas, y este riesgo se incrementa con el número de cigarrillos al día y con la menor edad al inicio del hábito tabáquico. Las ex fumadoras están en menor riesgo que las fumadoras activas actuales.³¹
- Virus herpes y chlamydia. La infección por chlamydia, herpes simple u otras enfermedades de transmisión sexual pueden ser más bien un marcador de exposición al VPH más que un factor causal en sí. Aunque pueden modular la inmunidad y facilitar la persistencia.
- Anticonceptivos orales. El uso prolongado de anticonceptivos ha sido implicado como cofactor que incrementa el riesgo. Sin embargo puede ser un marcador de exposición más que un factor causal. El exceso del riesgo disminuye tras suspender su uso y en 10 años retorna al riesgo basal de las no usuarias.^{32, 33}
- Factores reproductivos. La edad temprana al primer embarazo a término y el número de gestaciones a término son también factores de riesgo de CIN3 y cáncer.³⁴

1.2.3. Prevalencia

Globalmente la infección por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Se ha estimado que al menos el 70% de las mujeres sexualmente activas han estado expuestas una vez en sus vidas. Aunque muchos expertos creen que virtualmente todos los adultos sexualmente activos adquirirán la infección en algún momento de sus vidas.

Existen varios estudios y meta-análisis de prevalencia que incluyen las distintas regiones en el mundo, objetivando diferencias de prevalencia según la edad de las mujeres y diferencias de prevalencia en las distintas regiones del mundo con diferencias también en la distribución de los distintos tipos.

El pico de prevalencia típicamente ocurre en la primera década tras el debut sexual entre los 15 y 25 años y disminuye tras los 35 años de edad. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres mayores de 55 años aunque ni su causa (nueva infección o reactivación) ni su importancia clínica aún están entendidas. En China la prevalencia permanece uniformemente alta en todas las edades.³⁵

El pico de distribución varía en las distintas regiones geográficas y refleja la media local de inicio sexual.

En Estados Unidos la prevalencia global de infección en mujeres de 14 a 59 años por el VPH es del 26,8%, siendo mayor entre las mujeres de 20 a 24 años (44,8%).³⁶

En un estudio de 13 áreas del mundo en 11 países de 15.613 mujeres sexualmente activas entre 15 y 74 años con citología normal³⁷ la prevalencia varió casi 20 veces entre las distintas poblaciones, desde un 1,4% en España hasta un 25,6% en Nigeria.

Por regiones la prevalencia fue 5 veces mayor en África Subsahariana que en Europa con una prevalencia intermedia en Sudamérica y Asia. La proporción de mujeres con infección múltiple varía desde el 11,5% en Italia al 42,4% en Vietnam.

Los tipos más comunes fueron el 16 seguido del 42, 58, 31, 18, 56, 81, 35, 33 y 45. El VPH 16 fue mucho más frecuente que cualquier otro tipo en todas las regiones excepto en África Subsahariana donde el VPH 35 fue igual de frecuente. Los siguientes tipos más frecuentes fueron el 33 y 31 en Asia, el 31 y 58 en Sudamérica y el 31 en Europa.

África Subsahariana tuvo la mayor prevalencia de VPH y Europa la menor pero la variación en prevalencia entre las regiones fue menor para el VPH 16 que para otros tipos (figura 14). Las mujeres VPH positiva en Europa tienen significativamente mayor probabilidad de infección por el VPH 16 que aquellas en África Subsahariana. La prevalencia del VPH 18 fue similar entre las distintas regiones.

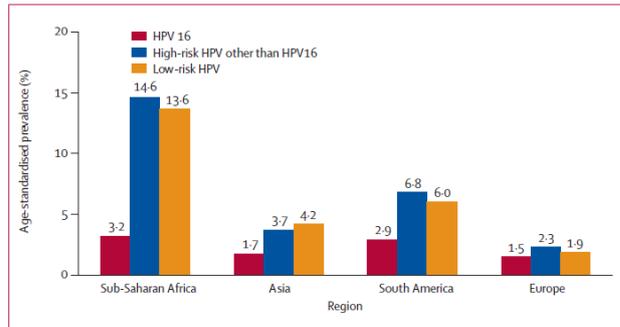


Figura 14. Prevalencia de los distintos tipos de VPH en las distintas regiones.³⁷

En la figura 15 se aprecia la prevalencia de los distintos tipos de VPH en las distintas áreas.^{24, 35}

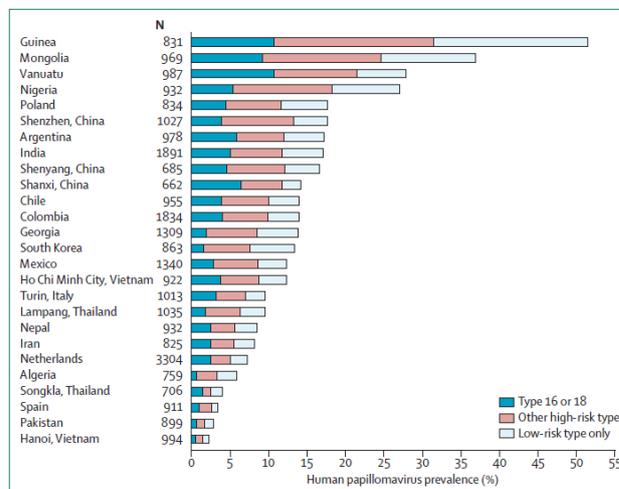


Figura 15. Prevalencia de VPH (%)

En un meta-análisis de 157.879 mujeres con citología normal,³⁸ se objetivó que la prevalencia en el mundo de VPH es de 10.4%, aunque es mayor en mujeres menores de 25 años (16,9%). Para todas las regiones la prevalencia fue mayor en mujeres menores de 34 años y disminuye en el grupo de 35-44 años, observándose un aumento en las mayores de 45-55 años en todas las regiones con la excepción de Asia donde continúa el descenso.

En cuanto a las distintas áreas la prevalencia es mayor en países en desarrollo (15,5%) que en países desarrollados (10,0%). Figura 16.

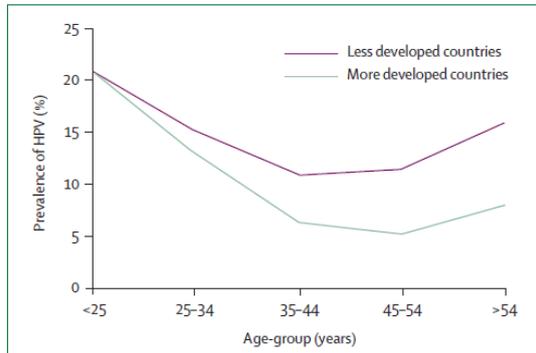
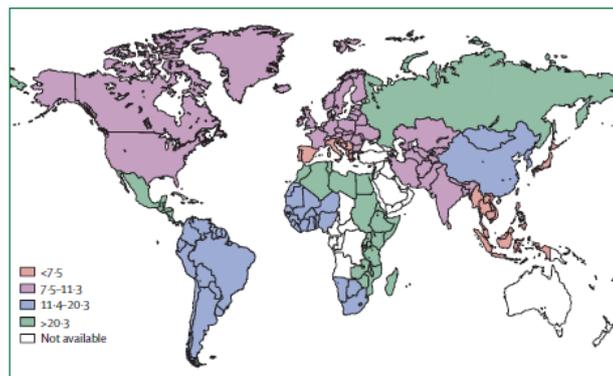


Figura 16. Diferencias de prevalencia entre países desarrollados y en desarrollo.³⁸

Los cinco tipos más frecuentes fueron el VPH 16 (2,5%), 18 (0,9%), 31 (0,7%), 58 (0,6%), y 52 (0,6%) que representan el 50% de todas las infecciones. El VPH 16 fue el más frecuente en todas las regiones con la excepción del este de África, Japón y Taiwán donde el tipo más frecuente fue el 52. El segundo tipo más frecuente fue el 18 y el tercero el 31.

Se observó una amplia variación entre las distintas áreas del mundo, no sólo en cuanto a la prevalencia sino también en la distribución de los distintos genotipos de VPH (figuras 17 y 18). La región con mayor prevalencia es el este de África donde el 31,6% de las mujeres tienen evidencia de infección por el VPH. Las regiones con menor prevalencia fueron el sur de Asia (6,2%) seguido por el sur de Europa (6,8%).

Figura 17. Prevalencia de VPH en las distintas regiones del mundo.³⁸



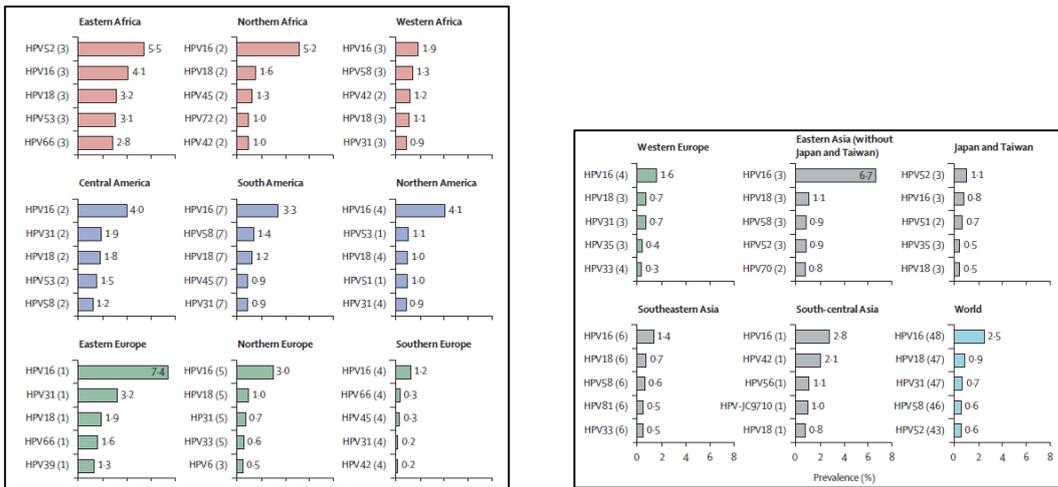


Figura 18. Distribución de los 5 tipos más frecuentes de VPH en las distintas regiones del mundo.³⁸

En un meta-análisis de un millón de mujeres con citología normal.³⁹ La prevalencia en el mundo fue del 11,7%. Las regiones Sub-Sahariana (24%), Latinoamérica y Caribe (16,1%), Este de Europa (14,2%) y Sudeste de Asia (14%) son las regiones con mayor prevalencia.

En todas las regiones se encontró un pico de prevalencia en mujeres jóvenes menores de 25 años, declinando a una meseta en la edad media. En algunas regiones se observó un segundo pico menos pronunciado por encima de los 40 años.

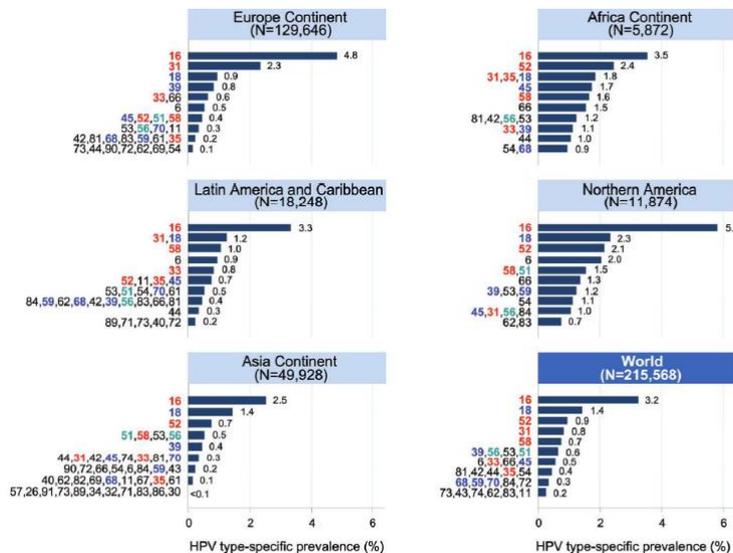


Figura 19. Prevalencia de VPH tipo específica por regiones en el mundo.³⁹

Los tipos de VPH más comunes fueron el 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 y 56 (figura 19). De la carga total el 22,5% de las infecciones fueron debidas al VPH 16.

Aproximadamente el 3,2% de las mujeres tenían una infección múltiple (20% de las mujeres infectadas).

Los datos de los distintos estudios reflejan la prevalencia global de VPH. Sin embargo muchas mujeres sexualmente activas tienen infecciones secuenciales con diferentes tipos oncogénicos. Estas infecciones son con frecuencia detectadas transitoriamente aunque pueden producir cambios citológicos reversibles.

1.2.4. Métodos de diagnóstico.

El diagnóstico de infección por el VPH se podrá hacer por la detección directa del DNA del virus, que se realiza por técnicas histológicas como la hibridación in situ, o por estudios de amplificación de ácido nucleico usando la reacción en cadena de la polimerasa.

Para realizar todos los estudios se reúnen células en un medio líquido para estudios citológicos.

Los test utilizados se incluyen en tres categorías principales.¹⁹ Tabla 2

- Test DNA: son los primeros desarrollados para test clínico rutinario. Hay varios aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para su uso clínico: Hybrid Capture 2 (HC2, Digene H2), Cervista y el test PCR Cobas 4800. HC2 detecta un cocktail de 13 tipos diferentes de alto riesgo e informa como positivo para uno o más de estos tipos o negativos para todos. Cervista y Cobas detectan además el VPH 66. El Cervista indica positividad para uno o más de los 14 tipos pero también ofrece la opción de testar específicamente el VPH 16 y 18. El Cobas identifica positividad para el 16 o el 18 o para los 12 restantes. La ventaja de estos tests es su alta sensibilidad pero tienen baja especificidad.

- Test RNA: busca la expresión de RNA E6 y/o E7. La expresión de oncogenes es un prerrequisito para la progresión y el mantenimiento de la malignidad. Por lo tanto la detección de RNA que transcribe los genes envueltos en oncogénesis permite diferenciar entre infección asintomática de la infección asociada con lesión de alto riesgo y podría por lo tanto ser considerado un mejor factor de

riesgo que la mera detección del DNA del virus. Mejora significativamente la especificidad de detección de CIN2 o peor, disminuyendo por lo tanto el número de falsos positivos comparados con los tests DNA.

- Detección de marcadores celulares. La proteína E6 detiene el ciclo celular dando lugar a un incremento en la expresión de la proteína p16 celular. Los CIN de alto grado contienen altos niveles de p 16 permitiendo así distinguir entre un CIN de alto grado y una metaplasia escamosa inmadura. Aún no está aprobado por la FDA, un estudio que analiza la combinación de p16/Ki67 ha demostrado una sensibilidad superior y una especificidad no inferior sobre la citología para detectar HSIL,⁴⁰ lo que sugiere su potencial uso en screening, especialmente en mujeres jóvenes.

Tabla 2. Tests VPH aprobados por la FDA.⁴¹

Test	Número de VPH identificados	Tipos de VPH identificados	Resultados
Captura híbridos 2	13	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 57, 58, 68	Positivo/Negativo No especifica el tipo
Cervista	14	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 57, 58, 66, 68	Positivo/Negativo No especifica el tipo
Cobas	14	16, 18	Especifica 16/18
		31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 57, 58, 66, 68	Positivo/negativo para el resto
Aptima mRNA	14	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,51, 52, 56, 57, 58, 66, 68	Positivo/Negativo No especifica el tipo

El Cervista 16/18 detecta específicamente el 16 y 18. El Aptima 16 18/45 detecta específicamente 16,18 y/o 45.

1.3. Prevención

La prevención es una estrategia de salud pública para disminuir la incidencia o las consecuencias de una enfermedad. Existen tres niveles de prevención:

Prevención primaria: evita que se produzca la enfermedad eliminando su causa. Las medidas de prevención primaria más frecuentes son las medidas higiénico-dietéticas, consejos conductuales y las vacunas.

Prevención secundaria: Detecta la enfermedad en estadio precoz cuando es asintomática y cuando el tratamiento puede detener su progresión. Conlleva la realización de una prueba de cribado y posterior seguimiento y tratamiento.

Una prueba de cribado es aquella que permite la identificación de una enfermedad no reconocida o factor de riesgo mediante la historia clínica, examen físico, prueba de laboratorio u otro procedimiento que puede ser aplicado a personas asintomáticas. No pretende ser diagnóstico sino que detecta aquellas personas con una probabilidad mayor de enfermedad o un factor de riesgo

Prevención terciaria. Describe las actividades clínicas para prevenir o reducir las complicaciones una vez se ha diagnosticado la enfermedad.

Para la prevención del cáncer de cérvix se describen los métodos de prevención secundaria (cribado) y primaria (vacunas).

1.3.1. Cribado del Cáncer de Cérvix.

El objetivo del cribado es disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix invasivo.

El tiempo prolongado requerido de transición desde la infección por el VPH hasta el cáncer invasivo permite la realización de métodos de cribado para detectar lesiones precursoras. La realización del cribado nos va a permitir detectar aquellas lesiones precancerosas y la enfermedad en estadio precoz cuyo tratamiento permitiría disminuir la incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix.

Aunque el cribado mediante la realización de citología no ha sido evaluado en ensayos randomizados, las revisiones sistemáticas y meta-análisis de los distintos estudios observacionales en varios países proveen evidencia consistente de que el cribado con programas organizados u oportunistas con alta participación conlleva una disminución de la incidencia y mortalidad.⁴²⁻⁴⁵

En un estudio realizado en Finlandia⁴² para valorar la eficacia del cribado se objetivó una disminución de la incidencia del 15,4/10000 al inicio de los 1960s al 2,7/10000 en 1991. Con una disminución también de la mortalidad del 6,6/10000 al 1,5/10000 en el mismo periodo.

Sin embargo no hay evidencia concluyente en cuanto a la edad óptima para iniciar o finalizar el cribado ni con cuánta frecuencia. Aunque los datos disponibles sugieren efectos protectores sustanciales para el cribado de mujeres de 30 años o más y por intervalos de hasta 5 años.⁴³

Todo ello ha conllevado a la adopción de distintos programas de cribado en todos los países desarrollados y muchos en desarrollo en el mundo. De hecho las diferencias entre incidencia y mortalidad entre los distintos países del mundo están relacionadas con la presencia de programas de cribado y vacunación.

El diagnóstico de cáncer de cérvix está relacionado con la participación o no en programas de cribado. En un estudio en el que se analizó la historia de realización de cribado en mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix⁴⁶ se observó que más de la mitad de las mujeres no se lo habían realizado de manera adecuada (un 28,5% de las mujeres nunca se había realizado cribado y un 32,8% se lo había realizado hacía 5 años o más).

Así se aprecia una disminución de la incidencia de cáncer de cérvix cuando se implantan programas de cribado organizados, frente a los oportunistas. En un estudio realizado en Italia⁴⁷ se observó una disminución de la incidencia tras 6-8 años de la implantación del cribado organizado frente al oportunista que se realizaba previamente del 25%. Este estudio provee evidencia del potencial impacto de la introducción de programas organizados en aquellas áreas desarrolladas donde los sistemas públicos de salud aún dependen de la iniciativa de la mujer para la prevención del cáncer de cérvix.

Por otra parte los beneficios de la realización del cribado se tienen que sopesar con los riesgos del sobrediagnóstico. El cribado puede detectar anomalías que podrían aclararse de manera espontánea sin intervención, lo que conllevaría a procedimientos diagnósticos y tratamientos innecesarios. Particularmente en mujeres jóvenes, la infección puede ser transitoria y la lesión cervical puede regresar espontáneamente. Efectos reproductivos adversos como estenosis cervical, riesgo incrementado de pérdida gestacional en el segundo trimestre, rotura prematura de membranas pretérmino, parto pretérmino y aumento de la mortalidad perinatal se han asociado al tratamiento de estas lesiones. Otros efectos adversos incluyen consecuencias psicosociales y costes.

Mujeres con diferentes edades pueden tener diferentes puntos de corte en daños y beneficios del cribado. Estas diferencias deben ser valoradas para el desarrollo de recomendaciones específicas por edad.

Idealmente el cribado debe identificar a las mujeres con lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor y evitar la detección y tratamiento innecesario de lesiones intraepiteliales no progresivas o lesiones benignas asociadas a infecciones transitorias por el VPH minimizando así el potencial daño asociado al cribado.

En mujeres jóvenes, debido a la extremadamente rara mortalidad por cáncer y la no evidencia de disminución significativa de la mortalidad desde la implementación de programas de cribado, la alta prevalencia de infección por VPH transitoria y la sustancial morbilidad del sobretratamiento específicamente en esta población, los daños de realizar cribado sobrepasan los beneficios.⁴⁵

El actual acercamiento oportunista falla en llegar a toda la población. Las mejoras tecnológicas en el cribado es poco probable que tengan un impacto sustancial en la mortalidad si no llegan a toda la población. Son medidas más eficaces el incremento del acceso al cribado independientemente del test usado.

1.3.1.1 Métodos de cribado:

El cribado se puede realizar mediante citología, test de VPH o una combinación de ambos.

1.3.1.1.1. Citología: La citología cervical se convirtió en la prueba de cribado estándar para el cáncer cervical y lesiones premalignas con la introducción del frotis de Papanicolaou en 1941. Para informar los resultados se usa una terminología estandarizada que fue introducida por el Sistema Bethesda³ en 1988 y se revisó por última vez en 2001.

Los resultados de la citología no pueden usarse para hacer un diagnóstico definitivo o iniciar un tratamiento, más bien informa sobre la presencia de anomalías celulares que se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de cérvix. Estos resultados se usan para guiar la evaluación posterior como realización de colposcopia y/o biopsia cervical. La decisión de tratamiento se basa entonces en el resultado diagnóstico del examen histológico de dichas biopsias.

El primer cambio importante en la práctica de la citología desde su introducción fue el desarrollo de la citología en medio líquido, aprobada por la FDA para su uso en el cribado (ThinPrep® aprobada en 1996 y SurePath® aprobada en 1999).

Las células se obtienen de la superficie externa del cérvix (ectocervix) y del canal cervical (endocervix) para evaluar la zona de transformación (unión escamocolumnar), que es el área de mayor riesgo de neoplasia. En la citología convencional el frotis se fija en un porta, con la citología en medio líquido la muestra se coloca en una solución líquida fijadora.

La citología en medio líquido genera una monocapa uniforme de células que abarca un área más pequeña de la laminilla. El número de células presentes por lo común es menor pero quedan eliminadas en gran medida sustancias como sangre, moco o restos estando más visibles para ser detectadas las células anormales.

La especificidad de la citología es alta, del 86-100%,⁴⁸ sin embargo su sensibilidad es baja y más variable, lo que conlleva a la necesidad de practicarla periódicamente. La interpretación está sujeta a considerable variabilidad interobservador, particularmente en casos de atipia de células escamosas y glandulares de significado incierto. La sensibilidad estimada de una única citología varía del 30 al 87%.

A pesar de las ventajas teóricas de la citología en medio líquido (mayor sensibilidad y facilidad de la práctica, menor número de muestras insatisfactorias por sangrado o inflamación), no se ha demostrado de forma concluyente su superioridad en relación

con la práctica de la citología convencional. En ensayos randomizados controlados y revisiones sistemáticas y meta-análisis comparando ambas técnicas⁴⁹⁻⁵¹ se concluye que la citología en medio líquido no es más sensible ni específica para la detección de CIN de alto grado que la citología convencional. Aunque sí que presenta unos índices menores de resultados insatisfactorios esto supone menos del 3% de los estudios con citología convencional.

Por lo que las distintas guías^{52,53} consideran ambos métodos aceptables para realizar el cribado.

Los laboratorios en términos generales prefieren la citología en medio líquido, dado que la interpretación microscópica está facilitada por la diseminación uniforme de las células epiteliales en una capa fina. Dicha técnica permite la detección computerizada de las laminillas y permite además la aplicación de métodos concomitantes para identificar infecciones que incluyen el VPH, que pueden realizarse cómodamente en el material residual. Una de las ventajas de los sistemas en medio líquido es la posibilidad de usar un mismo espécimen para la citología y el test de VPH.

1.3.1.1.2. Test VPH. El test VPH se ha incorporado al cribado del cáncer de cérvix y se puede usar como test primario, asociado a la citología (cotest) o para valoración de una citología anormal (réflex test).

Test VPH asociado a citología (Cotest):

Existe evidencia de ensayos randomizados de que el cribado con test VPH es más sensible que el cribado con citología sola.⁵⁴⁻⁵⁷ Y aún más importante, un test negativo provee un bajo riesgo a largo plazo. Este alto valor predictivo negativo permite unos intervalos de cribado mayores y seguros. Pero debido a que la gran mayoría de infecciones representan infecciones agudas que están destinadas a aclarar sin producir cáncer, el test tiene una baja especificidad y valor predictivo positivo.

Existen cuatro grandes ensayos randomizados que comparan la realización de cotest con citología:

En el estudio realizado en Suecia, *Swedescreen*.⁵⁴ 12.527 mujeres entre 32 y 38 años fueron randomizadas con un ratio 1:1 asignadas a realizarse cribado con test VPH y

citología (grupo intervención) o sólo citología (grupo control). Al inicio, en el grupo intervención se encontró un 51% más de CIN 2 o 3 o cáncer que en el control. En siguientes rondas de cribado la incidencia de CIN 2 o 3 o cáncer fue 42% menor en el grupo intervención. La adición del test VPH redujo la incidencia de CIN 2, 3 o cáncer detectado en siguientes rondas de cribado. Lo que indica que la sensibilidad incrementada no es sólo atribuible a un sobre diagnóstico sino que al menos en parte a un diagnóstico más precoz de lesiones que no regresan.

En el estudio realizado en los Países Bajos, POBASCAM:^{55, 56} Mujeres entre 29 y 56 años fueron randomizadas 1:1 a realizarse citología combinada con test VPH (grupo intervención) o hacia citología convencional sola (grupo control). Se detectaron más CIN3 o superior al inicio en el grupo intervención que en el control (70 % de incremento). El número de CIN 3 o superior detectadas en la siguiente ronda fue menor en el grupo intervención que en el control (55% menor). El número de CIN3 o superior entre las dos rondas no difiere entre los dos grupos. La incidencia acumulada a los 5 años de CIN 3 o superior tras un test y una citología negativa fue de 0,1%, menor que el riesgo tras una citología negativa sin test VPH (0,8%). La implementación de test VPH lleva a una detección más precoz de lesiones clínicamente relevantes.

En el estudio del grupo NTCC (*New Technologies for Cervical Cancer Working Group*) en Italia⁵⁷ mujeres entre 25-60 años fueron randomizadas en dos fases asignadas a citología convencional o cotest (primera fase) o test VPH sólo (segunda fase). La detección de cáncer fue similar entre ambos grupos en la primera ronda de cribado. Sin embargo hubo un descenso significativo de casos de cáncer de cérvix en la segunda ronda de cribado en el grupo VPH comparado con el de citología. Una alta proporción de cánceres detectados en el grupo de citología en la segunda ronda fueron adenocarcinomas.

El cribado basado en test VPH es más efectivo que la citología en la prevención de cáncer de cérvix mediante la detección de lesiones de alto grado persistente más precoz y provee además un mayor periodo de bajo riesgo. Sin embargo en mujeres jóvenes el cribado con test VPH conlleva un sobrediagnóstico de CIN2 que regresan.

Combinar el test VPH con citología no parece incrementar la detección de lesiones persistentes comparado con la realización del test VPH sólo. En mujeres de 35 años o

más los resultados apoyan el uso del test VPH para cribado primario en intervalos prolongados, con la realización de citología reservada para triaje de VPH positivas.

En el estudio ARTISTIC en Manchester, Reino Unido,^{58, 59} mujeres de entre 20 y 64 años fueron randomizadas con una ratio 3:1 hacia la realización de cotest en los que se revelaban los resultados del test VPH o hacia realización de cotest pero sin revelar los resultados del test VPH. La realización de cotest resultó en una significativa menor detección de CIN3+ en la segunda ronda de cribado comparado con la citología sola, aunque el efecto fue pequeño. Un test VPH negativo fue significativamente más protector que una citología normal tras tres rondas de cribado.

En un estudio de seguimiento de estos 4 ensayos randomizados europeos⁶⁰ se objetiva que la detección del cáncer de cérvix no difiere significativamente entre ambos métodos de cribado (cotest versus citología sola) durante los 2-5 primeros años tras el inicio del cribado, pero posteriormente el diagnóstico de cáncer fue significativamente menor en el brazo de test VPH. Figura 20.

La incidencia acumulada de cáncer fue menor 5,5 años tras un test VPH negativo que 3,5 años tras una citología negativa indicando que un intervalo de 5 años para el test VPH es más seguro que una citología cada 3 años. Tras un test negativo la incidencia acumulada para las pacientes con citología negativa fue de 15,4/100.000 a los 3,5 años y de 36/100.000 a los 5,5 años, frente al 4,6/100.000 tras un test VPH negativo a los 3,5 años y 8,7/100.000 a los 5,5 años.

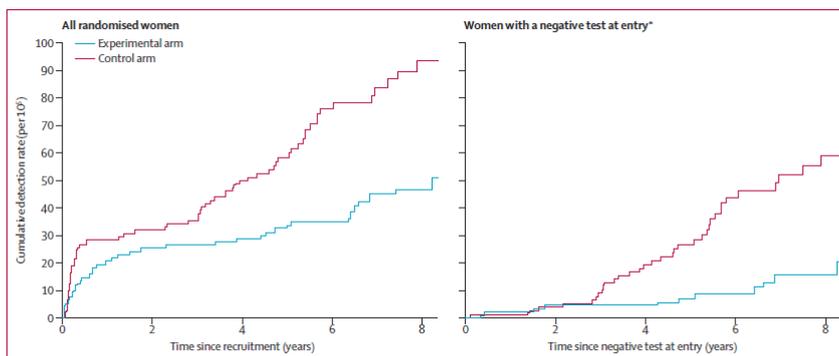


Figura 20. Incidencia acumulada de cáncer de cérvix. Experimental arm: cotest. Control arm: citología.⁶⁰

El cribado basado en test VPH provee 60-70% mayor protección contra el cáncer de cérvix comparado con la realización de la citología sola. Los datos de estos grandes

ensayos randomizados apoyan el inicio del cribado basado en test VPH desde los 30 años y por intervalos de 5 años.

Aunque el cribado con citología cervical sola cada tres años es una estrategia efectiva, el test VPH combinado con la citología cada 5 años es una alternativa razonable para mujeres entre los 30 y 65 años.

Test VPH primario. El test VPH es más sensible pero menos específico que la citología,⁶¹ especialmente en mujeres jóvenes debido a la mayor prevalencia de infección VPH. El test VPH generalmente detecta un 23% más de CIN 2, CIN3 o cáncer comparado con la citología pero es un 6% menos específica. Combinando el test VPH y la citología se detecta un 4% adicional de CIN 3 pero a expensas de una pérdida del 7% en especificidad.^{62, 63} La edad juega un importante papel en determinar la población objetivo. La especificidad del cribado con test VPH es de media un 7% mayor en mujeres de 35 años o más comparadas con las jóvenes.⁶⁴

En un estudio que valora el riesgo de cáncer tras la realización de test VPH y citología⁶⁵ se objetivó que el riesgo a los 5 años de cáncer de cérvix invasivo fue de 0,54% si el test VPH era positivo pero la citología negativa y 0,16% si el test es negativo y la citología positiva. El riesgo a los 5 años si ambos test son negativos es del 0,016%, sólo ligeramente menor que el 0,019% del grupo VPH negativo global. En comparación con el riesgo a los 5 años del 0,037% del grupo citología negativa. Una citología anormal no incrementa el riesgo a los 5 años de CIN 3 o peor para mujeres negativas para el test VPH de manera sustancial. Para mujeres de 30 años o más el test de VPH sin citología podría ser suficientemente sensible para cribado primario.

La evidencia indica que el test VPH es más efectivo que la citología cervical en el cribado primario para mujeres de 30 años o más y que los intervalos de cribado para aquellas VPH negativas pueden ser extendidos de manera segura a al menos 5 años. La citología réflex y el genotipado para virus 16 y 18 pueden ser usados para triaje de las mujeres VPH positivas.

La figura 21 muestra la incidencia acumulada de CIN 3 y cáncer según el VPH y nos da información sobre la estratificación del riesgo.⁶⁶ Un test positivo en mujeres de 30 años o más incluso con citología negativa puede identificar aquellas mujeres en

riesgo. Y lo que es más importante, aquellas mujeres cuyo test es negativo están en muy bajo riesgo por muchos años y no deben ser cribadas de nuevo en varios años. Si a las mujeres VPH positivo les determinamos el genotipo VPH 16 y 18 hay obtenemos una estratificación mayor, con las mujeres VPH 16 o 18 positivas en el mayor riesgo de desarrollar CIN 3 o cáncer.

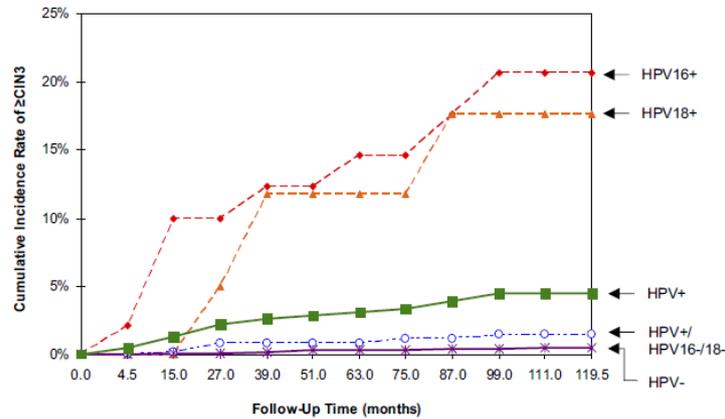


Figura 21. Incidencia acumulada de CIN3 o cáncer según VPH.⁶⁶

Las posibles ventajas del cribado con test VPH requieren un buen programa organizado con buen cumplimiento y políticas de cribado y triaje.⁶³

Triaje: El triaje es similar al cotest salvo que el segundo test se realiza sólo si el primero da un resultado equívoco.¹⁹

Citología con triaje con test de VPH (réflex test): el Test de VPH ha demostrado ser una opción efectiva para triaje de aquellas citologías con ASCUS.⁶⁷ El riesgo de CIN3 o superior en mujeres con ASCUS y VPH negativo (aproximadamente el 50% de las mujeres con ASCUS) es similar al de las mujeres con citología negativa.⁶⁶ Para triaje de LSIL es más sensible que repetir la citología pero su especificidad es sustancialmente menor dada la alta prevalencia de VPH en estas lesiones.⁶³

Screening con test VPH y triaje con citología: El test VPH tiene una alta sensibilidad, pero dada su pobre especificidad podría realizarse triaje con citología. Aunque la citología es también una segunda prueba imperfecta. Aquellas citologías negativas VPH positivas siguen teniendo riesgo y requieren algún tipo de seguimiento intensificado antes de volver al cribado rutinario.

Screening con test VPH y triaje con biomarcadores: Son marcadores de la transformación asociada al VPH, más prevalentes en CIN 3 que en infecciones agudas. Actualmente los marcadores desarrollados se dividen en los siguientes grupos:

- Marcadores de expresión oncogénica incrementada como oncogenes mRNA y proteínas.
- Marcadores de proliferación celular como Ki-67, MCM2, TOP2a y p 16.
- Marcadores de inestabilidad cromosómica.

En la actualidad el más prometedor como biomarcador para triaje tras un test positivo es p 16. La sobreexpresión de p 16 está asociada con la disrupción del ciclo celular. Dado que su sensibilidad para CIN 3 es mayor que la de la citología y similar a la del test VPH y su especificidad es comparable a la de la citología, podría usarse como triaje tras un test VPH primario.^{68, 69}

1.3.1.2 Recomendaciones de cribado.

Las distintas guías de las distintas organizaciones^{52,53,70} recomiendan varias estrategias de cribado. En la tabla 3 se recogen las principales recomendaciones.

Tabla 3. Recomendaciones de cribado.^{52, 53, 70}

Mujeres < 21 años	No se recomienda cribado.
Mujeres 21-29 años	Sólo citología cada 3 años.
Mujeres 30-65 años	Cotest: test VPH + citología cada 5 años (opción preferida). Sólo citología cada 3 años. (opción aceptable).
Mujeres > 65 años	No es necesario tras cribado previo adecuado.
Mujeres histerectomizadas	No cribado si no historia de CIN2, 3 o cáncer en los últimos 20 años.

Inicio del cribado:

El cribado no debe iniciarse antes de los 21 años independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales.

Existe evidencia de que el cribado antes de los 21 años, independientemente de la historia sexual conlleva más daño que beneficio.⁵³

En estas mujeres la prevalencia de infección por VPH y lesiones asociadas es mayor, pero aclaran espontáneamente con más probabilidad y regresan las lesiones asociadas. El 90 al 95% de las lesiones de bajo grado en adolescentes así como muchas de alto grado regresan espontáneamente.⁷¹ Por lo tanto el diagnóstico y el tratamiento de dichas lesiones pueden dar lugar a más daño que beneficio.

Además la incidencia de cáncer de cérvix en esta población es muy baja y no existen datos que apoyen la efectividad del cribado en este grupo de edad.

Mujeres de 21 a 29 años.

Se recomienda realización de citología cada tres años.

Estas mujeres tienen infecciones transitorias por VPH con más probabilidad. La pobre especificidad y el correspondiente pobre valor predictivo positivo del test VPH limita su utilidad como test de cribado en estas mujeres.⁵³

Ensayos randomizados han demostrado que el test de VPH primario en mujeres menores de 30 años resulta en una importante detección de infecciones transitorias y colposcopias innecesarias.^{72,73} Por lo que la realización de test VPH no es recomendable debido a la alta prevalencia de infecciones lo que detectaría infecciones transitorias sin potencial carcinógeno.

Realizar cribado anual conlleva un muy pequeño incremento de casos de cáncer prevenidos a costa de un muy gran exceso en procedimientos y tratamientos por lo que no debe ser realizado. Dado que realizar cribado a los 2 o 3 años parece estar asociado con reducciones similares de riesgo de cáncer, y el cribado a los 3 años requiere menos test adicionales, el cribado se debe realizar cada 3 años en el grupo de 21 a 29 años.⁵²

Mujeres mayores de 30 años.

Se puede realizar cribado tanto con:

- Continuar con realización de citología cada 3 años. Opción aceptable.
- Co-test (citología y test VPH) cada 5 años. Opción preferente.

La infección por el VPH en estas mujeres es con más probabilidad una infección persistente y por lo tanto tiene una mayor probabilidad de significación clínica. La mayor sensibilidad del cotest comparado con la citología sola permite una mayor detección de CIN 3. El cotest tiene la ventaja adicional de detectar mejor el adenocarcinoma de cérvix que la citología sola.

Mujeres mayores de 65 años

La finalización del cribado depende de si previamente se ha realizado adecuadamente o no.

Se define como adecuado cuando no hay historia de lesión de alto grado o peor en los últimos 20 años, con dos cotest consecutivos negativos en los últimos 10 años, el último de ellos en los últimos 5 años y sin factores de riesgo adicional (inmunocomprometidas).

En estas mujeres se finalizará el cribado a los 65 años. Dado el bajo riesgo de progresión a cáncer en mujeres en este grupo de edad con infección adquirida nuevamente no hay necesidad de cribado incluso si tienen una nueva pareja

Si el cribado ha sido inadecuado debe realizarse hasta los 70-75 años puesto que las mujeres mayores que no han sido nunca cribadas tienen la más alta incidencia y mortalidad y las que más se benefician del cribado.

1.3.2. Vacunas:

A pesar del éxito en disminuir la mortalidad del cribado de cáncer de cérvix, el fallo en alcanzar a toda la población y las pérdidas de seguimiento continúan siendo un importante factor en la incidencia de cáncer de cérvix.

El conocimiento del VPH como causa del cáncer ha llevado al desarrollo de vacunas para su prevención. Los tipos 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de todos los cánceres de cérvix y el 50% de las lesiones precancerosas. Los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 se estima que causan un 19% adicional.¹¹⁻¹⁵ Y los tipos 6 y 11 causan el 90% de las verrugas genitales.

La proteína de la cápside L1 del virus puede autoensamblarse en una partícula similar al virus para cada tipo de VPH. Esta partícula no contiene el genoma viral o cualquier otro material genético y por lo tanto no es infectiva ni carcinógena, pero sí altamente inmunógena.⁷⁴

Se han desarrollado tres vacunas contra la infección por VPH: Una vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18 (Cervarix[®]), una vacuna tetravalente contra los tipos 6, 11, 16 y 18 (Gardasil[®]) y una vacuna nonavalente que además del 6, 11, 16 y 18 ofrece protección contra el 31, 33, 45, 52 y 58 (Gardasil 9[®]).

La eficacia de las vacunas ha sido demostrada en grandes ensayos clínicos (Tabla 4⁷⁵):

En el estudio PATRICIA^{74, 76} la eficacia de la vacuna bivalente para CIN3 o peor asociado al VPH 16/18 en mujeres sin contacto previo fue del 100%. Para el total de mujeres randomizadas (con o sin contacto previo con el virus) la eficacia fue del 44,7%.

El grupo de estudio FUTURE II⁷⁷ analiza la eficacia de la vacuna tetravalente. En un análisis de cuatro ensayos randomizados la eficacia fue del 99% para prevenir CIN2/3, Adenocarcinoma in situ o cáncer de cérvix en mujeres sin contacto previo con los virus incluidos en la vacuna (VPH 16 o 18 negativas). Para el total de mujeres randomizadas (con o sin contacto previo con el virus) la eficacia fue del 44%. La vacuna es además altamente efectiva en prevenir la aparición de verrugas anogenitales y neoplasia vaginal intraepitelial.⁷⁸

La efectividad de la vacuna nonavalente se pone de manifiesto en un estudio internacional⁷⁹ que compara la eficacia de la vacuna nonavalente con la tetravalente. La vacuna nonavalente demostró una alta eficacia frente a infección y lesiones relacionadas con los VPH 31, 33, 45, 52 y 58, no incluidos en el resto de las vacunas. Además demostró que la respuesta frente a VPH 6, 11, 16 y 18 era equivalente a la vacuna tetravalente. La incidencia de lesión de alto grado independientemente del tipo de VPH fue de 14.0/1000 personas/año en ambos grupos. La incidencia de lesiones de alto grado relacionados con los VPH 31, 33, 45, 52 y 58 fue de 0,1/1000 personas-año en el grupo de vacuna nonavalente y 1.6/1000 personas-año en el grupo de tetravalente. Apreciando una eficacia de la vacuna nonavalente del 96,7%. La vacuna nonavalente previene enfermedad cervical, vulvar y vaginal e infección persistente asociada a VPH 31, 33,

45, 52 y 58. La incidencia de enfermedad relacionada con VPH 6, 11, 16 y 18 fue similar también entre los dos grupos.

	ATP % eficacia (IC95%)	MITT-naïve % eficacia (IC95%)	ITT % eficacia (IC95%)
Vacuna tetravalente			
Future I/II			
1. Enfermedad asociada a VPH 6,11,16,18.			
CIN2	100 (94,7-100)	100 (88,4-100)	54,8 (40,8-65,7)
CIN3	96,8 (88,1-99,6)	100 (90,5-100)	45,1 (29,8-57,3)
AIS	100 (30,9-100)	100 (<0-100)	60,0 (<0-87,3)
VIN2/3 o VaIn 2/3+	100 (82,6-100)	95,4 (71,5-99,9)	78,5 (55,2-90,8)
Verrugas genitales	-	96,4 (91,4-98,9)	79,5 (73,0-84,6)
2. Enfermedad independiente del tipo VPH			
CIN 2	-	42,9 (20,2-59,5)	19,3 (5,7-31,0)
CIN3	-	43,0 (13,0-63,2)	16,4 (0,4-30,0)
AIS	-	100 (<1-100)	62,5 (<0-88,0)
VIN2/3 VaIN 2/3+	-	77,1 (47,1-91,5)	50,7 (22,5-69,3)
Verrugas genitales	-	82,8 (74,3-88,8)	62,0 (53,5-69,1)
Vacuna bivalente			
PATRICIA			
1. Enfermedad asociada a VPH 16, 18.			
CIN2+	94,9 (87,7-98,4)	99,0 (94,2-100)	60,7 (49,6-69,5)
CIN3+	91,7 (66,6-99,1)	100 (85,5-100)	45,7 (22,9-62,2)
AIS	100 (-8,2-100)	100 (15,5-100)	70 (-16,6-94,7)
2. Enfermedad independiente del tipo VPH			
CIN 2+	-	64,9 (52,7-74,2)	33,1 (22,2-42,6)
CIN3+	-	93,2 (78,9-98,7)	45,6 (28,8-58,7)
AIS	-	100 (31,0-100)	76,9 (16,0-95,8)

Tabla 4. Eficacia profiláctica de las vacunas VPH frente a lesiones anogenitales.⁷⁵

AIS: adenocarcinoma in situ. ATP: análisis por protocolo: evalúa la eficacia de la vacuna cuando se administra en condiciones idóneas. MITT-naïve: análisis por intención de tratar modificada, se incluyen solamente las mujeres negativas para VPH al inicio del estudio. Evalúa la efectividad real en distintos subgrupos de la población. ITT: análisis por intención de tratar: incluye a todos los participantes del ensayo independientemente de la existencia de infección prevalente o lesiones. Es una aproximación a la efectividad en la población general.

Los estudios demuestran la alta eficacia y seguridad de las vacunas. En estos estudios se aprecia que la efectividad es mayor en mujeres que no han tenido infección previa. Por lo que el momento óptimo para la vacunación es antes del debut de la actividad sexual. Cuando la mujer ya ha sido infectada la vacuna ni trata ni acelera el aclaramiento de una infección preexistente.

No hay una correlación establecida entre el título de anticuerpos y la protección contra la infección o el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer.

Tanto la vacuna tetravalente como la bivalente han demostrado evidencia de diversos grados de protección cruzada frente a genotipos de VPH no vacunales (31, 33, 45 y 52).⁸⁰ La protección cruzada es de especial importancia puesto que los tipos de

VPH no incluidos en estas vacunas se asocian aproximadamente con el 30% de los cánceres cervicales a nivel mundial.

1.3.2.1. Recomendaciones para la vacunación.

Las recomendaciones de las distintas sociedades son las siguientes:

- La Sociedad Americana de Cáncer⁸¹ recomienda vacunar a las mujeres de 11 a 12 años. La vacuna puede ser administrada a niñas desde los 9 años y a mujeres entre los 13 a 18 que no han sido previamente vacunadas o no han completado la vacunación. Hay insuficientes datos para recomendar la vacuna a mujeres entre los 19 y 26 años. La vacuna no se recomienda a mujeres mayores de 26 años.
- *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*:⁸² recomienda cualquiera de las tres vacunas disponibles para mujeres de 11 a 12 años. También recomienda gardasil® y gardasil 9® para prevenir cáncer anal y verrugas genitales. Estas vacunas pueden ser administradas a niñas desde los 9 años. Y también a mujeres entre los 13 y 26 años que no han sido previamente vacunadas o que no han completado la serie de vacunas. Recomienda la Gardasil 9® dada su mayor cobertura de VPH.⁸³

1.3.2.2. Cribado en mujeres vacunadas:

El manejo óptimo de las mujeres vacunadas permanece incierto. Incluso en las mejores condiciones de cobertura, deben pasar muchas décadas antes de poder ver reducción en la mortalidad. La vacunación en mujeres jóvenes no tendrá un impacto sustancial en la incidencia de cáncer de cérvix hasta que estas mujeres lleguen a la edad media del diagnóstico de cáncer, 48 años.

El cribado continúa siendo de gran importancia dado que la vacuna no provee inmunidad contra todos los tipos de VPH responsables de cáncer y algunas mujeres pueden haber sido ya infectadas con un virus de alto riesgo previo a la vacunación. El porcentaje de vacunación actual está lejos del 100% y la eficacia a largo plazo permanece aún incompletamente establecida. Aunque la vacunación es un importante paso hacia la prevención del cáncer de cérvix, no quita la necesidad de un cribado rutinario. Por tanto las mujeres vacunadas deben realizarse cribado de acuerdo con las mismas indicaciones que las no vacunadas.^{52, 53,70, 81}

1.4. Situación en España.

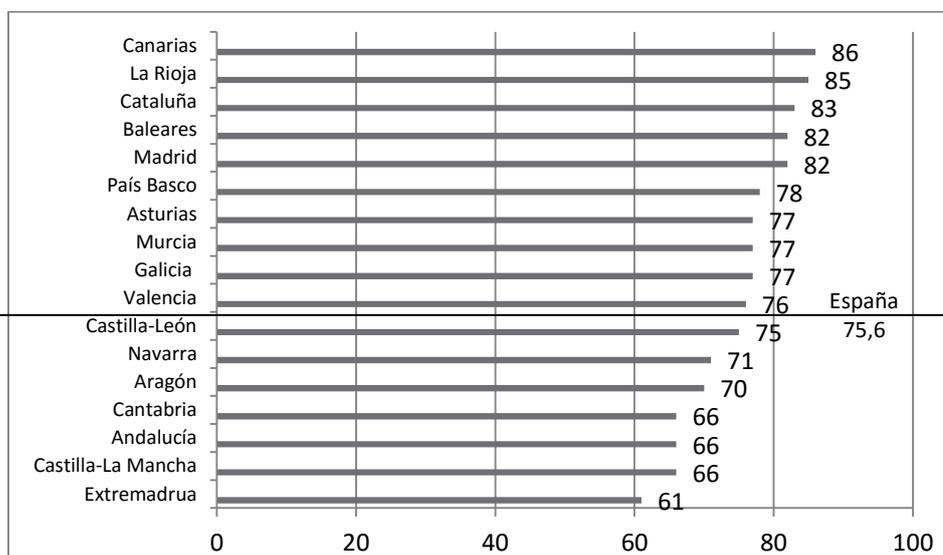
La incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en España es una de las menores de Europa y del mundo. Según datos de GLOBOCAN² la incidencia estimada de cáncer de cérvix en 2015 en España es de 2587 nuevos casos con 886 casos de muerte por cáncer de cérvix.

Sin embargo a pesar de la realización de cribado es uno de los pocos países europeos donde se ha apreciado un incremento en la incidencia del cáncer de cérvix de alrededor del 1%.⁸⁴ Probablemente esto es debido a cambios socioculturales que han modificado la probabilidad de exposición al virus en las sucesivas generaciones de mujeres, y a la ausencia de un programa de cribado poblacional bien organizado.

En España se realiza un cribado oportunista con importantes diferencias en cobertura entre las distintas regiones.

Según el estudio AFRODITA⁸⁵ la cobertura del cribado para cáncer de cérvix en España es del 75,6% en mujeres entre 18 y 65 años, con deficiencias en la cobertura en mujeres mayores de 55 años (66%), mujeres que viven en áreas rurales (66%) y mujeres con bajo nivel socioeconómico (65%). Además existen diferencias estadísticamente significativas entre las distintas regiones (figura 22), con la mayor cobertura en Canarias (86%) y la menor en Extremadura (61%).

Figura 22. Porcentaje de mujeres que han recibido cribado en los últimos 3 años por comunidad autónoma.⁸²



El 14% de las mujeres nunca se habían realizado una citología, el 46,7% se la había realizado en el último año, el 75,6% en los últimos tres años, el 80,4% en los últimos 5 años y el 5,6% hace más de 5 años.

En un estudio reciente sobre las diferencias sociales en el acceso al cribado⁸⁶ se observó que el 70% de las mujeres entre 25 y 65 años se habían realizado una citología en los últimos 3 años con diferencias sociales, siendo las de mayor nivel educacional las que con más probabilidad habían realizado cribado y las obesas y aquellas que vivían en áreas rurales las que menos.

Prevalencia del VPH en España.

Se han desarrollado varios estudios de prevalencia de VPH en España.

En el estudio CLEOPATRA⁸⁷ El objetivo fue estimar la prevalencia de infección cervical por VPH en España.

La prevalencia global fue del 14,3%. La prevalencia de los tipos de alto riesgo fue del 12,2%. La prevalencia fue mayor entre mujeres de 18 a 25 años (28,8%) y disminuyó a medida que aumentó la edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia o distribución de los distintos genotipos entre las distintas áreas geográficas.

Los tipos más comunes de alto riesgo fueron el 16 (2,9%), 52 (1,8%), 51 (1,6%) 31 (1,3%) y 66 (1,2%). El VPH 16 estaba presente en 16,9% de las muestras positivas.

El 97,9% tuvo una citología normal, y el 2,1% anormal. La prevalencia global de citología normal fue del 1,6%. La distribución de anormalidad citológica fue 1,2% de ASCUS, ASC-H, AGC o AGC-N, 0,8% de LSIL y 0,1% de HSIL.

La prevalencia del VPH fue mayor cuanto mayor es la severidad de la anomalía en la citología: 13% de VPH en citologías normales, 80,9% en ASCUS, 93% en LSIL, y 100% en HSIL.

Cuando se valoran específicamente los casos de cáncer de cérvix⁸⁸ la prevalencia de infección por VPH es del 89,1%. Los 8 tipos más frecuentes fueron el 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56. El 72,4% de todos los cánceres de cérvix invasivo y el 94% de los

adenocarcinomas se pueden atribuir al VPH 16 y 18. Con cifras similares en las distintas regiones de España.

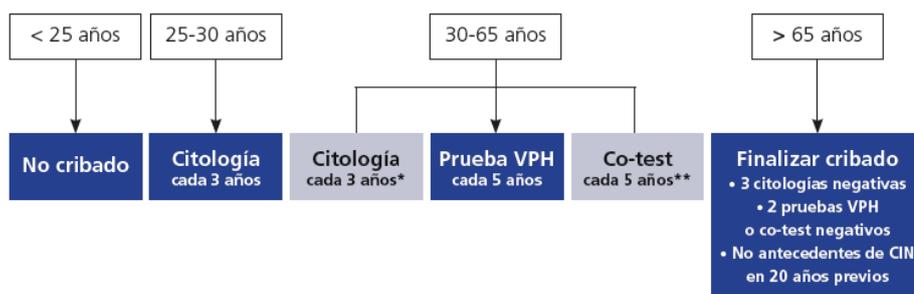
La distribución de los tipos de VPH es similar a la observada en series internacionales,¹³ los 8 tipos más comunes son los mismos con la excepción del 56 que fue más común en España que el 58. Además se aprecia una mayor proporción de casos por VPH 16 y menor por el 18.

Recomendaciones de cribado:

Las recomendaciones de cribado en España están recogidas en la Oncoguía de la SEGO 2014.⁸⁹ Figura 23

No se recomienda cribado a mujeres menores de 25 años. Se realizará cribado a mujeres entre 25 y 30 años con citología cervical cada 3 años. Entre los 30 y los 65 años el cribado puede realizarse de manera preferente con test VPH cada cinco años, también es aceptable realizar cotest cada cinco años o continuar con citología cada tres años. Por encima de los 65 años si el cribado previo ha sido adecuado y negativo no se recomienda continuar con el cribado.

Figura 23. Recomendaciones de cribado en España.⁸⁹



Actualmente en España no existe una política común de cribado del cáncer de cérvix sino que existen estrategias de Salud Pública diferentes en cada una de las 17 comunidades autónomas. Mayoritariamente los programas de cribado son oportunistas, con coberturas subóptimas y con déficits en la equidad y en la eficiencia. Establecer una política de cribado poblacional debería ser una prioridad.

Vacuna.

La Ponencia de Programa y Registro de vacunaciones, en febrero de 2007, acordó proponer la recomendación de iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma. Esta recomendación se aprobó por la Comisión de Salud Pública en Septiembre y por el Consejo Interterritorial en octubre de ese año 2007. Una vez alcanzado dicho acuerdo las distintas Comunidades Autónomas comenzaron a trabajar en la implantación del programa iniciándose progresivamente entre el 2007 y 2008.

1.4.1 Situación en Canarias.

En la Comunidad Canaria los datos disponibles de incidencia de cáncer de cérvix son de hace más de 10 años, las estimaciones realizadas por el Registro Poblacional de Cáncer de Canarias para el periodo 2003-2004 son de una incidencia de 168 casos, con una tasa específica por edad de 9,97 casos.

Entre las localizaciones tumorales más frecuentes en la mujer el cáncer de cérvix tiene una frecuencia relativa de 3,7%. Figura 24

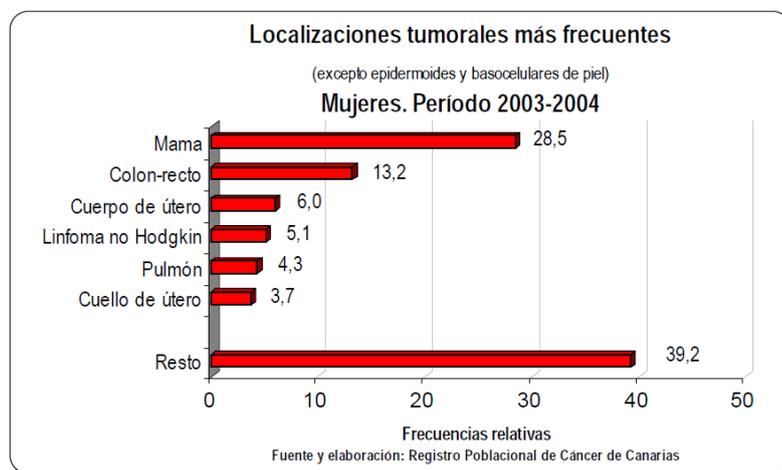


Figura 24. Tumores más frecuentes en las mujeres en Canarias. Periodo 2003-2004.

En la figura 25 se aprecia la tendencia de la incidencia de cáncer de cérvix hasta el 2004 en las islas de Gran Canaria y Tenerife.

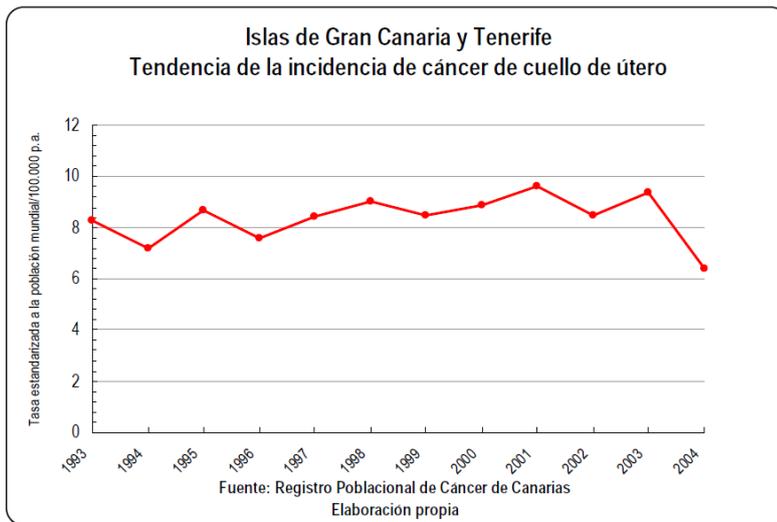


Figura 25. Tendencia de la incidencia de cáncer de cuello de útero. Islas de Gran Canaria y Tenerife.

El sistema actual de cribado no demuestra eficacia en disminuir la incidencia del cáncer de cérvix. Según datos de la memoria del año 2014 de la unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Materno Infantil de Canarias, el número de casos de cáncer de cérvix se ha ido incrementando a los largo de los años. Figura 26.

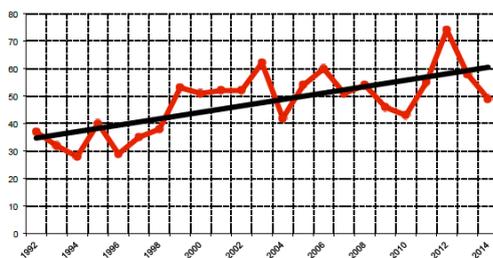


Figura 26. Evolución del número de casos de cáncer de cérvix. Unidad de Ginecología Oncológica. Memoria 2014.

Prevalencia VPH.

No existen estudios de prevalencia de VPH específicamente en la población canaria. En el estudio CLEOPATRA⁸⁷ no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia o distribución de VPH entre las distintas áreas geográficas. Figura 27.

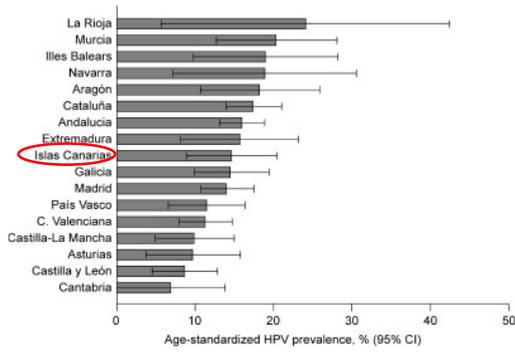


Figura 27. Prevalencia de VPH en las distintas Comunidades Autónomas.⁸⁷

Cribado.

Actualmente el cribado que se realiza en Canarias es oportunista. Las recomendaciones actuales son las siguientes:

- Población diana: Mujeres sexualmente activas entre 25 (o tres años después del inicio de relaciones sexuales) y 65 años.
- Prueba e intervalo de cribado: Citología cada tres años después de dos citologías anuales normales.

Vacuna.

En enero de 2008 se inició la vacunación sistemática a niñas en Canarias. La recomendación actual es vacunar con dos dosis a las niñas de 12 años. Figura 28.

	2m	4m	6m	12m	18m	3a	6a	12a	14a
Canarias (ene/2015)	VHB DTPa Hib VPI VNC	VHB DTPa Hib VPI VNC MenC**	VHB DTPa Hib VPI	VNC MenC SRP	DTPa Hib VPI	SRP	Tdpa	MenC Var/2g* VPH/2g	Td (VPH)
* Si no está vacunado ni pasó la varicela									
** La dosis de MenC de los 4 meses puede ser sustituida por 2 dosis, a los 2 y 4 meses, en función del preparado utilizado									
DTPa.- difteria, tétanos y tos ferina acelular Hib.- <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b MenC.- meningococo C SRP.- sarampión, rubéola y parotiditis Td.- tétanos y difteria de adulto Tdpa.- tétanos, difteria y tos ferina de baja carga antigénica					Var.- varicela VHB.- hepatitis B VNC.- neumococo conjugada VPH.- virus del papiloma humano (solo niñas) VPI.- polio inyectable				

Figura 28. Calendario vacunal en Canarias.

Justificación

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

2. Justificación.

No existen estudios de prevalencia de VPH específicamente en la población canaria.

Los estudios poblacionales de prevalencia de VPH son importantes y necesarios para la prevención del cáncer de cérvix dado que nos dan información sobre la utilidad del cribado con test VPH en nuestra población y la información de la distribución de los tipos de VPH nos permite predecir el impacto de la vacunación profiláctica de nuestras mujeres.

El cribado que se realiza actualmente en la Comunidad Canaria es un cribado oportunista. Con el estudio poblacional obtenemos información de la población, no sólo de las mujeres que acuden a cribado.

Conocer los factores de riesgo relacionados con la infección es importante para identificar subgrupos de la población que están en mayor riesgo de cáncer de cérvix invasivo para poder adoptar estrategias de prevención.

Objetivos

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

1. Objetivos.

Los objetivos del estudio son:

- 1.-** Determinar la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en la población femenina de Tenerife mediante el estudio citológico y molecular.
- 2.-** Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población de Tenerife y detectar los factores de riesgo asociada a la misma.
- 3.-** Comprobar si existen diferencias en las características clínicas y epidemiológicas entre la población de Tenerife y de Gran Canaria.
- 4.-** Comprobar si existen diferencias en la prevalencia de las alteraciones citológicas y de la infección por el virus del papiloma humano entre la población de Tenerife y de Gran Canaria y realizar una determinación conjunta para ambas islas.
- 5.-** Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población de Tenerife y de Gran Canaria en conjunto y detectar los factores de riesgo asociada a la misma.

Material y método

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

2. Material y método.

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal de base poblacional, para estudiar la prevalencia de alteraciones citológicas y de la infección por el VPH en la población femenina mayor de edad de la isla de Tenerife.

Los criterios de inclusión son las mujeres entre 18 y 65 años con cartilla sanitaria en Tenerife que accedieron a participar firmando consentimiento informado. Se excluyeron todas aquellas mujeres que no habían mantenido relaciones sexuales y aquellas que habían sido histerectomizadas.

4.1.1. Fuentes demográficas y tamaño muestral:

El estudio y cálculo del tamaño muestral fue realizado por el Dr. Jorge Luis Doreste Alonso del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

A partir de los datos de la población femenina de la isla de Tenerife en el momento del diseño del estudio (año 2000) de un total de 339.219 mujeres de 1 a 100 o más años, se extrajo el grupo de edad de entre 18 y 64 años que sumaron 219.936 mujeres que se distribuyeron en nueve grupos etarios. Tabla 5.

Edad	Mujeres
18-24 años	41.834
25-29 años	30.267
30-34 años	29.782
35-39 años	25.708
40-44 años	22.035
45-49 años	19.324
50-54 años	18.405
55-59 años	15.699
60-64 años	16.878
	219.936

Tabla 5. Población femenina de la isla de Tenerife por grupos de edad. 1996.

Tras la realización de las gestiones administrativas oportunas y a través del Servicio de Comunicaciones e Informática de la Secretaría General Técnica del Servicio Canario de la Salud se obtuvo acceso a los datos solicitados.

Para el cálculo del tamaño muestral se asumieron las siguientes condiciones:

1. La población femenina con tarjeta sanitaria es idéntica a su proporción en el conjunto de mujeres de la isla de Tenerife.
2. Aunque determinados grupos con menor, o mayor prevalencia, pudieran estar fuera de la población con tarjeta sanitaria, sólo ésta es accesible.
3. Interesa por tanto seleccionar, por grupos de edad, a las mujeres en la muestra en la misma proporción que estos grupos representan en la población femenina de Tenerife, y no en proporción al peso de cada grupo de edad en la población con tarjeta, en previsión de que algún grupo (previsiblemente mujeres de edades entre 18-24 o 55-64) esté infra-

representado, por ejemplo por tener mayor número de inactivas sin cobertura.

4. La pirámide poblacional de 1996 empleada en este estudio coincide con la del momento de realizar el estudio.
5. Asumiendo que la situación de máxima indeterminación, equivaldría al empleo de la prevalencia más elevada entre las de los diversos grupos de edad, que podría estimarse en torno a un 16%.
6. Considerando que la carga de trabajo asumible estaría en torno a 2.000 mujeres, la diferencia máxima admisible, en todos los grupos de edad, debería ser del 1,5% con un error alfa del 5% (nivel de confianza del 95%).

El tamaño muestral final fue de 2276 mujeres, su distribución etaria se presenta en la tabla 6.

	% LA MUESTRA	N POR GRUPO	N SOLICITADO POR GRUPO
18-24 años	19,02	432	2.160
25-29 años	13,76	313	1.565
30-34 años	13,54	308	1.540
35-39 años	11,69	266	1.330
40-44 años	10,02	228	1.140
45-49 años	8,79	200	1.000
50-54 años	8,37	191	955
55-59 años	7,14	163	815
60-64 años	7,67	175	875
Total	100,00	2.276	11.380

Tabla 6 Tamaño muestral por grupos de edad.

La selección se hizo de forma aleatoria, proporcional y estratificada a la población femenina registrada en el censo poblacional en cada grupo de edad y en cada una de las zonas básicas de salud. Por cada grupo etario se solicitaron cinco grupos de mujeres de manera que se contaron con cuatro grupos de reserva para cada una de las mujeres inicialmente seleccionadas, es decir, por cada mujer seleccionada de la primera selección, se obtuvieron nueve más, en el caso de que la primera de ellas no cumpliera los criterios de inclusión, no accediera a participar o no fuera localizable con la información disponible en ese momento. Se recibieron por tanto dichos grupos con un total 13.682 mujeres distribuidas entre los distintos centros de salud en formato electrónico. En esta base de datos se incluyeron las siguientes variables: nombre, apellidos, tarjeta de identificación sanitaria, documento nacional de identidad, grupo de edad, teléfono, dirección postal, localidad y centro de salud.

Para valorar las diferencias de prevalencia de la infección VPH con la población de Gran Canaria y obtener una determinación conjunta de las dos islas, se realizó el estudio conjunto de los datos de la población de Tenerife junto con los obtenidos en otro trabajo de tesis doctoral de nuestro grupo, presentada por la Dra. Alejandra Torres (“Prevalencia de la infección genital por el virus del papiloma humano en la población femenina de Gran Canaria”) referentes a la isla de Gran Canaria que se ha realizado con la misma metodología y procedimientos diagnósticos, analíticos y estadísticos.

4.2. Captación y atención de las participantes.

La captación de mujeres se realizó durante el periodo 2005- 2007. Se diseñó un cartel para informar a la población. (Figura 29)

4.2.1. Logística de invitación a las participantes.

Para el control administrativo de las participantes se contó con la ayuda de la Dirección del Servicio Canario de la Salud que posibilitó, a través de la Dirección General de Programas Asistenciales, contar con una administrativa que fue ubicada en las dependencias de la Gerencia de Atención Primaria en Santa Cruz de Tenerife, que

realizó una extraordinaria labor y que se coordinó con el personal administrativo de nuestro centro y con el Laboratorio de Patología Molecular en Las Palmas de Gran Canaria.

Las mujeres seleccionadas fueron invitadas a participar en el estudio, siguiendo las recomendaciones de Forbes et al.⁹⁰ Se elaboró un dossier de procesos administrativos (Anexo 2 pág. 231) y de protocolos administrativos (Anexo 3 pág. 247) que se siguieron durante el estudio.

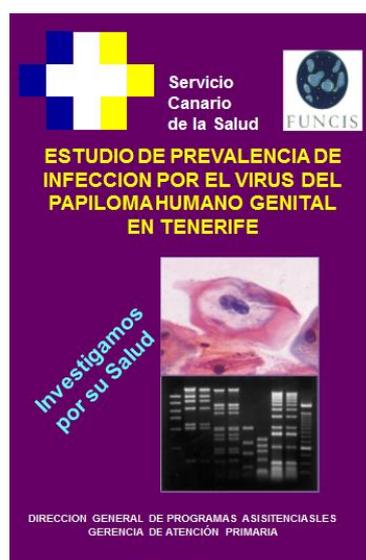


Figura 29. Cartel informativo del estudio.

En primer lugar se realizó el envío de carta postal personalizada a todas las posibles participantes seleccionadas del primer grupo. En esta carta se les describía el estudio a realizar, lo que se le solicitaba (consentimiento informado, encuesta clínico-epidemiológica y toma de muestras), sus objetivos y beneficios; y se les invitaba a participar, añadiendo unos números de teléfono para que pudieran ponerse en contacto con el personal administrativo del proyecto. Este personal, pasadas unas dos semanas desde el envío postal, realizaba una llamada telefónica para: en primer lugar asegurarse de que la carta había llegado correctamente, en segundo lugar para resolver alguna duda sobre ella y por último para invitarles a participar.

Si la paciente llamaba voluntariamente o aceptaba la invitación en la llamada telefónica de nuestro personal, se concertaba una cita (fecha, hora y personal facultativo o de enfermería que le atendería). Entre veinticuatro y cuarenta y ocho horas antes de esta cita se realizaba otra llamada recordatorio. Para el grupo de voluntarias, en el

mismo momento de la llamada solicitando su inclusión en el estudio, se solucionaron las cuestiones pertinentes y se les dio una cita de la misma manera.

Si invitada no fuera localizada, no aceptara participar, o anulaba una cita, se registraba esta incidencia en el programa de gestión del proyecto y se generaba automáticamente la selección de la señora del segundo grupo correspondiente al identificador de la primera, con la consiguiente carta personalizada y posterior llamada telefónica, y así sucesivamente en las siguientes incidencias.

De forma automatizada se generaban diariamente listados de pacientes por centro de salud que se hacían llegar vía fax para el control de citas. Ese documento se devolvía a nuestra oficina administrativa junto con las muestras obtenidas para actuar como se describió anteriormente ante la no comparecencia de alguna participante (Figura 30).

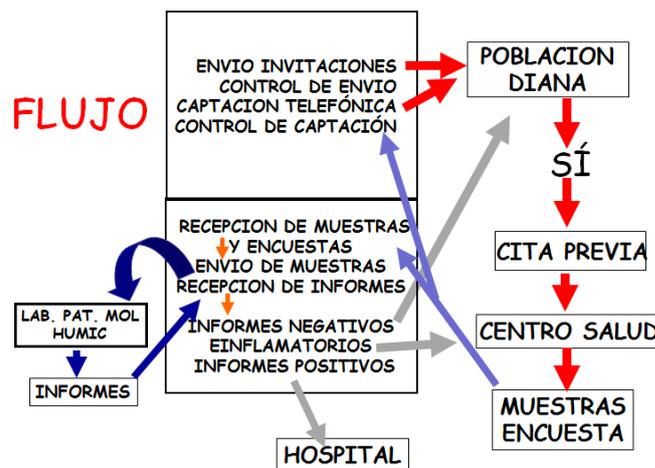


Figura 30. Circuito de atención a pacientes y envío de resultados.

4.2.2. Centros de recepción y atención a las participantes.

Para configurar el grupo de trabajo de captación y atención de las participantes se desarrollaron varias reuniones con la Gerencia de Atención Primaria y con la Dirección de Enfermería de Tenerife que con la máxima colaboración consiguió implicar a un total de diecisiete matronas; a ellas se incorporaron dos ginecólogos. Un total de diecinueve colaboradores, muchos de cuales lo hicieron en más de un centro, en función de los puestos de trabajo ocupados en cada momento. En los centros y áreas de salud a

las que no se tuvo acceso directo se intentó derivar a las mujeres a centros en funcionamiento. (Anexo nº 4; ver pág. 255).

Los centros colaboradores fueron (figura 31): Anaga, Añaza, Arona, Barranco Grande, Candelaria, La Cuesta, Laguna-Geneto, Laguna-Mercedes, Los Gladiolos, Ofra-Delicias, Ofra-Miramar, Orotava Dehesa, Santa Ursula, Tacoronte, Tegueste, Tejina.



Figura 31. Centros colaboradores.

Para la realización del trabajo se facilitaron protocolos de actuación (Anexo nº 5; ver pág. 257) y material de papelería y fungible.

4.2.3. Atención a las participantes.

Una vez que las participantes acudían a su centro de salud se realizaban los siguientes pasos:

- Se les presentaba un Documento de Consentimiento Informado (Anexo nº 6, pág. 261)
- Se cumplimentaba la Encuesta Clínico Epidemiológica (Anexo nº 7, pág. 263).
- Y por último se procedía a la toma de muestras que se describen más adelante.

4.3. Procesamiento de las muestras.

Las muestras obtenidas son de dos tipos:

- Toma citológica cervicovaginal en seco, con espátula de madera y cepillo endocervical. Se realiza extensión en portaobjetos, fijación inmediata y almacenamiento y conservación en carpeta de plástico para su transporte.
- Toma citológica cervicovaginal con hisopo estéril sin medio de cultivo. Se preserva a 4°C en nevera refrigerada hasta el traslado al Servicio de Anatomía Patológica de Complejo para el estudio molecular del VPH.

4.3.1. Procesamiento y diagnóstico de las muestras citológicas.

Con los extendidos en seco se procede según protocolo estándar del Servicio de Anatomía Patológica (Anexo nº 8 pag. 269).

El diagnóstico e informe citológico se realizó según los criterios del sistema de Bethesda^{3, 91, 92} (Anexo nº 1, pág. 229) en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalaria Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI) por una única observadora, la Dra. Marta Pavcovich Ruiz. Los diagnósticos se guardaron en formato electrónico en el programa de gestión de dicho servicio y se imprimieron en papel para su envío por correo postal a las participantes del estudio.

4.3.2. Procesamiento y diagnóstico de las muestras para estudio molecular.

Preparación de las células de la toma cervical:

- Se añade un mililitro (ml) de suero estéril al hisopo, se agita fuertemente dejando reposar 24 horas a 4° C.
- Si el contenido es muy hemático se procede a mezclar con un tampón de lisis hemática (155mM NH₄Cl, 10mM NH₄HCO₃ y 0,1mM EDTA) durante 30 minutos a 4°C.

- En condiciones de esterilidad se realiza la apertura del tubo y extracción del hisopo y se retira el suero fisiológico con la muestra celular, con pipeta Pasteur a un tubo eppendorf estéril. El hisopo se devuelve a su tubo y se almacena a -20°C .
- Se centrifuga a 14000 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos.
- Se extrae el sobrenadante y el botón celular se resuspende en 500 μl de suero fisiológico.
- Se obtienen dos alícuotas de 250 μl identificadas con el número de laboratorio del estudio que se almacenan a -20°C hasta el momento de la extracción de ADN.

Aislamiento de ADN:

- Se saca uno de los tubos con la muestra celular en suero fisiológico y se deja a temperatura ambiente.
- Se centrifuga a 14000 rpm durante 10 minutos.
- Se tira el sobrenadante. Se drena bien el pellet.
- Se resuspende el pellet en Buffer de lisis + Proteinasa K (1M Tris HCl pH 9.0, 1M MgCl_2 , 1M KCl, Tritón X-100 y 10 mg/ml Proteinasa K) con la cantidad siguiente según el tamaño del pellet:
 - 0 (invisible): 20 μl .
 - 1 (mínimo): 50 μl .
 - 2 (grande \cong 3 mm): 100 μl .
 - 3 (enorme \cong 5 mm): 200 μl .
- Se agita energicamente.
- Se digiere a 55°C durante 1-2 horas en agitación.
- Se inactiva la proteinasa K a 90°C durante 10 minutos (baño maría o bloque térmico).
- Se centrifuga a 14000 rpm durante 5 minutos.
- Se identifica y almacena a -80°C . Para usarlas para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se deja descongelar a temperatura ambiente y se toma del sobrenadante la cantidad necesaria de ADN.

Las muestras de ADN quedaron almacenadas en el Servicio de Anatomía Patológica del CHUIMI, registradas con un número de laboratorio, los datos de filiación y resultados de cada estudio se almacenaron en soporte informático de acceso restringido y codificado para salvaguardar la confidencialidad.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de infección por VPH:

Se utilizaron dos pares de cebadores de consenso (“consensus primers”) para cada muestra de ADN. Con My09/My11⁹³ se reconoce un segmento del gen L1 de 450 pares de bases (pb) y con Gp5-Gp6⁹⁴ del mismo gen se reconoce un segmento de 150 pb en reacciones por separado. Estos test detectan todo tipo de VPH (pan-VPH).

- Para el primero de los análisis del VPH se utilizaron los siguientes cebadores “degenerados”:

My09: 5'- CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC-3'
My11: 5'- GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG-3' 450 pb

Aplicando el siguiente protocolo de PCR para un volumen final de 50µl:

- 2,5 µl de ADN
- 50µM Tris-HCl (pH 8,4)
- 10 mM KCl
- 4 mM MgCl₂
- 0,2 mM de cada dNTP
- 20 pM de cada “primer”
- 2,5 U Taq polimerasa

- Para el segundo de los análisis del VPH se utilizaron los siguientes cebadores:

GP5+ TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC
GP6+ GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C 150 pb

Aplicando el siguiente protocolo de PCR para un volumen final de 50µl:

- 2,5 µl de ADN
- 50µM Tris-HCl (pH 8,4)
- 10 mM KCl
- 3,5 mM MgCl₂
- 0,2 mM de cada dNTP
- 30 pM de cada “primer”
- 2,5 U Taq polimerasa

- Como control interno de la calidad del ADN de la muestra se realizó una amplificación de β -globina utilizando los siguientes cebadores:

P03: 5'-ACACAACCTGTGTTCACTAGC-3'

P07: 5'-GAAAACATCAAGGGTCCCAT-3' 509 pb

Aplicando el siguiente protocolo de PCR para un volumen final de 50 μ l:

- 2,5 μ l de ADN
- 50 μ M Tris-HCl (pH 8,4)
- 10 mM KCl
- 1,4 mM MgCl₂
- 0,2 mM de cada dNTP
- 20 pM de cada "primer"
- 2,5 U Taq polimerasa

La PCR se realiza en un GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems®) con el siguiente programa:

- desnaturalización inicial prolongada: 5 minutos a 95°C
- 40 ciclos de:
 - desnaturalización: 1 minuto a 95°C.
 - anidación: 1 minuto a 55°C (My09/11 y β -globina) o 40°C (Gp5-Gp6+).
 - elongación: 1 minuto a 72°C.
 - elongación prolongada final 10 minutos a 72°C.

Los productos de PCR de cada reacción (10 μ l) se someterán a electroforesis en gel de agarosa al 3% durante 90 minutos a 130 voltios. Posteriormente serán teñidos con bromuro de etidio y observados con transiluminador de luz ultravioleta (Figura 32).

La valoración comienza con la amplificación de β -globina (PC07-PC03) para asegurar la calidad del ADN en posteriores análisis. En caso de negatividad, se procede a limpieza y concentración con extracción fenólica (fenol-cloroformo-isoamilico) y precipitación salina con acetato sódico y alcohol absoluto y dilución en tampón Tris-EDTA.

Tras obtener un resultado positivo para β -globina (PC07-PC03) se pasa a las reacciones propias de VPH, en primer lugar para My09/My11 y posteriormente para Gp5-Gp6+. Los casos positivos fueron sometidos a una réplica de ambos ensayos para corroborar el resultado inicial, pasando al análisis de genotipado.

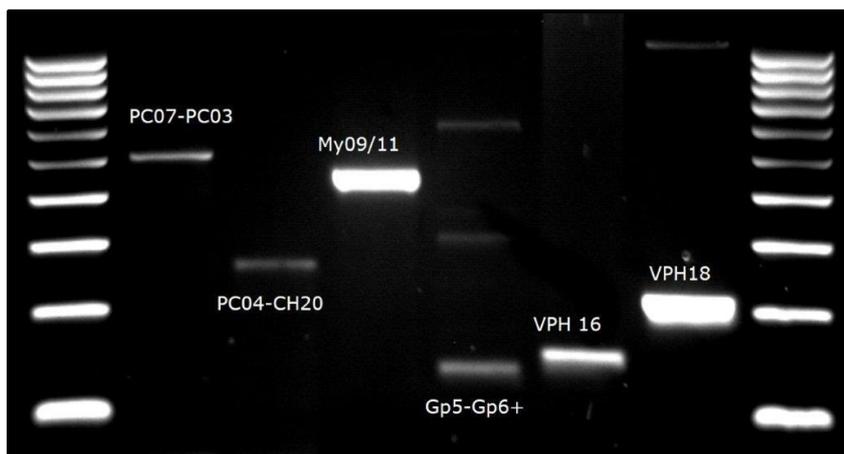


Figura 32. Electroforesis en agarosa de las reacciones en PCR empleadas.

Genotipado del VPH de los casos positivos:

a) Se utilizó en primer lugar el sistema Linear Array® HPV Genotyping Test (LA) (CE-IVD; Roche Diagnostics®)⁹⁵⁻⁹⁸ (figura 33) que es capaz de detectar 37 tipos virales de VPH de bajo riesgo (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82v (IS39), 83, 84 y 89) y alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 82).

Mediante el empleo de cinco cebadores no degenerados denominados PGMY11 (A,B,C,D y E) y trece cebadores no degenerados denominados PGMY09 (F a R), todos ellos de 18 pb y biotinilados en el extremo 5', se realiza una amplificación de un segmento de 450 pares de bases (pb) de la región L1 del ADN del VPH. Como control de calidad del ADN se incluye además una coamplificación de dos segmentos de alto y bajo peso molecular del ADN del gen de β -globina mediante los cebadores también biotinilados.

La PCR se realiza en un GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems®) con el siguiente programa:

- 50°C durante 2 minutos (activación de AmpErase)
- 95°C for 9 minutos (activación de la AmpliTaq GOLD)
- 40 ciclos:
 - 95°C durante 30 segundos (desnaturalización),
 - 55°C durante 1 minuto (alineamiento),
 - 72°C durante 1 minuto (extensión);
- 72°C durante 5 minutos (extensión final).

El volumen final de la reacción es de 100 µl, la mitad corresponde a ADN y la otra mitad a la mezcla (mix) de la reacción en la que se incluyen junto al tampón de reacción, nucleótidos (entre los que se ha incluido por Uracilo-dUTP), cebadores, AmpliTaq gold y magnesio, un componente, el enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa, UNG) que elimina restos de Uracilo de los productos amplificados y reduce el riesgo de contaminaciones. En nuestro protocolo la única modificación que se ha realizado ha sido en lo referente a la cantidad de ADN aportado, de manera que se han reducido los 50 µl de ADN recomendados por el fabricante y sólo se han aportado 10 µl de ADN diluyendo la muestra inicial diez veces.⁹⁹⁻¹⁰²

Se termina el análisis, tras la amplificación y desnaturalización del producto, con el análisis de hibridación en formato de tiras sobre membranas que incluye sendas sondas complementarias a los 37 tipos virales anteriormente reseñados. Este proceso se realiza de forma automatizada con el empleo del hibridizador ProfiBlot™ T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Suiza) que hace posible el estudio de hasta 48 muestras en un ensayo. El kit LINEAR ARRAY® Detection Kit (Roche Diagnostics®) ha proporcionado los reactivos de este procedimiento. El genotipado lo marca una señal coloreada en forma de banda sobre las tiras hibridadas.

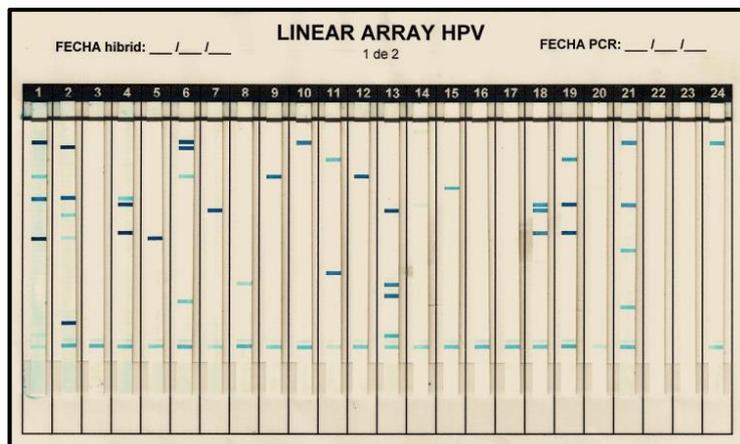


Figura 33. Linear Array HPV.

b) El segundo de los test utilizados es INNO-LIPA HPV Genotyping Extra Amp kit (LIPA) (Immugenetics®, Bélgica - INNOGENETICS Diagnóstica Iberia, S.L.U.®, Barcelona; actualmente FUJIREBIO Europe, Bélgica) (figura 34). Este test es capaz de detectar 28 tipos virales: quince de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), nueve de bajo riesgo (6, 11, 26, 40, 43, 44, 53, 54, 70) y tres tipos

adicionales (69, 71, 74). Al igual que el anterior se obtiene un segmento amplificado de 65 pb del gen L1 con una mezcla de cuatro cebadores de 20 pb denominados SPF1 (A, B, C y D) y dos cebadores de 23 pb SPF2 (B y D), todos ellos biotinilados que incluyen en su secuencia Inosina.¹⁰³⁻¹⁰⁵

El volumen final de la reacción es de 50 µl, 40 µl corresponden a la mezcla (mix) de reacción (37,7 µl de la mezcla de amplificación y 2,3 µl de AmpliTaq Gold) en la que se incluyen junto al tampón de reacción, nucleótidos (entre los que se ha incluido por Uracilo-dUTP e Inosina), cebadores, AmpliTaq gold y magnesio, un componente, el enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa, UNG) que elimina restos de Uracilo de los productos amplificados y reduce el riesgo de contaminaciones. La cantidad de ADN aportado es de 10 µl y siguiendo las recomendaciones se ha utilizado ADN diluido diez veces.

Como control de calidad del ADN a estudiar incluye una coamplificación como control interno de calidad de la muestra de un segmento del ADN del gen de β-globina, dos controles positivos de VPH (VPH1 y VPH2) mediante los cebadores también biotinilados y un control de tinción de las bandas.

La PCR se realiza en un GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems®) con el siguiente programa:

- 37°C durante 10 minutos (activación de AmpErase)
- 94°C for 9 minutes (activación de la AmpliTaq GOLD)
- 40 ciclos:
 - 94°C durante 30 segundos (desnaturalización),
 - 52°C durante 45 segundos (alineamiento),
 - 72°C durante 45 segundos (extensión);
- 72°C durante 5 minutos (extensión final).

Se termina, tras la amplificación y desnaturalización del producto de PCR, con el análisis de hibridación en formato de tiras sobre membranas que incluye sondas complementarias a los 25 tipos virales anteriormente reseñados. Este proceso se ha realizado de forma automatizada con el empleo del hibridizador ProfiBlot™ T48 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Suiza) que hace posible el estudio de hasta 48 muestras en un ensayo. Para la hibridación se utilizaron los componentes del propio kit. La lectura de las bandas específicas teñidas de color en cada una de las tiras se analizaron con el software Line Reader and Analysis Software (LiRAS) proporcionando el genotipado de cada muestra.

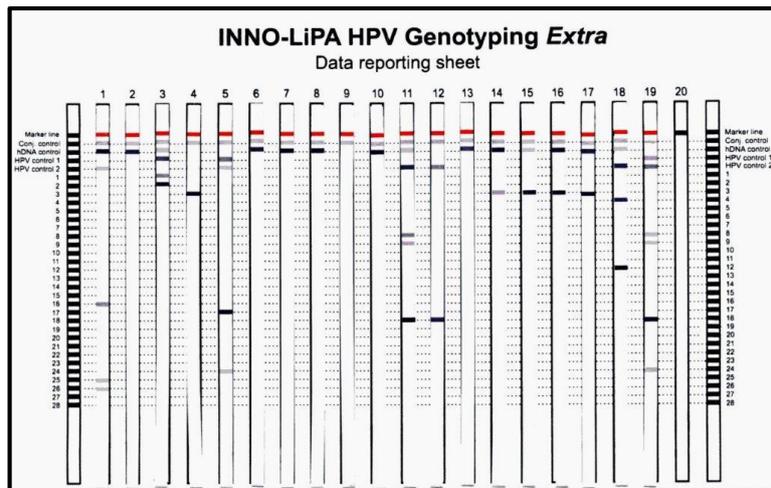


Figura 34. INNO-LIPA HPV Genotyping Extra.

Este test se ha empleado en aquellas muestras que por sus condiciones aportaban una calidad de ADN que no rendía resultados convincentes con el primero de los kits señalado (LA).

4.4. Envío de informes y derivaciones de pacientes.

Tras finalizar el estudio citológico y molecular para la presencia del VPH, se remitían sendos resultados por correo postal ordinario. De estos resultados se pueden derivar tres situaciones distintas que implican seguimientos clínicos diferentes (Figura 27).

Pacientes con resultados citológico y molecular negativo: estas pacientes únicamente se les invitaba a que siguieran sus revisiones ginecológicas establecidas con el cribado citológico en su centro sanitario correspondiente.

Pacientes con resultado molecular negativo y resultado citológico de infección específica por *Candida*, *Aspergillus*, *Trichomonas* o virus herpes. Se derivaron a su médico de familia en atención primaria para su tratamiento.

Pacientes con resultado citológico positivo: considerando positivo un hallazgo de alteración citológica de significado incierto (ASCUS) o mayor. Independientemente

del resultado del estudio molecular, estas pacientes fueron derivadas a las unidades de patología cervical del Servicio de Ginecología del Hospital de referencia de zona que le correspondía a la paciente para ser atendidas con la realización de colposcopia y toma de biopsia si procede.

Pacientes con resultado molecular positivo: estas pacientes independientemente del resultado citológico eran derivadas también a la unidad de patología cervical que le correspondía con el mismo propósito y procedimientos.

4.5. Recogida y gestión de datos.

Se utilizaron tres plataformas para el registro de la información en todos y cada uno de los pasos que se comentan a continuación.

4.5.1. Base de datos de tarjeta sanitaria y de la encuesta clínico-patológica (cuestionarios).

Software y hardware.

Bajo el diseño y mantenimiento del Servicio de Informática de nuestro centro, las tablas de datos y la aplicación que se manejó se desarrollaron en Multibase© Versión 3.0, que fue instalado en un ordenador Digital Compaq AlphaServer - ES20 mainframe bajo Sistema Operativo Unix de HP-DIGITAL. Esta base de datos estuvo situada en un servidor de dicho servicio con conexión remota en el entorno de la intranet hospitalaria con claves individualizadas de usuario y contraseña. Se aseguró total confidencialidad durante todo el tiempo de duración del estudio y posterior a él.

Estructura.

La base de datos original se realizó sin incluir el nombre y apellidos de las pacientes a quién se le realizó el estudio. Otros datos tales como número de historia clínica (HC) del Hospital o del Centro de Atención Especializada correspondiente y el número de informe del Servicio de Anatomía Patológica (INFAP/AÑO) que realizó los estudios

citopatológicos y moleculares se recogieron, para poder consultar los archivos respectivos si fuera necesario. Para salvaguardar la confidencialidad de estas dos variables, HC e INFAP/AÑO se creó una variable de identificación (ID) y una nueva tabla de datos. La tabla de datos denominada Patologia1 constaba de todas las variables, incluida la ID, salvo la HC y INFAP/AÑO; la tabla de datos denominada Patologia2, constaba de las variables ID, HC y INFAP/AÑO. Los archivos que constituyen estas tablas de datos se ubicaron en dos directorios diferentes del mismo ordenador.

Acceso a los datos.

Los datos fueron manipulados con una aplicación realizada de forma expresa para este proyecto. El personal administrativo solicitado para cumplimentar esta labor se ubicó en las dependencias del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro. Las funciones básicas de dicha aplicación son: a) sobre la tabla Patologia1: altas, bajas, modificaciones, consultas, listados totales o parciales y exportación de datos a fichero electrónico en formato compatible para ser usado por el programa de tratamiento estadístico; b) sobre la tabla Patologia2: altas, bajas, modificaciones y consultas. La aplicación permitió realizar un adecuado control de calidad en la entrada de datos como se describe en el apartado siguiente. Las tablas están relacionadas mediante un sistema que garantizará la integridad referencial de las mismas. Para poder acceder a dicha aplicación, los usuarios autorizados debieron identificarse primero ante el sistema informático, quedando registrado entre otros datos: usuario, fecha de acceso y duración del mismo. Al acceder a la aplicación, ambas tablas quedaron, además, protegidas en un sistema de ficheros de seguridad, sin el cual no se permite: lectura, modificación, exportación en otros formatos electrónicos, listados, ni ningún otro tipo de acceso directo o indirecto. Ambas tablas de datos estuvieron sometidas a mecanismos de integridad de información. Se estableció un sistema de acceso diferenciado, a través del cual, en función de la clave ingresada por el usuario fue posible realizar distintas acciones sobre la tabla de datos. No se pudieron generar listados ni exportaciones de la tabla de datos Patologia2, salvo por los investigadores principales del estudio.

Copia de Seguridad.

Para realizar la copia de seguridad se emplea la metodología habitual empleada en el Servicio de Informática de nuestro centro, lugar donde residirán las tablas de datos y cuyas dependencias están protegidas por sistemas de seguridad antirrobo e incendio.

Esta metodología consiste, entre otras actuaciones, en la generación de una copia de seguridad diaria en cinta de datos, que se mantiene guardada en armario ignífugo bajo llave.

Encuestas clínico-patológicas. Cuestionarios.

Estas encuestas fueron almacenadas en un armario bajo llave a la cual sólo tienen acceso los investigadores.

Control de Calidad (CQ).

El CQ se lleva a cabo en varios niveles de la recogida, entrada y análisis de la información:

- Primera etapa, recogida de la información: todos los cuestionarios cumplimentados fueron revisados para detectar posibles variables que aparezcan en blanco y para revisar la codificación de las mismas; si al revisar los cuestionarios se detectó un error o una casilla de una variable en blanco, ésta fue marcada con un bolígrafo de tinta roja y el cuestionario fue devuelto al recolector de información para que se corrigiera la falta de la información o para que corrija el error cometido. Una vez el cuestionario haya pasado esta primera etapa, pudo ser introducido en la base de datos creada.
- Segunda etapa, introducción de la información: para mantener la calidad en la entrada de datos, las variables están codificadas y la codificación disponible en pantalla durante la introducción de las mismas. Las variables cuantitativas se crearon con límites inferiores y superiores de valores, de esta forma se evitó introducir valores no correctos. Las variables que se consideraron prioritarias en el estudio, se definieron como obligatorias en la tabla Patología1, y se habilitó al programa informático para que impidiera el registro de cuestionarios que no incluyan todas las variables obligatorias.
- Tercera etapa, previa al análisis de la información: para determinar si los datos introducidos en la base de datos son los correctos, se escogieron un 20% de los cuestionarios introducidos por medio de un muestreo sistemático, y se fue confrontando cada variable del cuestionario escrito con el dato registrado en el ordenador, de esta forma se detectan los errores de entrada cometidos.

- Cuarta etapa, análisis de la información: antes de analizar los cuestionarios, se realizó la prueba de máximos y mínimos para las variables cuantitativas.

4.5.2. Portal en entorno web para la gestión de captación y citación de participantes.

El Dr. Miguel Ángel Sánchez Ramos, del servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, desarrolló una aplicación web con este objetivo.

Todo el desarrollo se implementó sobre el “framework” Zope en su versión 2.11.4. Se realizaron desarrollos adicionales para facilitar la obtención de datos y el impreso de formularios usando el lenguaje de programación Python 2.4.4. Como base de datos para persistencia de los datos se empleó MySQL versión 4.1.11-nt. Todo ello se instaló sobre un servidor Windows Server 2003. El servidor se encontraba en el CPD del Servicio de Informática del Complejo realizándose copias de seguridad de los datos y del “framework” siguiendo la política de copias de seguridad de dicho servicio.

4.5.3. Base de datos del Laboratorio de Patológica Molecular.

En entorno Windows y con el programa File Maker® 5.0 se desarrolló una base de datos para incluir en ella los datos de las participantes, procedencia, identificadores de las muestras citológicas y moleculares así como sus resultados.

A esta base de datos tuvieron acceso los técnicos-becarios del proyecto así como los investigadores principales mediante claves de usuario y contraseña.

4.6. Análisis estadístico.

La fusión de datos de las tres bases de datos se realizó con las utilidades de Microsoft Acces® y se generaron posteriormente tablas de datos en Microsoft Excel® exportables al programa de análisis estadístico IBM-SPSS 19.0 en entorno Windows®.

Para el estudio de variables cuantitativas se utilizaron: medidas de tendencia central: media, mediana; medidas de dispersión: error estándar de la media, desviación típica, rango; test de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov). En el caso de necesitar pruebas no paramétricas por falta de normalidad de la muestra, se emplearon el test de Kruskal-Wallis y el de Mann-Whitney. Los estudios de correlación entre variables cuantitativas se realizaron con el test de Spearman y el de cualitativas con el análisis de regresión de Cox, la prueba de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. El nivel de significación fue para $p < 0.05$.

Resultados

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

5. Resultados.

5.1. Descripción del grupo “Estudio Tenerife”.

El grupo de “Estudio Tenerife” contiene a todas las mujeres seleccionadas por el diseño poblacional a las que el grupo investigador invitó a participar mediante carta postal y llamada telefónica posterior entre los años 2005 al 2007.

Se enviaron 8.768 cartas postales de las cuales 202 (2,3%) fueron devueltas por errores en la dirección postal (errores tipográficos, cambios de domicilio...). Quedaron sin enviar 4.888 cartas. Se recibieron un total de 396 llamadas solicitando una cita tras recibir la carta lo que supone un 17% de las mujeres citadas inicialmente que alcanzaron la cifra de 2.327. No asistieron a la cita previamente acordada 118 mujeres con lo que finalmente el tamaño muestral es de 2.209 pacientes.

Los centros en los que se les atendió se muestran en la tabla 7 y la figura 31.

CENTRO	n	%
LAGUNA-GENETO	226	10,2
TEJINA	171	7,7
TACORONTE	164	7,4
BARRANCO GRANDE	132	6,0
LA CUESTA	119	5,4
CANDELARIA	102	4,6
LOS REALEJOS	97	4,4
LOS GLADIOLOS	96	4,3
OFRA-DELICIAS	91	4,1
TACO	90	4,1
OROTAVA-DEHESA	86	3,9
LAGUNA-MERCEDES	70	3,2
BARRIO DE LA SALUD	67	3,0
CABO LLANOS-MERCADO	66	3,0
TOSCAL CENTRO	54	2,4
OFRA-MIRAMAR	54	2,4
ANAGA	54	2,4
AÑAZA	52	2,4
PARQUE MARITIMO	43	1,9
SALAMANCA DUGGI	41	1,9
SANTA URSULA	34	1,5
LA VERA	34	1,5
AMB. PUERTO CRUZ	34	1,5
ARONA COSTA I	33	1,5
ARONA COSTA II	30	1,4
ARONA VILAFLORE	29	1,3
SAN ANTONIO	28	1,3
LA VICTORIA	26	1,2
ADEJE	25	1,1
GÜIMAR	22	1,0
LA MATANZA	20	0,9
GRANADILLA	19	0,9
TOTAL	2209	100,0

Tabla 7. Distribución de la población por centros de salud.

Para su presentación se han agrupados estos centros en cinco áreas geográficas (Tabla 8): El área denominada “**Puerto de la Cruz**” incluye los centros de: Puerto de la Cruz, La Matanza, La Vera, La Victoria, Los Realejos, Orotava Dehesa, Santa Úrsula y Tacoronte. El área denominada “**La Laguna**” incluye los centros: La Cuesta, Laguna-Geneto, Laguna-Mercedes, Taco y Tejina. El área “**Santa Cruz**” incluye los centros de Anaga, Añaza, Barranco Grande, Barrio De La Salud, Cabo Llanos-Mercado, Los Gladiolos, Ofra-Delicias, Ofra-Miramar, Parque Marítimo, Salamanca Duggi, San Antonio, Taco y Toscal Centro. Y por último el área “**Sur**” agrupa los centros de Adeje, Arona Costa I, Arona Costa II, Arona Vilaflore, Candelaria, Granadilla y Güimar.

	n	%
SANTA CRUZ	868	39,3
LA LAGUNA	586	26,5
PUERTO CRUZ	495	22,4
SUR TF	260	11,8
Total	2.209	100,0

Tabla 8. Distribución de la población por áreas.

En conjunto la media de **edad** es de 41,45 años (IC 95%: 40,92-41,98), la mediana es de 40,00 años con un rango entre 17 y 68 años (figura 35).

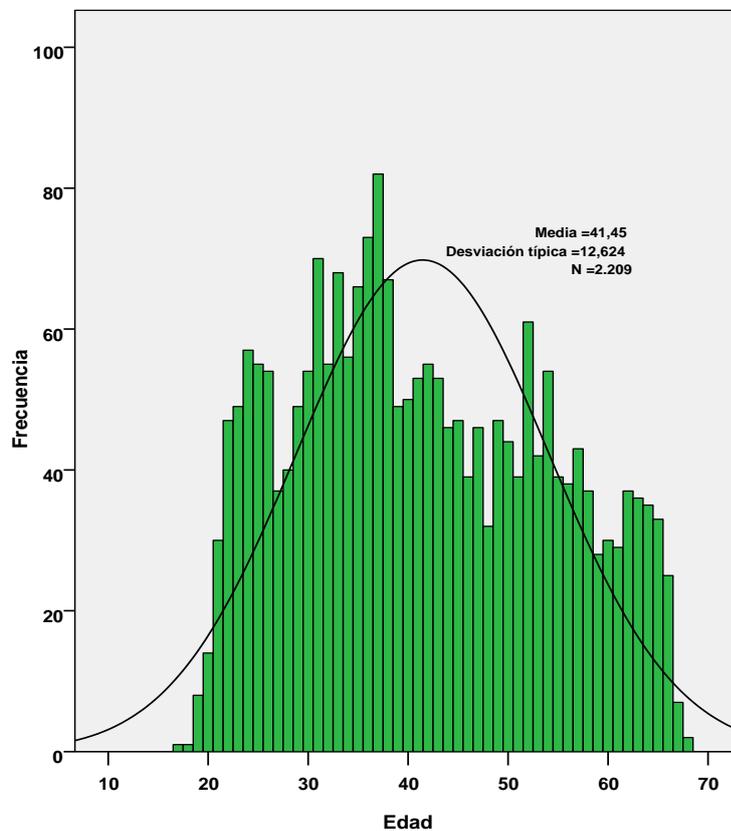


Figura 35. Edad del grupo “Estudio Tenerife”.

El tamaño muestral final quedó en 2.209 mujeres, a 65 participantes de lo estimado, lo que supone un 2,85% menos. La distribución de la muestra obtenida en los distintos grupos etarios se muestra en la tabla 9 y la figura 36. Los dos primeros y los dos últimos grupos han quedado ligeramente por debajo del tamaño muestral establecido inicialmente.

Edad	ESTIMACIÓN INICAL		POBLACIÓN OBTENIDA	
	%	n	%	n
18-24 años	19,02	432	15,3	337
25-29 años	13,76	313	11,8	261
30-34 años	13,54	308	14,9	330
35-39 años	11,69	266	12,7	281
40-44 años	10,02	228	10,8	239
45-49 años	8,79	200	10,0	220
50-54 años	8,37	191	10,0	222
55-59 años	7,14	163	7,0	154
60-64 años	7,67	175	7,5	165
Total	100	2276	100	2.209

Tabla 9. Comparación de los grupos etarios estimados y obtenidos.

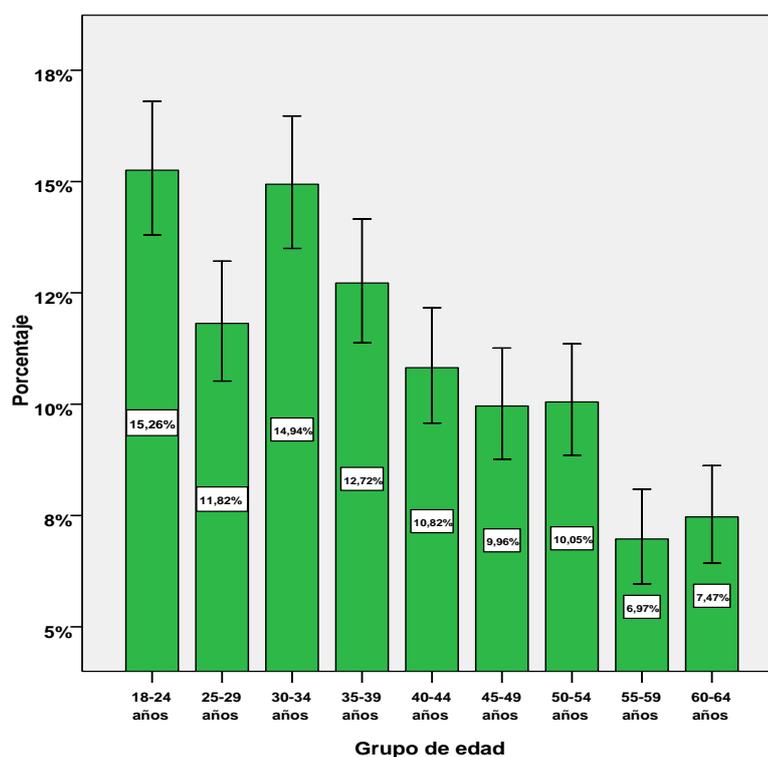


Figura 36. Distribución de la población de “Estudio Tenerife” por grupos de edad.

La distribución de la población de “Estudio Tenerife” por grupos de edad y áreas geográficas se muestra en la tabla 10.

		ÁREA GEOGRÁFICA									
		SANTA CRUZ		LA LAGUNA		PUERTO DE LA CRUZ		SUR		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo de edad	18-24	145	16,7	82	14,0	81	16,4	29	11,2	337	15,3
	25-29	93	10,7	68	11,6	65	13,1	35	13,5	261	11,8
	30-34	118	13,6	95	16,2	73	14,7	44	16,9	330	14,9
	35-39	92	10,6	81	13,8	64	12,9	44	16,9	281	12,7
	40-44	92	10,6	70	11,9	45	9,1	32	12,3	239	10,8
	45-49	78	9,0	70	11,9	54	10,9	18	6,9	220	10,0
	50-54	96	11,1	51	8,7	48	9,7	27	10,4	222	10,0
	55-59	77	8,9	31	5,3	30	6,1	16	6,2	154	7,0
	60-64	77	8,9	38	6,5	35	7,1	15	5,8	165	7,5
	Total	868	100,0	586	100,0	495	100,0	260	100,0	2.209	100,0

Tabla 10. Distribución de la población por grupos de edad y áreas geográfica.

En cuanto al **lugar de nacimiento** 1.854 mujeres (83,9%) eran españolas y 355 (16,1%) de otras nacionalidades encontrando países de todos los continentes a excepción de Oceanía.

El 3,1 % de las participantes manifiestan no tener ningún **nivel académico**, el 4,7% estudios preescolares, el 35,2% estudios de primaria, el 23,8% de secundaria, el 14,1% diplomaturas y el 15,9 % licenciaturas; hay un 3,2% con otros tipos de estudios no especificados.

En cuanto al **estado civil** el 63,5% eran casadas, el 22,1% solteras, el 10,5% separadas-divorciadas y el 4% son viudas (tabla 11).

Según los **antecedentes obstétricos** recogidos el 23,3% no había tenido ningún embarazo frente al 76,7% que sí tuvieron embarazos previos, y de éstas el 72,2% manifiestan haber amamantado a todos sus hijos, un 11,9% a alguno de ellos y un 15,9% a ninguno. Tuvieron una media de 2,02 hijos vivos (IC 95%: 1,95-2,08), el número de hijos nacidos muertos es de 0,10 (IC 95%: 0,08-0,12). La media de abortos espontáneos de 0,38 (IC 95%: 0,34-0,42) y de abortos inducidos de 0,21 (IC 95%: 0,18-0,25). (Tabla 12).

		n	%
Nacionalidad	España	1.854	83,9
	Europa	85	3,8
	América	236	10,7
	África	14	0,6
	Asia	20	0,9
	Total	2.209	100,0
Estudios	Ninguno	69	3,1
	Preescolar	103	4,7
	Primaria	777	35,2
	Secundaria	526	23,8
	Diplomatura	312	14,1
	Licenciatura	352	15,9
	Otras	70	3,2
Estado Civil	Total	2.209	100,0
	Soltera	487	22,1
	Casada	1.401	63,5
	Divorciada	232	10,5
	Viuda	88	4,0
	Total	2.208	100,0

Tabla 11. Características sociales del grupo “Estudio Tenerife”.

		n	%
Embarazo	Sí	1.648	76,7
	No	502	23,3
	Total	2.150	100,0
Lactancia	Sí, a todos	1.039	72,2
	Sí, a algunos	172	11,9
	A ninguno	229	15,9
	Total	1.440	100,0

Tabla 12. Antecedentes obstétricos del grupo “Estudio Tenerife”.

De los **antecedentes ginecológicos** (tabla 13) cabe destacar que la menarquia se da a una edad media de 12,69 años (IC 95%: 12,61-12,78 años) con rango entre los 9 y 26 años; la edad al primer matrimonio tiene una media de 23,25 años (IC 95%: 23,00-23,50 años) con un rango entre 13 y 76 años.

No utilizan ningún método anticonceptivo un 39% de las participantes, un 20,2% usan anticonceptivos orales (ACO). Salvo el antecedente de Condilomas-VPH que se ha registrado en 44 casos (2%), el resto de infecciones de transmisión sexual (ITS)

aparecen con porcentajes menores al 1%, siendo el herpes genital con 17 casos (0,8%) la más prevalente; cabe destacar siete casos de VIH (0,3%). Dentro del grupo de otras ITS aparecen infecciones por Trichomonas, Molluscum contagiosum, hepatitis B y otras.

		n	%
Anticonceptivo actual	ACO	447	20,2
	DIU	89	4,0
	Barrera bien utilizada	317	14,4
	Barrera mal utilizada	99	4,5
	Otros	326	14,8
	Ninguno	861	39,0
	NS/NC	70	3,2
Sífilis	Sí	14	0,6
	No	2.195	99,4
Herpes genital	Sí	17	0,8
	No	2.192	99,2
Gonorrea	Sí	15	0,7
	No	2.194	99,3
VIH	Sí	7	0,3
	No	2.202	99,7
Condilomas-VPH	Sí	44	2,0
	No	2.165	98,0
Chlamydia	Sí	10	0,5
	No	2.199	99,5
Ulceras genitales	Sí	9	0,4
	No	2.200	99,6
Otras ITS	Sí	12	0,6
	No	2.119	99,6
Total		2.133	100,0

Tabla 13. Antecedentes ginecológicos del grupo "Estudio Tenerife".

En cuanto a los **hábitos tóxicos** (tabla 14) el 31,6% de las participantes son fumadoras habituales con un consumo medio de casi 14 cigarrillos al día con un rango entre 1 y 80. Un 15% responden ser exfumadoras y el 53,4% no ha fumado nunca. El uso de drogas intravenosas se ha registrado como usuarias en el momento del estudio de tan solo un 0,2% (cinco casos) y ex usuarias en un 0,4% (catorce casos).

		n	%
Tabaquismo	Nunca	1.180	53,4
	Exfumadora	331	15,0
	Fumadora	698	31,6
	Total	2.209	100,0
Drogas IV	Nunca	2.196	99,4
	Ex-usuaria	8	0,4
	Usuaria	5	0,2
Total		2.209	100,0

Tabla 14. Consumo tabáquico y de drogas por vía intravenosa del grupo “Estudio Tenerife”

Uno de los aspectos más importante incorporado a la encuesta clinicopatológica es el **conocimiento y antecedentes de patología cervical de la participante.** (tabla 15) Cuando se pregunta si sabe qué es una citología cervicovaginal, respondieron afirmativamente casi el 85,8% de las encuestadas; preguntadas sobre la utilidad de la citología cervicovaginal un 76,4% afirmaron saberla.

La edad a la que se hizo la primera citología fue de 25,66 años (IC95%: 25,28-26,04) con un rango de entre 14 y 63 años. En cuanto a la realización de citologías previas un 53,8% de las participantes afirman haberse realizado más de cinco citologías en su vida, un 13,1% entre cuatro y cinco citologías, un 16,7% entre dos y tres, el 8,1% sólo una y el 5,0% no se ha hecho ninguna.

El porcentaje de participantes que ha tenido citologías patológicas anteriores es de un 7,5% de las pacientes y los resultados de éstas fueron en un 45,2% de lesión de bajo grado, un 32,9% de ASCUS, un 20,5% de lesión de alto grado y un 1,4% (un caso) de carcinoma no pudiendo asegurar que se tratase de un carcinoma de células escamosas de cérvix.

De las 99 mujeres que contestaron a la pregunta de si se habían realizado biopsia anterior, 70 informan haber tenido biopsias cervicales anteriores, aunque la mayoría de ellas (42,6%) resultaron ser negativas, un 22,2% detectaron lesiones de bajo grado y un 35,2% lesiones de alto grado.

		n	%
Sabe qué es la citología	Sí	1.896	85,8
	No	313	14,2
	Total	2.209	100,0
Sabe la utilidad de la citología	Sí	1.687	76,4
	No	522	23,6
	Total	2.209	100,0
Citologías anteriores	0	110	5,0
	1	179	8,1
	2-3	370	16,7
	4-5	290	13,1
	>5	1.188	53,8
	Total	2.137	100,0
Citologías patológicas previas	Sí	142	7,5
	No	1.752	92,5
	Total	1.894	100,0
Resultado citología patológica previa	ASCUS	24	32,9
	LIP BG	33	45,2
	LIP AG	15	20,5
	AGUS	0	0,0
	Adenocarcinoma	0	0,0
	Carcinoma	1	1,4
	Total	73	100,0
Biopsias anteriores	Sí	70	70,7
	No	29	29,3
	Total	99	100,0
Resultados biopsias anteriores	Negativa	23	42,6
	CIN I	12	22,2
	CIN II	10	18,5
	CIN III	9	16,7
	Cáncer	0	0,0
	Total	54	100,0

Tabla 15. Antecedentes y conocimiento de patología cervical del grupo "Estudio Tenerife".

Otro de los aspectos a los que se prestó mayor atención, por la estrecha relación que tiene con la patología cervical y los objetivos de este estudio, fue la **actividad sexual** de las participantes. Así la edad al primer coito tiene una media de 19,41 años (IC 95%: 19,25-19,65) con un rango de 10 a 40 años (Figura 37).

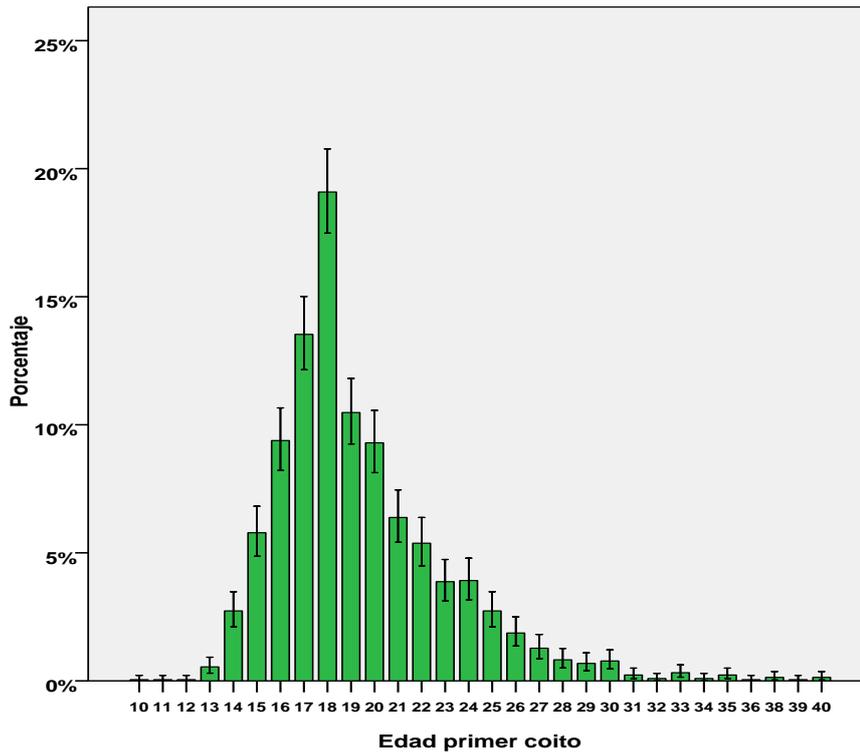


Fig. 37. Distribución de la edad del primer coito.

La edad del primer compañero de la primera relación está en el grupo de 19-25 años casi en un 55,1% de las participantes (figura 38).

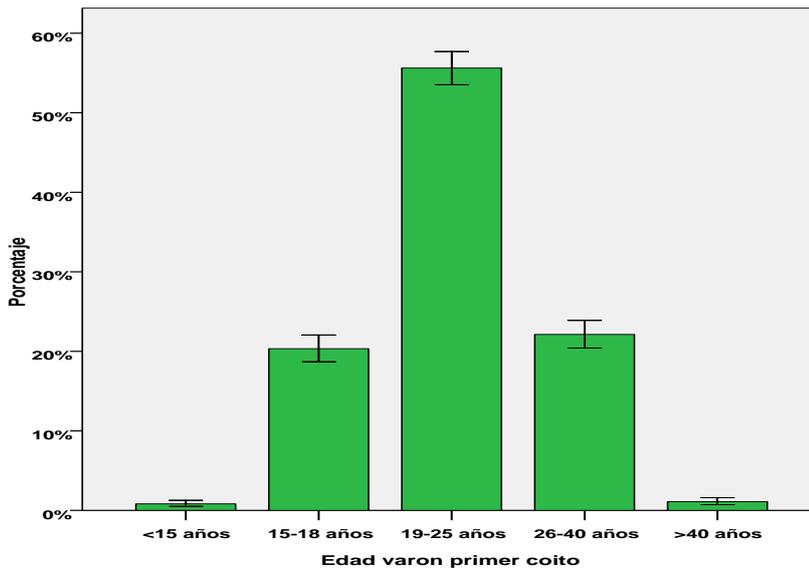


Figura 38. Edad del varón del primer coito.

En lo que respecta al número de compañeros sexuales antes de los 20 años el 2,7% de las mujeres no tuvo compañeros, el 72,8% sólo uno; el 13,9 % dos compañeros, el 5,9% tres compañeros y el resto (aproximadamente un 4,7%) tuvieron cuatro o más (Figura 39).

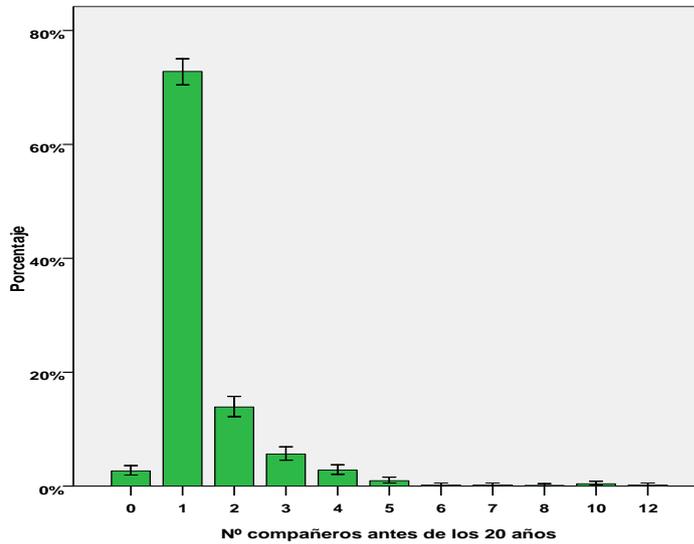


Figura 39. Compañeros sexuales antes de los veinte años.

Sobre el número de compañeros sexuales en toda su vida, las mujeres manifiestan haber tenido sólo uno en el 43,5% (figura 40).

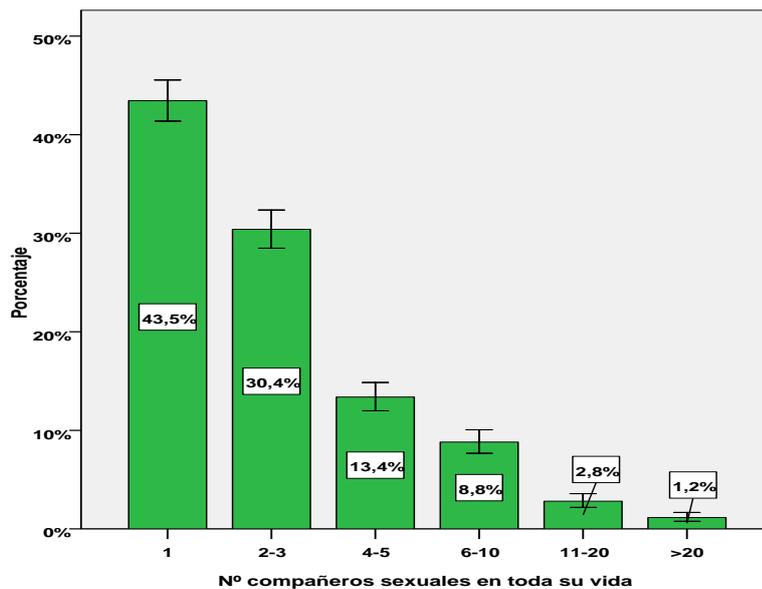


Figura 40. Compañeros sexuales en toda su vida.

Por último el cuestionario recogía información sobre **métodos anticonceptivos utilizados a lo largo de la vida**. Los anticonceptivos orales (ACO) habían sido utilizados por el 75,1% de las mujeres; el preservativo por el 77%, el método Ogino por el 51,4%, el DIU por el 17%, la ligadura de trompa en un 12,4% a la mediana de edad de 34 años y la vasectomía del compañero en un 6% a una mediana de edad de 36 años.

De los **antecedentes de enfermedades de transmisión sexual en los compañeros sexuales** podemos resaltar que la existencia de condilomas es la patología más prevalente con 30 casos (1,4%). Le siguen los antecedentes de gonorrea con 19 casos, herpes genital y secreción por el pene ambos con 17 casos, 14 casos de úlceras genitales, 13 de VIH, y 11 casos de sífilis. (Tabla 16).

		n	%
Compañero úlceras genitales	Sí	14	0,6
	No	2.186	99,0
	NS/NC	9	0,4
Compañero secreción del pene	Sí	17	0,8
	No	2.183	98,8
	NS/NC	9	0,4
	Total	2.209	100,0
Compañero sífilis	Sí	11	0,5
	No	2.189	99,1
	NS/NC	9	0,4
	Total	2.209	100,0
Compañero gonorrea	Sí	19	0,9
	No	2.177	98,7
	NS/NC	9	0,4
	Total	2.205	100,0
Compañero condilomas	Sí	30	1,4
	No	2.170	98,2
	NS/NC	9	0,4
	Total	2.209	100,0
Compañero herpes	Sí	17	0,8
	No	2.183	98,8
	NS/NC	9	0,4
	Total	2.209	100,0
Compañero VIH	Sí	13	0,6
	No	2.187	99,0
	NS/NC	9	0,4
	Total	2.209	100,0

Tabla 16. Antecedentes de ITS en compañeros sexuales.

Objetivo n°1. *Determinar la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en la población femenina de Tenerife mediante el estudio citológico y molecular.*

5.2. Hallazgos citopatológicos del grupo “Estudio Tenerife”.

En el examen citopatológico se han encontrado 1.994 casos (90,3%) de citologías dentro de los límites de la normalidad, sin evidencia de lesión intraepitelial. Dentro del grupo de inflamatorias, se encontraron 45 casos (2,0%) de tipo inespecífico, 49 casos (2,2%) de infección por *Candida sp.*, 6 casos por *Actinomyces* y 2 casos por *Trichomonas*.

Del resto de estudios 113 casos (5,12%; IC95%: 4%-6%) se han catalogado como patológicas (positivas). Figura 41. De ellas 2,99% (66 casos) corresponde a ASCUS. En las lesiones de bajo grado se engloban tanto los signos de infección por el VPH (38 casos, 1,7%), como las lesiones leves o CIN I de las que no se ha encontrado ningún caso. Lesiones de alto y bajo grado no superan el 2%. Se detectó un adenocarcinoma que correspondió a un caso de patología endometrial.

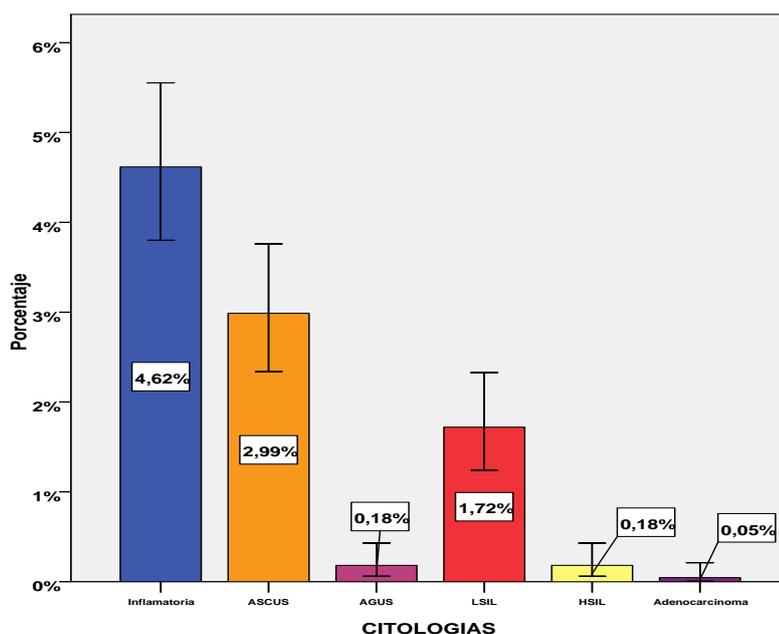


Figura 41. Citologías patológicas.

En la figura 42 y la tabla 17 se muestran la distribución de las alteraciones citológicas en los distintos grupos de edad.

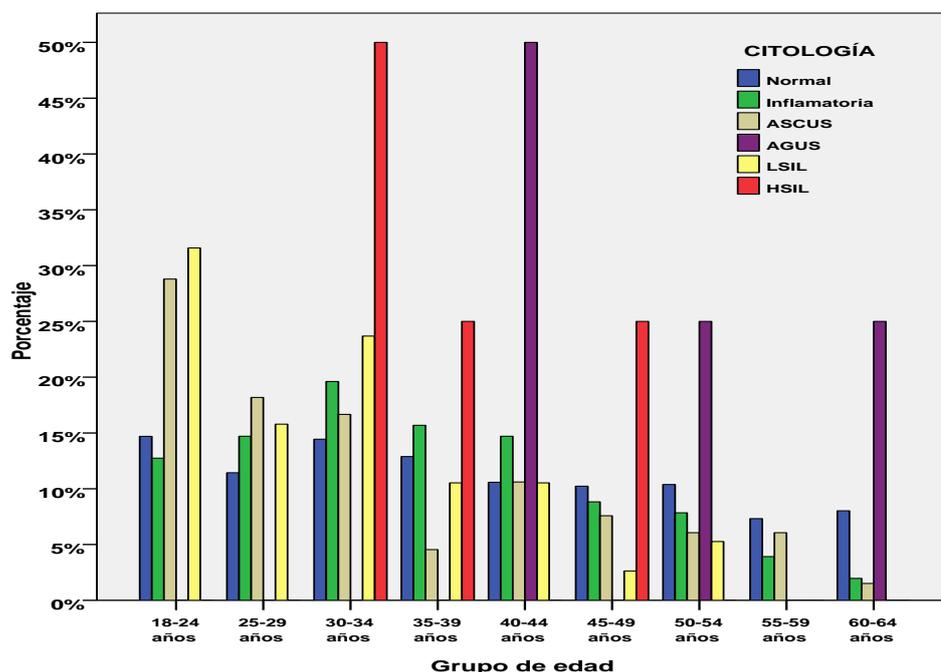


Figura 42. Distribución de las alteraciones citológicas por grupos de edad.

		CITOLOGÍA						Adenoc	Total
		Normal	Inflam	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL		
18-24 años	n	293	13	19	0	12	0	0	337
	%	86,9%	3,9%	5,6%	0,0%	3,6%	0,0%	0,0%	100,0%
25-29 años	n	228	15	12	0	6	0	0	261
	%	87,4%	5,7%	4,6%	0,0%	2,3%	0,0%	0,0%	100,0%
30-34 años	n	288	20	11	0	9	2	0	330
	%	87,3%	6,1%	3,3%	0,0%	2,7%	0,6%	0,0%	100,0%
35-39 años	n	257	16	3	0	4	1	0	281
	%	91,5%	5,7%	1,1%	0,0%	1,4%	0,4%	0,0%	100,0%
40-44 años	n	211	15	7	2	4	0	0	239
	%	88,3%	6,3%	2,9%	0,8%	1,7%	0,0%	0,0%	100,0%
45-49 años	n	204	9	5	0	1	1	0	220
	%	92,7%	4,1%	2,3%	0,0%	0,5%	0,5%	0,0%	100,0%
50-54 años	n	207	8	4	1	2	0	0	222
	%	93,2%	3,6%	1,8%	0,5%	0,9%	0,0%	0,0%	100,0%
55-59 años	n	146	4	4	0	0	0	0	154
	%	94,8%	2,6%	2,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
60-64 años	n	160	2	1	1	0	0	1	165
	%	97,0%	1,2%	,6%	0,6%	0,0%	0,0%	0,6%	100,0%
Total	n	1.994	102	66	4	38	4	1	2.209
	%	90,3%	4,6%	3,0%	0,2%	1,7%	0,2%	0,0%	100,0%

Tabla 17. Distribución de alteraciones citológicas por grupo de edad.

En la distribución por edad se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($X^2=80,26$; $p=0,002$), objetivando que las citologías inflamatorias tienen su máxima expresión en el grupo de 30-34 años para luego descender conforme avanzamos en el grupo de edad. Algo parecido ocurre con el número de ASCUS y de LSIL que presentan una distribución decreciente desde el primer grupo de edad en adelante. Los AGUS se dan en pacientes de 40 o más años en adelante, teniendo verdadera significación patológica en los últimos grupos etarios.

Si agrupamos los intervalos etarios en sólo dos categorías (figura 43), la primera de 18 a 39 años, frente a la segunda, de 40 a 64 años encontramos diferencias estadísticamente significativas ($X^2= 26,53$; $p<0,001$), encontrando en el análisis de las comparaciones de proporciones significación para ASCUS y LSIL que son más frecuentes en mujeres jóvenes.

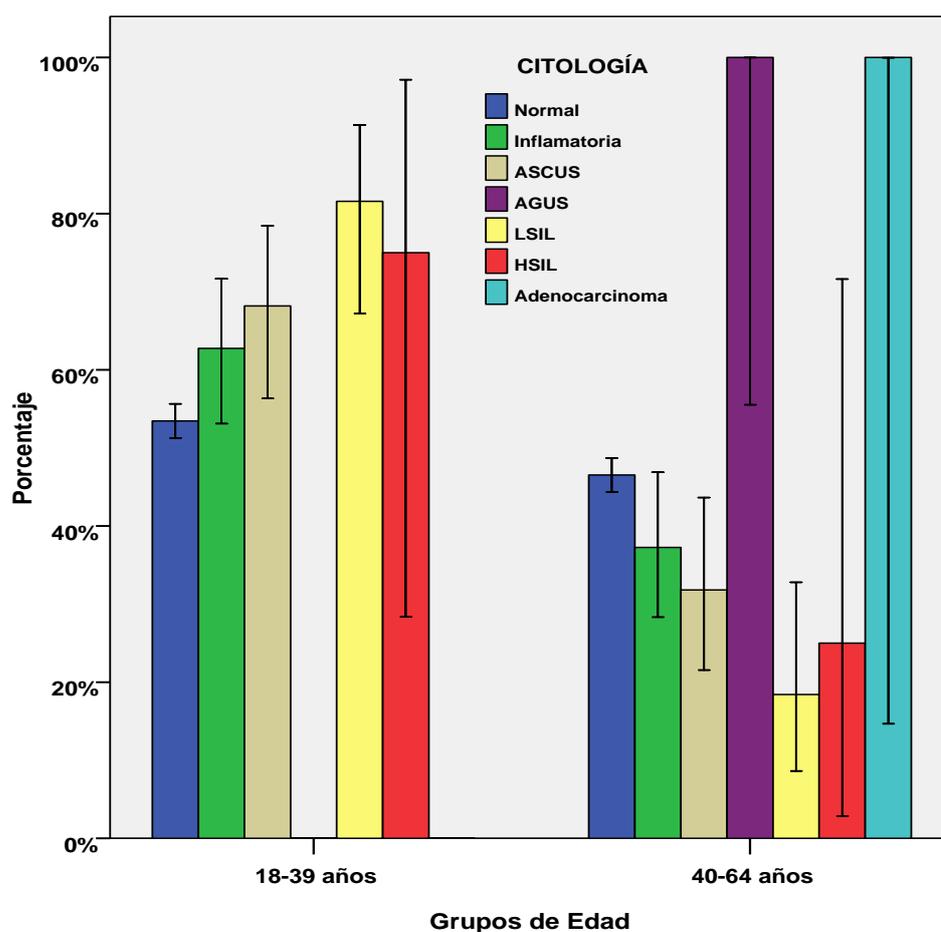


Figura 43. Alteraciones citológicas en los grupos 18-39 años y 40-64 años.

Si estudiamos la relación de la edad como variable continua con la variable citología agrupada como positiva frente a negativa, las mujeres que tienen citología positiva tienen una edad más joven ($36,36 \pm 1,08$ años) que las negativas ($41,72 \pm 0,276$).

La distribución de estas alteraciones citológicas en relación al **área geográfica** considerada no detecta diferencias estadísticamente significativas entre éstas ($X^2=21,92$; $p=236$). Tabla 18.

			ÁREA GEOGRÁFICA				
			SANTA CRUZ	LA LAGUNA	PUERTO DE LA CRUZ	SUR	TOTAL
Citología	Normal	n	785	528	455	226	1994
		%	90,4%	90,1%	91,9%	86,9%	90,3%
	Inflamatoria	n	44	31	15	12	102
		%	5,1%	5,3%	3,0%	4,6%	4,6%
	ASCUS	n	23	16	16	11	66
		%	2,6%	2,7%	3,2%	4,2%	3,0%
	AGUS	n	1	0	1	2	4
		%	0,1%	0,0%	0,2%	0,8%	0,2%
	LSIL	n	14	8	7	9	38
		%	1,6%	1,4%	1,4%	3,5%	1,7%
	HSIL	n	1	2	1	0	4
		%	0,1%	0,3%	0,2%	0,0%	0,2%
	Adenocarcinoma	n	0	1	0	0	1
		%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
	Total	n	868	586	495	260	2.209
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 18. Distribución de alteraciones citológicas entre áreas geográficas.

De igual forma no se detectan diferencias significativas en relación a la **nacionalidad** de origen de las pacientes cuando las agrupamos de acuerdo al continente correspondiente al que pertenecen.

Tampoco aparecen diferencias considerando los distintos **niveles educativos**.

Al estudiar el **estado civil** de las mujeres y su relación con las alteraciones citológicas (sin considerar la categoría de adenocarcinoma) encontramos diferencias estadísticamente significativas ($X^2=38,7$; $p=0,001$), donde el grupo de pacientes casadas tiene un número significativamente menor de ASCUS que el grupo de solteras, menor porcentaje de LSIL que el grupo de divorciadas y un porcentaje significativamente menor de AGUS que el grupo de viudas. (Figura 44)

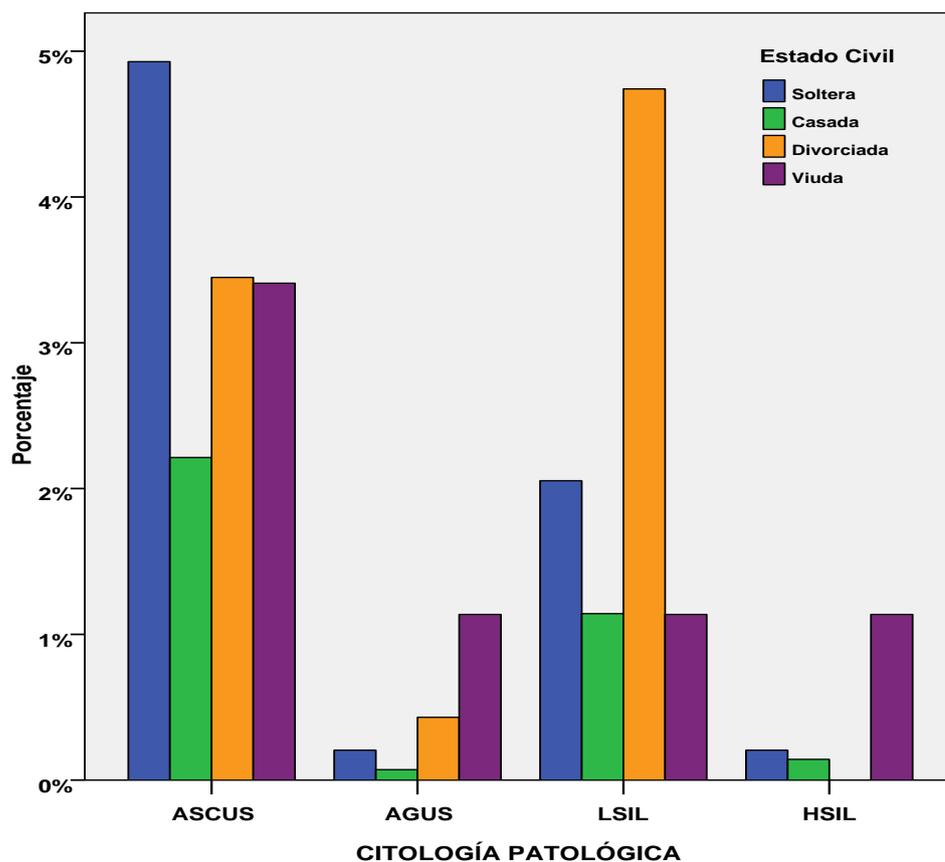


Figura 44. Distribución de alteraciones citológicas según estado civil.

Considerando los resultados citológicos en dos categorías, positivas y negativas, y relacionándolo con los antecedentes obstétricos de **lactancia** y de **embarazos** no parece haber relación con las alteraciones citológicas a pesar de que las pacientes que han tenido embarazos tiene un porcentaje menor de citologías positivas (4,7%) frente a las que no los tuvieron (6%).

Las mujeres que tienen citología positiva tienen un **número de hijos nacidos vivos** inferior ($1,36 \pm 0,13$) que las que no tienen alteraciones ($1,64 \pm 0,31$) ($t= 1,96$; $p=0,05$).

El uso de **métodos anticonceptivos en el momento del estudio** no presenta diferencias significativas en relación a la citología. (Tabla 19).

Cuando se relacionan la existencia de citologías patológicas con el uso de estos **métodos anticonceptivos durante toda su vida** obtenemos una relación estadísticamente significativa en sentido negativo para las que han usado el DIU ($X^2= 5,59$; $p=0,018$) de manera que las que lo han usado presentan un porcentaje de citología

positiva menor (2,7%) frente a las que no lo han usado (5,6%). No se encuentra relación con la toma de ACO ni con el resto de métodos.

Anticonceptivo actual	CITOLOGIA					
	Negativa		Positiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
ACO	419	93,7	28	6,3	447	100,0
DIU	87	97,8	2	2,2	89	100,0
Barrera bien utilizada	295	93,1	22	6,9	317	100,0
Barrera mal utilizada	93	93,9	6	6,1	99	100,0
Otros	310	95,1	16	4,9	326	100,0
Ninguno	827	96,1	34	3,9	861	100,0
Total	2031	95,0	108	5,0	2139	100,0

Tabla 19. Métodos anticonceptivos en el momento del estudio y citología.

Para el resto de **antecedentes ginecológicos** encontramos que únicamente la existencia de antecedentes de herpes genital se asocia con la existencia de citología patológica ($X^2= 15,30$; $p=0,009$). El antecedente de sífilis, herpes genital, gonorrea, chlamydia y úlceras genitales no presentan relación con las alteraciones citológicas.

Para el **consumo de tabaco**, encontramos una relación estadísticamente significativa entre su consumo y la positividad citológica ($X^2=12,97$ $p=0,002$); las exfumadoras presentan unos porcentajes de alteraciones muy similares a las no fumadoras. (Tabla 20)

CITOLOGÍA	Tabaquismo						X ²	p
	Nunca		Exfumadora		Fumadora			
	n	%	n	%	n	%		
Negativa	1134	96,1	317	95,8	645	92,4	12,97	0,002
Positiva	46	3,9	14	4,2	53	7,6		
Total	1180	100,0	331	100,0	698	100,0		

Tabla 20. Tabaco y alteraciones citológicas.

El **número de cigarrillos** entre las pacientes que fuman no presenta diferencias significativas entre citologías positivas y negativas.

En cuanto a la **actividad sexual**, las pacientes que tienen alteraciones citológicas tienen una edad de su primer coito ($t= 2,87$; $p= 0,004$) ligeramente inferior ($18,42\pm 0,35$)

a las mujeres con citología normal ($19,46\pm 0,08$). No se encuentran diferencias para la edad del primer matrimonio ni de la primera citología.

La edad del varón del primer coito, ni el número de compañeros sexuales antes de los 20 años, tampoco presenta relación con la alteración citológica.

Sí que se aprecian diferencias con el número de compañeros sexuales durante toda la vida. Hay una relación estadísticamente significativa, tanto si consideramos todas las categorías citopatológicas ($X^2=54,75$; $p=0,004$) como si las agrupamos en positivas vs negativas ($X^2=25,81$; $p<0,001$). Se observa un incremento progresivo y significativo del porcentaje de citologías positivas al aumentar el número de compañeros sexuales. (Figura 45).

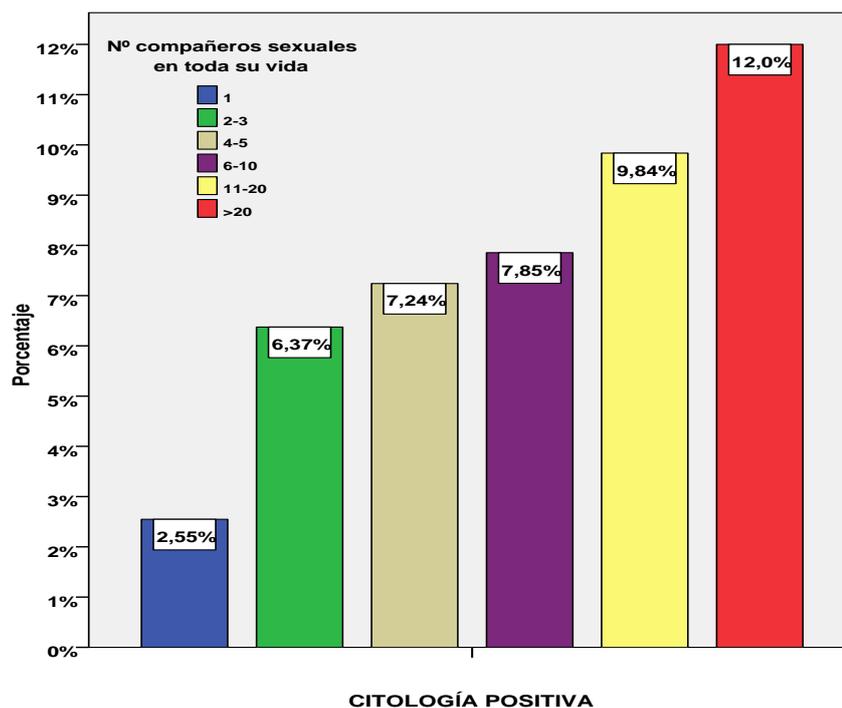


Figura 45. Porcentaje de citología patológica en función del número de parejas sexuales.

Para los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual de los compañeros sexuales y la presencia de citologías patológicas se aprecia una relación significativa ($X^2=8,30$; $p=0,004$) donde las que tuvieron un compañero con este antecedente tienen un porcentaje de positividad citológica de 4,4% frente al 1,2% de las que no lo tuvieron.

La relación entre las alteraciones patológicas y el cumplimiento del protocolo de cribado muestra que conforme aumenta el **número de citologías realizadas a lo largo de la vida** el número de alteraciones citológicas encontradas disminuye y que el número de citologías normales aumenta ($X^2=21,01$; $p<0,001$). Tabla 21.

			CITOLOGÍA		
			Negativa	Positiva	Total
Citologías anteriores	0	n	100	10	110
		%	90,9%	9,1%	100,0%
	1	n	167	12	179
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	2-3	n	339	31	370
		%	91,6%	8,4%	100,0%
	4-5	n	280	10	290
		%	96,6%	3,4%	100,0%
	>5	n	1146	42	1188
		%	96,5%	3,5%	100,0%
	Total	n	2032	105	2.137
		%	95,1%	4,9%	100,0%

Tabla 21. Diagnóstico citológico en función del número de citologías de cribado previas.

5.3. Hallazgos moleculares de infección por el VPH del grupo “Estudio Tenerife”.

En una primera aproximación a la detección del VPH se han aplicado dos test distintos con cebadores de consenso: My09/11 y Gp5-6+. La variable PAN VPH PCR es la sumatoria de ambos test de manera que consideramos positiva una muestra cuando alguno de los test ha dado positivo. El número de muestras positivas para cada test se muestra en la tabla 22.

		n	%	IC 95%
My09/11	Negativo	2.031	91,9	
	Positivo	178	8,1	7%-9%
Gp5/Gp6+	Negativo	1.955	88,5	
	Positivo	254	11,5	10%-13%
PAN VPH PCR	Negativo	1.890	85,56	
	Positivo	319	14,44	13%-15%

Tabla 22. Resultados de los test con cebadores de consenso.

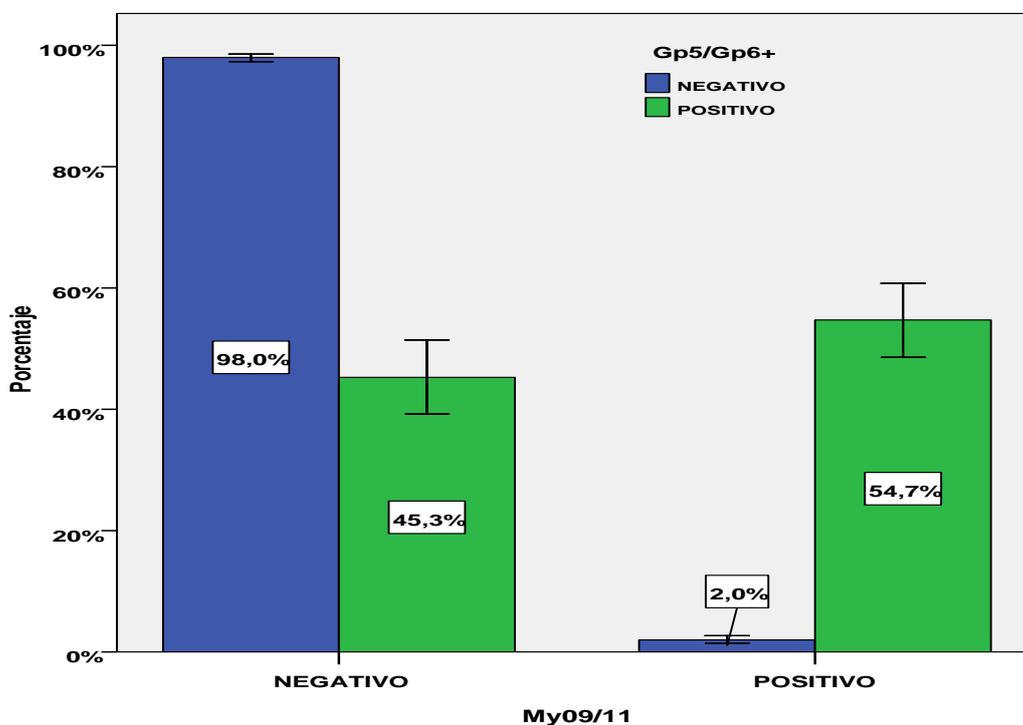


Figura 46. Comparativa de resultados entre My09/11 y Gp5-G6+.

			Gp5/Gp6+		Total
			Negativo	Positivo	
My09/11	Negativo	n	1916	115	2.031
		% de My09/11	94,3	5,7	100,0
		% de Gp5/Gp6+	98,0	45,3	91,9
	Positivo	n	39	139	178
		% de My09/11	21,9	78,1	100,0
		% de Gp5/Gp6+	2,0	54,7	8,1

Tabla 23. Tabla de contingencia My09/11 y Gp5/Gp6+.

En la figura 46 y la tabla 23 se observa que hay un porcentaje de un 45,3% de muestras positivas para Gp5/Gp6+, falsamente negativas cuando utilizamos sólo My09/11, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($X^2= 1554,37$; $p < 0,001$).

Como se describe en el apartado de Material y Métodos, se han utilizado dos sistemas de diagnóstico y tipificación del VPH basados en reacciones de PCR e hibridación sobre tiras con sondas tipo-específicas de aquellos casos que fueron previamente positivos para los métodos de PCR. Los dos sistemas son Linneer Array (Roche Diagnostics®) y InnoLIPA (Fujirebio®). Los resultados de ambos test se han agrupado en una única categoría para simplificar el estudio bajo el epígrafe PAN VPH ROCHE.

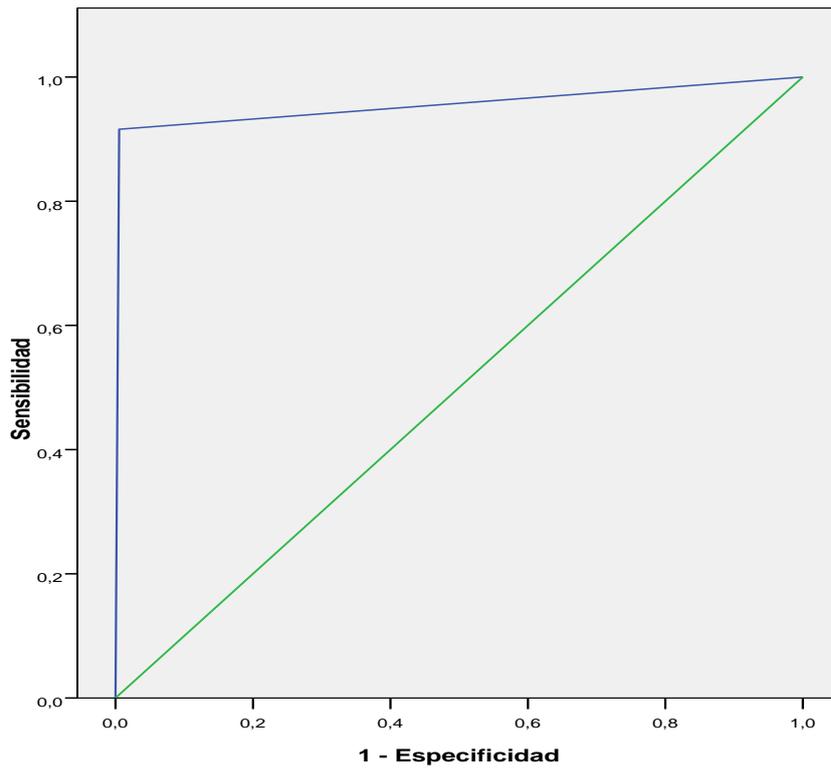
El porcentaje de positividad para todo el grupo según PAN VPH ROCHE es de **14,44%** (IC 95%: 13%-15%).

Al comparar los resultados de nuestras detecciones del VPH mediante técnicas propias (PAN VPH PCR) (tabla 24) encontramos que hay 26 casos (8,4%) falsos negativos con PAN VPH PCR, que fueron positivos con PAN VPH ROCHE ($X^2= 1915,56$; $p < 0,0001$) frente a 10 casos (0,5%) en la situación inversa. Es con esta variable con la que vamos a estudiar la relación del resto de variables con el VPH.

		PAN VPH PCR					
		NEGATIVO		POSITIVO			
		n	%	n	%	n	%
PAN VPH ROCHE	Negativo	1.890	100	0	0,00	1.890	100,0
	Positivo	26	8,2	293	91,8	319	100,0
	Total	1.916	86,7	293	13,3	2.209	100,0

Tabla 24. Comparación de métodos para la detección del VPH.

El estudio de la curva ROC entre ambas variables nos da un área por debajo de la curva de 0,955 (IC: 0,937-0,973), que podemos catalogar como muy buena, con lo que la eficiencia en la detección del VPH con los métodos de PCR como primer método y herramienta de selección de los casos a tipificar ha funcionado bien.



Área bajo la curva

Área	Error típ (a)	Sig asintótica (b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
0,959	0,009	0,000	0,942	0,977

Figura 47. Curva ROC métodos de detección VPH

La relación entre PAN VPH ROCHE y el tipo de **alteraciones citológicas** se muestra en la tabla 25 y la figura 48.

Tanto las citologías negativas como las inflamatorias presentan un porcentaje de positividad parecido. Sin embargo la positividad del PAN VPH ROCHE aumenta conforme lo hace la severidad de las lesiones. En nuestra serie el porcentaje de ASCUS positivos para VPH, según esta técnica, es de un 68,2%, alcanzando el 84,2% en LSIL con significación estadística ($X^2= 345,25$; $p< 0,001$).

CITOLOGIA	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		X ²	p
	n	%	n	%		
Normal	1.768	88,7	226	11,3	350,35	<0,001
Inflamatoria	92	90,2	10	9,8		
ASCUS	21	31,8	45	68,2		
AGUS	1	25,0	3	75,0		
LSIL	6	15,8	32	84,2		
HSIL	1	25,0	3	75,0		
Adenocarcinoma	1	100,0	0	0,0		
Total	1.890	85,6	319	14,4		

Tabla 25. Distribución de infección por el VPH según alteraciones citológicas.

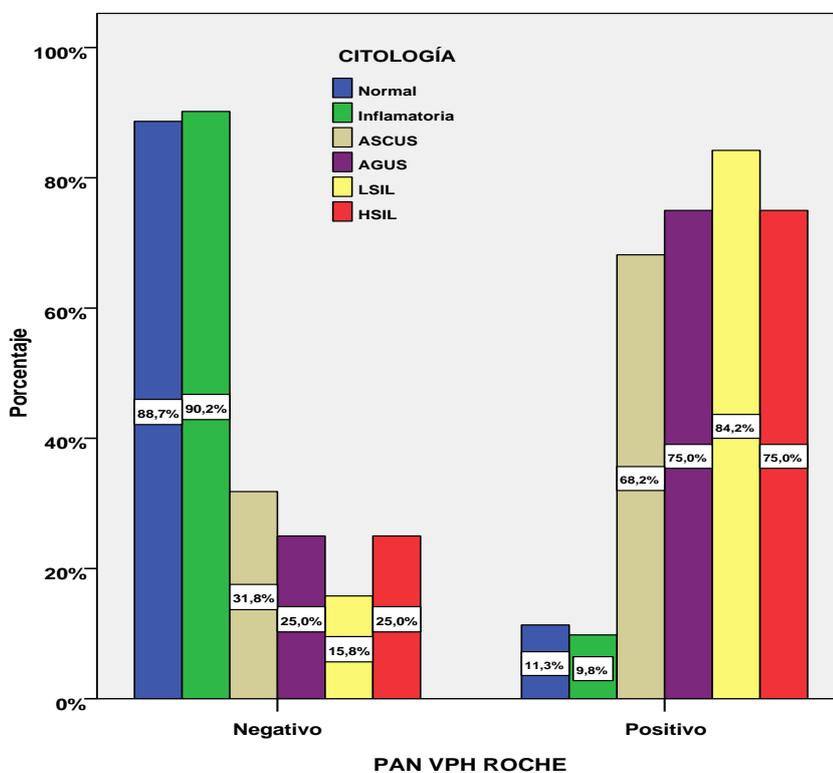


Figura 48. Distribución de alteraciones citológicas y VPH.

Considerando las citologías positivas frente a las negativas el porcentaje de positividad para el VPH (según variable PAN VPH PCR) es de un 11,3% para las citologías negativas y de un 73,5% para las citologías positivas; el porcentaje para toda la población es de un 14,4% ($X^2= 335,64$; $p< 0,001$). Tabla 26. Figura 49.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
CITOLOGIA	NEGATIVA	1.860	88,7	236	11,3	335,64	<0,001
	POSITIVA	30	26,5	83	73,5		
	<i>Total</i>	<i>1.890</i>	<i>85,6</i>	<i>319</i>	<i>14,4</i>		

Tabla 26. Distribución agrupada de infección por PAN VPH PCR y citología.

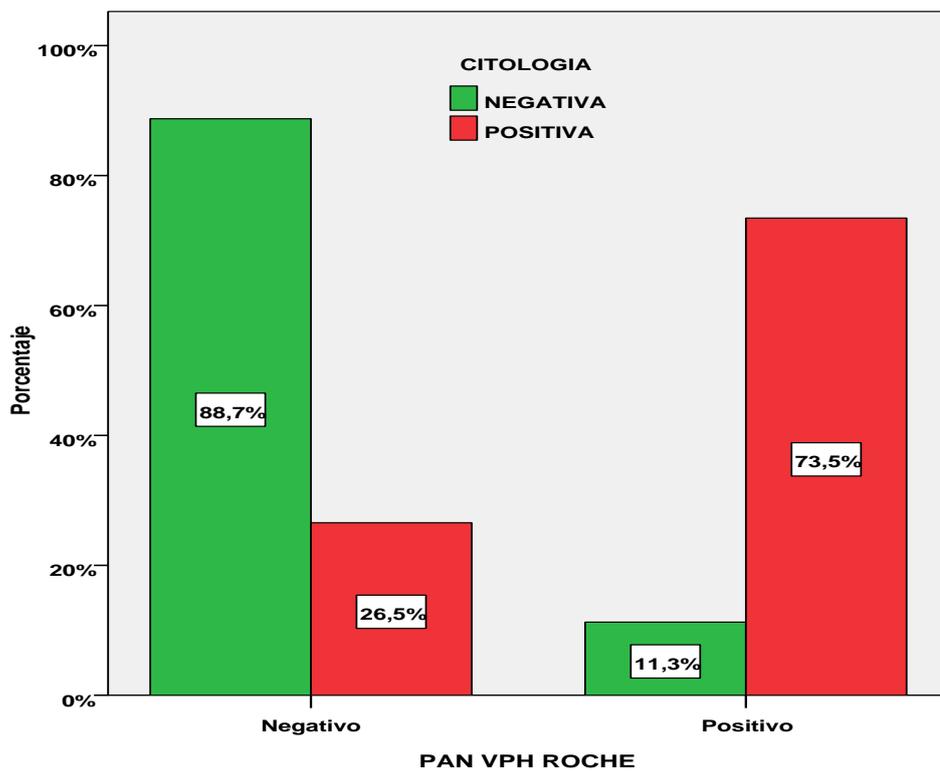


Figura 49. Distribución agrupada de infección por PAN VPH PCR y citología.

La distribución en función de los **grupos de edad** presenta una clara y significativa tendencia decreciente con el aumento de la edad para los casos positivos para VPH

($X^2= 103,17$; $p < 0,001$), las comparaciones entre grupos se hace más evidente entre los dos primeros frente al resto. Tabla 27 y figura 50.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		Total	
		n	%	n	%	X ²	p
Grupo de edad	18-24 años	240	71,2	97	28,8	103,17	<0,001
	25-29 años	203	77,8	58	22,2		
	30-34 años	280	84,8	50	15,2		
	35-39 años	256	91,1	25	8,9		
	40-44 años	217	90,8	22	9,2		
	45-49 años	205	93,2	15	6,8		
	50-54 años	205	92,3	17	7,7		
	55-59 años	136	88,3	18	11,7		
	60-64 años	148	89,7	17	10,3		
	Total	1.890	85,6	319	14,4		

Tabla 27. Distribución de PAN VPH PCR según grupos de edad.

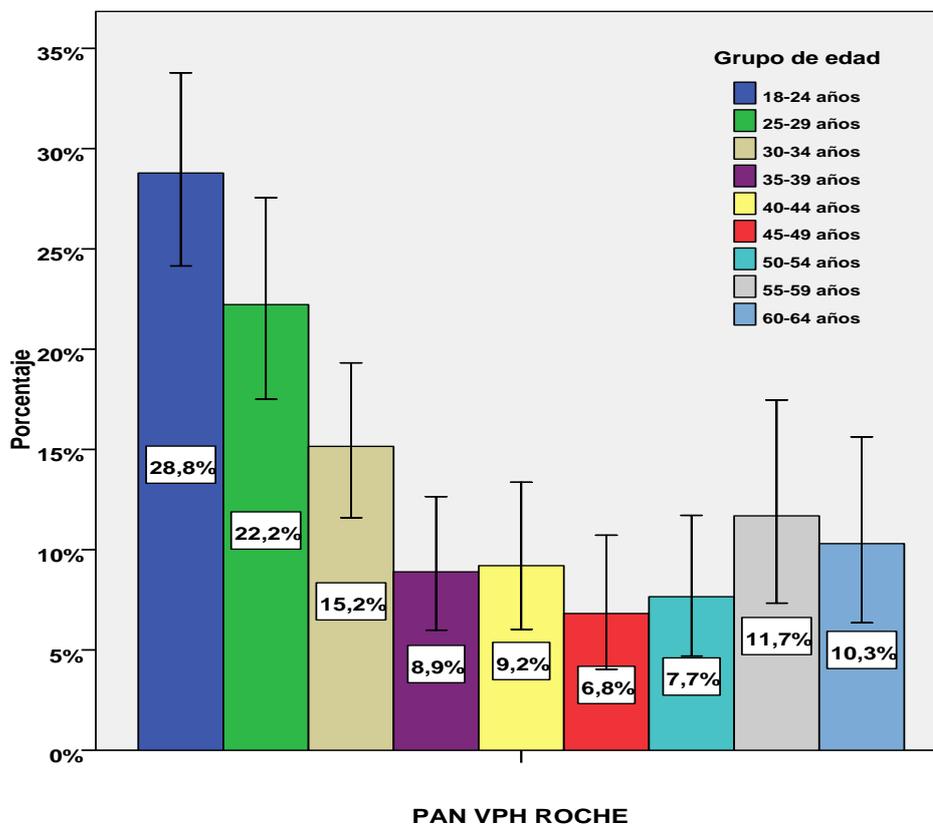


Fig. 50. Distribución de PAN VPH PCR según grupos de edad.

La distribución por **zonas de salud** no presenta diferencias significativas ($X^2=32,06$; $p=0,414$). Tablas 28 y 29. Figura 51.

ZONA DE SALUD	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		Total	
	n	%	n	%	n	%
ADEJE	23	92,0	2	8,0	25	100,0
AMB. PUERTO CRUZ	26	76,5	8	23,5	34	100,0
ANAGA	49	90,7	5	9,3	54	100,0
AÑAZA	42	80,8	10	19,2	52	100,0
ARONA COSTA I	26	78,8	7	21,2	33	100,0
ARONA COSTA II	28	93,3	2	6,7	30	100,0
ARONA VILAFLOR	22	75,9	7	24,1	29	100,0
BARRANCO GRANDE	117	88,6	15	11,4	132	100,0
BARRIO DE LA SALUD	57	85,1	10	14,9	67	100,0
CABO LLANOS-MERCADO	53	80,3	13	19,7	66	100,0
CANDELARIA	86	84,3	16	15,7	102	100,0
GRANADILLA	17	89,5	2	10,5	19	100,0
GUIMAR	18	81,8	4	18,2	22	100,0
LA CUESTA	105	88,2	14	11,8	119	100,0
LA MATANZA	16	80,0	4	20,0	20	100,0
LA VERA	28	82,4	6	17,6	34	100,0
LA VICTORIA	26	100,0	0	0,0	26	100,0
LAGUNA-GENETO	191	84,5	35	15,5	226	100,0
LAGUNA-MERCEDES	63	90,0	7	10,0	70	100,0
LOS GLADIOLOS	81	84,4	15	15,6	96	100,0
LOS REALEJOS	81	83,5	16	16,5	97	100,0
OFRA-DELICIAS	75	82,4	16	17,6	91	100,0
OFRA-MIRAMAR	46	85,2	8	14,8	54	100,0
OROTAVA DEHESA	76	88,4	10	11,6	86	100,0
PARQUE MARITIMO	36	83,7	7	16,3	43	100,0
SALAMANCA DUGGI	36	87,8	5	12,2	41	100,0
SAN ANTONIO	27	96,4	1	3,6	28	100,0
SANTA URSULA	24	70,6	10	29,4	34	100,0
TACO	78	86,7	12	13,3	90	100,0
TACORONTE	141	86,0	23	14,0	164	100,0
TEJINA	150	87,7	21	12,3	171	100,0
TOSCAL CENTRO	46	85,2	8	14,8	54	100,0
TOTAL	1.890	85,6	319	14,4	2.209	100,0

Tabla 28. Distribución de positividad en los centros de salud.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo			
		n	%	n	%	X ²	p
Área Geográfica	SANTA CRUZ	743	85,6	125	14,4	1,489	0,685
	LA LAGUNA	509	86,9	77	13,1		
	PUERTO DE LA CRUZ	418	84,4	77	15,6		
	SUR TF	220	84,6	40	15,4		
	Total	1.890	85,6%	319	14,4%		

Tabla 29. Distribución de PAN VPH PCR según área geográfica.

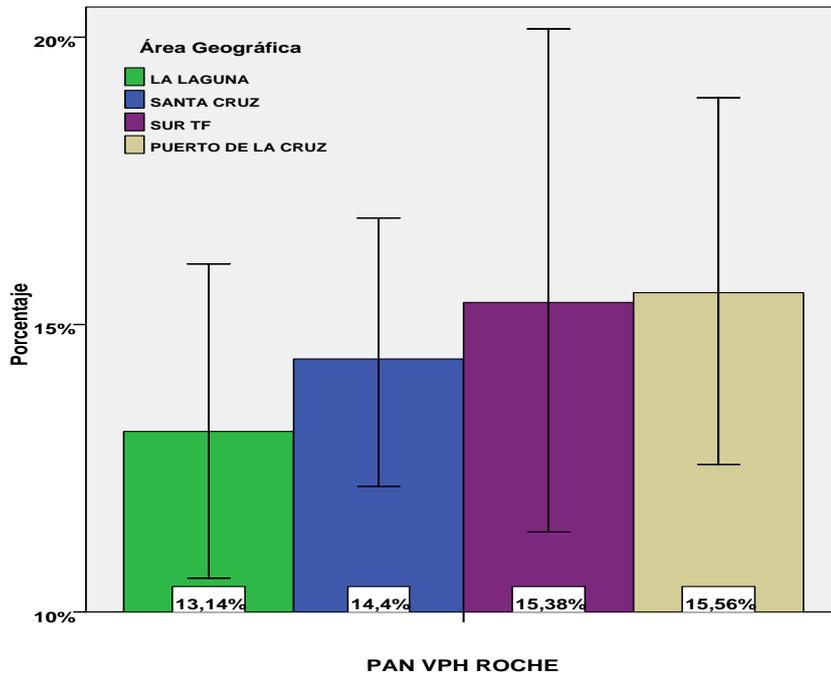


Figura 51. Distribución de PAN VPH PCR según área geográfica.

Los porcentajes de positividad son del 15,56% para el Puerto de la Cruz, 15,38% para el área Sur, 14,4% para el área de Santa Cruz y 13,4% para el área de La Laguna.

Al considerar la **nacionalidad** (agrupada por continentes y España) de las participantes (tabla 30) encontramos diferencias estadísticamente significativas ($X^2=11,50$; $p=0,042$) donde el grupo de africanas presenta un 42,9% de positividad, cifra superior al resto de grupos, aunque el tamaño muestral es pequeño ($n=14$).

Nacionalidad	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		X ²	p
	n	%	n	%		
España	1.583	85,4	271	14,6	11,37	0,023
Europa	74	87,1	11	12,9		
América	206	87,3	30	12,7		
África	8	57,1	6	42,9		
Asia	19	95,0	1	5,0		
Total	1.890	85,6	319	14,4		

Tabla 30. Distribución de PAN VPH PCR según nacionalidad (agrupada por continente).

El **nivel de estudio académico** alcanzado presenta una relación estadísticamente significativa relacionado con la positividad para el VPH cuando agrupamos en dos categorías (ninguno-preescolar-primaria vs secundaria-diplomatura-licenciatura) ($X^2=6,77$; $p=0,009$). De manera que a mayor nivel académico mayor porcentaje de positividad para la infección. Tabla 31.

ESTUDIOS	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		X ²	p
	n	%	n	%		
Ninguno-Primaria	835	88,0	114	12,0	6,77	0,009
Secundaria-Licenciatura	1.000	84,0	190	16,0		
Total	1.835	85,8	304	14,2		

Tabla 31. Distribución de PAN VPH PCR según nivel académico.

Abordando aspectos epidemiológicos de la historia ginecológica y obstétrica (Tabla 32), se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto al **estado civil** ($X^2=100,81$; $p<0,001$). De esta manera las mujeres casadas tienen un porcentaje de positividad (9,1%) menor que las divorciadas (21,6%) y solteras (26,7%); las viudas (12,5%) tienen un porcentaje más cercano a las casadas. No hay diferencias con la **edad del primer matrimonio**.

Se encuentran también diferencias estadísticamente significativas en la presencia o no de **embarazos** previos ($X^2=39,62$; $p<0,001$). Las mujeres que han tenido embarazos tienen un porcentaje menor de positividad (11,5%) frente a las que nunca han estado embarazadas (22,7%).

Un aspecto relacionado con la historia obstétrica son el número de nacidos vivos y muertos así como el número de abortos espontáneos o inducidos. De éstos encontramos únicamente que el número medio de nacidos vivos de las pacientes VPH negativas ($1,70\pm 0,03$) es significativamente superior al de las VPH positivas ($1,15\pm 0,08$) ($t=6,20$; $p<0,001$). La **lactancia** por el contrario no presenta diferencias estadísticamente significativas ($X^2=2,09$; $p=0,352$).

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Estado Civil	Casada	1.273	90,9	128	9,1	100,81	<0,001
	Soltera	357	73,3	130	26,7		
	Divorciada	182	78,4	50	21,6		
	Viuda	77	87,5	11	12,5		
Embarazo	Sí	1.458	88,5	190	11,5	39,62	<0,001
	No	388	77,3	114	22,7		
lactancia	Sí, a todos	928	89,3	111	10,7	NS	
	Sí, a algunos	159	92,4	13	7,6		
	A ninguno	209	91,3	20	8,7		

Tabla 32. Estado civil, embarazos, lactancia y positividad para VPH.

En cuanto a antecedentes ginecológicos, se encuentran diferencias significativas ante la presencia de ITS. Las mujeres con antecedente de herpes genital, la infección previa por VPH (condilomas) y las pacientes VIH presentan porcentajes significativamente superiores a las mujeres sin estos antecedentes. (Tabla 33)

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Herpes genital	Sí	11	64,7	6	35,3	6,03	0,014
	No	1.879	85,7	313	14,3		
VIH	Sí	4	57,1	3	42,9	4,59	0,032
	No	1.886	85,6	316	14,4		
Condilomas-VPH	Sí	31	70,5	13	29,5	8,29	0,004
	No	1.859	85,9	306	14,1		

Tabla 33. ITS e infección por VPH.

El **método anticonceptivos en el momento del estudio** y su relación con la infección por VPH también encuentra relación estadísticamente significativa ($X^2=18,55$; $p=0,002$) destacando sobre los demás el grupo de mujeres que toma anticonceptivos orales. (Figura 52).

Resultados

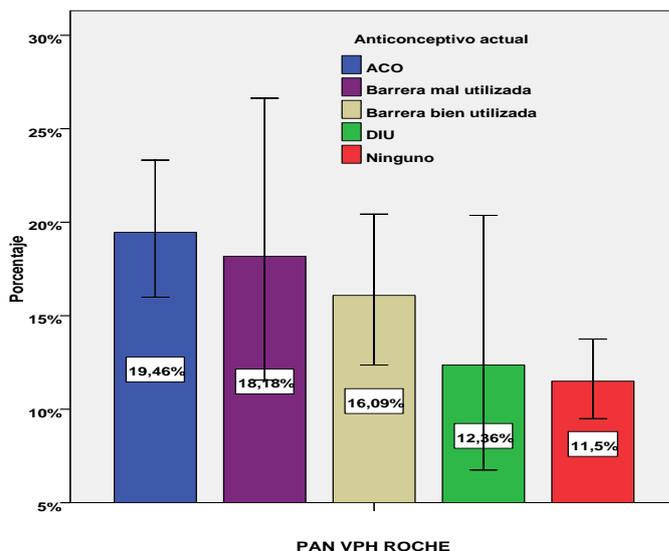


Figura 52. Métodos anticonceptivos e infección por VPH.

Junto a los ACO se ha estudiado el uso de otros métodos anticonceptivos durante toda la vida de la paciente y se exponen en la tabla 34.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		Total	
		n	%	n	%	n	%
¿Ha usado alguna vez en su vida ACO?	Sí	1.416	85,4	243	14,6	NS	
	No	474	86,2	76	13,8		
¿Ha usado alguna vez en su vida DIU?	Sí	335	89,3	40	10,7	5,22	0,022
	No	1.554	84,8	279	15,2		
¿Ha usado alguna vez en su vida preservativo?	Sí	1.438	84,5	263	15,5	6,24	0,013
	No	452	89,0	56	11,0		
¿Ha usado alguna vez en su vida Ogino?	Sí	953	83,9	183	16,1	5,27	0,022
	No	937	87,3	136	12,7		
¿Ha usado alguna vez en su vida diafragma?	Sí	68	91,9	6	8,1	NS	
	No	1.822	85,3	313	14,7		
¿Ha usado alguna vez en su vida implante?	Sí	59	88,1	8	11,9	NS	
	No	1.831	85,5	311	14,5		
¿Ha usado alguna vez en su vida ligadura de trompa?	Sí	246	90,1	27	9,9	5,22	0,022
	No	1.644	84,9	292	15,1		
Vasectomía del último marido	Sí	120	90,9	12	9,1	NS	
	No	1.770	85,2	307	14,8		
Uso del condón con compañeros regulares	Siempre	291	83,9	56	16,1	NS	
	A veces	455	80,5	110	19,5		
	Nunca	908	87,4	131	12,6		
Uso del condón con compañeros ocasionales	Siempre	253	73,5	91	26,5	NS	
	A veces	138	69,0	62	31,0		
	Nunca	10	90,9	1	9,1		

Tabla 34. Distribución de PAN VPH PCR según métodos anticonceptivos.

Tanto el uso del DIU como la ligadura de trompas comportan un porcentaje menor de positividad respecto a las pacientes que no lo han usado o no se la han realizado; de forma similar aquellas mujeres que siempre usan el preservativo con compañeros regulares tienen porcentajes menores de positividad que aquellas que lo utilizan a veces.

Por el contrario aquellas mujeres que han usado el preservativo alguna vez en su vida tienen un porcentaje mayor de positividad que aquellas que no lo han usado, al igual que las que han utilizado el método Ogino.

En cuanto a la **actividad sexual** se aprecia que la edad del primer coito es menor para las pacientes positivas, que tienen una edad media de 18,70 años (IC 95%: 18,27-19,12) frente al grupo no infectado que tiene una edad media de 19,52 años (IC 95%: 19,36-19,69) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($t=3,71$; $p<0,0001$).

Al estudiar el **número de compañeros sexuales antes de los 20 años** vemos que el grupo infectado tiene una media de $1,70\pm 0,07$ compañeros frente al grupo no infectado que tiene una edad media de $1,44\pm 0,03$ compañeros, esta diferencia es también estadísticamente significativa ($t=3,16$; $p=0,002$).

Al considerar la edad del varón de la primera relación sexual encontramos diferencias estadísticamente significativas ($X^2= 19,84$; $p<0,001$) de tal manera que el grupo de varones de entre 15-18 años tienen el porcentaje mayor de infección con un 20,4%. También se encuentran diferencias estadísticamente significativas con el número de compañeros sexuales durante toda su vida ($X^2= 121,47$; $p<0,001$) ya que el porcentaje de positividad es creciente conforme aumentan el número de compañeros. (Tabla 35).

De los antecedentes de **ITS de los compañeros sexuales** se encuentra relación significativa con la infección la existencia previa de condilomas y/o infección por el VPH ($X^2=7,44$; $p=0,024$).

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Edad varón primer coito	<15 años	17	94,4	1	5,6	19,84	0,001
	15-18 años	352	79,1	93	20,9		
	19-25 años	1.054	86,6	163	13,4		
	26-40 años	425	87,8	59	12,2		
	>40 años	22	91,7	2	8,3		
Nº compañeros sexuales en toda su vida	1	885	93,9	57	6,1	121,47	<0,001
	2-3	545	82,7	114	17,3		
	4-5	226	77,9	64	22,1		
	6-10	141	73,8	50	26,2		
	11-20	40	65,6	21	34,4		
	>20	16	64,0	9	36,0		

Tabla 35 Infección por VPH y variables del compañero sexual.

En cuanto a los **hábitos tóxicos** encuestados encontramos relación con el tabaco pero no con el uso de drogas intravenosas. El tabaquismo actual presenta una relación estadísticamente significativa con las pacientes con infección ($X^2= 25,35$; $p<0,001$); las mujeres exfumadoras tienen una frecuencia parecida a las que nunca han fumado. Tabla 36 y figura 53.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Tabaquismo	Nunca	1035	87,7	145	12,3	25,35	<0,001
	Exfumadora	296	89,4	35	10,6		
	Fumadora	559	80,1	139	19,9		

Tabla 36. Estatus tabáquico e infección por VPH.

Las diferencias se establecen de forma significativa entre el grupo de fumadoras frente al grupo que nunca ha fumado.

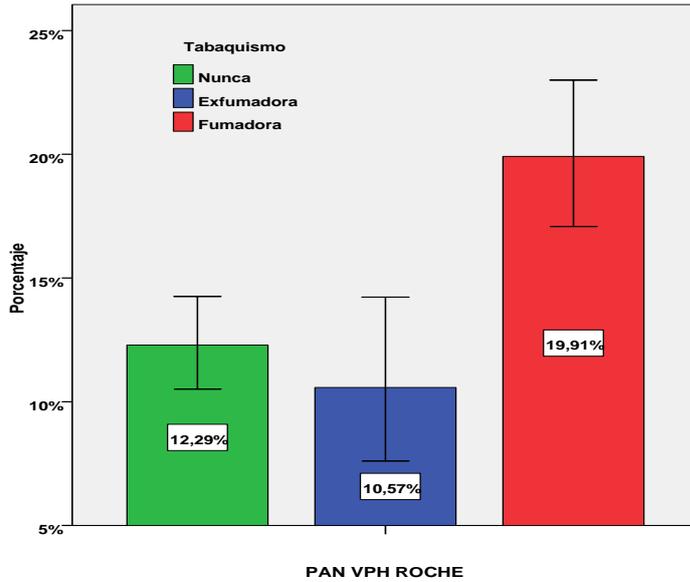


Figura 53. Distribución de hábito tabáquico e infección por VPH.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		Total	
		n	%	n	%	n	%
Sabe qué es una citología	Sí	1.622	85,5	274	14,5	NS	
	No	268	85,6	45	14,4		
Sabe la utilidad de la citología	Sí	1.456	86,3	231	13,7	NS	
	No	434	83,1	88	16,9		
Citologías anteriores	0	83	75,5	27	24,5	43,53	<0,001
	1	147	82,1	32	17,9		
	2-3	292	78,9	78	21,1		
	4-5	242	83,4	48	16,6		
	>5	1.068	89,9	120	10,1		
Citologías patológicas previas	Sí	115	81,0	27	19,0	3,97	0,046
	No	1.523	86,9	229	13,1		
Resultado citología patológica previa	ASCUS	18	75,0	6	25,0	NS	
	LIP BG	28	84,8	5	15,2		
	LIP AG	13	86,7	2	13,3		
	AGUS	0	0,0	0	0,0		
	Adenocarcinoma	0	0,0	0	0,0		
	Carcinoma	1	100,0	0	0,0		
Biopsias anteriores	Sí	56	80,0	14	20,0	NS	
	No	24	82,8	5	17,2		
Resultados biopsias anteriores	Negativa	20	87,0	3	13,0	NS	
	CIN I	9	75,0	3	25,0		
	CIN II	7	70,0	3	30,0		
	CIN III	7	77,8	2	22,2		
	Cáncer	0	0,0	0	0,0		

Tabla 37. Patología cervical e infección por VPH.

De las preguntas relacionadas con el cumplimiento del cribado citológico del cáncer de cérvix y del conocimiento de patología cervical de las participantes (tabla 37) se concluye que el único factor relacionado con la infección por el VPH es el número de citologías previas realizadas, obteniéndose una relación imperfecta, de manera que a mayor número de citologías menor porcentaje de infección.

Las mujeres que saben para qué se utiliza la citología tienen un porcentaje menor de infección (13,7%) que aquellas que no lo saben (16,9%), sin ser estadísticamente significativo.

5.3.1. Genotipado de la infección por VPH.

De las 2209 pacientes estudiadas se han encontrado 314 casos positivos para VPH de los cuales 141 casos (46,5%) fueron infecciones únicas o monotipo y 168 casos (53,4%) infecciones múltiples. El número de genotipos encontrados en ellos fueron de un total de 645, 10 de ellos no tipificados (X). La distribución de los distintos tipos virales se muestra en la figura 54 y la tabla 38.

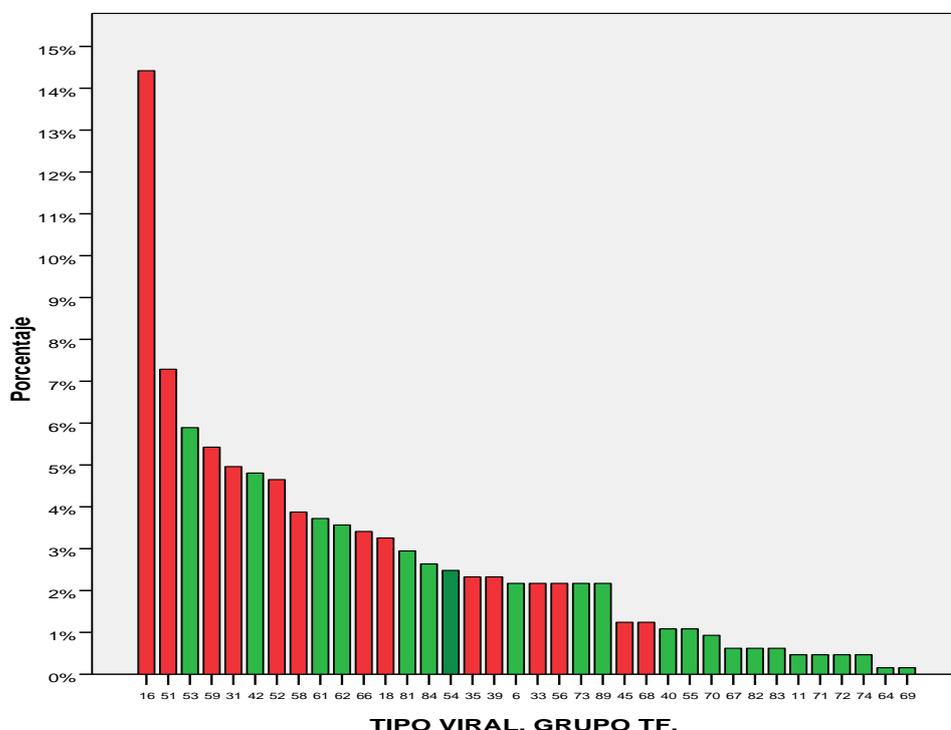


Figura 54. Distribución de los tipos virales.

		Frecuencia	%
Válidos	16	93	14,4
	51	47	7,3
	53	38	5,9
	59	35	5,4
	31	32	5,0
	42	31	4,8
	52	30	4,7
	58	25	3,9
	61	24	3,7
	62	23	3,6
	66	22	3,4
	18	21	3,3
	81	19	2,9
	84	17	2,6
	54	16	2,5
	35	15	2,3
	39	15	2,3
	6	14	2,2
	33	14	2,2
	56	14	2,2
	73	14	2,2
	89	14	2,2
	X	10	1,6
	45	8	1,2
	68	8	1,2
	40	7	1,1
	55	7	1,1
	70	6	0,9
	67	4	0,6
	82	4	0,6
	83	4	0,6
	11	3	0,5
	71	3	0,5
	72	3	0,5
	74	3	0,5
	64	1	0,2
	69	1	0,2
	Total	645	100,0

Tabla 38. Distribución de tipos virales.

El porcentaje del número de tipos en cada caso positivo se refleja en la figura 55.

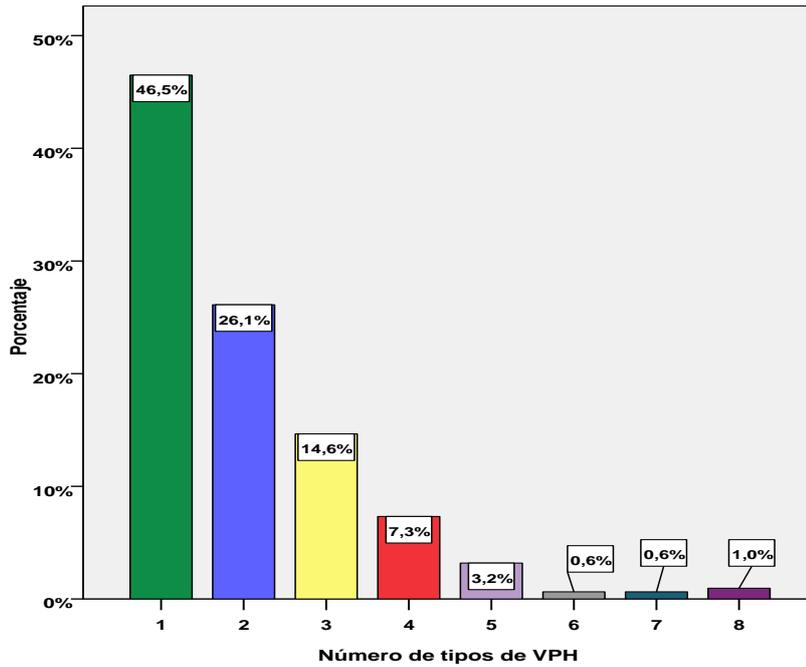


Figura 55. Distribución del número de tipos virales.

El número de tipos virales tiene una distribución desigual entre los distintos grupos de edad de manera que la mayor parte de las infecciones múltiples se acumulan en las edades más jóvenes aunque con significación estadística ($X^2=52,92$; $p < 0,001$) (figura 56).

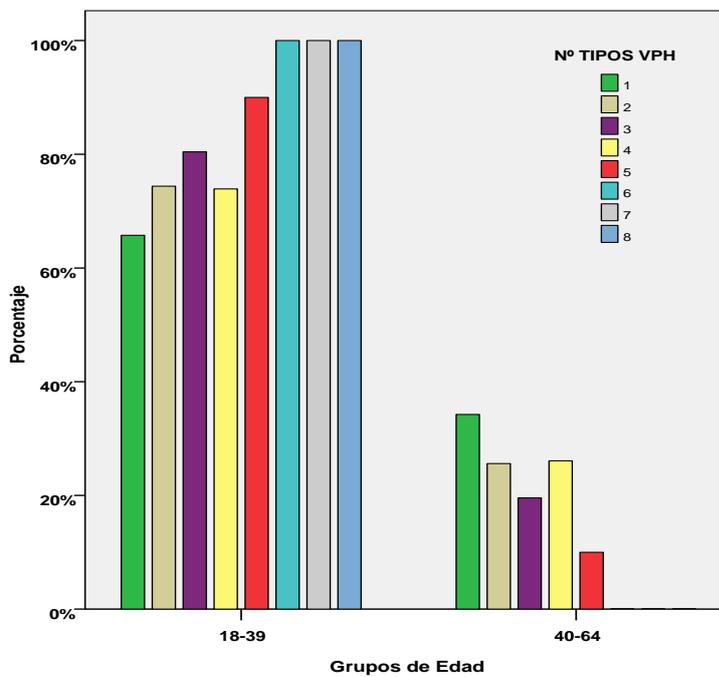


Figura 56. Distribución del número de tipos por grupos de edad.

Cuando se analiza la distribución de estas infecciones entre citologías positivas y negativas se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($X^2=377,66$; $p < 0,001$).
 Tabla 39. De manera que a mayor número de tipos mayor es la probabilidad de positividad.

		CITOLOGÍA					
		NEGATIVA		POSITIVA		X ²	p
		n	%	n	%		
Nº TIPOS VPH	0	1.865	98,4	30	1,6	337,66	<0,001
	1	112	76,7	34	23,3		
	2	58	70,7	24	29,3		
	3	33	71,7	13	28,3		
	4	18	78,3	5	21,7		
	5	6	60,0	4	40,0		
	6	2	100,0	0	0,0		
	7	0	0,0	2	100,0		
	8	2	66,7	1	33,3		
	Total	2.096	94,9	113	5,1		

Tabla 39. Distribución del número de tipos virales en función de citopatología.

Al agrupar los tipos virales en Alto Riesgo (AR) y Bajo Riesgo (BR) se han encontrado 379 tipos de AR (58,8%) y 256 de BR (39,7%). En la figura 57 se muestra la distribución por grupos de edad sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por comparaciones por parejas únicamente se detecta significación estadística en el grupo de 25-29 años que presenta mayor proporción de alto riesgo (20,8% AR frente a 12,9% BR).

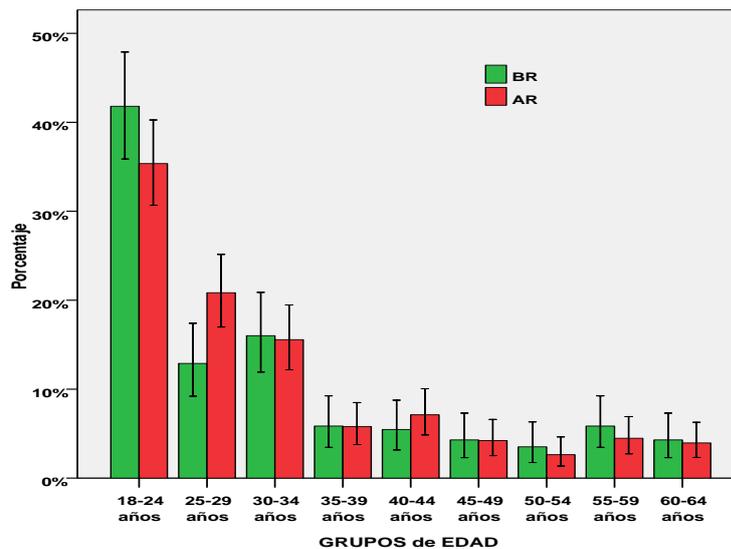


Figura 57. Distribución de tipos de Bajo Riesgo (BR) y Alto Riesgo (AR) por grupos de edad.

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la distribución de tipos de AR y BR en las cuatro áreas geográficas consideradas (Tabla 40).

		BR		AR		X ²	p
		n	%	n	%		
AREA	LA LAGUNA	59	39,1	92	60,9	NS	
	PUERTO DE LA CRUZ	58	40,0	87	60,0		
	SANTA CRUZ	114	41,2	163	58,8		
	SUR TF	25	40,3	37	59,7		
	Total	256	40,3	379	59,7		

Tabla 40. Distribución de tipos BR y AR por áreas geográficas.

Si clasificamos a las pacientes atendiendo a si están infectadas sólo por tipos de BR, AR o mixtos (BR-AR) tenemos la siguiente distribución (tabla 41 y figura 58): sólo BR 19,1%, sólo AR el 45,8% y mixtos BR-AR 35,1% y no encontramos significación en su distribución en los nueve grupos de edad en conjunto. Cuando éstos los categorizamos en dos (18-34 años vs 35-64) sí se obtienen diferencias estadísticamente significativas, observándose que en el grupo de menor edad el porcentaje de BR es significativamente menor que AR y BR-AR. Por el contrario el grupo de mayor edad presenta un porcentaje significativamente superior de BR al del grupo de edad más joven. Hay una especie de desplazamiento de los BR hacia las edades más avanzadas.

	BR_AR						X ²	p
	BR		BR-AR		AR			
	n	%	n	%	n	%		
18-34 años	28	13,7	82	40,0	95	46,3	12,90	0,002
35-64 años	33	28,9	30	26,3	51	44,7		
Total	61	19,1	112	35,1	146	45,8		

Tabla 41. Distribución de mujeres según tipo viral de riesgo y grupo de edad.

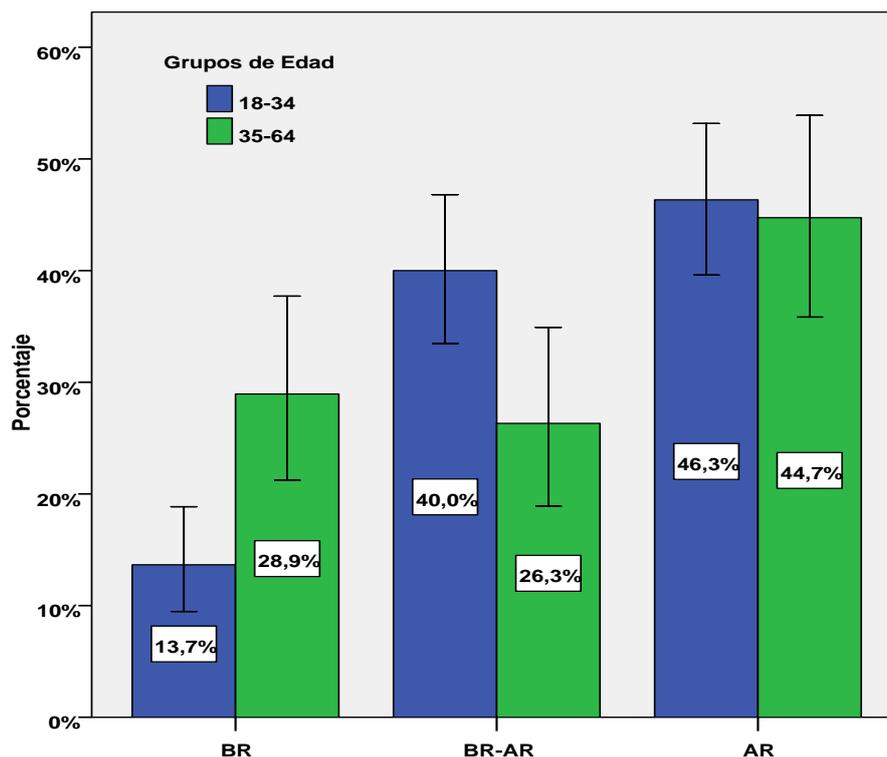


Figura 58. Distribución de mujeres según tipo viral de riesgo y grupo de edad.

El porcentaje de genotipos que concuerdan con los actualmente cubiertos con las vacunas de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) es de 20,4%. Si consideramos los genotipos de las nuevas vacunas frente al VPH, con nueve de ellos (tipos 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), el porcentaje llega al 37,4%.

La distribución de los tipos virales en los distintos grupos de edad, agrupando éstos en dos grupos: 18-34 años frente a 35-64 años, se muestran en la tabla 42.

Esta distribución no presenta diferencias estadísticamente significativas. Los tipos virales que predominan en el grupo de menos edad (18-34 años) son el 16, 18, 31, 39, 51, 59 y 68. Por el contrario el grupo de más edad lo hace para los tipos 33, 35, 56 y 66.

Las distribuciones como infección única o múltiple para los cinco tipos más prevalentes (16, 51, 59, 31 y 56) en la población de Tenerife se muestran en las figuras 59 a 63.

Resultados

		18-34 años		35-64 años	
		n	%	n	%
VPH16	Monotipo VPH16	18	54,5	15	45,5
	Multitipo con VPH16	45	75,0	15	25,0
VPH51	Monotipo VPH51	9	56,3	7	43,8
	Multitipo con VPH51	23	76,7	7	23,3
VPH59	Monotipo VPH59	4	100,0	0	0,0
	Multitipo con VPH59	23	69,7	10	30,3
VPH31	Monotipo VPH31	6	85,7	1	14,3
	Multitipo con VPH31	20	80,0	5	20,0
VPH56	Monotipo VPH56	0	0,0	2	100,0
	Multitipo con VPH56	7	58,3	5	41,7
VPH68	Monotipo VPH68	2	100,0	0	0,0
	Multitipo con VPH68	5	83,3	1	16,7
VPH66	Monotipo VPH66	2	40,0	3	60,0
	Multitipo con VPH66	10	66,7	5	33,3
VPH52	Monotipo VPH52	0	0,0	1	100,0
	Multitipo con VPH52	23	85,2	4	14,8
VPH18	Monotipo VPH18	5	83,3	1	16,7
	Multitipo con VPH18	12	80,0	3	20,0
VPH33	Monotipo VPH33	3	50,0	3	50,0
	Multitipo con VPH33	3	37,5	5	62,5
VPH35	Monotipo VPH35	1	33,3	2	66,7
	Multitipo con VPH35	6	50,0	6	50,0
VPH39	Monotipo VPH39	2	100,0	0	0,0
	Multitipo VPH39	11	84,6	2	15,4
VPH45	Monotipo VPH45	0	0,0	1	100,0
	Multitipo con VPH45	7	87,5	1	12,5

Tabla 42. Distribución de tipos monotipo y multitipos según grupos de edad.

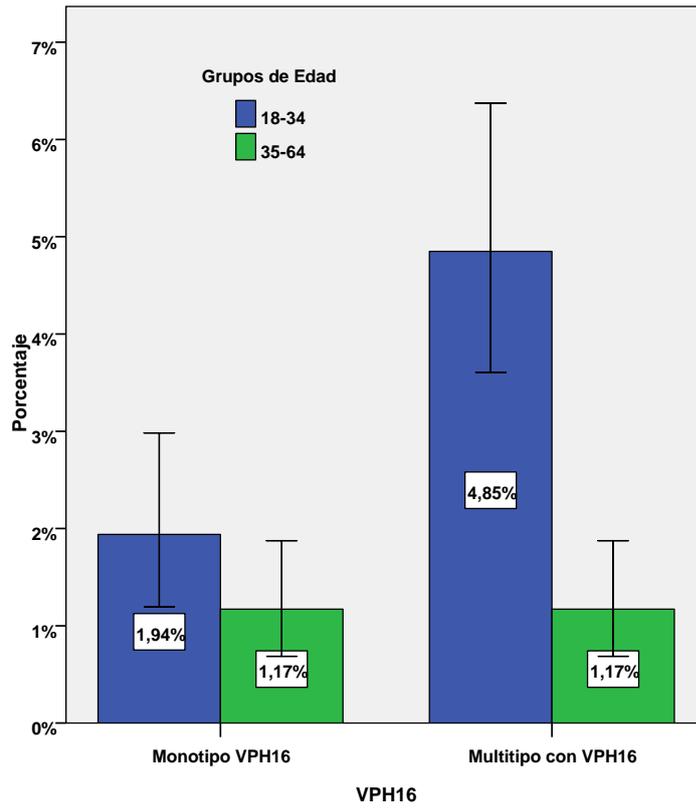


Figura 59. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH16.

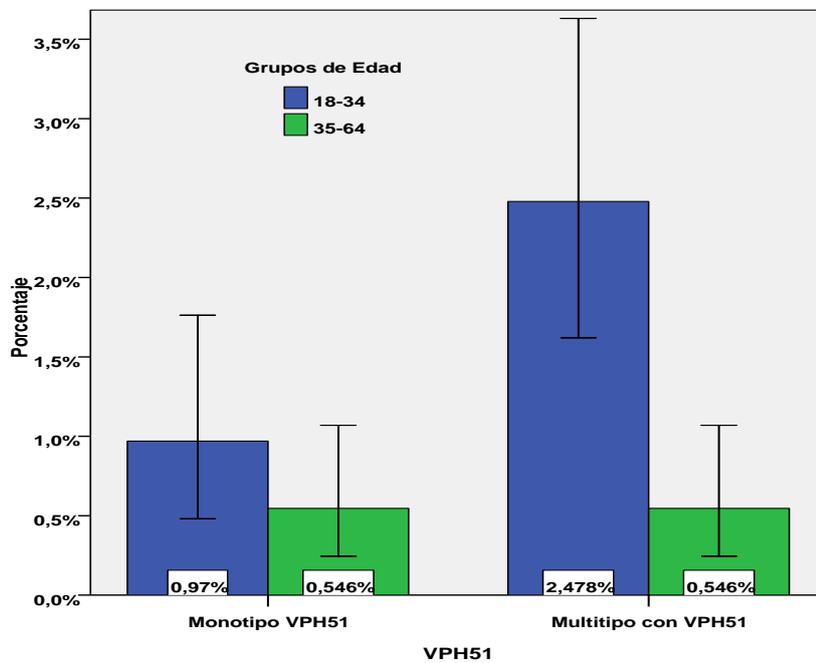


Figura 60. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH51.

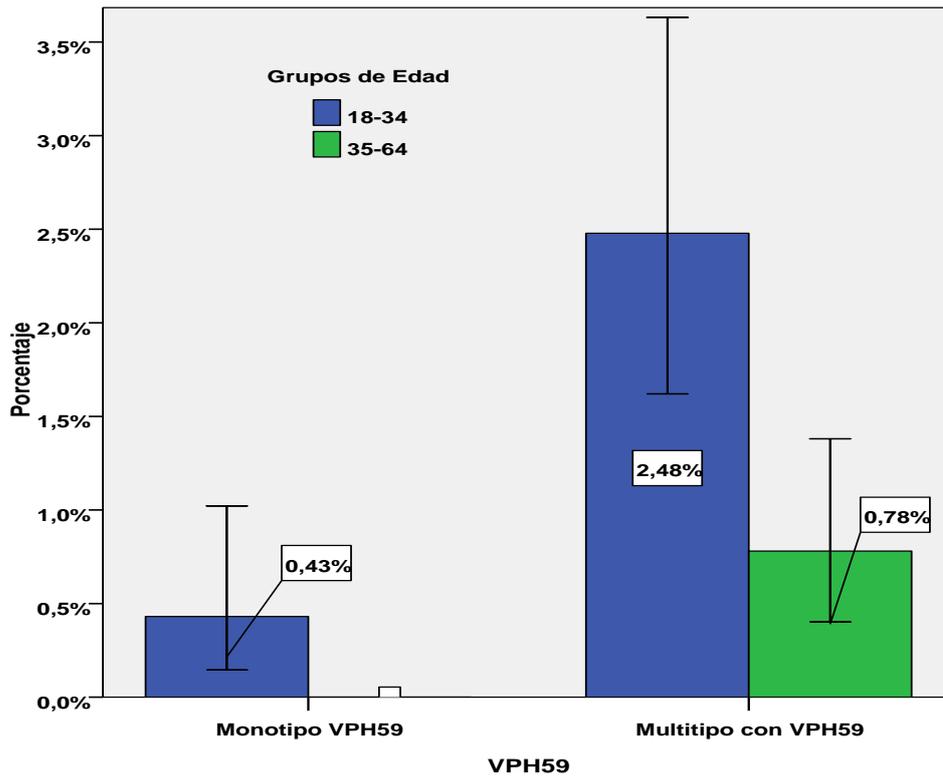


Figura 61. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH59.

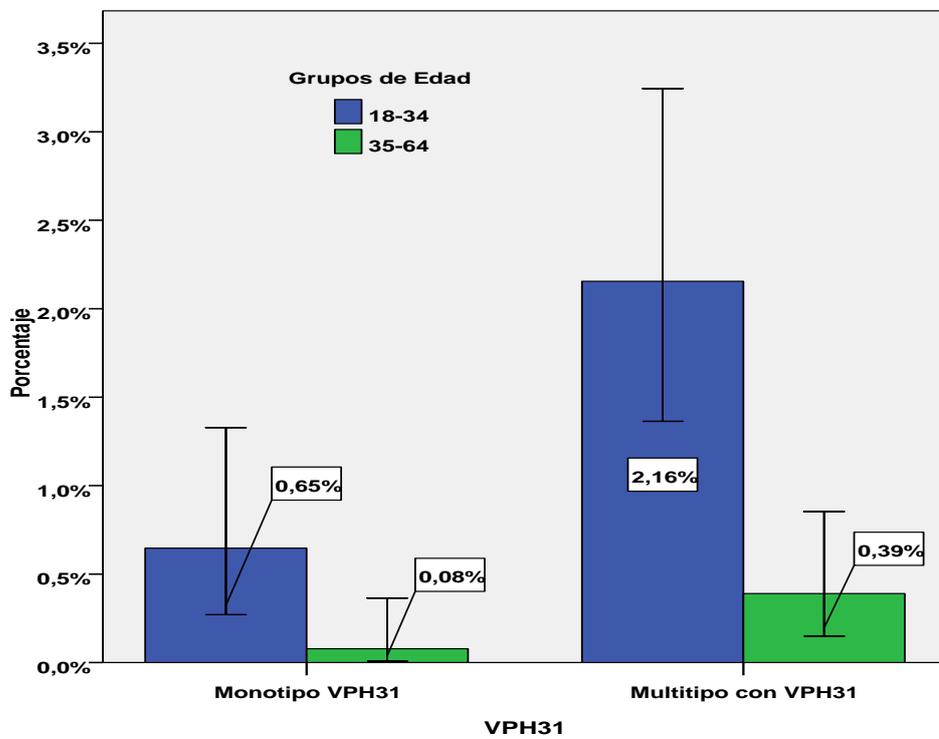


Figura 62. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH31.

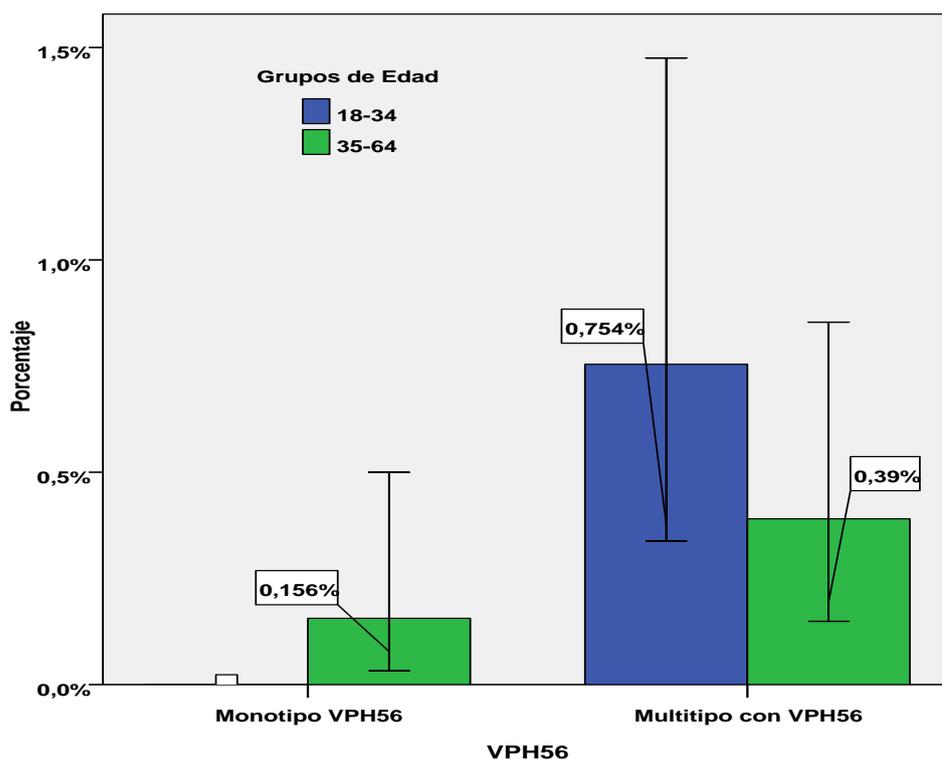


Figura 63. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH56.

5.3.2. Genotipado de la infección por VPH en citología normal.

Un aspecto muy interesante del genotipado es el de los tipos virales que se dan en las citologías negativas (donde se agrupan las citologías sin alteraciones y las inflamatorias). En nuestra serie hay 236 citologías negativas que son positivas para PAN VPH ROCHE lo que supone el **11,3%** de todas las citologías negativas estudiadas.

En estas citologías se han detectado 462 tipos virales, su distribución se muestra en la figura 64.

Vuelve a aparecer el VPH16 como el más prevalente con 14,3%, al que le siguen el VPH51 con un 8,0%, el VPH59 con un 5,8%, el VPH31 con un 5,6%, el VPH42, VPH52 y VPH53 con un 4,5%, el VPH58 y VPH62 con un 3,9% y el VPH 66 con un 3,7%.

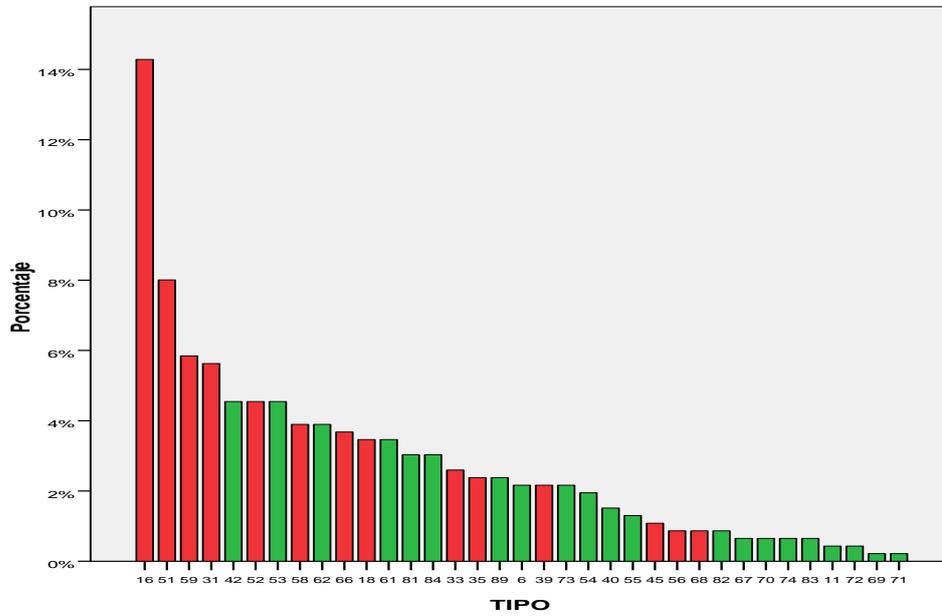


Figura 64. Distribución de tipos virales en citología negativa.

Agrupándolos en bajo riesgo (BR) y alto riesgo (AR) tenemos un 60,5% de alto riesgo y un 39,5% de bajo riesgo. Figura 65.

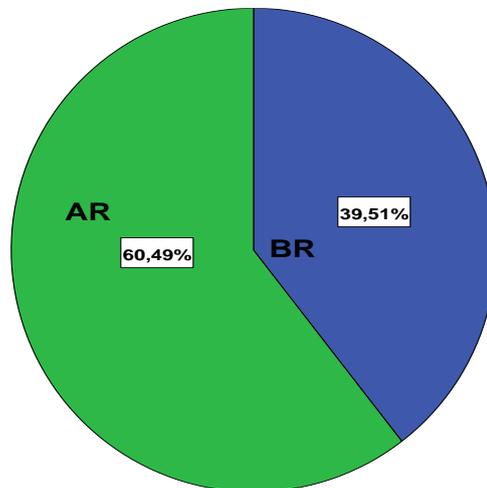


Figura 65. Distribución de tipos de bajo (BR) y alto riesgo (AR) en citologías negativas.

Objetivo nº2. Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población de Tenerife y detectar los factores de riesgo asociada a la misma.

5.4. Relación de la infección con las características clínico-epidemiológicas.

En los apartados de hallazgos citopatológicos y hallazgos moleculares de infección se han ido relacionando los resultados con las características clínico-epidemiológicas.

En este apartado se aplica el test de Regresión Logística Binaria en el que se han introducido todas aquellas variables epidemiológicas y clínicas recogidas en la encuesta y que con los resultados anteriormente expuestos están de alguna manera asociados estadísticamente con la positividad para VPH (variable PAN VPH ROCHE). El modelo aporta las siguientes variables significativas expuestas en la tabla 43.

Variable		b	E.E.	OR (IC 95%)	p
EDAD 18-34 años		0,797	0,187	2,219 (1,537- 3,204)	<0,001
ESTADO CIVIL					
	Casada			1 (ref.)	
	Soltera	0,711	0,179	2,036 (1,434-2,890)	<0,001
	Divorciada	0,595	0,236	1,813 (1,142-2,879)	0,012
	Viuda	0,561	0,518	1,753 (0,635-4,836)	0,287
TABAQUISMO					
	No fumadora			1 (ref.)	
	Fumadora	0,372	0,165	1,451 (1,05-2,004)	0,024
	Exfumadora	-0,527	0,264	,591 (0,352-0,991)	0,046
Nº COMPAÑEROS SEXUALES DURANTE TODA LA VIDA					
	1			1 (ref.)	
	> 20	2,085	0,524	8,047 (2,880-22,488)	<0,001
	11-20	2,187	0,382	8,910 (4,212-18,847)	<0,001
	6-10	1,653	0,296	5,225 (2,923-9,338)	<0,001
	4-5	1,525	0,268	4,596 (2,717-7,776)	<0,001
	2-3	1,168	0,242	3,214 (1,999-5,169)	<0,001
Nº COMPAÑEROS ANTES DE LOS 20 AÑOS		-0,113	0,069	0,893 (0,781-1,021)	0,099
Constante		-3,476	0,252		

Tabla 43. Análisis multivariante de la asociación entre infección por VPH y características clínicas y epidemiológicas.

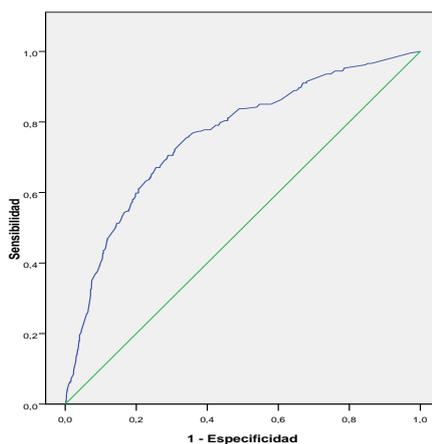
La primera de las variables es la edad y sobre todo el grupo de 18-34 años que presenta la mayor probabilidad de estar asociadas a la infección con una OR > 1,54. Tomando como referencia la categoría de “Casada”, la variable “Estado Civil” nos aporta al análisis una importante información ya que las solteras y divorciadas tienen una OR de estar infectadas > 1,43 y 1,14 respectivamente. En la categoría viudas se pierde la significación estadística.

Las fumadoras tienen una OR significativa >1,45 lo que les aporta un ligero incremento de probabilidad de infección que de forma significativa desaparece en las exfumadoras.

Es muy significativo las OR del número de compañeros sexuales durante toda la vida; la categoría que mayor OR tiene es el grupo de 11-20 compañeros (OR>4,21), por encima de 20 la OR es >2,88; el resto de categorías siguen teniendo una OR significativa que se mantiene incluso con el último de los grupos.

No se ha encontrado relación significativa con el número de compañeros sexuales antes de los 20 años.

Al aplicar las probabilidades de cada paciente al modelo antes descrito se obtiene que éste consigue clasificar adecuadamente al 85% de los casos de los inicialmente considerados que alcanzan el número de 1.428.



Área	E. T.	p	IC asintótico al 95%
0,758	0,018	< 0,001	0,723 - 0,792

Figura 66. Curva ROC entre la probabilidad de clasificación de los pacientes según el modelo antes citado y los valores de VPH PAN ROCHE.

5.5. Comparación de resultados Tenerife - Gran Canaria.

Objetivo nº 3. *Comprobar si existen diferencias en las características clínicas y epidemiológicas entre la población de Tenerife y de Gran Canaria.*

5.5.1. Diferencias en las características clínico-epidemiológicas.

En este apartado procederemos a detectar las diferencias entre los grupos de Gran Canaria (GC) y Tenerife (TF). Para ello utilizaremos los datos obtenidos en este trabajo de tesis doctoral y los confrontaremos con los obtenidos por nuestro grupo de investigación en la isla de Gran Canaria, objeto de otro trabajo de tesis doctoral.

Respecto al **tamaño muestral** (tabla 44), el grupo de Gran Canaria (GC) aporta 3.241 mujeres y el de Tenerife (TF) 2.209, lo que hacen un total de 5.450 mujeres. No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuando a la edad. La media de edad es de 41,44 años (IC 95%: 41,11-41,77) con un mínimo de 17 años y un máximo de 70 años.

	Grupo	n	Media	DT	ET
Edad	GC Estudio	3.241	41,44	12,224	,215
	TF Estudio	2.209	41,45	12,624	,269

Tabla 44. Comparación de medias de edad entre poblaciones.

La distribución por **áreas geográficas** se muestra en la figura 67.

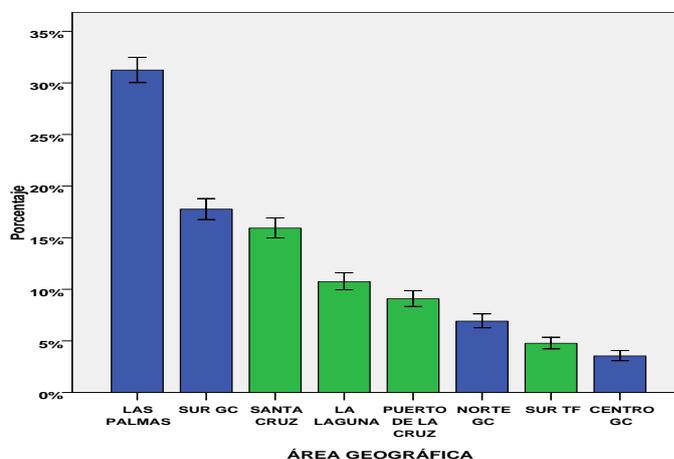


Figura 67. Distribución de la población de estudio por áreas.

No hay diferencias significativas en la distribución por **grupos de edad** y sí para la **nacionalidad de origen** donde el porcentaje de mujeres procedentes del resto de Europa, América y Asia son mayores en el grupo de TF ($X^2=285,69$; $p<0,001$) (Tabla 45). El estudio incluye por tanto 462 pacientes de nacionalidad de origen no española que suponen el 8,5% de toda la población de estudio.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		X ²	p
		n	%	n	%		
Nacionalidad	España	3.134	96,7	1.854	83,9	285,69	<0,001
	Europa	21	0,6	85	3,8		
	América	64	2,0	236	10,7		
	África	14	0,4	14	0,6		
	Asia	8	0,2	20	0,9		
	Total	3.241	100,0	2.209	100,0		

Tabla 45. Población según origen y grupo de estudio.

Otro de los aspectos en lo que se diferencian los dos grupos es en lo relativo al **estado civil** ($X^2=16,25$; $p=0,001$) y nivel académico ($X^2=258,10$; $p<0,001$). (Tabla 46). En cuanto al estado civil la única diferencia estadísticamente significativa es la que se establece para la categoría de “divorciada” siendo mayor en TF. Para el nivel de estudios las diferencias se establecen para las categorías de “primaria” que es mayor en GC a diferencia de las categorías “diplomatura” y “licenciatura” que es mayor en TF.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		X ²	P
		n	%	n	%		
Estado Civil	Soltera	758	23,4	487	22,1	16,25	0,001
	Casada	2.125	65,7	1401	63,5		
	Divorciada	247	7,6	232	10,5		
	Viuda	106	3,3	88	4,0		
	Total	3.236	100,0	2208	100,0		
Estudios	Ninguno	101	3,1	69	3,1	258,10	<0,001
	Preescolar	175	5,4	103	4,7		
	Primaria	1.623	50,2	777	35,2		
	Secundaria	779	24,1	526	23,8		
	Diplomatura	339	10,5	312	14,1		
	Licenciatura	190	5,9	352	15,9		
	Otras	26	0,8	70	3,2		
Total	3.233	100,0	2209	100,0			

Tabla 46. Estado civil y nivel académico de las pacientes de ambos grupos.

De la **historia obstétrica** de las pacientes no encontramos diferencias en lo que respecta a los embarazos pero sí a la lactancia (tabla 47) donde un 72,2% de las pacientes de TF manifiestan haber amamantado a todos sus hijos frente al 53,8% de las pacientes de GC.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		Total	
		n	%	n	%	X ²	p
Embarazo	Sí	2.433	75,1	1648	76,7	NS	
	No	808	24,9	502	23,3		
	Total	3.241	100,0	2150	100,0		
Lactancia	Sí, a todos	1.198	53,8	1039	72,2	125,92	<0,001
	Sí, a algunos	388	17,4	172	11,9		
	A ninguno	639	28,7	229	15,9		
	Total	2.225	100,0	1440	100,0		

Tabla 47. Aspectos obstétricos de ambos grupos.

Otros antecedentes obstétricos como el número de hijos nacidos vivos, nacidos muertos o el número de abortos espontáneos no muestran diferencias significativas. Sí lo hemos encontrado en el número de abortos inducidos donde en TF tiene una media de 0,23 frente a GC de 0,14 (t=6,00; p<0,001).

Al considerar aspectos de la **historia ginecológica** encontramos diferencias estadísticamente significativas para el método anticonceptivo utilizado en el momento del estudio (X²=15,91; p=0,007) encontrando que el porcentaje de mujeres que no usa ningún método es mayor en el grupo de GC y el porcentaje de “barrera mal utilizada” es mayor en el grupo de TF. (Figura 68).

Cuando estudiamos el uso de métodos anticonceptivos durante toda la vida de las mujeres (tabla 48) obtenemos que el uso de ACO, el implante y la vasectomía del último marido son más utilizados en el grupo de GC; el preservativo en general como con compañeros ocasionales o regulares es más utilizado en TF, al igual que el método Ogino.

Las enfermedades de transmisión sexual de los dos grupos marcan diferencias significativas para gonorrea y para VIH donde el número de casos en TF es mayor que en GC. (Tabla 49).

Resultados

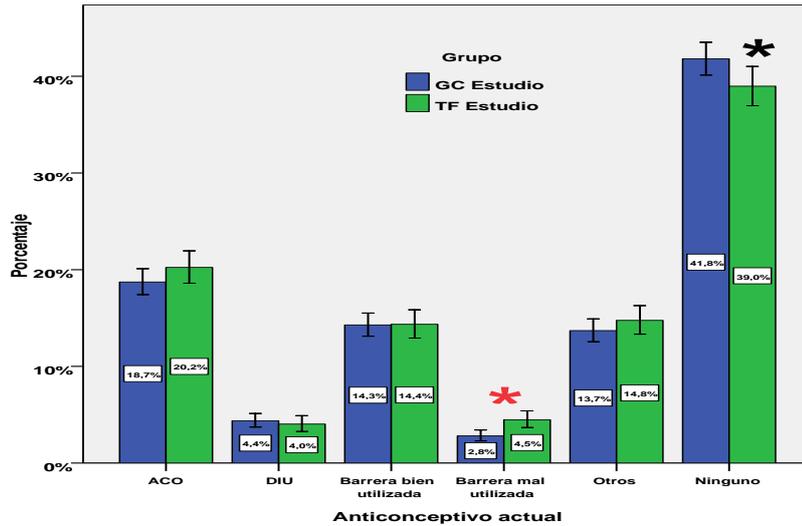


Figura 68. Métodos anticonceptivos en el momento del estudio por grupos.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		X ²	p
		n	%	n	%		
Ha usado alguna vez en su vida ACO?	Sí	2.490	77,5	1.659	75,1	4,27	0,039
	No	722	22,5	550	24,9		
Ha usado alguna vez en su vida DIU?	Sí	598	18,5	375	17,0	NS	
	No	2.643	81,5	1.833	83,0		
Ha usado alguna vez en su vida preservativo?	Sí	2.319	71,6	1.701	77,0	20,17	<0,001
	No	922	28,4	508	23,0		
Ha usado alguna vez en su vida Ogino?	Sí	1.576	48,6	1.136	51,4	4,12	0,042
	No	1.665	51,4	1.073	48,6		
Ha usado alguna vez en su vida diafragma?	Sí	137	4,2	74	3,3	NS	
	No	3.104	95,8	2.135	96,7		
Ha usado alguna vez en su vida implante?	Sí	160	4,9	67	3,0	11,93	0,001
	No	3.081	95,1	2.142	97,0		
Ha usado alguna vez en su vida ligadura de trompa?	Sí	433	13,4	273	12,4	NS	
	No	2.808	86,6	1.936	87,6		
Vasectomía del último marido	Sí	332	10,2	132	6,0	30,73	<0,001
	No	2.909	89,8	2.077	94,0		
Uso del condón con compañeros regulares	Siempre	506	33,6	347	38,0	4,98	0,026
	A veces	1.001	66,4	565	62,0		
Uso del condón con compañeros ocasionales	Siempre	395	12,2	344	62,0	1474,14	<0,001
	A veces	181	5,6	200	36,0		
	Nunca	2.665	82,2	11	2,0		

Tabla 48. Métodos anticonceptivos durante toda la vida entre grupos.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		X ²	p
		n	%	n	%		
Sífilis	Sí	13	0,4	14	0,6	NS	
	No	3.228	99,6	2.195	99,4		
Herpes genital	Sí	28	0,9	17	0,8	NS	
	No	3.213	99,1	2.192	99,2		
Gonorrea	Sí	3	0,1	15	0,7	13,76*	<0,001
	No	3.238	99,9	2.194	99,3		
VIH	Sí	0	0,0	7	0,3	10,28*	0,001
	No	3.241	100,0	2.202	99,7		
Condilomas-VPH	Sí	50	1,5	44	2,0	NS	
	No	3.191	98,5	2.165	98,0		
Clamidia	Sí	15	0,5	10	0,5	NS	
	No	3.226	99,5	2.199	99,5		
Ulceras genitales	Sí	6	0,2	9	0,4	NS	
	No	3.235	99,8	2.200	99,6		

Tabla 49. ITS entre grupos.

En cuanto a los **hábitos tóxicos** (figura 69) encontramos diferencias significativas para el tabaquismo con más fumadoras en TF ($X^2=20,45$; $p<0,001$), pero no para el uso de drogas intravenosas.

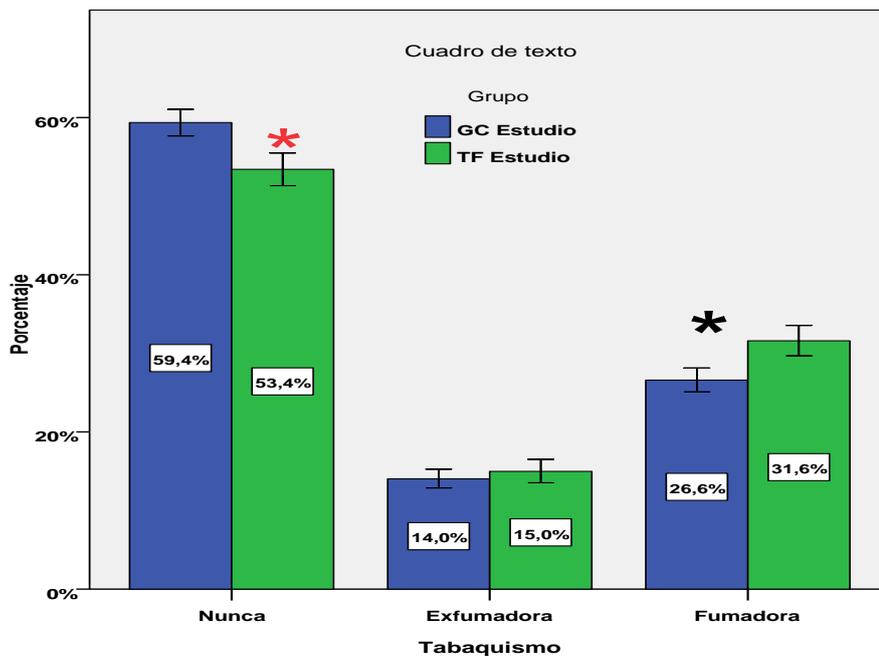


Figura 69. Tabaquismo entre grupos.

Del **cumplimiento del cribado del cáncer de cérvix** el grupo de TF presenta un número superior de mujeres que no se han realizado nunca una citología y un número superior de lesiones en biopsias anteriores patológicas, sobre todo de lesiones de alto grado (tabla 50). La edad a la que las pacientes se realiza su primera citología cervicovaginal es inferior ($t=4,175$; $p<0,001$) en el grupo de TF ($25,66\pm 0,19$ años) que en GC ($26,74\pm 0,17$ años).

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		X ² p	
		n	%	n	%		
Sabe qué es una citología	Sí	2.746	84,7	1.896	85,8	NS	
	No	495	15,3	313	14,2		
Sabe la utilidad de la citología	Sí	2.441	75,3	1.687	76,4	NS	
	No	800	24,7	522	23,6		
Citologías anteriores	0	86	2,8	110	5,1	22,25	<0,001
	1	280	9,0	179	8,4		
	2-3	596	19,3	370	17,3		
	4-5	411	13,3	290	13,6		
	>5	1.723	55,7	1.188	55,6		
Citologías patológicas previas	Sí	188	6,5	142	7,5	NS	
	No	2.711	93,5	1.752	92,5		
Resultado citología patológica previa	ASCUS	19	21,6	24	32,9	NS	
	LIP BG	49	55,7	33	45,2		
	LIP AG	16	18,2	15	20,5		
	AGUS	0	0,0	0	0,0		
	Adenocarcinoma	0	0,0	0	0,0		
	Carcinoma	4	4,5	1	1,4		
Biopsias anteriores	Sí	102	3,2	70	70,7	894,81	<0,001
	No	3.129	96,8	29	29,3		
Resultados biopsias anteriores	Negativa	59	69,4	23	42,6	11,71	0,020
	CIN I	11	12,9	12	22,2		
	CIN II	9	10,6	10	18,5		
	CIN III	5	5,9	9	16,7		
	Cáncer	1	1,2	0	0,0		

Tabla 50. Antecedentes de patología cervical entre grupos.

Las tablas 51 y 52 muestran el número de citologías previas según los grupos de edad. En la tabla 53 se exponen el número de citologías patológicas previas según el grupo de edad.

Resultados

	0	1	2-3	4-5	>5
18-24 años	13,9%	22,6%	36,0%	15,2%	12,3%
25-29 años	3,1%	13,0%	27,2%	18,8%	37,8%
30-34 años	1,6%	6,0%	19,2%	16,3%	56,8%
35-39 años	1,8%	5,2%	14,4%	13,0%	65,6%
40-44 años	2,4%	4,4%	10,6%	9,7%	72,8%
45-49 años	0,8%	4,2%	9,1%	9,5%	76,5%
50-54 años	2,0%	7,1%	12,1%	7,9%	70,9%
55-59 años	2,3%	7,1%	13,9%	13,7%	63,0%
60-64 años	4,5%	5,6%	16,2%	13,6%	60,2%

Tabla 51. Número de citologías previas según grupo de edad.

	0		1		2-3		4-5		>5	
	GC	TF	GC	TF	GC	TF	GC	TF	GC	TF
18-24	11,1%	17,3%	25,4%	19,2%	33,9%	38,5%	15,8%	14,4%	13,7%	10,6%
25-29	2,9%	3,6%	12,7%	13,5%	30,1%	22,6%	17,9%	20,2%	36,4%	40,1%
30-34	0,8%	2,8%	6,1%	5,9%	21,4%	15,9%	15,5%	17,5%	56,1%	57,8%
35-39	1,3%	2,6%	5,5%	4,7%	15,1%	13,1%	12,1%	14,6%	66,0%	65,0%
40-44	2,0%	3,0%	5,2%	3,4%	12,4%	8,0%	9,5%	10,1%	71,0%	75,5%
45-49	0,6%	0,9%	4,2%	4,2%	10,9%	6,5%	11,5%	6,5%	72,8%	81,9%
50-54	1,4%	2,8%	6,5%	7,9%	12,0%	12,1%	6,9%	9,3%	73,2%	67,9%
55-59	1,2%	3,9%	7,8%	5,9%	14,8%	12,5%	15,6%	10,5%	60,5%	67,1%
60-64	3,0%	6,3%	5,0%	6,3%	15,1%	17,5%	12,6%	15,0%	64,3%	55,0%

Tabla 52. Número de citologías previas según grupo de edad y población.

edad	Citología patológicas anteriores			
	SI		NO	
	n	%	n	%
18-24 años	30	5,2	552	94,8
25-29 años	37	6,3	550	93,7
30-34 años	50	6,8	681	93,2
35-39 años	51	7,4	636	92,6
40-44 años	44	8,0	503	92,0
45-49 años	54	10,7	449	89,3
50-54 años	29	6,2	442	93,8
55-59 años	21	5,8	343	94,2
60-64 años	14	4,4	307	95,6
Total	330	6,9	4.463	93,1

Tabla 53. Número de citologías patológicas previas según grupo de edad.

La **edad del primer coito** es inferior ($t=3,48$; $p=0,001$) en TF ($19,41\pm 0,8$) que en GC ($19,78\pm 0,7$).

Las características de los compañeros sexuales de las pacientes presentan diferencias entre grupos. Para la **edad del compañero de la primera relación coital** el grupo de TF tiene un porcentaje superior al de GC para el intervalo de edad de 15-18 años, mientras que para el intervalo 19-25 años el porcentaje es mayor en el grupo de GC. De forma muy significativa y para todos los intervalos considerados, excepto al referido a un solo compañero, **el número de compañeros sexuales durante toda la vida** de las mujeres del grupo de TF es significativamente mayor al del grupo GC. (Tabla 54 y figura 70).

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		X ²	p
		n	%	n	%		
Edad varón primer coito	<15 años	25	0,8	18	0,8	16,70	0,002
	15-18 años	513	16,0	445	20,3		
	19-25 años	1.880	58,8	1.217	55,6		
	26-40 años	739	23,1	484	22,1		
	>40 años	41	1,3	24	1,1		
Nº compañeros sexuales en toda su vida	1	1.984	61,3	942	43,5	180,03	<0,001
	2-3	758	23,4	659	30,4		
	4-5	251	7,8	290	13,4		
	6-10	174	5,4	191	8,8		
	11-20	49	1,5	61	2,8		
	>20	19	0,6	25	1,2		

Tabla 54. Características de compañeros sexuales por grupos.

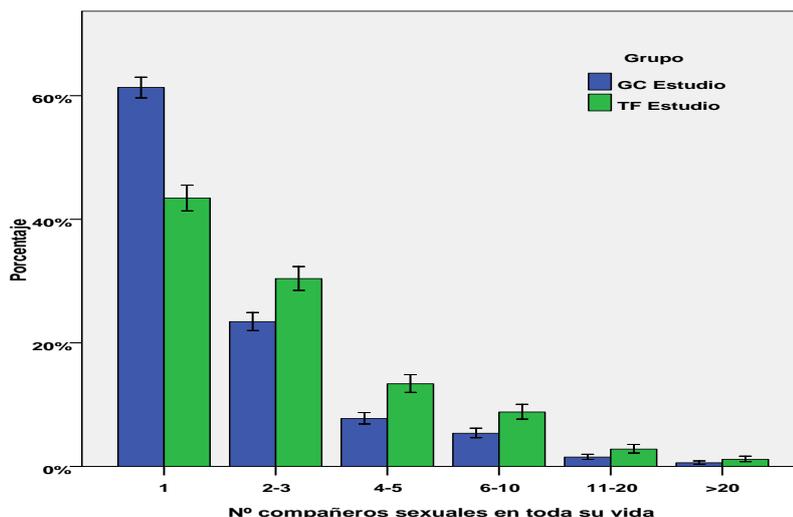


Figura 70. Compañeros sexuales por grupos.

También, como se aprecia en la figura 71, el **número de compañeros sexuales antes de los veinte años** es superior ($t=3,45$; $p=0,001$) en TF ($1,44\pm 0,03$) que en GC ($0,77\pm 0,02$).

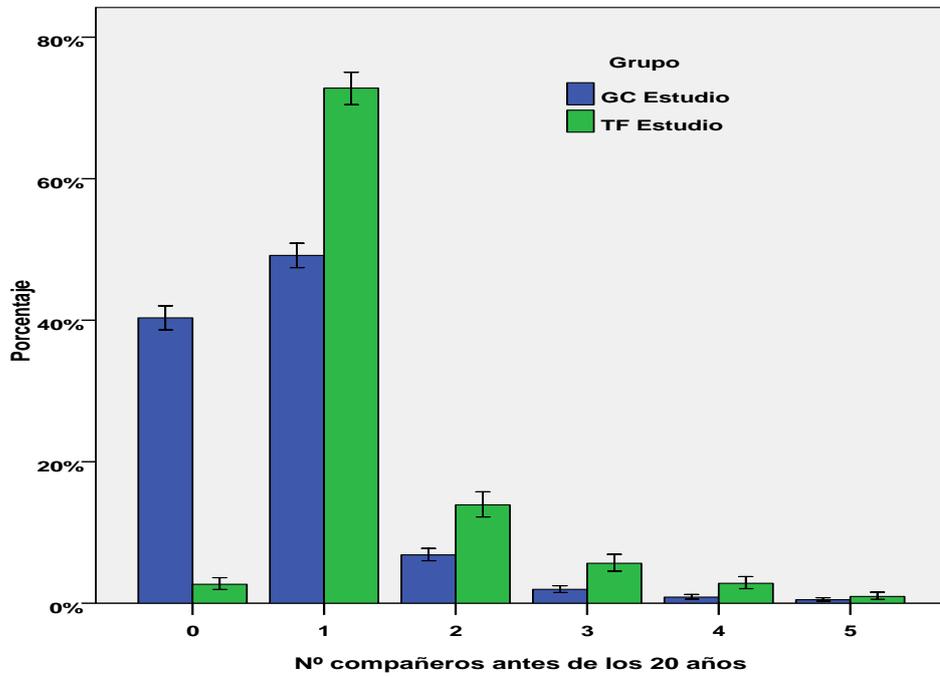


Figura 71. Número de compañeros sexuales antes de los 20 años de edad.

Objetivo nº 4. *Comprobar si existen diferencias en la prevalencia de las alteraciones citológicas y de la infección por el virus del papiloma humano entre la población de Tenerife y de Gran Canaria y realizar una determinación conjunta para ambas islas.*

5.5.2. Diferencias en la prevalencia de alteraciones citológicas y de la infección por VPH. Determinación conjunta.

5.5.2.1.- Hallazgos citopatológicos.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a alteraciones citológicas entre ambos grupos. Tabla 55.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		Total	
		n	%	n	%	n	%
CITOLOGIA	Normal	2.930	90,40	1.994	90,27	4.924	90,35
	Inflamatoria	152	4,69	102	4,62	254	4,66
	ASCUS	113	3,49	66	2,99	179	3,28
	AGUS	0	0,00	4	0,18	4	0,07
	LSIL	42	1,30	38	1,72	80	1,47
	HSIL	2	0,06	4	0,18	6	0,11
	Carcinoma	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Adenocarcinoma	2	0,06	1	0,05	3	0,06
	Total	3.241	59,5	2.209	40,5	5.450	100

Tabla 55. Alteraciones citológicas por grupo.

Podemos por tanto establecer la tasa de hallazgos citopatológicos en un 90,35% de citologías negativas, 4,66% de inflamatorias, 3,28% de ASCUS, 0,07% de AGUS, 1,47% de LSIL y un 0,11% de HSIL. Es decir **citología positiva 4,99% (IC: 4,5-5,5%)**. Figura 72.

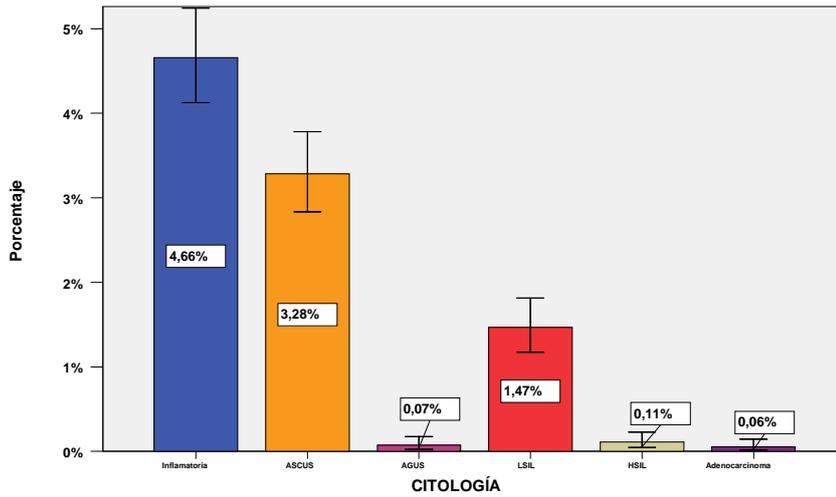


Figura 72. Distribución de alteraciones citológicas en conjunto.

La distribución por grupos de edad se muestra en la figura 73. La mitad de las lesiones de alto grado (HSIL) se dan en el intervalo de 30-34 años. Las de bajo grado se reparten por todos los grupos de edad a excepción de los dos últimos de forma decreciente, al igual que lo hacen los ASCUS.

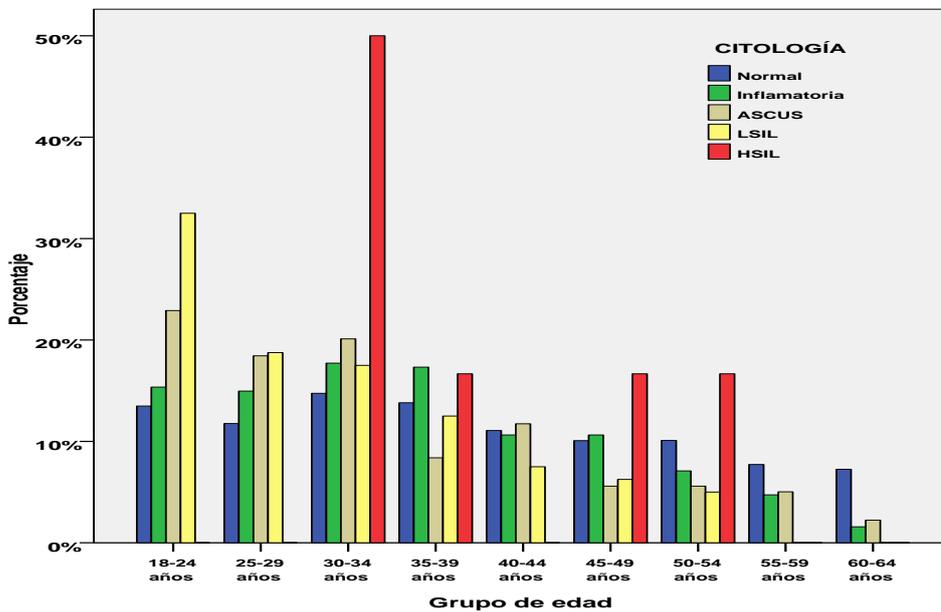


Figura 73. Distribución de hallazgos citopatológicos por grupos de edad en conjunto.

Si consideramos dos grupos de edad (18-34 años vs 35-64 años) las frecuencias de citologías positivas y negativas adoptan un patrón casi especular. Figura 74.

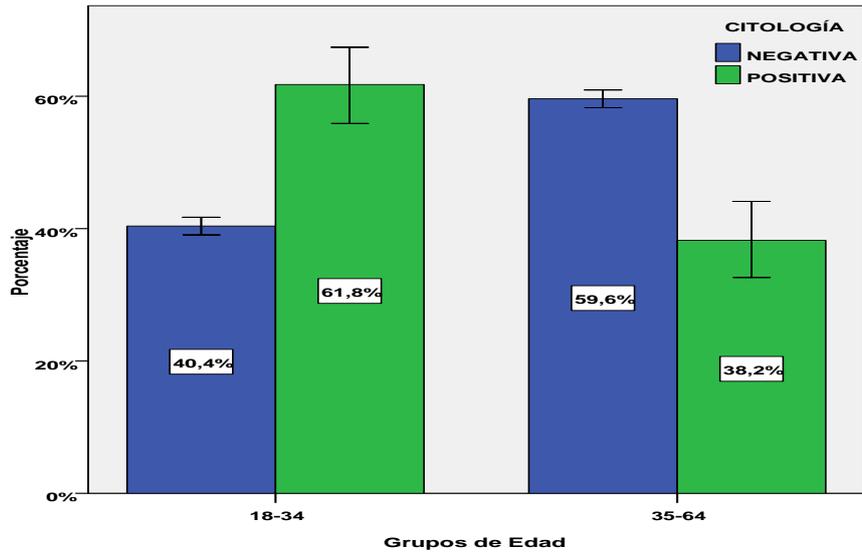


Figura 74. Alteraciones citológicas y grupos de edad en conjunto.

Las alteraciones citológicas presentan diferencias estadísticamente significativas cuando se estudian en función del **estado civil** (tabla 56), así las mujeres casadas tienen porcentajes significativamente menores de alteraciones citológicas que las solteras y separadas ($X^2=50,37$; $p<0,001$).

		CITOLOGIA					
		NEGATIVA		POSITIVA		X^2 p	
		n	%	n	%		
Estado Civil	Soltera	1.148	92,2	97	7,8	50,73	<0,001
	Casada	3.403	96,5	123	3,5		
	Divorciada	438	91,4	41	8,6		
	Viuda	184	94,8	10	5,2		

Tabla 56. Alteraciones citológicas y estado civil.

No encontramos diferencias en relación con el **nivel educativo** alcanzado ni para las distintas **áreas geográficas** consideradas.

Para la **nacionalidad de origen** sí encontramos diferencias significativas ($X^2=10,14$; $p=0,038$) de forma que el porcentaje de positividad para las pacientes de origen europeo es mayor que para las españolas. Aunque el porcentaje en americanas y africanas es superior al de las españolas, no se alcanza significación debido a los amplios intervalos de confianza. Figura 75.

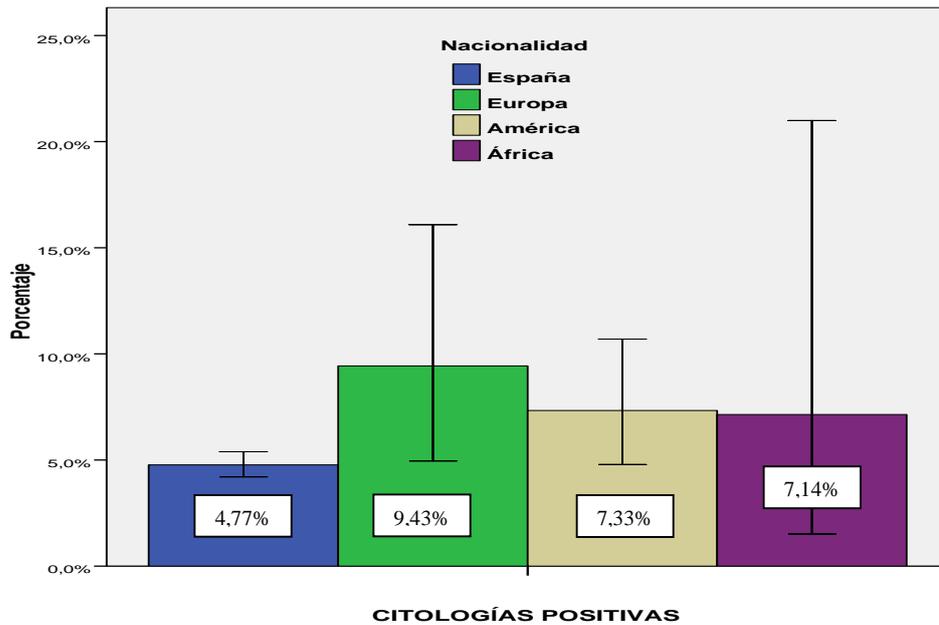


Figura 75. Distribución de citologías positivas entre nacionalidades.

En relación con los **antecedentes obstétricos** como embarazos y lactancia (tabla 57) encontramos diferencias para los embarazos donde el haber estado embarazada tiene un porcentaje significativamente menor que el no haber estado embarazada.

		CITOLOGIA					
		NEGATIVA		POSITIVA		X ²	p
		n	%	N	%		
Embarazo	Sí	3.904	95,7	177	4,3	13,52	<0,001
	No	1.220	93,1	90	6,9		
Lactancia	Sí, a todos	2.144	95,8	93	4,2	NS	
	Sí, a algunos	537	95,9	23	4,1		
	A ninguno	837	96,4	31	3,6		

Tabla 57. Alteraciones citológicas y antecedentes obstétricos.

La edad del primer matrimonio sí está relacionada con la positividad citológica ya que aquellas mujeres con citología positiva tienen una edad menor ($22,17 \pm 0,36$) frente a las que tienen citología negativa ($23,05 \pm 0,1$) ($t=2,19$; $p=0,028$). Lo mismo podemos decir del número de hijos nacidos vivos ($t=2,83$; $p=0,005$) donde las pacientes con citología positiva tienen una media menor ($1,36 \pm 0,09$) que las que tienen citología negativa ($1,61 \pm 0,02$). Tabla 58.

	CITOLOGIA	n	Media	Des. típ.	ET media
Edad al primer matrimonio	Negativa	3.810	23,05	4,942	,080
	Positiva	159	22,17	4,580	,363
nacidos vivos	Negativa	5.026	1,61	1,397	,020
	Positiva	256	1,36	1,421	,089

Tabla 58. Variables obstétricas y citología en conjunto.

De los **antecedentes ginecológicos** destacaremos que el uso de anticonceptivos orales (ACO) presenta un mayor porcentaje de citologías positivas entre los grupos de métodos anticonceptivos utilizados en el momento del estudio y establece diferencias significativas con el empleo del DIU que es el que menos frecuencia de citologías positivas presenta ($X^2=10,94$; $p=0,002$). Figura 76.

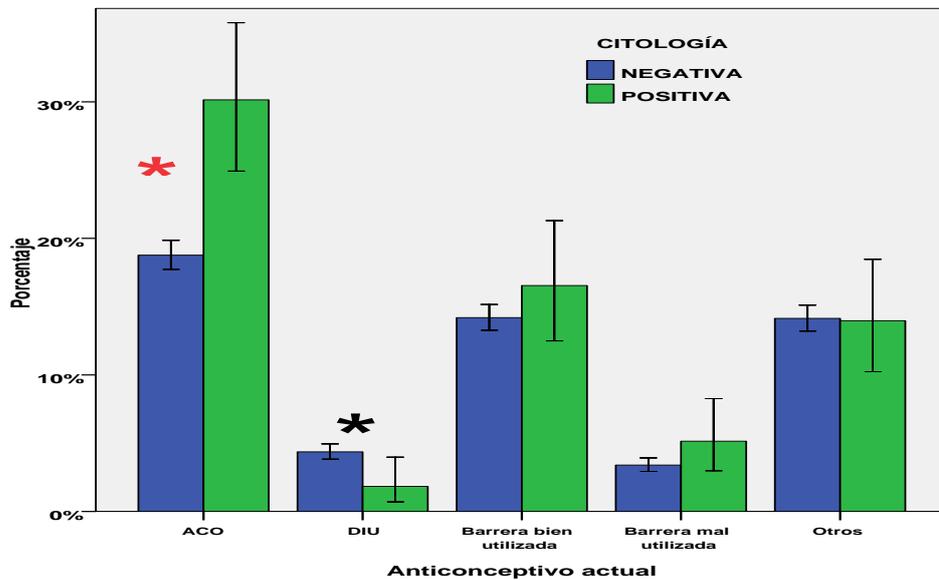


Figura 76. Anticonceptivos en el momento del estudio y citologías en conjunto.

Al considerar el uso de métodos anticonceptivos durante toda la vida el uso del DIU vuelve a darnos porcentajes menores y de manera inversa el uso del preservativo aumenta el número de alteraciones citológicas. Tabla 59.

		CITOLOGIA					
		NEGATIVA		POSITIVA		Total	
		n	%	n	%	X ²	p
¿Ha usado alguna vez en su vida ACO?	Sí	3.931	94,7	218	5,3	NS	
	No	1.218	95,8	54	4,2		
¿Ha usado alguna vez en su vida DIU?	Sí	944	97,0	29	3,0	10,10	0,001
	No	4.233	94,6	243	5,4		
¿Ha usado alguna vez en su vida preservativo?	Sí	3.801	94,6	219	5,4	6,75	0,009
	No	1.377	96,3	53	3,7		
¿Ha usado alguna vez en su vida Ogino?	Sí	2.570	94,8	142	5,2	NS	
	No	2.608	95,3	130	4,7		
¿Ha usado alguna vez en su vida diafragma?	Sí	203	96,2	8	3,8	NS	
	No	4.975	95,0	264	5,0		
¿Ha usado alguna vez en su vida implante?	Sí	219	96,5	8	3,5	NS	
	No	4.959	94,9	264	5,1		
¿Ha usado alguna vez en su vida ligadura de trompa?	Sí	681	96,5	25	3,5	NS	
	No	4.497	94,8	247	5,2		
Vasectomía del último marido	Sí	442	95,3	22	4,7	NS	
	No	4.736	95,0	250	5,0		
Uso del condón con compañeros regulares	Siempre	802	94,0	51	6,0	NS	
	A veces	1.467	93,7	99	6,3		
	Nunca	2.655	95,7	118	4,3		
Uso del condón con compañeros ocasionales	Siempre	667	90,3	72	9,7	40,61	<0,001
	A veces	352	92,4	29	7,6		
	Nunca	2.569	96,0	107	4,0		

Tabla 59. Métodos anticonceptivos y citologías en conjunto.

De las **ITS de las pacientes** que se asocian con alteraciones citológicas únicamente aparece significativo la infección por Chlamydia ($X^2=6,42$; $p=0,011$) donde el porcentaje de citología patológica (14,0%) para aquellas pacientes infectadas por ella es significativamente mayor que el de aquellas que no lo están (4,9%).

Las **ITS de los compañeros sexuales** que se relacionan con los resultados citológicos son los antecedentes de condilomas o infección por VPH ($X^2=7,68$; $p=0,006$) donde las mujeres con compañeros que sí lo presentan tienen un porcentaje superior (12,3%) a aquellas que no (4,8%). De forma similar ocurre con la infección por herpes ($X^2=5,87$; $p=0,015$) con porcentajes de 13,5% frente a 4,9%.

En relación con los compañeros sexuales, tanto la **edad del primer compañero**

sexual ($X^2= 17,31$; $p=0,002$) como con el **número de compañeros sexuales** durante toda la vida ($X^2=63,30$; $p<0,001$), y con el **número de compañeros sexuales antes de los 20 años** ($t=2,62$; $p=,009$), presenta significación estadística donde las pacientes con citología positiva tienen una media de $1,55\pm 0,07$ compañeros frente a las pacientes con citología negativa que tienen una media menor, de $1,36\pm 0,02$). Tabla 60.

		CITOLOGIA					
		NEGATIVA		POSITIVA		X ²	p
		n	%	n	%		
Edad varón primer coito	<15 años	42	97,7	1	2,3	17,31	0,002
	15-18 años	891	93,0	67	7,0		
	19-25 años	2.939	94,9	158	5,1		
	26-40 años	1.183	96,7	40	3,3		
	>40 años	60	92,3	5	7,7		
	Total	5.115	95,0	271	5,0		
	Nº compañeros sexuales en toda su vida	1	2.839	97,0	87		
2-3		1.330	93,9	87	6,1		
4-5		494	91,3	47	8,7		
6-10		333	91,2	32	8,8		
11-20		99	90,0	11	10,0		
>20		38	86,4	6	13,6		
Total		5.133	95,0	270	5,0		

Tabla 60. Compañeros sexuales y citologías en conjunto.

5.5.2.2.- Hallazgos moleculares.

Consideraremos para el estudio de la infección por VPH el test denominado PAN VPH ROCHE realizado para tipificar aquellas muestras que resultaron ser positivas con métodos de PCR convencional. Al comparar la infección en los dos grupos poblacionales sí se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($X^2=4,03$; $p=0,045$) teniendo el grupo de TF mayor porcentaje que GC. Tabla 61.

Para toda la población estudiada podemos concluir que el porcentaje medio de infección es de **13,32% (IC 12-14%)**.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		Total	
		n	%	n	%	n	%
PAN VPH ROCHE	Negativo	2.834	87,44	1.890	85,56	4.724	86,66
	Positivo	407	12,56	319	14,44	726	13,32
	Total	3.241	100,00	2.209	100,00	5.450	100,00

Tabla 61. Infección por VPH en ambos grupos poblacionales.

Se observan diferencias significativas entre las **áreas** estudiadas ($X^2=22,70$; $p=0,002$). Las comparaciones por parejas nos dicen que el área de menor porcentaje (Norte GC) es significativamente menor que Las Palmas, Santa Cruz y el Puerto de la Cruz.

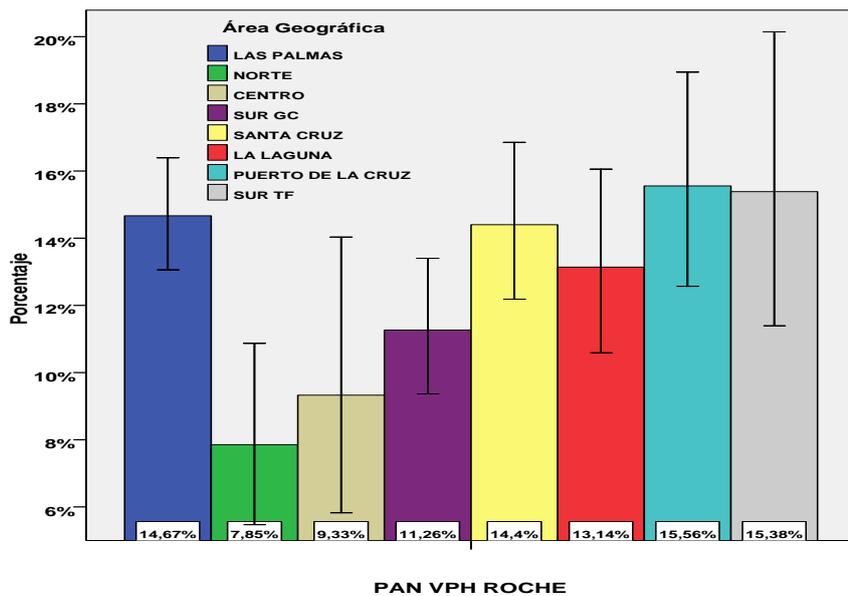


Figura 77. Infección por VPH y áreas geográficas.

La distribución por **grupos de edad** (figura 78) presenta importantes diferencias ($X^2=173,60$; $p<0,001$), donde los grupos de menor edad son estadísticamente superiores al resto de grupos. Cabe reseñar, que aunque sin significación estadística, hay un pequeño incremento del último grupo (60-64 años) respecto del anterior, interrumpiéndose el descenso constante que podemos ver desde el tercero de los grupos.

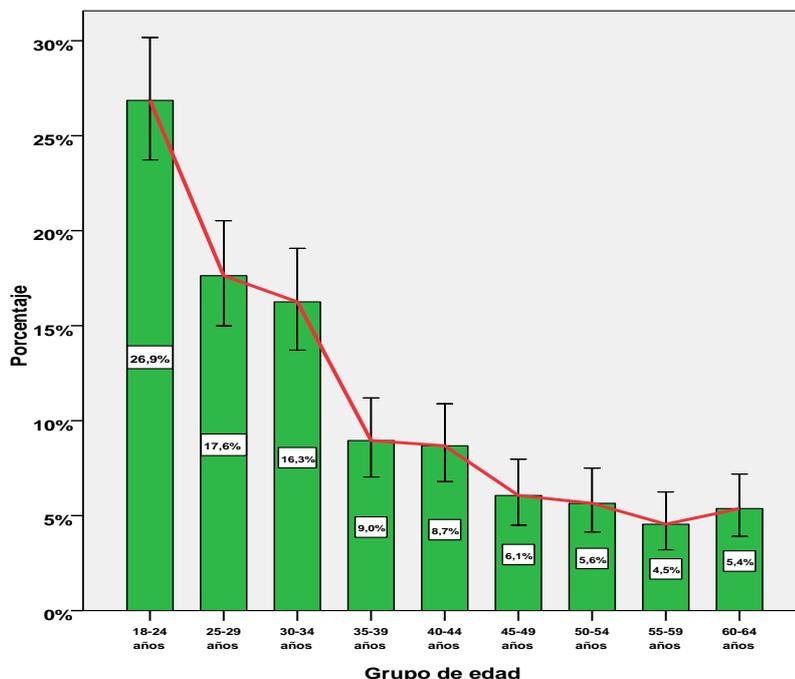


Figura 78. Distribución de VPH positivo por grupos de edad de forma conjunta.

A pesar que las mujeres de **origen** africano tienen un porcentaje de positividad para el VPH de 25%, no se establecen diferencias significativas con el resto de los grupos donde las españolas tienen un 13,07%, el resto de europeas 16,04%, americanas 16,00% y las asiáticas 7,14%. Tabla 62.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		Total	
		n	%	n	%	n	%
Nacionalidad	España	4.336	86,93	652	13,07	4.988	100,00
	Europa	89	83,96	17	16,04	106	100,00
	América	252	84,00	48	16,00	300	100,00
	África	21	75,00	7	25,00	28	100,00
	Asia	26	92,86	2	7,14	28	100,00
	Total	4.724	86,68	726	13,32	5.450	100,00

Tabla 62. Nacionalidad de origen e infección por VPH en conjunto.

Sí que encontramos diferencias entre el nivel académico alcanzado de tal manera que a mayor **nivel de estudios**, mayor proporción de infección; también las encontramos en el estado civil de las pacientes ya que las casadas tienen un porcentaje menor que el resto de grupos. Tabla 63.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Estudios	Ninguno	152	89,41	18	10,59	29,15	<0,001
	Preescolar	255	91,73	23	8,27		
	Primaria	2.124	88,50	276	11,50		
	Secundaria	1.095	83,91	210	16,09		
	Diplomatura	548	84,18	103	15,82		
	Licenciatura	465	85,79	77	14,21		
	Otras	78	81,25	18	18,75		
Estado Civil	Casada	3.218	91,26	308	8,74	197,88	<0,001
	Soltera	952	76,47	293	23,53		
	Divorciada	381	79,54	98	20,46		
	Viuda	168	86,60	26	13,40		

Tabla 63. Nivel de estudios, estado civil e infección por VPH en conjunto.

Dentro de los **antecedentes obstétricos** encontramos diferencias significativas para los embarazos ya que aquellas mujeres que han tenido embarazos tienen un porcentaje menor (11,08%) que aquellas que no los han tenido (19,77%). Para la lactancia no se observan diferencias.

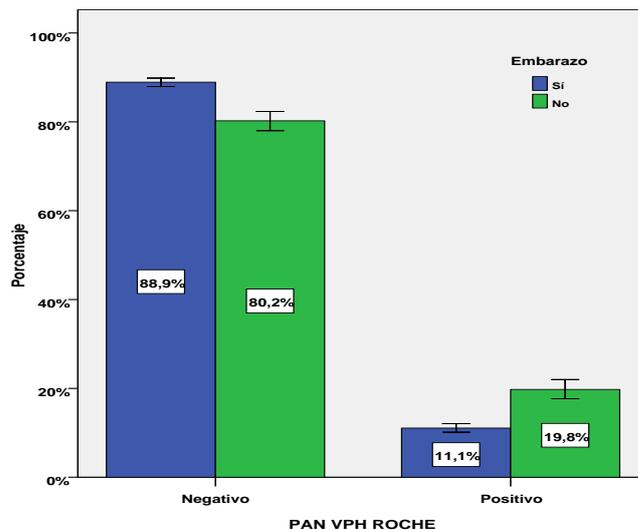


Figura 79. Embarazo y VPH.

Otro hallazgo en relación con los antecedentes obstétricos que presenta diferencias estadísticamente significativas ($t=7,56$; $p<0,001$) es el número de hijos nacidos vivos siendo mayor en las pacientes no infectadas por el VPH ($1,66\pm 0,02$ nacidos vivos) frente a las infectadas ($1,22\pm 0,05$).

De los antecedentes ginecológicos reseñaremos en primer lugar el uso de **métodos anticonceptivos durante toda la vida** donde aparecen importantes significaciones en casi todos ellos en relación a la infección por VPH (Tabla 64). El uso de ACO, el preservativo y el método Ogino llevan apareados unos porcentajes superiores de infección por VPH; por el contrario el uso de DIU y la ligadura de trompa se emparejan con porcentajes menores.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Ha usado alguna vez en su vida ACO?	Sí	3.569	86,02	580	13,98	5,25	0,022
	No	1.126	88,52	146	11,48		
Ha usado alguna vez en su vida DIU?	Sí	870	89,41	103	10,59	7,69	0,006
	No	3.853	86,08	623	13,92		
Ha usado alguna vez en su vida preservativo?	Sí	3.427	85,25	593	14,75	27,14	<0,001
	No	1.297	90,70	133	9,30		
Ha usado alguna vez en su vida Ogino?	Sí	2.323	85,66	389	14,34	4,89	0,027
	No	2.401	87,69	337	12,31		
Ha usado alguna vez en su vida diafragma?	Sí	189	89,57	22	10,43	NS	
	No	4.535	86,56	704	13,44		
Ha usado alguna vez en su vida implante?	Sí	197	86,78	30	13,22	NS	
	No	4.527	86,67	696	13,33		
Ha usado alguna vez en su vida ligadura de trompa?	Sí	639	90,51	67	9,49	10,31	0,001
	No	4.085	86,11	659	13,89		
Vasectomía del último marido	Sí	422	90,95	42	9,05	NS	
	No	4.302	86,28	684	13,72		
Uso del condón con compañeros regulares	Siempre	727	85,23	126	14,77	NS	
	A veces	1.295	82,69	271	17,31		
Uso del condón con compañeros ocasionales	Siempre	550	74,42	189	25,58	NS	
	A veces	271	71,13	110	28,87		

Tabla 64. Métodos anticonceptivos e infección por VPH en conjunto.

Las características de los compañeros sexuales presentan diferencias muy interesantes respecto a la infección por VPH.

El **número de compañeros sexuales antes de los 20 años** es significativamente mayor ($t=5,08$; $p<0,001$) entre las pacientes infectadas ($1,57\pm 0,04$) frente a las no infectadas ($1,33\pm 0,02$).

Tanto la **edad del varón del primer contacto sexual** como el **número de compañeros durante toda la vida** presentan grandes diferencias significativas (Tabla 65, figura 80). En la edad del primer compañero sexual del grupo 15-18 años presenta porcentajes significativamente superiores al resto. Para el número de compañeros en toda la vida el porcentaje de infección va ascendiendo conforme lo hace el número de compañeros.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo			
		n	%	n	%	X ²	p
Edad varón primer coito	<15 años	35	81,40	8	18,60	39,45	<0,001
	15-18 años	773	80,69	185	19,31		
	19-25 años	2.708	87,44	389	12,56		
	26-40 años	1.092	89,29	131	10,71		
	>40 años	57	87,69	8	12,31		
Nº compañeros sexuales en toda su vida	1	2.730	93,30	196	6,70	293,28	<0,001
	2-3	1.167	82,36	250	17,64		
	4-5	420	77,63	121	22,37		
	6-10	260	71,23	121	28,77		
	11-20	76	69,09	34	30,91		
	>20	29	65,91	15	34,09		

Tabla 65. Compañeros sexuales e infección por VPH en conjunto.

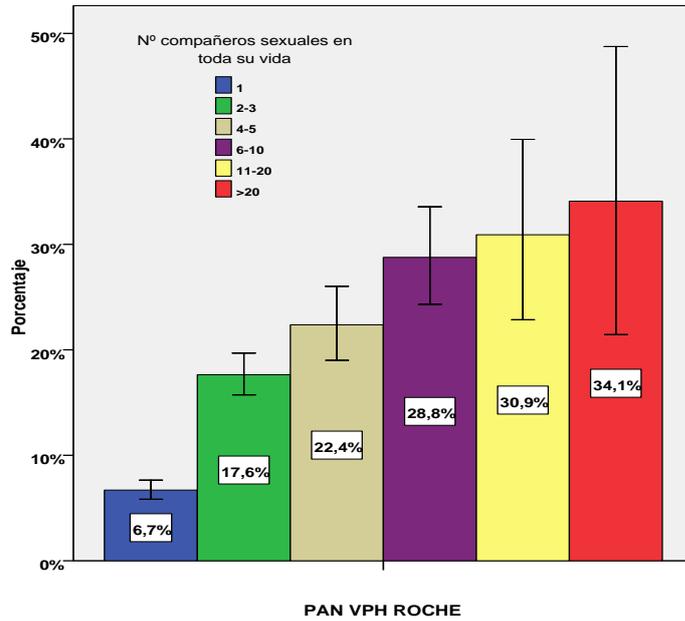


Figura 80. Número de compañeros e infección por VPH positivo en conjunto.

De los antecedentes de ITS de los compañeros (tabla 66) encontramos diferencias significativas para el antecedente de condilomas; para el resto no se encuentran diferencias significativas aunque para VIH se está cerca de conseguir.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Compañero úlceras genitales	Sí	25	83,33	5	16,67	NS	
	No	4.471	87,22	655	12,78		
Compañero secreción del pene	Sí	35	100,00	0	0,00	NS	
	No	4.466	87,16	658	12,84		
Compañero sífilis	Sí	23	76,67	7	23,33	NS	
	No	4.475	87,32	650	12,68		
Compañero gonorrea	Sí	28	90,32	3	9,68	NS	
	No	4.443	87,15	655	12,85		
Compañero condilomas	Sí	47	72,31	18	27,69	13,16	<0,001
	No	4.455	87,42	641	12,58		
Compañero herpes	Sí	32	86,49	5	13,51	NS	
	No	4.463	87,20	655	12,80		
Compañero VIH	Sí	17	73,91	6	26,09	3,68	0,055
	No	4.480	87,30	652	12,70		

Tabla 66. ITS de compañeros sexuales e infección por VPH.

En relación con el cumplimiento del cribado de cáncer de cérvix, podemos comprobar en la tabla 68 que **la edad de la primera citología** es menor ($t=7,41$; $p<0,001$) en el grupo de pacientes infectadas ($24,04\pm 0,31$) que la de las no infectadas ($26,62\pm 0,14$).

El resto de **aspectos del cribado** se muestran en la tabla 67:

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	n	%		
Sabe qué es citología	Sí	4.033	86,88	609	13,12	NS	
	No	691	85,52	117	14,48		
Sabe la utilidad de la citología	Sí	3.609	87,43	519	12,57	8,26	0,004
	No	1.115	84,34	207	15,66		
Citologías anteriores	0	158	80,61	38	19,39	44,65	<0,001
	1	374	81,48	85	18,52		
	2-3	808	83,64	158	16,36		
	4-5	600	85,59	101	14,41		
	>5	2.603	89,42	308	10,58		
Citologías patológicas previas	Sí	263	79,70	67	20,30	17,57	<0,001
	No	3.914	87,70	549	12,30		
Resultado citología patológica previa	ASCUS	32	74,42	11	25,58	NS	
	LIP BG	66	80,49	16	19,51		
	LIP AG	25	80,65	6	19,35		
	AGUS	0	0,00	0	0,00		
	Adenocarcinoma	0	0,00	0	0,00		
	Carcinoma	4	80,00	1	20,00		
Biopsias anteriores	Sí	140	81,40	32	18,60	5,56	0,018
	No	2.765	87,56	393	12,44		
Resultados biopsias anteriores	Negativa	71	86,59	11	13,41	NS	
	CIN I	17	73,91	6	26,09		
	CIN II	15	78,95	4	21,05		
	CIN III	12	85,71	2	14,29		
	Cáncer	0	0,00	1	100,00		

Tabla 67. Cribado de cáncer de cérvix e infección por VPH en conjunto.

El desconocimiento respecto a la utilidad de la citología, la realización de pocas citologías, el antecedente de citologías patológicas y de biopsias anteriores son marcadores asociados a la infección por VPH.

El último aspecto de la actividad sexual de las pacientes es la **edad del primer coito** en donde de nuevo se establecen diferencias estadísticamente significativas ($t=6,15$;

p<0,001) entre el grupo de pacientes infectadas (18,76±0,14) y las no infectadas (19,75±0,06). Tabla 68.

	PAN VPH ROCHE	n	Media	t	p
Edad primer coito	Negativo	4.742	19,75	6,15	<0,001
	Positivo	657	18,76		
Edad primera citología	Negativo	4.169	26,62	7,42	<0,001
	Positivo	580	24,04		

Tabla 68. Edad del primer coito y de la primera citología e infección por VPH.

En cuanto a los **hábitos tóxicos** (tabla 69) tanto para el tabaquismo como para el uso de drogas intravenosas se establecen diferencias significativas ya que las fumadoras y las usuarias de drogas tienen unos porcentajes de infección superior al resto de grupos considerados.

		PAN VPH ROCHE					
		Negativo		Positivo		X ²	p
		n	%	N	%		
Tabaquismo	Nunca	2.762	88,98	342	11,02	48,70	<0,001
	Exfumadora	688	87,53	98	12,47		
	Fumadora	1.274	81,67	286	18,33		
Drogas IV	Nunca	4.698	86,71	720	13,29	6,51	0,039
	Ex-usuaria	20	90,91	2	9,09		
	Usuaria	6	60,00	4	40,00		

Tabla 69. Hábitos tóxicos e infección por VPH.

5.5.2.2.1. Genotipado de la infección por VPH.

Del estudio de GC hay 407 mujeres positivas para la infección por VPH y de TF 319 lo que hace un total de 726 mujeres. De todas ellas se han detectado 1474 tipos virales; 30 tipos fueron catalogados como X al no poder precisar el tipo exacto de la muestra. Así los 1444 genotipos los podemos presentar según sus frecuencias:

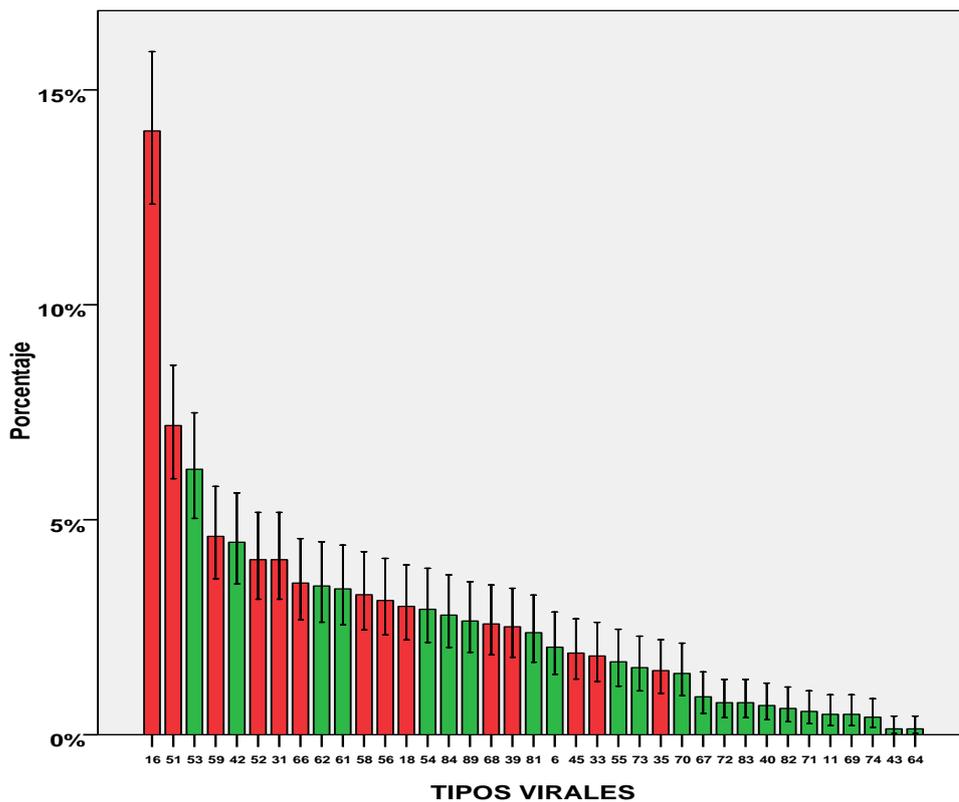


Figura 81. Distribución de frecuencias de los tipos virales.

Como puede observarse el tipo más prevalente es el VPH16 con un 14,04%, le siguen VPH51 con 7,19%, VPH53 con 6,17%, VPH59 con 4,61%, VPH42 con 4,48%, VPH52 con 4,07% y VPH31 con 4,07%.

Cuando los presentamos y comparamos por grupos observamos que las únicas diferencias significativas entre grupos se da en el tipo 35 que es más frecuente en TF y el 68 más prevalente en GC.

Por grupos se pueden presentar según la tabla 70.

		GC		TF		Sig.
		n	%	n	%	
TIPO	X	20	66,7	10	33,3	
	6	16	53,3	14	46,7	
	11	4	57,1	3	42,9	
	16	114	55,1	93	44,9	
	18	23	52,3	21	47,7	
	31	28	46,7	32	53,3	
	33	13	48,1	14	51,9	
	35	7	31,8	15	68,2	SÍ
	39	22	59,5	15	40,5	
	40	3	30,0	7	70,0	
	42	35	53,0	31	47,0	
	43	2	100,0	0	0,0	
	45	20	71,4	8	28,6	
	51	59	55,7	47	44,3	
	52	30	50,0	30	50,0	
	53	53	58,2	38	41,8	
	54	27	62,8	16	37,2	
	55	18	72,0	7	28,0	
	56	32	69,6	14	30,4	
	58	23	47,9	25	52,1	
	59	33	48,5	35	51,5	
	61	26	52,0	24	48,0	
	62	28	54,9	23	45,1	
	64	1	50,0	1	50,0	
	66	30	57,7	22	42,3	
	67	9	69,2	4	30,8	
	68	30	78,9	8	21,1	SÍ
	69	6	85,7	1	14,3	
	70	15	71,4	6	28,6	
	71	5	62,5	3	37,5	
	72	8	72,7	3	27,3	
	73	9	39,1	14	60,9	
	74	3	50,0	3	50,0	
	81	16	45,7	19	54,3	
	82	5	55,6	4	44,4	
	83	7	63,6	4	36,4	
	84	24	58,5	17	41,5	
	89	25	64,1	14	35,9	

Tabla 70. Distribución de tipos virales por grupos.

El número de tipos de VPH en las muestras estudiadas se muestra en la figura 82.

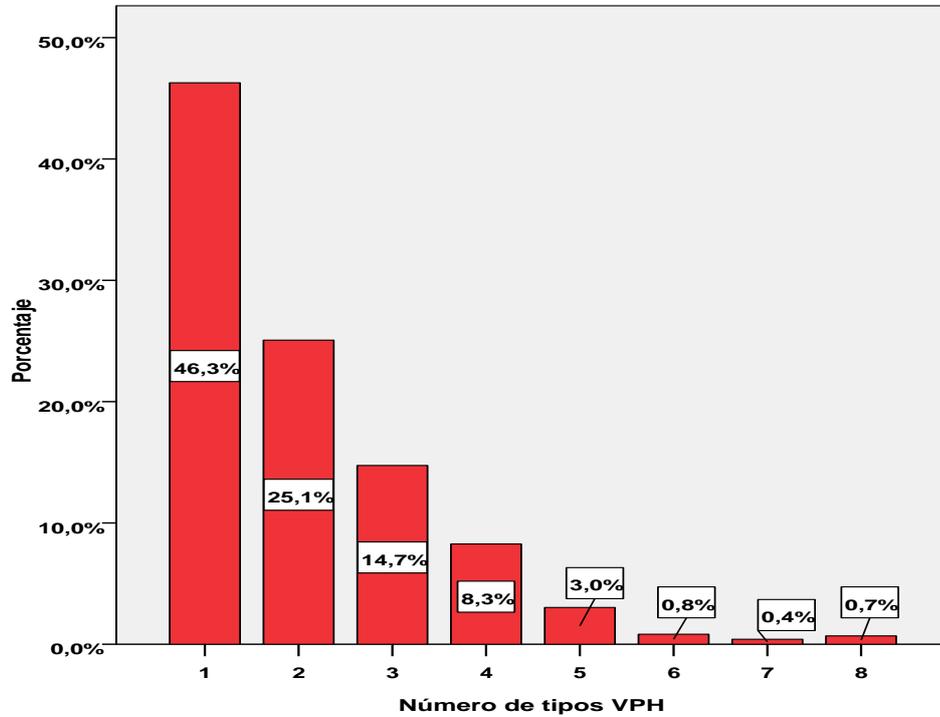


Figura 82. Distribución del número de tipos de VPH.

Agrupando los tipos en bajo (BR) y alto riesgo (AR) no hay diferencias entre las dos poblaciones estudiadas de manera que BR se presentan en un 41,7% frente a los de AR con un 58,3%. Tabla 71.

		ESTUDIO					
		EGC		ETF		Total	
		n	%	n	%	n	%
BR_AR	BR	346	42,8	256	40,3	602	41,7
	AR	463	57,2	379	59,7	842	58,3
	Total	809	100,0	635	100,0	1444	100,0

Tabla 71. Distribución de tipos de alto y bajo riesgo entre estudios.

Cuando estudiamos su distribución por grupos de edad, agrupando éstos en 18-34 años vs 35-64 años, comprobamos que el grupo de menor edad tiene mayor porcentaje de tipos de AR que el grupo de mayor edad y de manera inversa el grupo de mayor edad presenta un porcentaje superior de tipos de BG que el grupo más joven. (Figura 83).

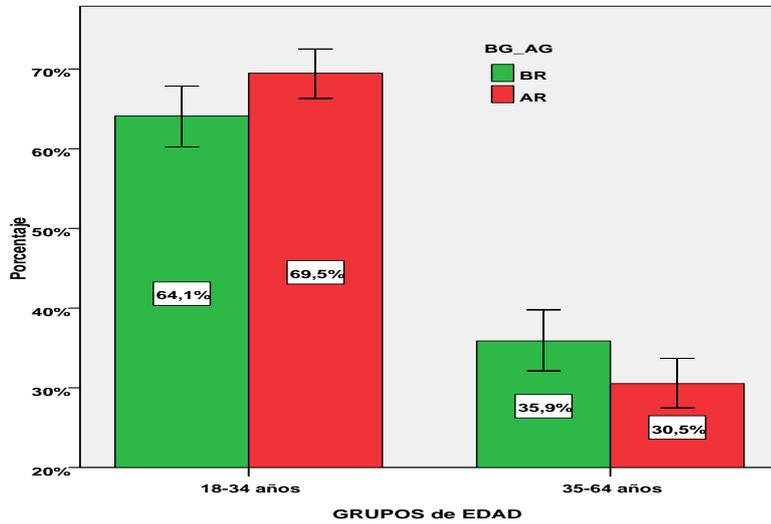


Figura 83. Tipos de BR y AR con grupos de edad.

Atendiendo a la clasificación de las pacientes según sean positivas para tipos de bajo riesgo (BR), alto riesgo (AR) y mixto (BR-AR) tenemos la distribución en la figura 84.

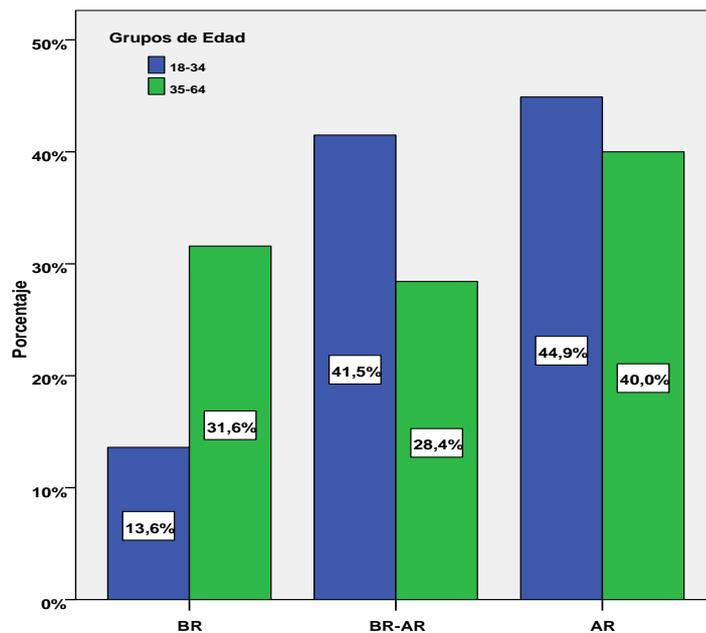


Figura 84. Distribución de tipos según riesgo y grupos de edad en conjunto.

Se observan diferencias estadísticamente significativas ($X^2=36,17$; $p<0,001$) en las dos primeras categorías. Las infecciones exclusivamente por virus de bajo riesgo se dan en mayor proporción en el grupo de mayor edad; al considerar los tipos mixtos el grupo preponderante es el de menor edad.

Para explorar las posibles diferencias de distribución de los tipos más importantes de nuestra población en su forma de infección única o monotipo frente a su presentación en infección múltiple o multitipo en relación a los grupos de edad (18-34 años vs 35-64 años), únicamente encontramos diferencias significativas para los tipos VPH16, VPH52 y VPH66. Tabla 72.

		Grupos de Edad					
		18-34 años		35-64 años		X ²	p
		n	%	n	%		
VPH16	Monotipo VPH16	36	52,9	32	47,1	6,17	0,013
	Multitipo con VPH16	98	70,5	41	29,5		
VPH52	Monotipo VPH52	3	42,9	4	57,1	7,31	0,007
	Multitipo con VPH52	42	82,4	9	17,6		
VPH66	Monotipo VPH66	3	33,3	6	66,7	5,52	0,019
	Multitipo con VPH66	33	78,6	9	21,4		

Tabla 72. Tipos virales y grupos de edad atendiendo a su presentación.

Por último, y considerando el tipo de vacunas frente al VPH utilizadas en la actualidad frente a los tipos VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18, el porcentaje de cada uno de estos tipos en nuestra población es de 19,54%. Tabla 73.

TIPO	n	%
6	30	2,04
11	7	0,47
16	207	14,04
18	44	2,99
Total	288	19,54

Tabla 73. Prevalencia de los tipos virales 6, 11, 16 y 18.

Si atendemos a los nuevos tipos de vacunas que incluyen nueve tipos VPH 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 se alcanza el 34,67%. Tabla 74.

		n	%
TIPO	6	30	2,04
	11	7	0,47
	16	207	14,04
	18	44	2,99
	31	60	4,07
	33	27	1,83
	45	28	1,90
	52	60	4,07
	58	48	3,26
	Total	511	34,67

Tabla 74. Prevalencia de los tipos virales 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

5.5.2.2.2. Genotipado de la infección por VPH en citología normal.

En el estudio de ambas poblaciones tenemos 5178 mujeres con citologías negativas de las cuales un 10,39% (IC 95%: 10-11%) que se corresponden con 538 mujeres son positivas para VPH. Se han encontrado 618 genotipos, 19 de los cuales han quedado sin concretar. La distribución de tipos en las dos poblaciones se presenta en la tabla 75.

TIPO	ESTUDIO					
	GC		TF		Total	
	n	%	n	%	n	%
16	90	14,6	66	14,3	156	14,4
51	34	5,5	37	8,0	71	6,6
53	37	6,0	21	4,5	58	5,4
59	22	3,6	27	5,8	49	4,5
42	26	4,2	21	4,5	47	4,4
31	21	3,4	26	5,6	47	4,4
52	24	3,9	21	4,5	45	4,2
66	24	3,9	17	3,7	41	3,8
62	23	3,7	18	3,9	41	3,8
18	22	3,6	16	3,5	38	3,5
58	17	2,8	18	3,9	35	3,2
84	20	3,2	14	3,0	34	3,1
54	25	4,0	9	1,9	34	3,1
61	17	2,8	16	3,5	33	3,1
89	19	3,1	11	2,4	30	2,8
X	19	3,1	9	1,9	28	2,6
39	17	2,8	10	2,2	27	2,5
56	22	3,6	4	0,9	26	2,4
81	11	1,8	14	3,0	25	2,3
68	20	3,2	4	0,9	24	2,2
33	12	1,9	12	2,6	24	2,2
6	11	1,8	10	2,2	21	1,9
45	15	2,4	5	1,1	20	1,9
73	6	1,0	10	2,2	16	1,5
35	5	0,8	11	2,4	16	1,5
70	11	1,8	3	0,6	14	1,3
55	8	1,3	6	1,3	14	1,3
67	7	1,1	3	0,6	10	0,9
40	3	0,5	7	1,5	10	0,9
83	4	0,6	3	0,6	7	0,6
82	3	0,5	4	0,9	7	0,6
69	6	1,0	1	0,2	7	0,6
72	4	0,6	2	0,4	6	0,6
71	5	0,8	1	0,2	6	0,6
74	2	0,3	3	0,6	5	0,5
11	3	0,5	2	0,4	5	0,5
43	2	0,3	0	0,0	2	0,2
64	1	0,2	0	0,0	1	0,1
Total	618	100,0	462	100,0	1080	100,0

Tabla 75. Distribución de tipos virales en citología negativa.

Agrupados por grupos no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos poblacionales ($X^2=2,86$; $p=0,091$). El porcentaje medio de positividad para VPH en citología negativa es del 10,39% (IC 95%: 10-11%). Tabla 76.

		Grupo					
		GC Estudio		TF Estudio		Total	
		n	%	n	%	n	%
PAN VPH ROCHE	Negativo	2.780	90,20	1.860	88,74	4.640	89,61
	Positivo	302	9,80	236	11,26	538	10,39
	Total	3.082	100,00	2.096	100,00	5.178	100,00

Tabla 76. Infección por VPH en citología negativa por grupos poblacionales.

De entre ellos encontramos tres tipos; dos de ellos, 56 y 68 con porcentajes significativamente superiores en el estudio de GC y el 35 con mayor prevalencia en el estudio de TF.

En conjunto la distribución se muestra en la figura 85.

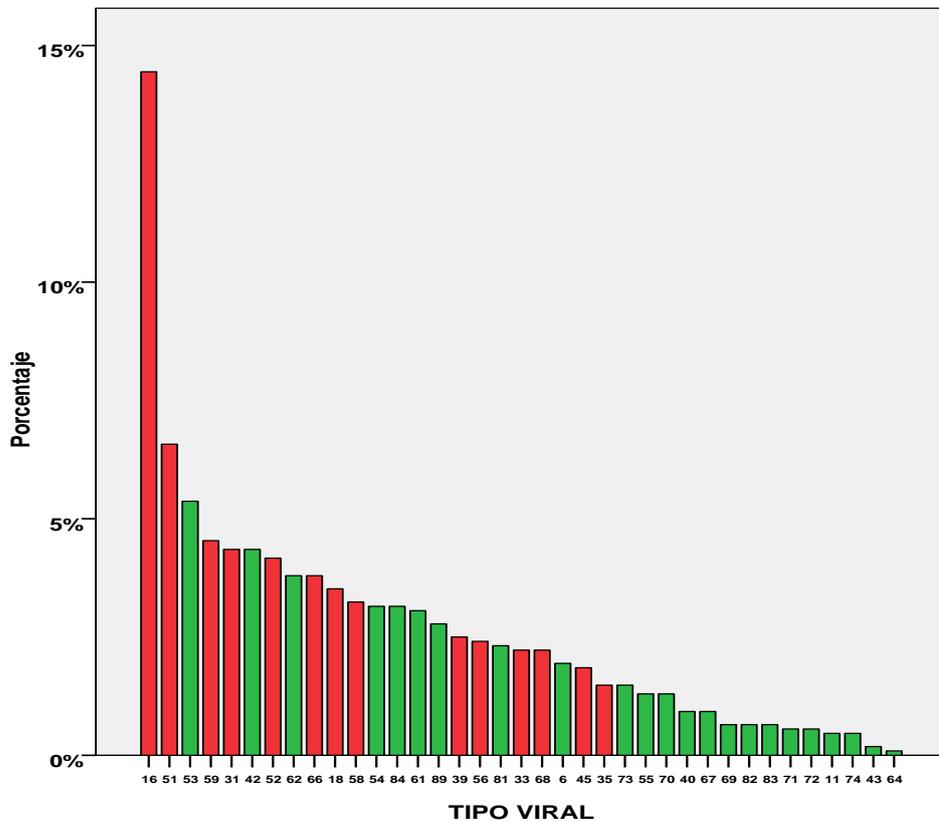


Figura 85. Distribución de tipos virales en citología negativa.

Nuevamente el más frecuente es el tipo VPH16 con un 14,4%. La sumatoria para los tipos de la vacuna actual (tipos 6, 11, 16 y 18) es 20,56% y para la vacuna de nueve tipos (tipos 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) el porcentaje llega al 36,39%.

Agrupando las mujeres en tres grupos según sean los tipos virales (BR, AR y mixto) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (tabla 77).

		.					
		GC Estudio		TF Estudio		Total	
		n	%	n	%	n	%
BR_AR	BR	69	22,8	49	20,8	118	21,9
	BR-AR	117	38,7	79	33,5	196	36,4
	AR	116	38,4	108	45,8	224	41,6
	Total	302	100,0	236	100,0	538	100,0

Tabla 77. Distribución de tipos agrupados según población en citología negativa.

La relación entre grupos de edad y tipos BR, AR y mixtos se muestra en la figura 86.

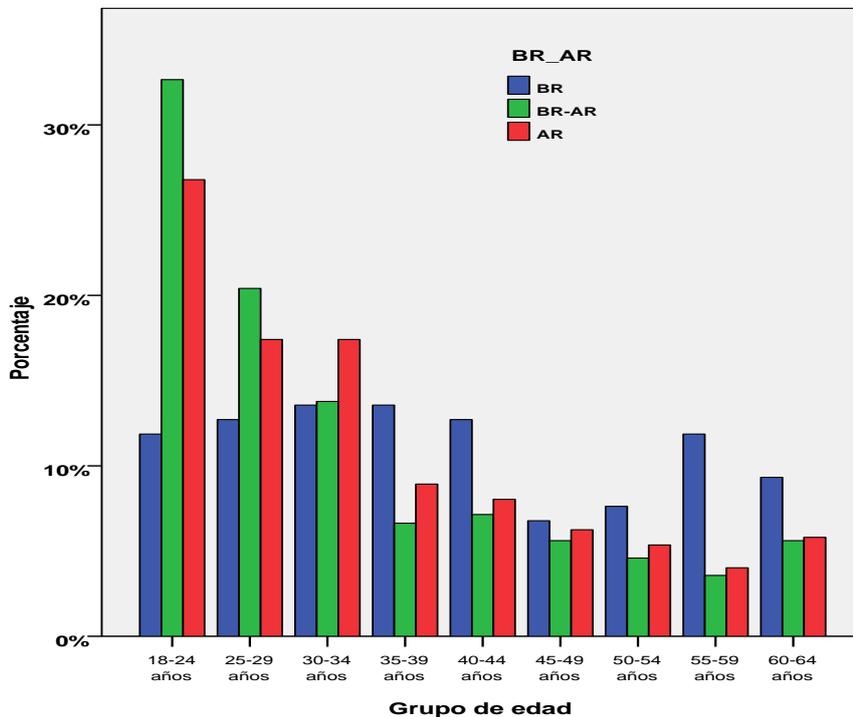


Figura 86. Tipos agrupado por grupos de edad en pacientes con citología negativa.

Se puede comprobar que la prevalencia de virus de BR se da de una forma no muy distinta entre los distintos grupos de edad. La aparición de virus de tipo AR (solos o en forma mixta con BR) desplaza la prevalencia a los grupos entre 18 y 34 años ($X^2=37,04$; $p=0,02$). Se aprecian diferencias significativas entre los valores del primer grupo de 18-24 años y del penúltimo, 55-59 años. Tabla 78.

Grupos de edad	BR_AR							
	BR		BR-AR		AR		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
18-24 años	14	11,86	64	32,65	60	26,79	138	25,65
25-29 años	15	12,71	40	20,41	39	17,41	94	17,47
30-34 años	16	13,56	27	13,78	39	17,41	82	15,24
35-39 años	16	13,56	13	6,63	20	8,93	49	9,11
40-44 años	15	12,71	14	7,14	18	8,04	47	8,74
45-49 años	8	6,78	11	5,61	14	6,25	33	6,13
50-54 años	9	7,63	9	4,59	12	5,36	30	5,58
55-59 años	14	11,86	7	3,57	9	4,02	30	5,58
60-64 años	11	9,32	11	5,61	13	5,80	35	6,51
Total	118	100,00	196	100,00	224	100,00	538	100,00

Tabla 78. Tipos agrupado por grupos de edad en pacientes con citología negativa.

5.5.2.2.3. Genotipado de la infección por VPH en ASCUS.

Otra categoría citopatológica que merece ser comentada es la de las atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS) de la que hemos encontrado 179 casos con una distribución desigual por áreas geográficas consideradas. Tabla 79.

		n	%
Área Geográfica	LAS PALMAS	62	34,64
	NORTE	13	7,26
	CENTRO	4	2,23
	SUR GC	34	18,99
	SANTA CRUZ	23	12,85
	LA LAGUNA	16	8,94
	PUERTO DE LA CRUZ	16	8,94
	SUR TF	11	6,15
	Total	179	100,00

Tabla 79. Distribución por áreas de ASCUS.

La media de edad de estas pacientes es de 36,50 años (IC 95%: 34,83-38,18) con un mínimo de 20 años y un máximo de 62 años. No hay diferencias significativas entre las dos poblaciones.

Donde si aparecen diferencias significativas es con la distribución por áreas de positivas y negativas para VPH ($X^2=15,44$; $p=0,031$).

Área Geográfica	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		Total	
	n	%	n	%	n	%
LAS PALMAS	26	41,94	36	58,06	62	100,00
NORTE	7	53,85	6	46,15	13	100,00
CENTRO	3	75,00	1	25,00	4	100,00
SUR GC	11	32,35	23	67,65	34	100,00
SANTA CRUZ	5	21,74	18	78,26	23	100,00
LA LAGUNA	5	31,25	11	68,75	16	100,00
PUERTO DE LA CRUZ	10	62,50	6	37,50	16	100,00
SUR TF	1	9,09	10	90,91	11	100,00
Total	68	37,99	111	62,01	179	100,00

Tabla 80. Distribución de positividad para VPH según áreas.

En conjunto hay un 62,01% de casos positivos para VPH y un 37,99% de casos negativos. Tabla 80. Cuando consideramos estas mujeres desde el punto de vista de los tipos virales que hay en estos casos agrupados por bajo riesgo (BR), alto riesgo (AR) y mixtos no se observan diferencias significativas.

Hemos encontrado 211 tipos virales en estas 179 muestras y los tipos virales que se encuentran en las muestras de estas pacientes se presentan en la siguiente figura 87.

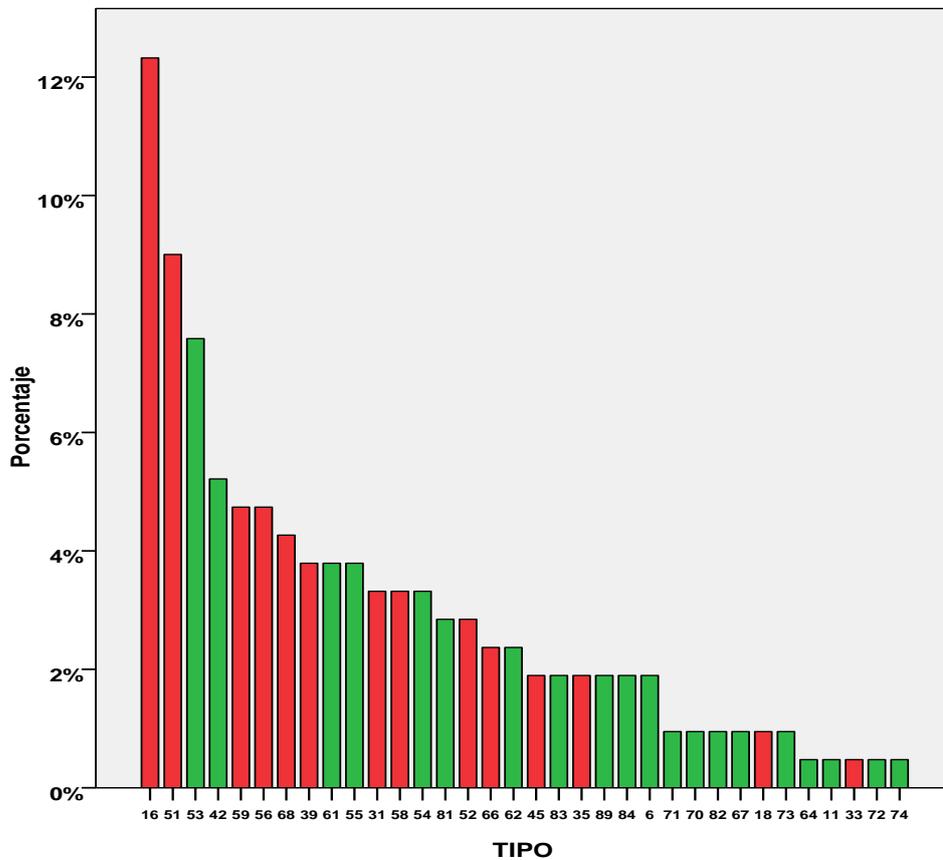


Figura 87. Distribución de tipos virales en ASCUS.

Objetivo nº 5. Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población de Tenerife y de Gran Canaria en conjunto y detectar los factores de riesgo asociada a la misma.

5.5.3. Relación de la infección con las características clínico-epidemiológicas. Determinación conjunta.

Mediante el test de Regresión Logística Binaria se han intentado obtener aquellas variables clínicas y epidemiológicas que condicionan la probabilidad de la infección por el VPH.

El modelo detecta las variables expuestas en la tabla 81.

Variable		b	E.E.	OR (IC 95%)	p
EDAD 18-34 años		0,533	0,098	1,704 (1,406- 2,066)	0,018
ESTADO CIVIL					
	Casada			1 (ref.)	
	Soltera	0,566	0,103	1,760 (1,438-2,155)	<0,001
	Divorciada	0,601	0,137	1,825 (1,394-2,387)	<0,001
	Viuda	0,688	0,228	1,991 (1,274-3,109)	0,002
TABAQUISMO					
	No fumadora			1 (ref.)	
	Fumadora	0,223	0,094	1,250 (1,039-1,504)	0,018
	Exfumadora	0,004	0,129	1,004 (0,779-1,292)	NS
Nº COMPAÑEROS SEXUALES DURANTE TODA LA VIDA					
	1			1 (ref.)	
	> 20	1,619	0,335	5,046 (2,618-9,725)	<0,001
	11-20	1,394	0,229	4,032 (2,575-6,313)	<0,001
	6-10	1,283	0,148	3,606 (2,695-4,824)	<0,001
	4-5	0,983	0,136	2,672 (2,046-3,490)	<0,001
	2-3	0,804	0,108	2,235 (1,808-2,761)	<0,001
Constante		-3,032	0,094		

Tabla 81. Factores independientes asociados con la positividad para la infección por VPH.

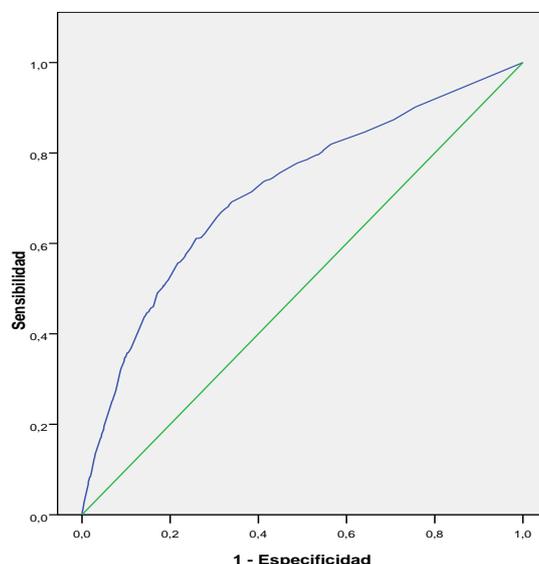
En cuanto a la edad se aprecia que el grupo de 18-34 años que presenta la mayor probabilidad de infección con una OR > 1,41.

En la variable “estado civil” tomando como referencia la categoría de “Casada”, el análisis nos aporta una importante información ya que las solteras y divorciadas tienen más probabilidad de infección con una OR > 1,44 y >1,39 respectivamente; se conserva también la significación para la categoría de viudas donde la OR es > 1,27.

Las fumadoras tienen una OR significativa >1,039 lo que les aporta un ligero incremento de probabilidad de infección que de forma significativa desaparece en las exfumadoras.

Es muy significativo las OR del número de compañeros sexuales durante toda la vida; la categoría que mayor riesgo tiene es el grupo de 6-10 compañeros (OR>2,69); el resto de categorías siguen teniendo una OR significativa que se mantiene incluso con el último de los grupos. No se ha encontrado relación significativa con el número de compañeros sexuales antes de los 20 años.

Al aplicar las probabilidades de cada paciente al modelo antes descrito se obtiene que éste consigue clasificar adecuadamente al 86,7% de los casos de los inicialmente considerados que alcanzan el número de 5.450.



Área	E. T.	p	IC asintótico al 95%
0,715	0,011	< 0,001	0,694 - 0,736

Figura 88. Curva ROC entre la probabilidad de clasificación de los pacientes según el modelo antes citado y los valores de VPH PAN ROCHE.

*D*iscusión

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

6. Discusión.

6.1. Métodos de laboratorio.

6.1.1. Muestras.

El material que se ha empleado en este estudio es de dos tipos. En primer lugar la citología en seco, técnica más que asentada y contrastada a nivel mundial con el paso de los años, de coste bajo y fácil manejo con tinciones estandarizadas igualmente baratas y fáciles de realizar. En el momento de realizar el estudio se disponía en el mercado biomédico de la citología en medio líquido, sensiblemente más cara que la citología seca por lo que nos decantamos por la primera. Hoy sabemos que las citologías en medio líquido facilitan la observación, reduce significativamente las muestras inadecuadas e insuficientes y además permite con el material sobrante su uso para detección del VPH por métodos moleculares. En nuestro caso la muestra para este procedimiento vino de una muestra con hisopo estéril en seco del fondo vaginal y del endo-exocérvix. La rentabilidad de estas muestras ha sido muy elevada y en pocas

ocasiones ha sido necesario la realización de alguna muestra puntual por deterioro de la muestra.

El método de extracción de ADN desde la suspensión celular obtenida tras aplicar suero fisiológico estéril al hisopo, mediante un procedimiento rápido basado en sales, calor y proteinasa K fue muy eficiente y además nos permitió almacenar alícuotas de esta suspensión celular como reserva por si hubiera sido necesario una nueva extracción de ADN. Nuevamente este método de extracción de ADN se aleja de los formatos de kits comerciales sensiblemente más caros para los presupuestos del estudio.

6.1.2. Genotipado del virus del papiloma humano.

Las dos técnicas empleadas en el genotipado están orientadas cada una de ellas a un tipo de material.

El test Linear Array® HPV Genotyping ha sido la prueba inicialmente aplicada a las muestras positivas con los test basados en cebadores de consenso. Realiza una amplificación de un segmento de 450 pb, su reproducibilidad tipo-específico es buena aunque no perfecta¹⁰² con una concordancia para tipos específicos individuales en un 99,4% con un kappa=0.915. En el protocolo del ensayo aportado por el fabricante se recomienda el uso de 50 µl de ADN a aportar a la reacción final de PCR. En nuestra experiencia, como en la de otros autores,⁹⁹⁻¹⁰¹ esta cantidad produce una muy importante inhibición de la reacción con un alto porcentaje de casos no valorables por lo que se decidió reducir este aporte a 10 µl para un volumen final de 100 µl consiguiendo de este modo una mejora crítica para la obtención de resultados.

Aquellas muestras que han dado resultados inconsistentes, no válidos o negativos con el test anterior, fueron estudiadas con el test de INNO-LIPA HPV Genotyping Extra Amp kit que amplifica un segmento de tan solo 65 pb,¹⁰³⁻¹⁰⁴ lo que le hace muy eficiente tratando con ADN de baja calidad, fragmentado y modificado, a diferencia de otros sistemas previos de uso muy común y que rendían amplificaciones de 450 pb¹⁰⁶ y de 150 pb.^{94,107} En este estudio se ha utilizado la segunda de las versiones del sistema LIPA que se ha mostrado según algunos autores, equivalente¹⁰⁸ o con una ligera menor sensibilidad analítica que la primera de las versiones denominada SPF10 LiPA25.¹⁰⁹

La automatización en el proceso de hibridación de ambas técnicas ha sido un factor clave para conseguir una uniformidad en los procedimientos disminuyendo en lo posible la variabilidad interensayo, es por ello que en la mayoría de la literatura más moderna^{101, 110, 111} se emplean hibridadores del tipo ProfiBlot™ T48, utilizado también en este estudio. Para el análisis automatizado e identificación de las bandas de ambos sistemas se han utilizado programas de análisis de imagen diseñados a tal efecto como Line Reader and Analysis Software (LiRAS)¹¹⁰ y Linear Array Image Analysis Software LAIAS.¹⁰¹ En nuestro caso sólo hemos contado con el primero.

Los estudios comparativos entre los dos métodos aportan en general una buena concordancia^{26, 112, 113} con algunas diferencias. Por ejemplo de forma individual LIPA detecta más tipos VPH11, VPH31 y VPH52 mientras que LA detecta más tipos VPH16, VPH18, VPH39, VPH58, VPH59, VPH66 y VPH 68/73. Se sabe también que LA no detecta de forma específica el VPH52 y lo hace diferenciándolo de los tipos VPH33, VPH35 y VPH52 por la ausencia de varias bandas que presentan estos últimos. También se ha comprobado que LA tiene mayor probabilidad de detectar más multiinfecciones y parece menos sensible a la hora de detectar mono infecciones de algunos tipos que LIPA.¹¹²⁻¹¹⁴

6.2. Hallazgos citopatológicos.

En cuanto a hallazgos citológicos encontramos que el 4,99 % (IC 4,5-5,5%) de la muestra presenta una alteración citológica que se distribuye de la siguiente manera: 3,28% de ASCUS, 0,07% de AGUS, 1,47% de LSIL y un 0,11% de HSIL.

Estos hallazgos son compatibles a los publicados en estudios previos en España que oscilan entre el 2,1% y el 6,6% de alteraciones citológicas.

De Sanjosé 2003¹¹⁵ encuentra un 6,6% de anormalidad citológica: 3,4 % ASCUS, 2,5% LSIL, 0,7% HSIL.

En un estudio en Zaragoza¹¹⁶ el 94,9% de las mujeres tuvo una citología normal. El

5,1% alteraciones citológicas distribuidas de la siguiente manera: ASCUS 2,3%, LSIL 2,3% y HSIL 0,3%.

Una encuesta entre laboratorios de citología de referencia españoles informó que la tasa de resultados citológicos anómalos es de 3,5%, según las diferentes categorías de resultados es: ASCUS/AGC 1,98%, LSIL 1,20% y HSIL 0,3%.^{117, 118}

En un estudio entre 65 ginecólogos del sistema público de salud en 6 regiones autónomas en España el 3,5% de las citologías fueron anormales. Se distribuyeron en 1,29% ASCUS, 1,22% LSIL, 0,66% HSIL y 0,31% AGUS.¹¹⁹

En el estudio Cleopatra⁸⁷ el 97,9% de las mujeres tuvieron una citología normal encontrando un 2,1% de citologías anormales. La distribución de anomalías citológicas fue: 1.2% ASCUS, ASC-H, AGC o AGC-N. 0,8% LSIL y 0,1% HSIL.

En un estudio más reciente en Cataluña¹²⁰ en mujeres que asistieron a cribado se objetivó una prevalencia de alteraciones citológicas de 3,7%, cuya distribución fue 1,66% ASCUS, 0,08% ASC-H, 1,59% LSIL y 0,35% HSIL.

La prevalencia menor encontrada en el estudio Cleopatra puede estar justificada por el hecho de que se excluyeron del estudio a aquellas mujeres con citología anormal en los últimos 12 meses. Además el estudio no es poblacional sino basado en el cribado oportunista que se realiza en España por lo que podría reclutar preferentemente a mujeres más preocupadas en su salud.

Estos hallazgos son similares a los obtenidos en otros estudios europeos como en Italia¹²¹ (3%), Francia¹²² (3,9%) o Suiza¹²³ (3,2%). Sin embargo en otros países europeos se reportan prevalencias de alteraciones citológicas mayores. La prevalencia de anomalías citológicas en Portugal es de 6,2%,¹²⁴ en Reino Unido 7%,¹²⁵ y en Dinamarca de 6%,¹²⁶ y 7,4%.¹²⁷

6.3. Hallazgos moleculares.

6.3.1. Prevalencia de la infección por VPH.

La prevalencia global de infección por VPH en la población de Gran Canaria y de Tenerife es de 13,32% (IC 12-14%).

La prevalencia de infección es mayor en los grupos de menor edad, siendo en el grupo de 18-24 años del 26,9%, con un descenso progresivo a medida que avanza la edad. Se aprecia un pequeño incremento de prevalencia en el grupo de 60-64 años (5,4%) respecto del anterior.

Estos resultados son consistentes con los hallados en estudios previos en España.

Los datos de prevalencia de VPH en España varía en los distintos estudios del 3% al 17%.^{87,115,116,128-134} Estos estudios se han realizado en diferentes poblaciones y momentos, con distinta técnica de determinación de VPH y con estrategias de muestreo diferentes por lo que su interpretación y generalización debe hacerse con precaución y tener en cuenta los posibles sesgos de selección.¹³⁵

Los primeros trabajos de prevalencia de infección por VPH en España se publican a principios de los 90. En 1992 *Múgica-Van Herckenrode*¹²⁸ y cols encuentran una prevalencia de VPH de alto riesgo del 17% (IC 95% 14-19%) en 1178 mujeres con citología normal en el País Vasco. Muñoz y cols¹²⁹ publican en 1996 los resultados de prevalencia de 810 mujeres con citología normal y que acudieron a un centro sanitario en España, Colombia y Brasil. La media de edad fue de 41,7 años. La prevalencia total de VPH fue del 10,5%, pero fue mayor en las áreas con alta incidencia de cáncer de cérvix (17% en Brasil, 13% en Colombia) que en España (4,9%).

En un estudio de base poblacional realizado por de Sanjosé en 2003,¹¹⁵ en una muestra aleatoria de 973 mujeres adultas de la población general de 4 barrios del área de salud de la costa de poniente del área metropolitana de Barcelona entre octubre de 1998 y junio de 2000, la media de edad 43 años, se estima una prevalencia de VPH en población general del 3,4% (IC 2,3-4,5). La prevalencia fue más alta en las mujeres más jóvenes y disminuyó significativamente con el incremento de la edad (7% en menores de 25 años, frente al 3% en mujeres de 25- 34 años). Sin embargo se encontró un ligero

incremento en mujeres mayores de 65 años. Cabe destacar que el 79% de la población sólo había tenido una pareja sexual a lo largo de su vida.

Font y cols¹³⁰, en 2004, en una muestra consecutiva de 1383 mujeres atendidas en 11 centros de planificación familiar del área metropolitana de Barcelona entre octubre de 1999 y octubre de 2001, seguidas durante 3 años, encontraron una prevalencia estable de 8,3%-9,2%.

Puig y cols¹¹⁶, en 2005, en 298 mujeres asintomáticas y sin citología anormal en los últimos 6 meses, de una red de centros urbanos de detección precoz de cáncer de cérvix en Zaragoza encuentran una prevalencia del 10,6% de infección por VPH, dándose un pico máximo entre los 17 y 29 años (16,5%) que disminuye progresivamente por encima de los 30 años encontrando una diferencia de edad entre las pacientes infectadas (27,6 años) y no infectadas (33,8 años) estadísticamente significativa.

González y cols¹³¹ en un estudio de 1011 mujeres realizado mediante muestreo consecutivo de mujeres que acudieron a un centro de planificación familiar de Alicante entre mayo 2003 y enero 2004, encontraron una prevalencia global del 10% (IC 95%: 8,2-12).

Ortiz et al,¹³² en un trabajo multicéntrico con 1889 mujeres de cinco centros clínicos en Alicante y Madrid estudian la prevalencia global y tipo-específica de VPH y la distribución de variantes de VPH 16. Las poblaciones de estudio son tanto mujeres de población general como mujeres con prácticas sexuales de riesgo como el colectivo que ejerce la prostitución y las mujeres reclusas en prisión. La prevalencia en la población general fue del 10,7% frente al 31,5% de las prostitutas y reclusas.

En un estudio de casos y controles realizado en Zaragoza¹³³ en mujeres con y sin alteraciones citológicas. Se analizaron 600 casos de mujeres con CIN y cáncer frente a 1200 controles (mujeres sin lesión). Globalmente el 79% de los casos y el 17% de los controles fueron positivos para VPH.

En un estudio de 1956 mujeres que acuden a cribado en la costa este de España¹³⁴ se encontró que la prevalencia global de VPH fue de 12,99%.

Sin embargo el estudio de referencia en España es el estudio Cleopatra⁸⁷ realizado entre junio 2007 y mayo 2008, cuyo objetivo fue estimar la prevalencia de infección

cervical por VPH y su distribución tipo específica en mujeres entre 18 y 65 que acudían a cribado de cáncer de cérvix en España. Se descartaron aquellas mujeres con citología normal los últimos 12 meses. En un total de 3261 mujeres encuentran una prevalencia global de VPH del 14,3% sin diferencias estadísticamente significativas entre las distintas áreas geográficas. La prevalencia fue mayor en el grupo de 18 a 25 años (28%) y disminuyó a medida que aumentó la edad.

Estas diferencias de prevalencia con los estudios previos (3% de Sanjose¹¹⁵) pueden ser motivadas por cambios bien documentados en la conducta sexual que se han observado en mujeres jóvenes respecto a las mayores. En el estudio CLEOPATRA⁸⁹ las mujeres jóvenes (18-25 años) tienen una edad de inicio de las relaciones sexuales menor y un mayor número de parejas sexuales comparadas con el grupo de mujeres mayores (56-65 años). La media de edad de inicio de las relaciones sexuales en las mujeres jóvenes fue de 16,7 años versus 22,7 años de las mujeres mayores. El número de parejas sexuales de las mujeres jóvenes es de 2,8 comparado con 1,4 parejas de las mujeres mayores.

El estudio AFRODITA¹³⁶ se diseñó para describir la edad de inicio sexual y el número de parejas sexuales en mujeres españolas confirmando importantes cambios en la conducta sexual. La media de edad de inicio sexual fue 20,9 años, sin embargo las mujeres más jóvenes tenían una edad de inicio menor y mayor número de parejas sexuales respecto a las mayores.

La prevalencia de infección VPH ha sido bien documentada en muchos países europeos sin embargo las comparaciones directas entre los estudios se deben realizar con precaución teniendo en cuenta las diferencias entre las características de la población (mujeres asintomáticas o con lesiones), la estructura de edad de la población, la realización de cribado organizado u oportunista, y el método de detección de VPH utilizado.

En una revisión de 18 estudios europeos de 14 países¹³⁷ encuentran que la prevalencia de VPH de AR tiene un pico antes de los 25-30 años con un descenso estable posterior. La prevalencia global varía entre menos del 3% en España y Grecia a más del 15% en Dinamarca, Reino Unido, Irlanda, Francia y Bélgica. La prevalencia de

VPH tiende a ser mayor en los estudios más recientes que en los antiguos, lo que sugiere que la prevalencia del VPH en Europa se ha ido incrementando a lo largo de la última década.

En el estudio CLEOPATRA de Portugal¹²⁴ la prevalencia global de infección por VPH fue de 19,4% con la mayor prevalencia en mujeres de 18 a 24 años. La prevalencia disminuye marcadamente con la edad sin observarse un segundo pico de prevalencia en mujeres mayores.

En Italia la prevalencia varía en los distintos estudios desde el 8,8%¹³⁸, 9,2%¹²¹ al 15,9%¹³⁹, 23,1%¹⁴⁰ y 31%¹⁴¹. En mujeres de 18 a 24 años se publica una prevalencia de 24,1 %¹⁴² y 30 %.¹⁴³

En Francia se describen prevalencias del 15,1%¹⁴⁴ y 13,7%.¹⁴⁵ En Grecia el VPH se detectó en un 22,7% de la población.¹⁴⁶ En Reino Unido¹²⁵ la prevalencia global fue del 13,4%.

En Bélgica¹⁴⁷ en mujeres con una edad media de 42 años la prevalencia global de VPH de AR fue 15,2%. Mayor en mujeres de 20 a 24 años (29%) y disminuyó progresivamente al 8% en mujeres de 55 a 59 años.

En Dinamarca¹²⁶ la prevalencia de VPH es de 26,4% con un pico en mujeres de 20-24 años (50,2%) y luego un descenso sin un segundo pico en mujeres mayores.

En Suiza¹²³ la prevalencia global de VPH de AR es del 11,4% (mayor en jóvenes respecto a las mujeres mayores de 30 años 16% vs 8,5%). Un segundo pico menor de prevalencia se observó entre mujeres de 55-59 años (9,4%).

En cuanto a la prevalencia de VPH en otros países del mundo se objetivan diferencias de prevalencia por países, regiones dentro del mismo país y subgrupos de población. Para poder compararlos se analiza la prevalencia específica por edad.

En una revisión de Franceschi y cols³⁵ de distintos estudios entre 1993 y 2004, de mujeres de la población general de 15 áreas en 4 continentes se aprecia que la prevalencia tiene un pico por debajo de los 25 años y declina con la edad en Italia, Países Bajos, España, Argentina, Corea, en Lampang (Tailandia) y Ho Chi Minh

(Vietnam). Sin embargo en el caso de Songkla (Tailandia) o Hanoi (Vietnam) la prevalencia fue baja en todos los grupos de edad. En Chile, Colombia y Méjico se aprecia un segundo pico de prevalencia entre mujeres de mayor edad. En las áreas más pobres de Asia y Nigeria la prevalencia fue alta en todos los grupos.

La prevalencia por edad muestra un amplio rango que varía de forma importante según el área entre el 1,6% de Hanoi en Vietnam al 27 % de Nigeria. La tabla 82 muestra la prevalencia de VPH en las distintas regiones del mundo.

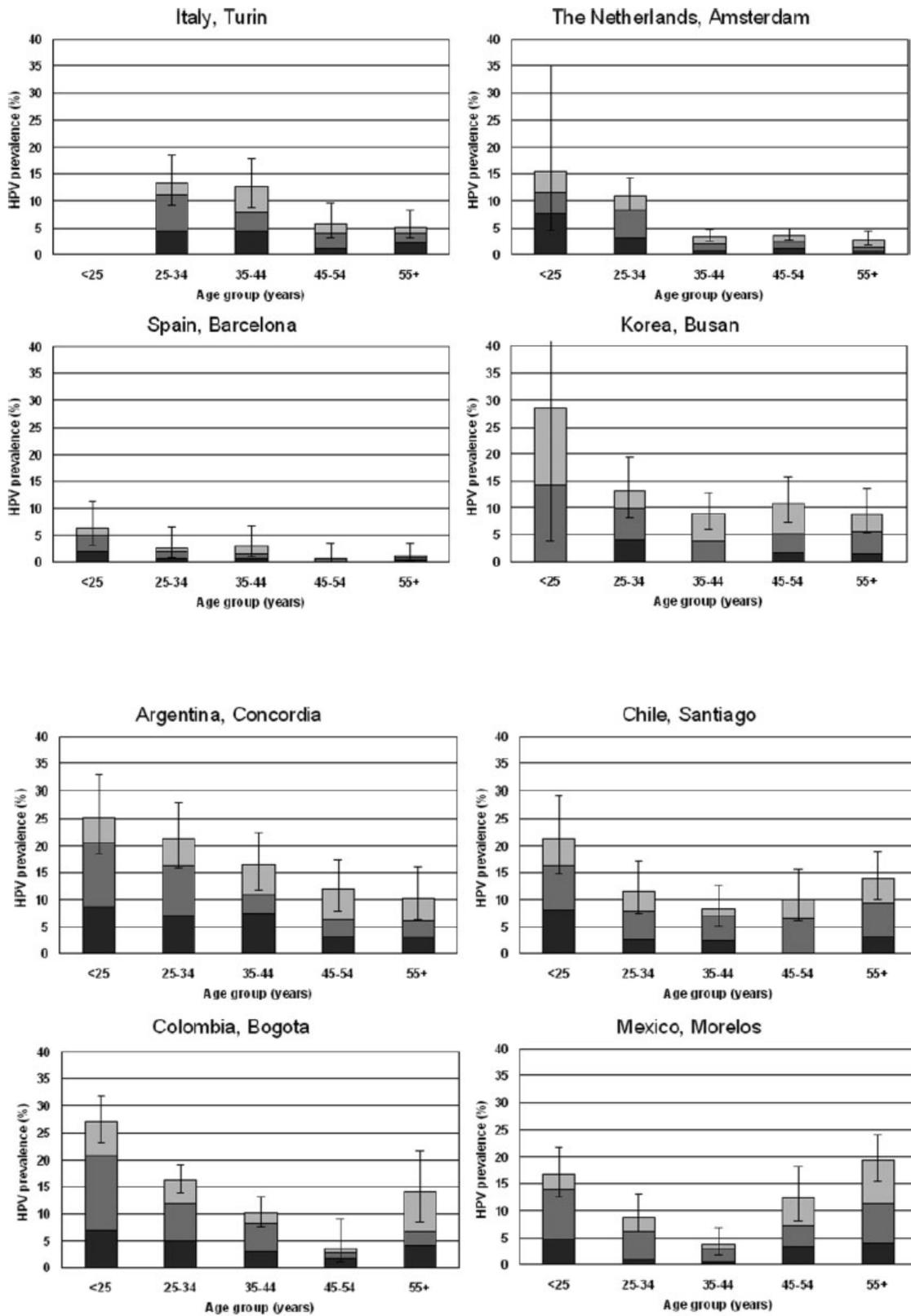
		% prevalencia VPH (95%CI)
Europa	Turin, Italia	9,4 (7,5-11,2)
	Amsterdam	7,7 (4,0-11,4)
	Barcelona, España	2,9 (1,7-4,1)
América Latina	Concordia, Argentina	17,7 (15,1-20,3)
	Santiago, Chile	13,7 (11,3-16,1)
	Bogota, Colombia	15,5 (13,6-17,4)
	Morelos, Méjico	12,4 (10,6-14,2)
Asia	Busan, Corea	14,8 (5,8-23,8)
	Lampang, Tailandia	9,6 (6,5-11,7)
	Songkla, Tailandia	3,8 (2,1-5,5)
	Hanoi, Vietnam	1,6 (0,8-2,4)
	Ho Chi Minh, Vietnam	11,4 (9,1-13,6)
	Shanxi, China	14,0 (10,5-17,4)
	Dingibul, India	16,8 (14,9-18,8)
Africa	Ibadam, Nigeria	27,0 (23,9-30,2)

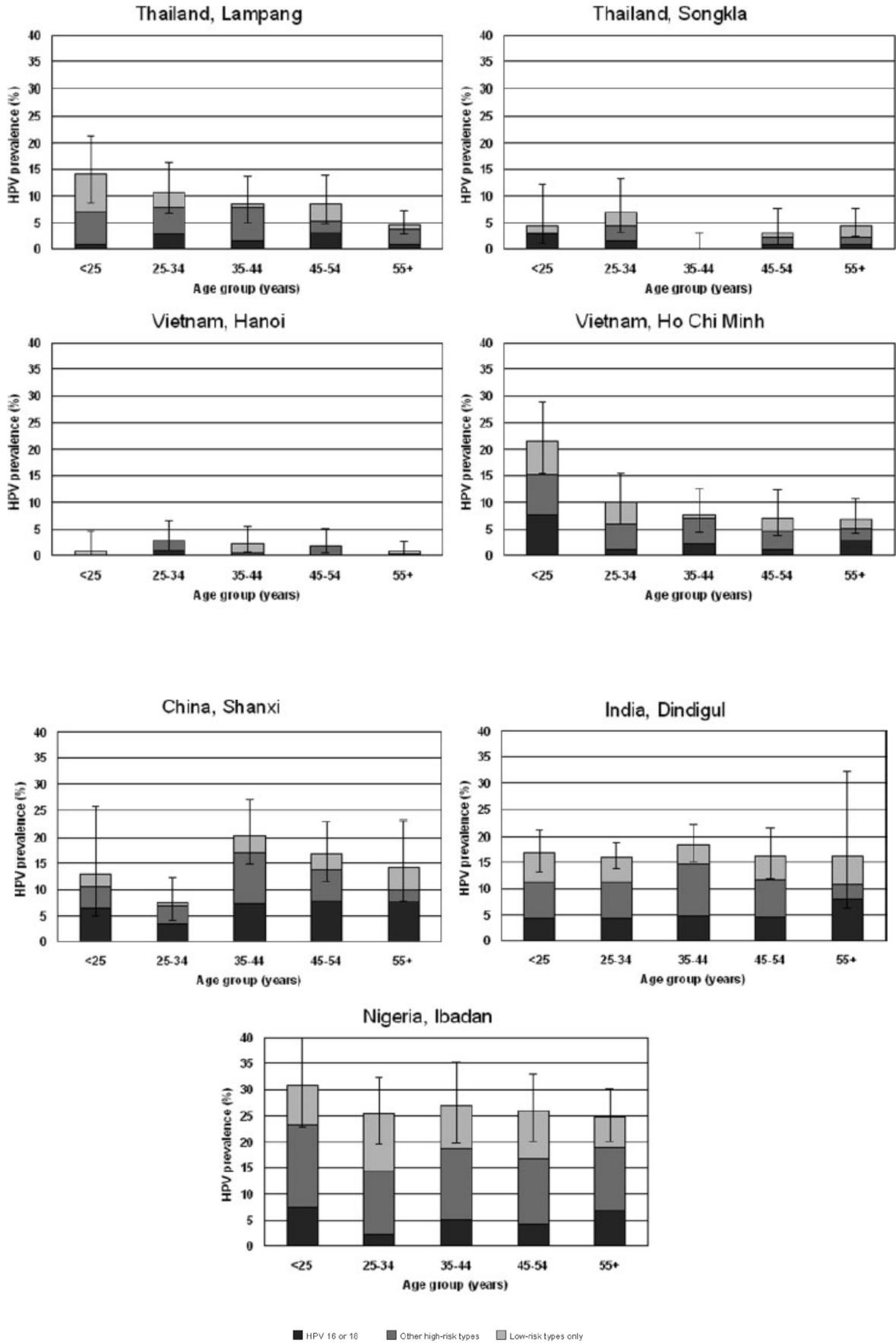
Tabla 82. Prevalencia de VPH en las distintas regiones.³⁵

Aunque la prevalencia varía entre áreas la más elevada se encuentra de manera consistente en las mujeres más jóvenes. Cinco áreas no tuvieron un perfil de descenso progresivo lineal sino un perfil en U (con un pico en las mujeres jóvenes y otro pico entre las de mayor edad) en Chile, Colombia y Méjico y otras como Países Bajos y Ho Chi Ming en Vietnam donde la prevalencia en jóvenes fue muy superior a la de las mujeres mayores. Las mujeres menores de 25 años tenían un debut sexual significativamente más precoz que las mujeres de 45 o más en todas las áreas excepto en China e India. En la figura 89 se muestran las curvas de prevalencia por edad en las distintas poblaciones.

Discusión

Figura 89. Prevalencia de VPH por edad en las distintas regiones.³⁵





El perfil en U con un segundo pico de prevalencia en mujeres mayores de 55 años ha sido observado en otros estudios y en países latinoamericanos sin embargo se desconoce su causa, se han realizado muchas hipótesis que incluyen cambios en la conducta sexual y/o diferente número de parejas sexuales a lo largo de la vida, adquisición de nueva infección o reactivación de una infección latente persistente que se convierte en detectable en el contexto de la menopausia.

En una revisión sistemática de estudios publicados desde 1989 a 2007,¹⁴⁸ con un total de 346,160 mujeres de 375 estudios, se aprecia de manera consistente que la prevalencia de VPH disminuye con el incremento de la edad a partir de un pico en mujeres jóvenes (menores de 25 años). En la edad media (35-50 años) la prevalencia máxima difiere entre las regiones geográficas: África (~20%), Asia/Australia (~15%), América central y sur (~20%), América del Norte (~20%), Sur de Europa (~15%) y Norte de Europa (~15%).

La prevalencia estratificada por edad varió considerablemente entre las regiones geográficas y depende de muchos factores incluyendo el grupo de edad, país, región y tipo de población. En todas las regiones, la prevalencia observada está fuertemente asociada con la edad, aunque las curvas difieren notablemente. La forma de las curvas fueron lineales con una disminución en mujeres mayores o caracterizadas por una forma en U con una relativa mayor prevalencia en jóvenes y mayores.

Otros estudios más recientes muestran una prevalencia del 38,1% en Guatemala.¹⁴⁹ En Canadá¹⁵⁰ en una revisión sistemática y meta-análisis la prevalencia global observada para VPH de AR fue del 27,1%, disminuyendo la prevalencia con la edad. En Sudafrica¹⁵¹ la prevalencia global de VPH de AR fue de 20,7%.

6.3.2. Distribución de los genotipos.

Consistente con los estudios publicados el VPH 16 es el tipo más prevalente en nuestra población, encontrándolo en el 14,04% de las muestras positivas, aunque en una proporción menor que en otros estudios en España que encuentran una prevalencia del VPH 16 del 16%,⁸⁷ 18,4%,¹³² 19,8%¹⁵² y hasta en un 20,7%¹¹⁵ de las muestras positivas.

Los siguientes 8 tipos más frecuentes hallados en nuestro estudio son el VPH 51, 53, 59, 42, 52, 31 y 66, similar a los resultados del estudio Cleopatra⁸⁷ que encuentra también entre los más frecuentes al VPH 52, 51, 31 y 66 aunque en distintas proporciones. El VPH 51, el 31 y el 53 son los que con más consistencia se encuentran entre los más prevalentes en los estudios realizados en España.^{115,131,132,153}

También en otros países europeos como Portugal¹²⁴ e Italia¹²¹ los principales tipos tras el 16 fueron el 31, 53 y 51.

La única diferencia que encontramos entre nuestros dos grupos de población en cuanto a la distribución de los distintos tipos de VPH es que el 35 es más frecuente en TF y el 68 más prevalente en GC.

Uno o más de los tipos de VPH presentes en la vacuna cuatrivalente (6, 11, 16 y 18) lo encontramos en el 20,56% de las mujeres positivas, algo menor a lo hallado en el estudio CLEOPATRA⁸⁷ que encuentran uno o más de estos tipos en el 22,1%. Si tenemos en cuenta los tipos virales incluidos en la vacuna nonavalente esta proporción aumenta al 36,39%.

6.3.3. Distribución de los genotipos en mujeres con citología normal.

En nuestra población el 10,39% de las mujeres con citología normal tenían infección por algún tipo de VPH, resultado similar a la prevalencia del 10,4% reportada en un meta-análisis de 157.879 mujeres con citología normal³⁸ y algo menor al 11,2% en un meta-análisis de un millón de mujeres con citología normal.³⁹

Los tipos más frecuentemente encontrados son por orden el VPH 16, 51, 53, 59, 42, 31, 52, 66, 62 y 18, lo cual no difiere mucho de lo hallado en el meta-análisis de de Sanjosé³⁸ para el sur de Europa donde el VPH 16 es el más frecuente, y le siguen el VPH 66, 45, 31 y 42. En nuestro estudio el VPH 45 fue bastante menos frecuente.

Sin embargo en el análisis de la población global mundial, tras el VPH 16, el segundo encontrado con más frecuencia fue el 18, seguido del 31, 58 y 52. Figura 90.

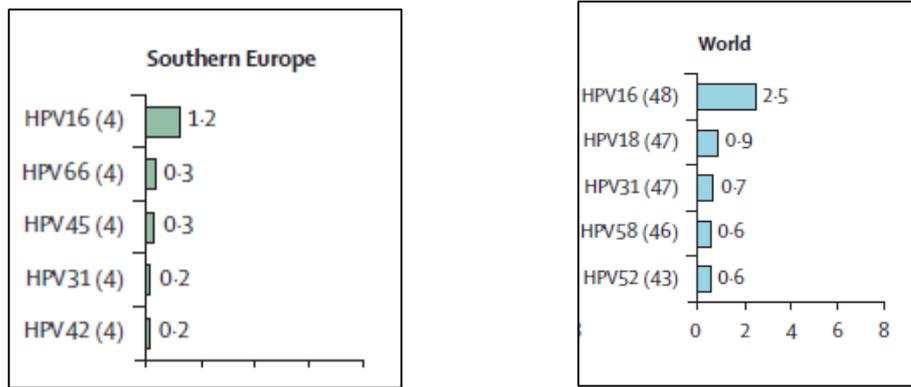


Figura 90. Tipos de VPH más frecuentes en el Sur de Europa y en la población global.³⁸

En el meta-análisis de Bruni y cols³⁹ la prevalencia global fue del 11,7% con diferencias de prevalencia entre las distintas regiones encontrando la mayor prevalencia en la región Sub-Sahariana (24%), Latinoamérica y Caribe (16,1%), Este de Europa (14,2%) y Sudeste de Asia (14%). La prevalencia en Europa fue del 22,3% en el este, 10,8% en el norte, 7,2% en el oeste y 9,2 % en el sur que es similar a la prevalencia en nuestro estudio (10,39%).

Según datos del Centro de Información de VPH y Cáncer¹⁵⁴ los 10 tipos más frecuentes en el mundo son el 16, 52, 53, 31, 51, 18, 58, 66, 39 y 70. Los 10 tipos más frecuentes en nuestra población coinciden salvo en el 58,39 y 70 que no se encuentran entre los más frecuentes en nuestro estudio, hallando en su lugar al 42, 59 y 62. Figura 91.

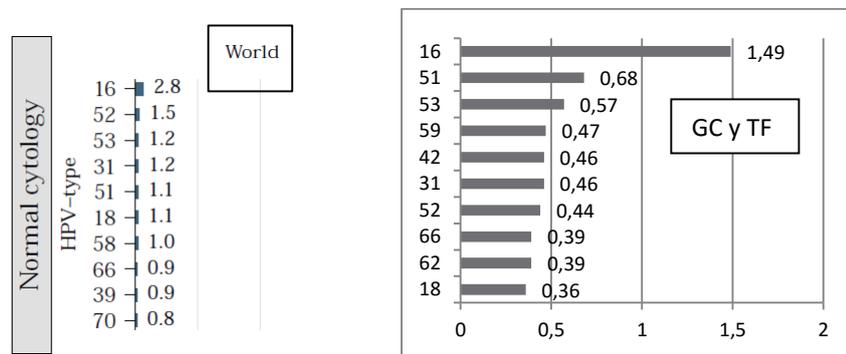


Figura 91. 10 VPH oncogénicos más frecuentes en mujeres con citología normal.¹⁵⁴

La prevalencia de infección por VPH varía en mujeres con citología normal entre las distintas regiones y edades (figura 92). En todas las regiones se encontró un pico de prevalencia en mujeres jóvenes menores de 25 años, declinando a una meseta en la edad media. En algunas regiones se observó un segundo pico por encima de los 40 años, claramente identificado en América central y sur en mujeres mayores de 45 años y en el oeste de África en mujeres mayores de 55. Este segundo pico de prevalencia se observó también en el sur de Asia, sur de Europa y sur de África aunque fue menos pronunciado.³⁹

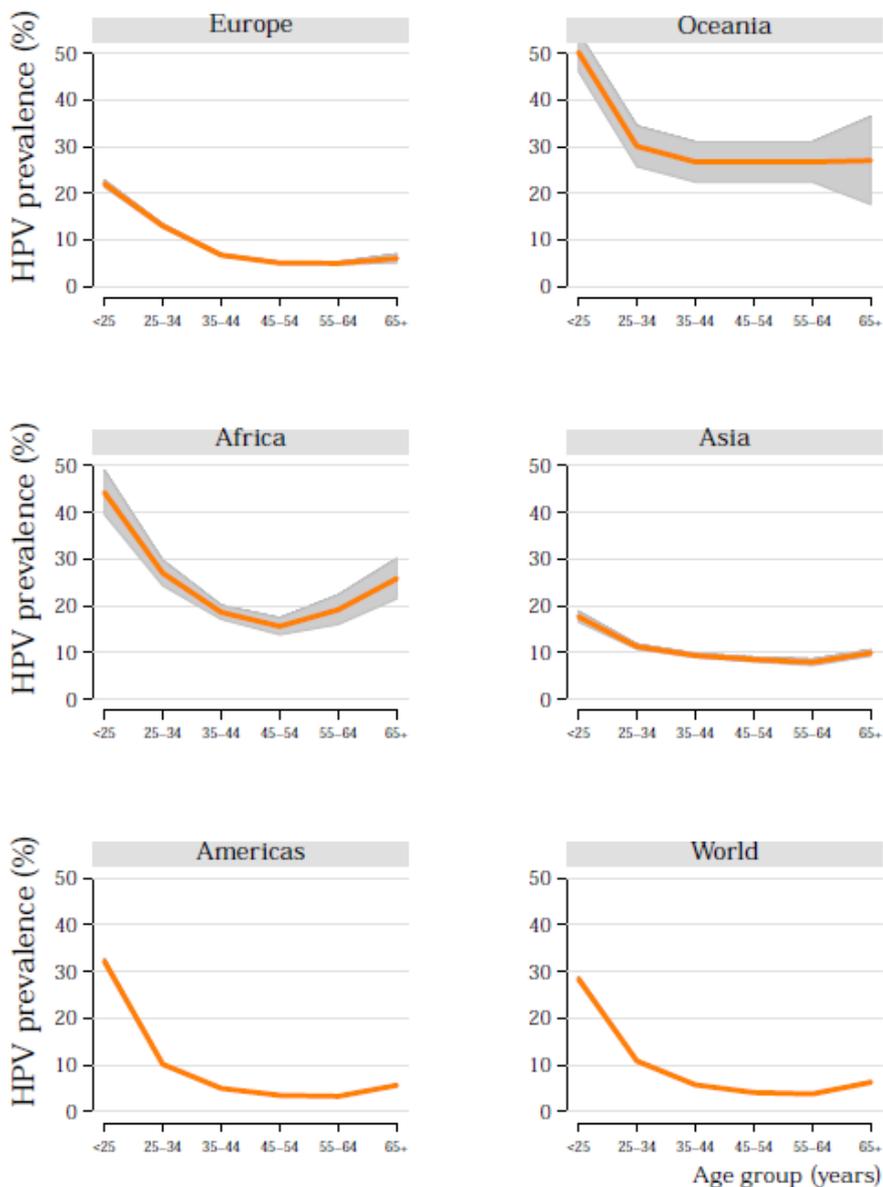


Figura 92. Prevalencia de VPH en mujeres con citología normal en los distintos continentes.¹⁵⁴

6.4. **Factores de riesgo de la infección por VPH.**

La infección por el VPH es básicamente una enfermedad de transmisión sexual y los factores de riesgo están claramente relacionados con la conducta sexual. Por ello los factores más importantes para adquirir la infección incluyen el número de parejas sexuales y la edad temprana al debut sexual.^{27,28}

Los principales factores asociados con la infección por VPH en nuestra población son:

a) La edad. De forma similar a lo descrito en estudios previos³⁵, se aprecia que el grupo más joven, de 18-34 años, presenta en el estudio de regresión logística la mayor probabilidad de infección con una OR > 1,41.

b) El estado civil. En nuestro estudio las mujeres solteras y las divorciadas tienen mayor probabilidad de infección por VPH respecto a las casadas con una OR > 1,44 y >1,39 respectivamente; también las viudas tienen mayor riesgo respecto a las casadas con una OR > 1,27. Se confirma, como en otros estudios,^{115, 155-157} que las mujeres casadas presentan la menor prevalencia de infección por VPH de los grupos estudiados. En el estudio CLEOPATRA¹⁵⁵ el estado civil de soltera se describe como factor de riesgo independiente para la infección por VPH, en el trabajo de de Sanjosé y cols¹¹⁵ encuentran como factor de riesgo independiente el estado civil de divorciada.

c) El tabaco. Las fumadoras actuales tienen mayor riesgo de infección con una OR >1,039, no encontrando diferencias significativas en el riesgo de las exfumadoras comparadas con las mujeres que nunca han fumado. Esto abunda en la idea del factor protector que ocasiona el abandono del tabaco en nuestra población.

El tabaco se ha descrito como factor de riesgo de progresión de infección a cáncer.^{30-32,155} Sin embargo también se ha asociado con un incremento en la prevalencia de infección por VPH^{116,156,157} que podría ser explicado por un efecto inmunosupresor local que facilitaría el establecimiento o persistencia de la infección¹⁵⁹. Podría pensarse que como las fumadoras tienden a tener mayor número de compañeros sexuales que aquellas mujeres que no fuman, podríamos estar ante un factor de confusión en lo que respecta al auténtico e independiente valor del tabaco y el riesgo de infección por VPH. El estudio que más luz arroja sobre este intrincado asunto es el de Vaccarella y cols¹⁵⁹

que tras estudiar a 10.577 mujeres concluyen, y nuestros datos están en consonancia con ello, que fumar incrementa el riesgo significativo pero moderado de infección por VPH y que además se incrementa con el número de cigarrillos; de igual manera, y esto también se pone de manifiesto en nuestro estudio, en las exfumadoras este riesgo desaparece.

A destacar que según datos de la Encuesta Europea de salud en España 2009¹⁶⁰ en nuestra población el consumo de tabaco es superior a la media nacional, el porcentaje de la población que consume tabaco a diario según sexo es del 31,2% para los hombres y del 21,3% para las mujeres. En nuestra población encontramos que el 26,6% de las mujeres de GC son fumadoras pero esta cifra se eleva al 31,6% de las mujeres de Tenerife.

d) El número de compañeros sexuales. Similar a lo hallado en estudios previos.^{27,28,116,156-158,161,162} cuanto mayor es el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida mayor es el porcentaje de infección por VPH pasando del 6,7% del grupo de sólo un compañero al 34,09% del grupo de mujeres con más de 20 compañeros (tabla 65 pag. 139). Respecto a haber tenido sólo un compañero sexual las OR para todos los grupos son significativas: para el grupo de 2-3 compañeros es $> 1,80$, para 4-5 compañeros $OR > 2,05$, 6-10 compañeros $OR > 2,65$, 11-20 compañeros $OR > 2,57$ y para el grupo de mujeres con más de 20 compañeros una $OR > 2,82$. En el estudio CLEOPATRA¹⁵⁶ las mujeres con 4 o más parejas sexuales tienen un riesgo 4 veces mayor de ser positivas que las de una sola pareja sexual.

e) Otros hallazgos. Otros factores relacionados con la infección por VPH en nuestro estudio fueron:

- Origen: No se encuentran diferencias significativas en lo que respecta a la nacionalidad de origen de las participantes, aunque las mujeres procedentes de África tienen una prevalencia superior (25%). Según el origen se detectó una prevalencia en las españolas del 13,07%, resto de europeas 16,04%, americanas 16% y asiáticas 7,14%, acorde a la prevalencia global publicada en dichos continentes. En otros estudios realizados en España,^{115,156} sí que encuentran como factor de riesgo independiente el haber nacido fuera de España relacionándolo con las diferencias del comportamiento y

actividad sexual. Llama la atención el alto porcentaje de mujeres nacidas fuera de España en la población de TF (16%), por encima del 14,5% de la media en la población española.¹⁶⁰

- Nivel de estudios: Contrariamente a lo observado en otros trabajos,¹⁵⁶ aunque no en todos, en nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de infección cuanto mayor es el nivel de estudios. Está establecido que hay mayor riesgo de cáncer de cérvix cuanto menor es el nivel académico alcanzado pero no con la infección por VPH.¹⁶³ El hallazgo encontrado podría estar en relación al número de parejas sexuales. En la encuesta de Salud y hábitos sexuales 2003 del Instituto Nacional de Estadística,¹⁶⁴ se aprecia que la monogamia a lo largo de la vida es mucho más frecuente en las mujeres de menor nivel de estudios (Figura 93). En conjunto el análisis del número de parejas sugiere un importante cambio generacional en las mujeres cuyo número de parejas parece estar aumentando, este cambio se ha producido principalmente entre las de mayor nivel de estudios y en las mujeres residentes en las grandes ciudades.

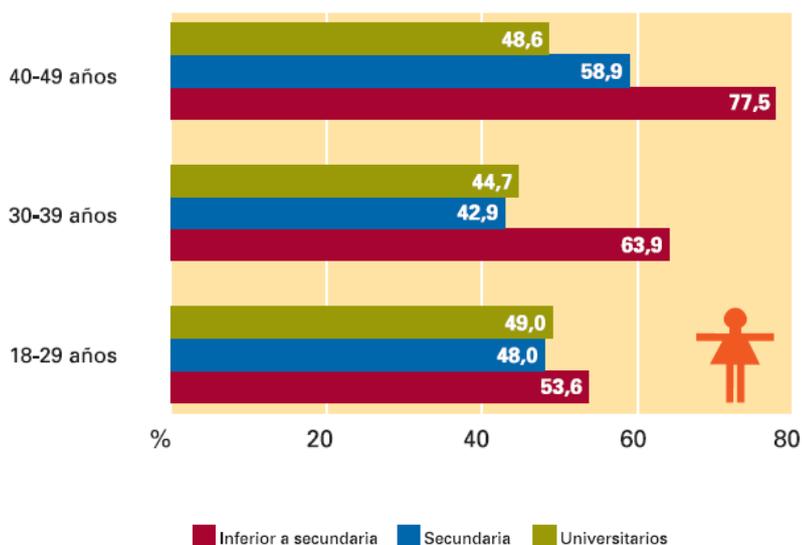


Figura 93. Porcentaje de mujeres que han tenido relaciones sexuales con una sola persona en toda su vida según edad y nivel de estudios.¹⁶³

- Anticoncepción: El uso de ACO, el uso de preservativo alguna vez en la vida y el método Ogino presentan mayor porcentaje de infección. El uso del DIU se relaciona con menor porcentaje de infección.

El uso prolongado de anticonceptivos orales ha sido implicado como cofactor que incrementa el riesgo de progresión a cáncer. Sin embargo en cuanto a la prevalencia de infección en usuarias de anticonceptivos los resultados son contradictorios. En un análisis de la Agencia Internacional de investigación de cáncer¹⁶⁵ la positividad de VPH fue similar para mujeres usuarias de ACO durante más de 10 años que para las no usuarias. El estudio CLEOPATRA¹⁵⁶ tampoco encuentra asociación. Sin embargo otros estudios encuentran que una larga duración de anticoncepción hormonal se asocia con un riesgo incrementado de infección.^{157,158}

En cuanto al uso del preservativo los resultados de los estudios son dispares. Un análisis de la Agencia Internacional de Investigación del cáncer¹⁶² no encuentra asociación significativa entre el uso de preservativo y la prevalencia de VPH. En el estudio CLEOPATRA¹⁵⁶ se encontró una débil asociación inversa. Para De Sanjosé¹¹⁵ el uso de preservativo fue protector.

Las diferencias encontradas pueden estar en relación al hecho de que en nuestro estudio se les pregunta si ha usado alguna vez el preservativo, pero según datos de la encuesta de salud y hábitos sexuales 2003 el porcentaje de mujeres canarias que usaron siempre el preservativo con las parejas ocasionales es de tan sólo el 44,7%.¹⁶⁴ Figura 94.

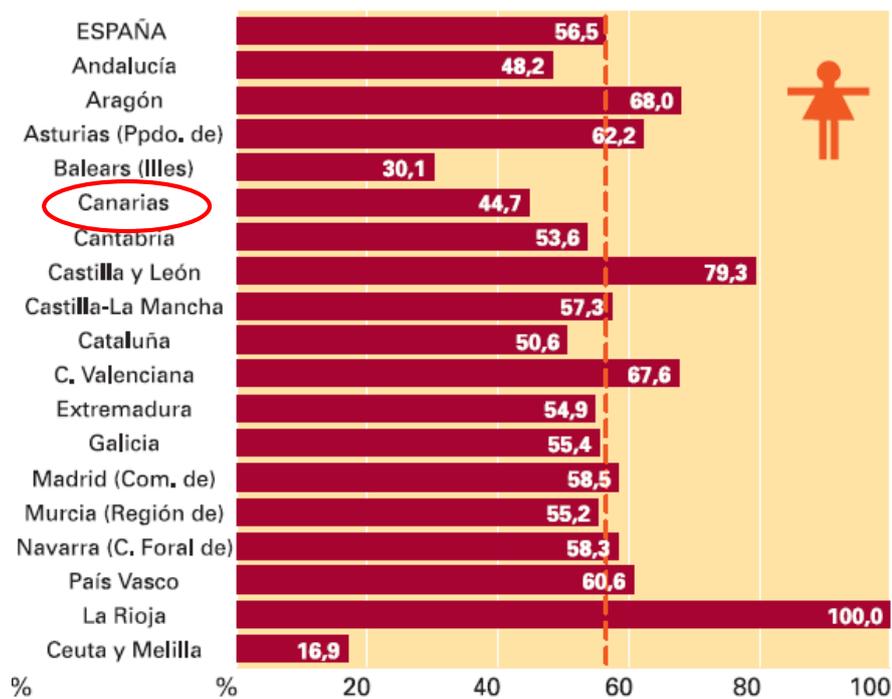


Figura 94. Porcentaje de mujeres que usaron siempre preservativo con las parejas ocasionales los últimos 12 meses según comunidad autónoma.

El uso del DIU se ha relacionado con menor riesgo de cáncer de cérvix aunque no se ha asociado con la prevalencia de VPH.¹⁶⁶ En nuestro estudio sí que encontramos menor porcentaje de infección en las mujeres que han usado DIU.

- Antecedente de ITS: se encuentran diferencias significativas para el antecedente de condilomas/infección VPH y condilomas del compañero. También se aprecia mayor prevalencia de infección en las mujeres con VIH pero dado que son muy pocos casos hay que valorarlo con precaución. No hay diferencias para el resto de ITS. En el estudio CLEOPATRA¹⁵⁶ tampoco encuentran relación con el antecedente de ITS en el último año.

Hay estudios que relacionan la infección por clamidia con la infección por VPH.^{129,157,158} Esto no necesariamente indica que la infección por clamidia predispone a la infección por VPH dado que la relación temporal entre ambas infecciones es desconocida.

- Edad del primer coito: encontramos que las mujeres infectadas tienen una edad significativamente inferior a las no infectadas (18,76 años vs 19,75 años).

Distintos estudios encuentran mayor prevalencia cuanto menor es la edad de inicio de relaciones sexuales.^{129,157} Muñoz y cols¹²⁹ encuentran un incremento progresivo en el riesgo de infección por VPH con el descenso de la edad en la primera relación sexual.

En el análisis de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer¹⁶² la edad temprana a la primera relación sexual no se relacionó significativamente con la positividad al VPH.

Similar a lo hallado en nuestro estudio, en el estudio CLEOPATRA¹⁵⁶ la edad joven a la primera relación sexual incrementa el riesgo de infección por VPH, pero en el análisis multivariante no se identifica como factor de riesgo independiente. La prevalencia de VPH se asocia más con el número de parejas sexuales que con la edad al debut sexual, lo que sugiere que la edad al debut sexual es más probable un predictor de número de parejas sexuales a lo largo de la vida que un factor de riesgo independiente.

- Cribado: La edad de la primera citología es menor para el grupo de infectadas, probablemente en relación con la edad de la primera relación sexual. El desconocimiento respecto a la utilidad de la citología, la realización de pocas citologías

y el antecedente de citologías patológicas y biopsias anteriores se relaciona con mayor porcentaje de infección.

Se encuentran diferencias en la prevalencia entre las dos islas siendo la prevalencia en TF mayor que en GC (14,4% vs 12,56%).

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas se encuentran diferencias entre ambas poblaciones. En la población de TF el porcentaje de mujeres procedentes del resto de Europa, América y Asia es mayor, hay mayor porcentaje de divorciadas, de un nivel educativo superior, mayor porcentaje de fumadoras y de mujeres que no se han realizado nunca una citología.

Por otra parte la edad del primer coito es menor en TF que en GC ($19,41 \pm 0,8$ años vs $19,78 \pm 0,7$ años) y el número de compañeros sexuales durante toda la vida de las mujeres del grupo de TF es significativamente mayor que del grupo de GC.

Todos estos hallazgos son concordantes con una población de mayor riesgo de infección por VPH en TF comparada con GC lo que justifica los hallazgos en la diferencia de prevalencia en ambas poblaciones.

Según los datos estadísticos poblacionales de toda España y atendiendo a los hábitos sexuales podemos decir que nuestra población es una población de riesgo. En el estudio AFRODITA sobre hábitos sexuales en las mujeres españolas¹³⁶ encuentran que la conducta sexual varía en las distintas regiones de España. La edad media de debut sexual de las mujeres españolas es de 20,9 años, siendo las mujeres de Canarias las más precoces con una edad media de 19,1 años. El 70,6% de las mujeres españolas informaron ser monógamas, sin embargo esta proporción fue mucho menor en las mujeres de Baleares y Canarias donde alrededor del 50% de la población informó haber tenido más de un compañero sexual, estas comunidades tenían la mayor proporción de mujeres que informaron tener 4 o más parejas sexuales a lo largo de la vida.

Las mujeres más jóvenes tenían un debut sexual más precoz y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida que las mayores de 56 años. Lo que nos da información de cambios en la conducta sexual de las mujeres españolas. Similares hallazgos se encuentran en el estudio CLEOPATRA.⁸⁷ Figuras 95 y 96.

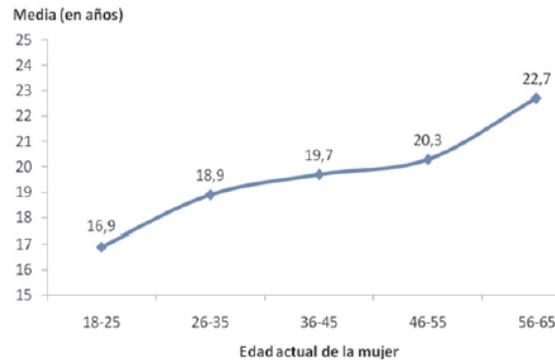


Figura 95. Media de edad de la primera relación sexual según la edad actual de la mujer.^{87,167}



Figura 96. Porcentaje de mujeres que refieren de 2 a 4 parejas sexuales a lo largo de la vida según edad actual de la mujer.^{87,167}

En la encuesta de salud y hábitos sexuales 2003 del Instituto Nacional de Estadística¹⁶⁴, en una población de 18 a 49 años se obtienen similares conclusiones. La edad de inicio de las relaciones sexuales de las mujeres españolas es de 19,1 años, objetivando un adelantamiento de la edad de inicio de las relaciones a medida que disminuye la edad de la mujer. Figura 97.

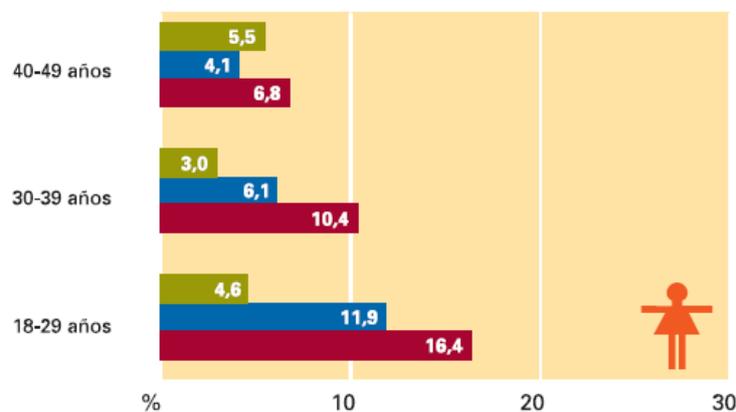


Figura 97. Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales con menos de 16 años según edad y nivel de estudios.¹⁶⁴

Canarias y Baleares son las comunidades en las que el inicio de las relaciones sexuales se produce a una edad media más joven. Figura 98.

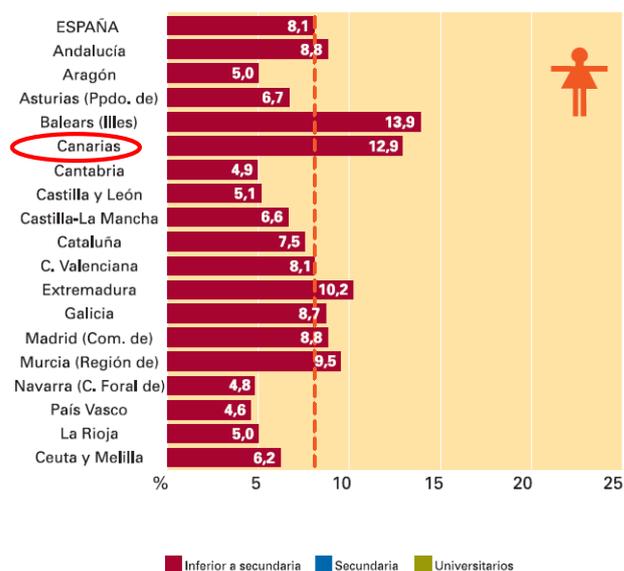


Figura 98. Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales con menos de 16 años según Comunidad Autónoma.¹⁶⁴

En cuanto al número de parejas sexuales a lo largo de la vida el 51,9% de las mujeres encuestadas son monógamas. El porcentaje de mujeres que ha tenido una única pareja descende del 65,2% en las mujeres de 40 a 49 años al 43 % en las de 18 a 29 años

Por comunidades el porcentaje de monógamas es menor en Cataluña, Baleares, País Vasco, Madrid y Canarias. Figura 99.

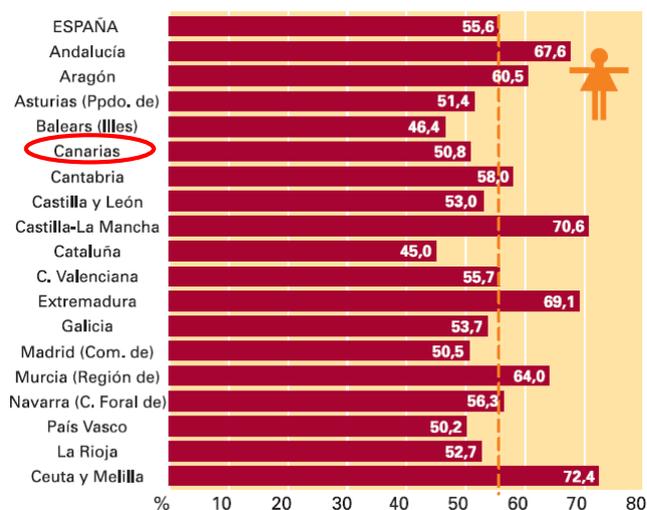


Figura 99. Porcentaje de mujeres que han tenido relaciones sexuales con una sola persona en toda su vida según comunidad autónoma.

6.5. Cribado de cáncer de cérvix.

La cobertura de cribado en la población estudiada es alta, lo que concuerda con los hallazgos del estudio AFRODITA⁸⁵ que observan que Canarias es la Comunidad Autónoma con mayor cobertura de España. En nuestro estudio tan sólo el 4 % de las mujeres no se había realizado previamente una citología frente al 14% objetivado en la población española.⁸⁵ Dentro de estas amplias cifras de cobertura encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones estudiadas, presentando el grupo de TF un mayor número de mujeres que no se ha realizado nunca una citología frente al grupo de GC (5,1 % vs 2,8% respectivamente).

Sin embargo no encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones que justifiquen estas diferencias, dado que la edad media en ambas poblaciones es similar y en Tenerife las mujeres tienen un mayor nivel de estudios.

En la tabla 52 (página 125) se muestra la distribución del número de citologías realizadas por grupo de edad. Si bien estas diferencias dependen en gran manera del mayor porcentaje de mujeres entre 18 y 24 años de TF que no se ha realizado nunca una citología (17,3% frente al 11,1% en GC), llama la atención que en los grupos de mujeres mayores de 50 años el porcentaje de mujeres que no se ha realizado citología en TF es mayor que en GC, es decir, un 13,0% de mujeres mayores de 50 años no se ha realizado nunca una citología en el grupo de TF, frente al 5,6% del grupo de GC.

El cribado que se realiza en Canarias es oportunista. Se define así al cribado en el que no existiendo un programa organizado que identifique e invite activamente a las mujeres de la población diana a realizarse una citología de forma regular y las siga en el tiempo, aprovecha el contacto de la mujer con el sistema sanitario para realizar dicha citología. Se puede definir el cribado oportunista como el cribado que se realiza a partir de la suma de dos iniciativas: 1) la de la mujer que solicita al sistema sanitario una revisión preventiva que incluye una citología de cribado, y 2) la del ginecólogo u otro miembro de los servicios sanitarios que proponen la realización de dicha citología aprovechando que la mujer asiste a una visita médica, sea cual sea el motivo de la misma.¹⁶⁸

De esta manera, la cobertura resulta desigual, ya que penaliza a aquellas personas que no consultan y tiende a sobreutilizarse en aquellas personas que frecuentan las consultas. Este tipo de cribado tiene como objetivo fundamental el beneficio individual y no ofrece garantías a nivel poblacional.

Por el contrario, el cribado poblacional es el que se realiza por medio de una invitación a participar en el programa basado en un censo poblacional. Por tanto, garantiza la equidad y dispone de circuitos que controlan tanto la cobertura como la calidad de los procedimientos, centralizados en grupos de gestión específicos. La figura 100 muestra las características de ambos tipos de cribado.

Cribado oportunista	Cribado poblacional
Falta de estructura propia, aprovecha para su captación la consulta realizada por la persona al sistema sanitario (no garantiza la equidad)	Tiene estructura propia, utiliza una base censal para la captación de la población diana, con sistemas de rellamada a las mujeres que no asistieron (garantiza la equidad)
Cobertura inadecuada (población cribada por debajo del 80%)	Cobertura adecuada (población cribada por encima del 80%)
Reiteración innecesaria de la prueba de cribado (riesgo de morbilidad asociado al sobrediagnóstico y costes elevados)	Adecuación de los intervalos de aplicación de la prueba de cribado
Falta de homogeneidad de las pruebas de cribado utilizadas	Ofrece la técnica de cribado validada
No hay control de calidad de las pruebas de cribado	Asegura el control de calidad de las pruebas de cribado
Los protocolos de actuación ante un caso dependen de cada centro	Cuenta con circuitos propios de derivación, tratamiento y seguimiento de los casos detectados. El diseño incluye dos niveles: 1) práctica exclusiva de la prueba de cribado en la asistencia primaria y 2) diagnóstico y tratamiento de los casos detectados en unidades especializadas
Falta de monitorización y registro del proceso	Monitorización y registro del proceso

Figura 100. Comparación de las características del cribado poblacional y oportunista.⁵²

Actualmente en España no existe una política común de cribado de cáncer de cérvix sino que existen estrategias de Salud Pública diferentes en cada una de las 17 Comunidades Autónomas, en todas ellas salvo en dos (La Rioja y Castilla y León) los programas de cribado son oportunistas (tabla 83) y con una importante heterogeneidad en sus características y criterios de aplicación, tienen por tanto coberturas no óptimas y déficits en la equidad y en la eficiencia.⁸⁹

La recomendación actual de cribado en Canarias desde el año 2013¹⁶⁹ es iniciarlo a los 25 años (o tres años después del inicio de relaciones sexuales), pero en el momento de la realización del estudio la recomendación era iniciar el cribado a los 18 años¹⁷⁰ de la misma manera, con realización de citología cada tres años después de dos citologías anuales normales.

Discusión

Comunidad Autónoma	Tipo de Programa	Edad diana	Periodicidad
Andalucía	Oportunista	21-60	Cada 3 años tras dos citologías anuales normales.
Aragón	Oportunista	35-64	Cada 3-5 años tras 2 citologías anuales normales
Asturias	Oportunista	25-65	Cada 3 años tras 2 citologías anuales normales
Baleares	Oportunista	25-65	Cada 3 años tras 2 citologías anuales normales.
Canarias	Oportunista	25-65	Cada 3 años tras 2 citologías anuales normales
Cantabria	Oportunista	21-65	Cada 3 años tras 2 citologías anuales normales.
Castilla la Mancha	Oportunista	35-64	Cada 5 años tras dos citologías anuales normales.
Castilla y León	Poblacional	25-64	25-34años. Citología cada 3 años 35-64 años. Cotest cada 5 años
Cataluña	Oportunista	25-65	Cada 3 años tras dos citologías anuales normales.
Comunidad Valenciana	Oportunista/ poblacional	20-65	Cada 3 años tras dos citologías anuales normales. Invitación activa a mujeres que no acuden.
Extremadura	Oportunista	25-65	Cada 3 años tras 2 citologías anuales normales
Galicia	Oportunista	21-65	Cada 3 años
Madrid	Oportunista	25-65	Cada 3 años hasta los 35 tras dos bienales normales. Posteriormente cada 5 años
Murcia	Oportunista	3 años tras inicio RS -64	Cada 3 años tras 2 citologías anuales normales.
Navarra	Oportunista	25-65	Cada 3 a 5 años.
País Vasco	Oportunista	25-65	Cada 3 años.
La Rioja	Poblacional	25-65	Cada 3 años.

Tabla 83. Principales características de los distintos programas cribado de cáncer de cérvix en cada Comunidad Autónoma de España.^{170,171}

Los costes del cribado en España son altos cuando se comparan con otros países europeos. Estas diferencias se pueden explicar por el gran número de citologías realizadas anualmente en España, lo que sugiere que las mujeres españolas se realizan citologías más frecuentemente que el intervalo recomendado, debido a la falta de un programa organizado poblacional.¹¹⁹

En este sentido, si analizamos el número de citologías previas realizadas en nuestra población por grupos de edad y el porcentaje de citologías patológicas previas (tablas 51 y 53 página 125) podemos evidenciar claramente la sobreutilización del sistema de cribado, encontrando que un 27,5% de las mujeres de 18-24 años se ha realizado 4 o más citologías a lo largo de su vida, cuando tan sólo el 5,2% informaron haber tenido citologías patológicas previas. Conjuntamente el 56,6% de mujeres de 25 a 29 años se han realizado 4 o más citologías a lo largo de su vida, si tenemos en cuenta que la recomendación en ese momento era el inicio de cribado a los 18 años, una citología al año y posteriormente cada tres años, en este grupo de edad no debería haber tantas

mujeres con más de 4 citologías, teniendo en cuenta que tan sólo el 6,3% había tenido un resultado patológico previo. En el grupo de 30 a 34 años el 73,1% se había realizado 4 o más citologías habiendo tenido el 6,8% citologías previas patológicas.

Por el contrario en los grupos de mayor edad un 7,1% de mujeres entre 50 y 59 se había realizado tan sólo una citología en toda su vida y llama la atención un aumento del número de mujeres que no se ha realizado citología nunca en el grupo de 60-64 años (4,5%) respecto a los grupos de menor edad.

Estos datos están en concordancia con lo objetivado en el estudio AFRODITA⁸⁵ que identifica una tendencia al sobre uso del cribado en las mujeres jóvenes y un déficit en el acceso de las mujeres de mayor edad que son precisamente las de más riesgo.

Estos hallazgos son consistentes con el hecho de que se realiza un cribado oportunista. Esta estrategia penaliza la equidad, es difícilmente eficaz y claramente ineficiente.¹³⁵

El objetivo del cribado de cáncer de cérvix es disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix invasivo. Se estima que más del 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado.^{46,89} Por otro lado, los beneficios de la realización del cribado se tienen que sopesar con los riesgos del sobrediagnóstico, que se produce cuando hay una sobre utilización del cribado, se detectan anormalidades que podrían aclararse de manera espontánea sin intervención lo que conlleva a procedimientos diagnósticos y tratamientos innecesarios, con el consiguiente aumento de costes y consecuencias psicosociales. Particularmente en mujeres jóvenes la infección puede ser transitoria y la lesión cervical puede regresar espontáneamente.

Se ha calculado que la disminución del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino con el cribado oportunista es de un 40% mientras que con el cribado poblacional cualquiera que sea el intervalo entre citologías (3, 4 o 5 años) es superior al 80%.¹⁶⁸

Diferentes estudios realizados en los países nórdicos, donde se iniciaron a principios de los sesenta programas de cribado han demostrado que la reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix está directamente relacionada con la cobertura, con la frecuencia de la realización de la citología y con la edad de inicio y de finalización del cribado.⁴⁴

La importancia de un correcto diseño del cribado se ha evidenciado en múltiples países. Un ejemplo representativo corresponde el análisis de la incidencia en Inglaterra (figura 101), en el que se objetivó una marcada disminución en la incidencia del cáncer invasor tras modificar la estrategia de un cribado oportunista a un cribado poblacional.¹⁷²

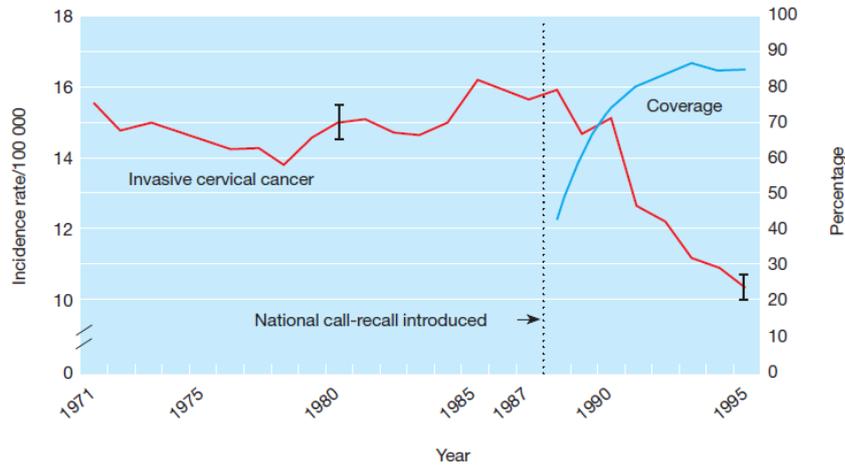


Figura 101. Modificación de la incidencia de cáncer de cuello uterino en Inglaterra relacionada con el cambio de estrategia de cribado (introducción de un sistema de llamada y rellamada a las mujeres que no asistieron)^{171,172}

Por lo tanto establecer una política de cribado poblacional para el cáncer de cuello uterino debería ser una prioridad.^{89,173} El cribado oportunista se caracteriza con frecuencia en una alta cobertura en partes seleccionadas de la población que son cribadas demasiado frecuentemente, coexistentes con una población de baja cobertura en otros grupos poblacionales. Por estos motivos las *European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening* en su segunda edición publicada en 2010¹⁷³ recomienda una política de cribado poblacional para los países europeos. Según estas guías la transformación de los programas oportunistas a poblacionales tiene el potencial de mejorar sustancialmente la accesibilidad, la eficacia y el coste efectividad, a la vez que se evita un número sustancial de cribados innecesarios.

De acuerdo a la guía europea, la Oncoguía española en 2014⁸⁹ advierte que la forma más efectiva y apropiada de realizar cribado para reducir la incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix es a través de la implementación de programas poblacionales de acuerdo con las guías que den garantías de calidad, sin embargo aún no ha sido implementada en las Comunidades Autónomas.

Dada la reciente evidencia de ensayos europeos controlados randomizados mostrando que el test VPH provee un 60-70% mayor protección contra el cáncer de cérvix comparado con la realización de la citología sola permitiendo además ampliar los intervalos de cribado^{54-57,60} la recomendación es realizar cribado con test VPH desde los 30 años y por intervalos de 5 años.^{89,174}

6.6. Fortalezas y debilidades del estudio.

Se trata de un estudio de base poblacional que incluye un total de 5450 mujeres entre 18 y 65 años.

Las fortalezas del presenta estudio radican en los siguientes apartados:

- Hasta donde hemos podido consultar la bibliografía, en el momento de redactar esta tesis doctoral no conocemos de la existencia de ningún estudio como éste en nuestra comunidad autónoma. La base poblacional en la selección de las participantes y la obtención de las posibles candidatas de una fuente oficial aseguran la aleatoriedad de la muestra y la robustez del diseño.
- Para la captación de las participantes se han seguido las recomendaciones de la literatura. Mediante un desarrollo informático se pudo desarrollar el protocolo de captación de las participantes, en entorno web que facilitó enormemente la interconexión con los distintos centros y con las participantes controlando la recepción del correo postal, las llamadas telefónicas, citas en los centros, asistencia a las mismas, toma de muestras, recepción de muestras y emisión de resultados. Ante la falta de respuesta y/o negación de asistencia a las citas establecidas se pudo activar una nueva participante de otro grupo para cubrir este hueco.
- La cobertura de centros en la isla de Tenerife nos parece extensa y recoge todas las áreas de la misma por lo que favorece la representatividad de los datos obtenidos.
- El método centralizado para la realización de los estudios citológicos y moleculares en un solo laboratorio y con el mismo personal técnico y médico aseguran la consistencia y uniformidad de los procedimientos diagnósticos que

queda aún más patente en los estudio citopatológicos donde una única observadora realizó la totalidad de ellos.

- Aunque el método de cribado molecular se realizó con técnicas no presentadas en kit comercial de diagnóstico cerrada, sí que se dispuso para los casos positivos de ese primer cribado con dos sistemas de alta sensibilidad analítica y automatización para el genotipado del VPH: los test moleculares empleados tienen altas tasas de sensibilidad, sobre todo cuando se trabaja con muestras que pudieran albergar componentes inhibidores de las técnicas de PCR. Además la automatización de la fase final del análisis con la hibridación de las tiras en el hibridizador ProfiBlot™ T48 que aporta homogeneidad y reproducibilidad del procedimiento.
- Software de interpretación de resultados: el genotipo final con el uso de los kits INNO-LIPA se ayuda de un programa de análisis de imagen (LiRAS) de las bandas coloreadas, que de forma automática se expresan, evitando errores de lectura manual, sobre todo cuando son tipos virales representados por bandas principales y bandas auxiliares, como en casos de multiinfecciones.

Por otra parte debemos tener en cuenta algunas debilidades como:

- Variaciones en el tiempo en la captación de participantes. Aunque inicialmente diseñado para dos años el estudio tuvo que prorrogarse uno más por problemas de índole presupuestario y logístico, ya que el investigador principal del proyecto sobre el que se apoya este trabajo de tesis doctoral, desarrolló una intensa actividad de búsqueda de ayudas logísticas, colaborativas y financieras que obtenidos finalmente permitieron la conclusión del estudio.
- En lo referente al tamaño muestral se constata una ligera desviación de lo inicialmente previsto para los grupos de edad de 18-29 años y 55-64 años que quedaron ligeramente por debajo del tamaño muestral inicialmente establecido.
- A pesar de que de forma general los dos métodos empleados en la detección del VPH tienen una alta concordancia, las pequeñas diferencias respecto a la

sensibilidad analítica para algunos tipos específicos, podrían ejercer alguna variación en los resultados, que a la luz de la bibliografía consultada, no parece ser crítica para la confianza y solvencia de los mismos. El método de cribado molecular basados en los cebadores de consenso tiene menor sensibilidad analítica que los kits de diagnósticos empleados posteriormente para la tipificación viral. Su uso se decidió atendiendo a cuestiones económicas, ya que son mucho más económicos de realizar y a cuestiones de método, ya que en la literatura del momento en el que se diseñó y se realizó el estudio había gran cantidad de publicaciones donde aparecían como referencia.

- Por último señalemos que la publicación y presentación de los datos y conclusiones del estudio deberían haberse hecho realidad con mayor antelación.

Conclusiones

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

7. Conclusiones.

- 1.- La prevalencia de alteraciones citológicas en la población de Tenerife es de 5,12% (IC 95%: 4%-6%).
La prevalencia de infección por VPH en la población de Tenerife es de 14,44% (IC 95%: 13%-15%).
- 2.- Los factores de riesgo relacionados con la infección en la población de Tenerife son la edad joven, el estado civil de soltera o divorciada, el tabaquismo, y el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida.
- 3.- Las mujeres de la población de Tenerife presentan un perfil de mayor riesgo de infección que las de Gran Canaria dado que presentan mayor porcentaje de mujeres procedentes de otros países, de divorciadas, de fumadoras y de mujeres que no se ha realizado nunca una citología.
Además las mujeres de Tenerife tienen una edad más temprana al primer coito y un mayor número de compañeros sexuales a lo largo de la vida que las de Gran Canaria.
- 4.- No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a alteraciones citológicas entre ambos grupos. La prevalencia de alteraciones citológicas es de 4,99% (IC 95%: 4,5%-5,5%) similar a lo descrito en la población española.
Sí que se aprecian diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de infección por VPH, encontrando en el grupo de Tenerife mayor porcentaje que en el de Gran Canaria. La prevalencia de infección en conjunto para las dos poblaciones es de 13,32% (IC 95%: 12%-14%) también similar a lo descrito en la población española.
- 5.- Los factores de riesgo de infección para las dos poblaciones son la edad joven, el estado civil de soltera, divorciada o viuda, el tabaco y el número de compañeros sexuales.

Bibliografía

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

8. Bibliografía.

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Acceso en http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
2. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistic 2012. *Ca Cancer J Clin* 2015;65:87-108
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-2119.
4. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1465-1471.
5. Darragh TM, Colgan TJ, Cox TJ, Heller D, Henry M, Luff RD et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76-115.
6. Wright JD. Cervical Intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. UpToDate. May 2015.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
8. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164:1017-1025.
9. Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690-698.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
11. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63-73.
12. 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 lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121:621-632.
13. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets D, Klaustermeier JD, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048-1056.
14. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders P, Clifford G. Human papillomavirus type distribution in 30848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927-935.
15. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford G. Human papillomavirus types in 115.789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131:2349-2359.
16. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: S4-S7.
17. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle P et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infection. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 513-517.

18. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569
19. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage J, Castle P. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:368-383.
20. Kovacic MB, Castle PE, Herrero R, Schiffman M, Sherman M, Wacholder S et al. Relationships of human papillomavirus type, qualitative viral load, and age with cytologic abnormality. *Cancer Res* 2006; 66:10112-10119.
21. Castellsagué X, Naud P, Chow SN, Wheeler M, Germar MJ, Lehtinen M et al. Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. *J Infect Dis* 2014; 210:517-534.
22. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-years absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:1066-1071.
23. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferrerira S, Santos M, Miyamura R et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001; 286: 3106-3114.
24. Crosbie E, Einstein M, Franceschi S, Kitchener H. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013; 382: 889-899.
25. McCredie ME, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones R et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:425-434.
26. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, 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.
27. Plummer M, Peto J, Franceschi S. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 130: 2638-2644.
28. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-427.
29. Ellerbrock 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; 283:1031-1037
30. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20-28.
31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 118:1481-1495.
32. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:265
33. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609-1621.
34. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16563 women with cervical carcinoma and 33542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118: 1108-1124.

35. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders P, Arslan A, Thi Hoang Anh P, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006; 119:2677-2684.
36. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813-819.
37. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PF, 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: 991-998.
38. De Sanjosé S, Diaz 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; 7:453-459.
39. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202:000
40. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1550-1557.
41. Feldman S, Goodman A, Peipert J. Screening for cervical cancer. UpToDate May 2015.
42. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1995; 85:1017-1021.
43. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2013; 2:35. <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/2/1/35>.
44. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lonnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014; 111:965-969.
45. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: A population based case-control study. *Gyn Oncol* 2014; 133:167-171.
46. Janerich DT, Hadjimichael O, Schawartz PE, Lowel DM, Meigs JW, Merino MJ et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. *Am J Public Health* 1995; 85:791-794.
47. Serraino D, Gini A, Taborelli M, Ronco G, Giorgi-Rossi P, Zappa M et al. Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy. *Prev Med* 2015; 75: 56-63.
48. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-819.
49. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111:167-177.
50. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger L, Vedder J, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302:1757-1764.
51. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin J, Senger C, Burda B. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:687-697.
52. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1222-1238.
53. Moyer VA, U. S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156: 880-891.

54. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Eng J Med.* 2007; 357:1589-1597.
55. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJ, Voorhorst FJ et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomized controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370:1764-1772.
56. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman N, Heideman D et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78-88.
57. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-257.
58. Kitchener HC; Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:672-682.
59. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur j Cancer* 2011: 864-871.
60. Ronco G, Dillner J, Elfström M, Tunesi S, Snijders P, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-532.
61. Kulasingam SI, Hughes Jp, Kiviat NB, Mao C, Weiss N, Kuypers J et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: a comparison of sensitivity, specificity and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288:1749-1757.
62. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S3/78-S3/89.
63. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30S: F88-F99.
64. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-1101.
65. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras ND, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663-672.
66. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 356 e1-e6.
67. ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1383-1392.
68. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, et al. Use of p 16-INK4A over-expression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 937-945.
69. Denton KJ, Bergeron C, Klement P, et al. The sensitivity and specificity of p16(INKa) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010; 134:12-21.
70. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam S, Cain J et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:147-172.

71. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364:1678- 1683.
72. Castle PE, Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2010; 11: 214-215.
73. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1612-1623.
74. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374:301-314.
75. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papilloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 342-354.
76. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C, Jaisamram U, Garland S, 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; 13: 89-99.
77. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
78. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
79. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mahlsen J et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-723.
80. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco E, Jit M, Brisson J et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 781-789.
81. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey D, Einstein MH, Ferris DG et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7-28.
82. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1-30.
83. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson HW, Curtis CR, Saraiya M et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-304.
84. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev* 2005; 14: 677-686.
85. Puig-Tintoré L, Castellsagué X, Torné A, DE Sanjosé S, Cortés J, Roura E et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2008; 12: 82-89.
86. Ricardo-Rodrigues I, Jimenez-Gracia R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Jiménez-Trujillo I, López de Andrés A. Social disparities in Access to breast and cervical cancer screening by women living in Spain, *Public Health* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2015.02.021>
87. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer S, Bosch X et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE Study. *J. Med. Virol.* 2012; 84: 947-956.

88. Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch Antonio, Lloveras B, Lerma E et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 512-517
89. Oncoguía SEGO. Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, octubre 2014.
90. Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002834.
91. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, USA, 12–13 December, 1988. *Acta Cytol* 1989; 33: 567–574.
92. American Society of citopathology. The Bethesda System. <http://nih.techriver.net/>
93. Resnick RM, Cornelissen MT, Wright DK, Eichinger GH, Fox HS, ter Schegget J, et al. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1477-1484.
94. de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Snijders PJ. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995; 76: 1057-1062.
95. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlee F, Hildesheim A et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 357-361.
96. Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao M, Apple RJ et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis* 2001; 183: 1554-1564.
97. Coutlee F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N et al. Use of PGM1 Primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 902-907.
98. Castle P, Sadorra M, Garcia F, Holladay EB, Kornegay J. Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3915-3917.
99. Dunn ST, Allen RA, Wang S, Walker J, Schiffman M. DNA extraction: an understudied and important aspect of HPV genotyping using PCR-based methods. *J Virol Methods* 2007; 143: 45-54.
100. Jeronimo J, Wentzensen N, Long R, Schiffman M, Dunn ST, Allen RA, et al. Evaluation of linear array human papillomavirus genotyping using automatic optical imaging software. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2759-2765.
101. Dobec M, Bannwart F, Kaeppli F, Cassinotti P. Automation of the linear array HPV genotyping test and its application for routine typing of human papillomaviruses in cervical specimens of women without cytological abnormalities in Switzerland. *J Clin Virol* 2009; 45: 23-27.
102. Steinau M, Swan DC, Unger ER. Type-specific reproducibility of the Roche linear array HPV genotyping test. *J Clin Virol* 2008; 42: 412-414.
103. Kleter B, Van Doorn LJ, ter Schegget J, Scharauwen L, van Krimpen K, Burger M et al. A novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol* 1998; 153: 1731-1739.
104. Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, ter Schegget J et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2508-2517.
105. Quint WG, Scholte G, van Doorn LJ, Kleter B, Smits PH, Lindeman J. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF (10) PCR and HPV genotyping. *J Pathol* 2001; 194:51-58.

106. Resnick RM, Cornelissen MT, Wright DK, Eichinger Gh, Fox HS, ter Schegget J, et al. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1477-1484.
107. Van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snifders PF. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 770-787.
108. Alberizzi P, Spinillo A, Gardella B, Cesari S, Silini EM. Evaluation of the HPV typing INNO-LiPA EXTRA assay on formalin-fixed paraffin-embedded cervical biopsy samples. *J Clin Virol* 2014; 61: 535-539.
109. Geraets DT, Struijk L, Kleter B, Molijn A, van Doorn LJ, Quint WG, et al. The original SPF10 LiPA25 algorithm is more sensitive and suitable for epidemiologic HPV research than the SPF10 INNO-LiPA Extra. *J Virol Methods* 2015; 215-216:22-29.
110. Dona MG, Ronchetti L, Giuliani M, Carosi M, Rollo F, Congiu M, et al. Performance of the linear array HPV genotyping test on paired cytological and formalin-fixed, paraffin-embedded cervical samples. *J Mol Diagn* 2013; 15: 373-379.
111. Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC, Pearse A, Langsfeld E, Leete T, et al. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 230-240.
112. Castle PE, Porras c, Quint WG, rodriguez AC, Schiffman M, Gravitt PE, et al. Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3437-3445.
113. Van Hamont D, van Ham MA, Bakkers JM, Massuger LF, Melcers WJ. Evaluation of the SPF10-INNO LiPA human papillomavirus (HPV) genotyping test and the roche linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3211-3129.
114. Stevens MP, Garland SM, Tabrizi SN. Validation of an automated detection platform for use with the roche linear array human papillomavirus genotyping test. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3813-3816.
115. De Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003; 30: 788-793.
116. Puig F, Echavarren V, Yago T, Crespo R, Montañes P, Palacions M, et al. Prevalence of human papillomavirus in a random simple of an urban population in the city of Zaragoza (Spain). *Prog Obstet ginecol*. 2005; 48 (4): 172-178.
117. Vilaplana E, Puig Tintoré LM, Cortés J. Encuesta Española sobre Resultados Citológicos Anómalos. *Boletín de la AEPCC*. 2006; 20:19.
118. Cortes J, Vilaplana E, Miranda P, Ferret G, Andía D, Ramón y Cajal JM et al. Vacuna frente al virus del papiloma humano y cribado de cáncer de cuello de útero. *Prog Obstet Ginecol*. 2009; 53 (6): 361-369.
119. Castellsagué X, Remy V, Puig-Tintoré LM, Sainz de la Cuesta R, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *J Low Gen Tract Dis* 2009; 13 (1): 38-45.
120. De Sanjosé S, Ibañez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, y cols. El cribado de cáncer de cuello de útero en el Sistema Público de Salud de Cataluña. Evaluación y seguimiento durante el periodo 2006-2012. *Prog Obstet Ginecol*. 2015; 58 (5): 209-220.
121. Giorgi Rosi P, Bisanzi S, Paganini I, Di lasi A, Angeloni C, Scalisi A et al. Prevalencie of HPV high and low risk types in cervical samples from the Italian general populationa: a population based study. *BMC infect dis* 2010; 10:214. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/214>.
122. Bergeron C, Breugelmans JG, Bouee S, Lorans C, Bernard S, Remy V. Cervical cancer screening and associated treatment costs in France. *Gyencol Obstet Fertil* 2006; 34: 1036-1042.

123. Petignat P, Faltin D, Goffin F, Billieux MH, Stucki D, Sporri S et al. Age-related performance of human papillomavirus testing used as an adjunct to cytology for cervical carcinoma screening in a population with a low incidence of cervical carcinoma. *Cancer cytopathology* 2005; 105 (3): 126- 132.
124. Pista A, Freire de Oliveira C, Cunha MJ, Paixao MT, Real O. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal. The CLEOPATRE Portugal Study. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1150-1158.
125. Hibbits S, Rieck G, Hart K, Powell NG, beukenholdt R, Dallimore N, et al. Human papillomavirus infection: an anonymous prevalence study in South Wales, UK. *BJ Cancer* 2006; 95: 226-232.
126. Kjaer S, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 123: 1864-1870.
127. Preisler S, Rebolj M, Untermann A, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C et al. Prevalence of human papillomavirus in 5072 consecutive cervical SurePath samples evaluated with the Roche Cobas HPV real-time PCR assay. *PlosONE* 2013; 8(3): e59765.
128. Mugica- Van Herckenrode C, Malcolm AD, Coleman DV. Prevalence of human papillomavirs (HPV) infection in Basque Conuntry women using solt-blot hybridization: a survey of women at low risk of developing cervical cáncer. *Int J Cancer*. 1992; 51 (4):581-586.
129. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, De Sanjosé S, Ascunce N et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis*. 1996; 23 (6): 504-510.
130. Font R, Pérez M, Coll C, Avecilla A, Vilamala M, Martínez F, et al. Utilización de modelos longitudinales para estimar el tiempo de regresión/progresión de la infección por el virus del papiloma humano en una cohorte de mujeres atendidas en centros de planificación familiar en Barcelona, España. *Gac Sanit*. 2004; 18 (supl 3): 11-148.
131. González C, Ortiz M, Canals J, Muñoz L, Jarrín I, García de la Hera M, et al. Higher prevalence of Human Papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain. *Sex Transm Infect*. 2006; 82: 260-262.
132. Ortiz M, Torres M, Muñoz L, Fernandez-García E, Canals J, Carbonero AI, et al. Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Distribution and HPV Type 16 variants in two Spanish Population Groups with Different levels of HPV infection risk. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1428-1434.
133. Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: a case-control study in Zaragoza, Spain. *Infectious Agents and Cancer* 2008; 3: 8. <http://www.infectagentscancer.com/content/3/1/8>.
134. Martorell M, García-García JA, Ortiz C, Perez-Valles A, Calabuig C, Gómez-Cabrero D, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus findings in swab specimens from gynaecology clinics of the east coast of Spain. *Sacnd J Infect Dis*. 2012; 42 (6-7): 549-553.
135. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Febrero 2007.
136. De Sanjose S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore 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 Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 234-240.
137. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632-2639.
138. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders P, Gillio-Tos A, Meijer C et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005 ; 41: 297-305.
139. Centurioni M, Puppo A, Merlo D, Pasciucco G, Cusimano E, Sirito R et al. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian Asymptomatic population. *BMC infect dis* 2005; 5: 77.

140. Del Prette R, Di Taranto A, Lipsi M, Nirchi V, Antonetti R, Miragliotta G. Prevalence and genotypes identification of human papillomavirus infection in a populations of South Italy. *J Clin Virol* 2008; 42: 211-214.
141. Masia G, Mazzoleni AP, Contu G, Laconi S, Minerba L, Montixi S et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Sardinia (Italy). *Vaccine* 2009; 27: A11-A16.
142. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Ca epidemiol Bio Prev* 2008; 17 (8): 2002-2005.
143. Confortini M, Carozzi F, Zappa M, Ventura L, Iossa A, Cariaggi P et al. Human papillomavirus infection and risk factors in a cohort of Tuscan women aged 18-24: results at recruitment. *BMC infect dis* 2010; 10: 157. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/157>.
144. Monsonegro J, Zerat L, Syrjänen K, Zerat JC, Smith J, Halfon P. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine* 2012; 30: 5215-5221.
145. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguieres m, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus types distribution in organized cervical cancer screening in France. 2013 *PloS ONE* 8 (11): e79372
146. Stamataki P, Papazafiropoulou A, Elefsiniotis I, Giannakopoulou M, Brokalaki H, Apostolopoulou E et al. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. *BMC infect dis* 2010; 10: 27.
147. Arbyn M, Benoy I, Simoens C, Bogers J, Beutels P, Depuydt C. Prevaccination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2009; 18: 321-330.
148. Smith J, Melendy A, Rana R, Pimenta J. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008; 43:S5-S25.
149. Valles X, Murga GB, Hernandez G, Sabido M, Chuy A, Lloveras B et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the female population of Guatemala. In *J cancer* 2009; 125: 1161-1167.
150. Tricco A, Ng C, Gilca V, Anonychuk A, Ba Pham, Berliner s. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infections prevalence: systematic review and meta-analysis. *BMC infec dis* 2011; 11: 235.
151. McDonald A, Denny L, Wang C, Tsai W-Y, Wright T, Kuhn L. Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes among HIV negative women with and without cervical intraepithelial neoplasia in South Africa. 2012 *PloS ONE* 7 (9): e44332.
152. Higuera I et al. A type –specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS* 2009; 117: 22-27.
153. Martín P, Kilany L, García D, Lopez-García AM, Martín-Azaña MJ, Abreira V et al. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases* 2011; 33:316. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/316>.
154. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015-04-08. www.hpvcentre.net
155. Roura E, Castellsagué X, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2013; 135: 453-466.
156. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Krüger Kjaer S, Bosc FX, Muñoz N et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12: 145. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/145>.

157. Bahmayar ER, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial.
158. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, Wheeler C, Skinner R, Lehtinen M et al. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC infec dis* 2014; 14:551. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/551>.
159. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas Jo, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* 2008;37:536-546.
160. Encuesta Europea de salud en España. Principales resultados. Año 2009. Instituto de Información Sanitaria mayo 2011.
http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Principales_Resultados_Informe.pdf
http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Principales_Resultados_Informe.pdf
161. Tena D, Garrido N, Delgado JJ, Menéndez JM, Romanyk J, González MR, et al. Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres con citologías anormales del cérvix uterino y factores de riesgo asociados a la infección. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49 (5): 247-254.
162. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 2006; 15(2): 326-333.
163. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study Groups; International Agency for Research on Cancer Human Papillomavirus Prevalence Surveys Study Group. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer*. 2009 Sep 1; 101:865-70.
164. Encuesta de salud y hábitos sexuales 2003. Instituto Nacional de Estadística. <http://ine.es/prodyser/catalogo/indicehabitossexuales.pdf>.
165. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJ, Meijer CJ, Thomas JO, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 2006; 15 (11): 2148-2153.
166. Castellsagué X, Diaz 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; 12: 1023-1031.
167. Grupo de trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>.
168. Puig-Tintoré L, De Sanjosé S, Mendez C, Cortés X, Torné A, Roura E. Prevención secundaria. Situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención.
169. Cribado oportuna del cancer de cérvix en Canarias. Recomendaciones clínico asistenciales. Marzo 2013.
http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c140a779-960c-11e2-8322-abfbca94030c/N3_Cuello_uterio.pdf

170. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M, et al. Cancer screening in Spain. *Annals Oncol* 2010; 21:iii43-iii51.
171. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andia D, Castellsagué X et al. Guía de Cribado del Cáncer de cuello de útero en España 2014. *Rev Esp Patol* 2014; 47:1-43.
172. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cáncer of cérvix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904-908.
173. Arbyn M, Antila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Office of Official Publications of the European Communities 2008: 1-291.
http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf
174. Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplement on HPV screening and vaccination. 2015. Article in press.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>.

Índice de
tablas y figuras

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

Índice de Tablas

Tabla 1. Incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix.-----	4
Tabla 2. Test VPH aprobados por la FDA.-----	23
Tabla 3. Recomendaciones de cribado. -----	33
Tabla 4. Eficacia profiláctica de las vacunas VPH frente a lesiones anogenitales. -----	37
Tabla 5. Población femenina de la isla de Tenerife por grupos de edad. 1996. -----	56
Tabla 6. Tamaño muestral por grupos de edad. -----	57
Tabla 7. Distribución de la población por centros de salud. -----	78
Tabla 8. Distribución de la población por áreas. -----	79
Tabla 9. Comparación de los grupos etarios estimados y obtenidos. -----	80
Tabla 10. Distribución de la población por grupos de edad y áreas geográfica. -----	81
Tabla 11. Características sociales de grupo “Estudio Tenerife”. -----	88
Tabla 12. Antecedentes obstétricos del grupo “Estudio Tenerife”. -----	82
Tabla 13. Antecedentes ginecológicos del grupo “Estudio Tenerife”. -----	83
Tabla 14. Consumo tabáquico y de drogas por vía intravenosa del grupo “Estudio Tenerife”. -----	84
Tabla 15. Antecedentes y conocimiento de patología cervical del grupo “Estudio Tenerife”. -----	85
Tabla 16. Antecedentes de ITS en compañeros sexuales. -----	88
Tabla 17. Distribución de las alteraciones citológicas por grupo de edad. -----	90
Tabla 18. Distribución de las alteraciones citológicas entre las áreas geográficas. -----	92
Tabla 19. Métodos anticonceptivos en el momento del estudio y citología. -----	94
Tabla 20. Tabaco y alteraciones citológicas. -----	94
Tabla 21. Diagnóstico citológico en función del número de citologías de cribado previas. -----	96
Tabla 22. Resultados de los test con cebadores de consenso. -----	97
Tabla 23. Tabla de contingencia My09/11 y Gp5/Gp6+. -----	98
Tabla 24. Comparación de métodos para la detección del VPH. -----	99

Tabla 25. Distribución de infección por el VPH según alteraciones citológicas. -----	100
Tabla 26. Distribución agrupada de infección por PAN VPH PCR y citología. -----	101
Tabla 27. Distribución de PAN VPH PCR según grupos de edad. -----	102
Tabla 28. Distribución de positividad en los centros de salud. -----	103
Tabla 29. Distribución de PAN VPH PCR según área geográfica. -----	104
Tabla 30. Distribución de PAN VPH PCR según nacionalidad (agrupada por continente). -----	105
Tabla 31. Distribución de PAN VPH PCR según nivel académico. -----	105
Tabla 32. Estado civil, embarazos, lactancia y positividad para VPH. -----	106
Tabla 33. ITS e infección por VPH. -----	106
Tabla 34. Distribución de PAN VPH PCR según métodos anticonceptivos. -----	107
Tabla 35. Infección por VPH y variables del compañero sexual. -----	109
Tabla 36. Estatus tabáquico e infección por VPH. -----	109
Tabla 37. Patología cervical e infección por VPH. -----	111
Tabla 38. Distribución de los tipos virales. -----	112
Tabla 39. Distribución del número de tipos en función de citopatología. -----	114
Tabla 40. Distribución de tipos BR y AR por áreas geográficas. -----	115
Tabla 41. Distribución de mujeres según tipo viral de riesgo y grupo de edad. -----	115
Tabla 42. Distribución de tipos monotipo y multtipos según grupos de edad. -----	117
Tabla 43. Análisis multivariante de la asociación entre infección por VPH y características clínicas y epidemiológicas. -----	122
Tabla 44. Comparación de medias de edad entre poblaciones. -----	124
Tabla 45. Población según origen y grupo de estudio. -----	125
Tabla 46. Estado civil y nivel académico de las pacientes de ambos grupos. -----	125
Tabla 47. Aspectos obstétricos de ambos grupos. -----	126
Tabla 48. Métodos anticonceptivos durante toda la vida entre grupos. -----	127
Tabla 49. ITS entre grupos. -----	128

Tabla 50. Antecedentes de patología cervical entre grupos.	129
Tabla 51. Número de citologías previas según grupo de edad.	130
Tabla 52. Número de citologías previas según grupo de edad y población.	130
Tabla 53. Número de citologías patológicas previas según grupo de edad.	130
Tabla 54. Características de compañeros sexuales por grupos.	131
Tabla 55. Alteraciones citológicas por grupo.	133
Tabla 56. Alteraciones citológicas y estado civil.	135
Tabla 57. Alteraciones citológicas y antecedentes obstétricos.	136
Tabla 58. Variables obstétricas y citología en conjunto.	137
Tabla 59. Métodos anticonceptivos y citologías en conjunto.	138
Tabla 60. Compañeros sexuales y citologías en conjunto.	139
Tabla 61. Infección por VPH en ambos grupos poblacionales.	140
Tabla 62. Nacionalidad de origen e infección por VPH en conjunto.	141
Tabla 63. Nivel de estudios, estado civil e infección por VPH en conjunto.	142
Tabla 64. Métodos anticonceptivos e infección por VPH en conjunto.	143
Tabla 65. Compañeros sexuales e infección por VPH en conjunto.	144
Tabla 66. ITS de compañeros sexuales e infección por VPH.	145
Tabla 67. Cribado de cáncer de cérvix e infección por VPH en conjunto.	146
Tabla 68. Edad del primer coito y de la primera citología e infección por VPH.	147
Tabla 69. Hábitos tóxicos e infección por VPH.	147
Tabla 70. Distribución de tipos virales por grupos.	149
Tabla 71. Distribución de tipos de alto y bajo riesgo entre estudios.	150
Tabla 72. Tipos virales y grupos de edad atendiendo a su presentación.	152
Tabla 73. Prevalencia de los tipos virales 6, 11, 16, 18.	152
Tabla 74. Prevalencia de los tipos virales 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.	153
Tabla 75. Distribución de tipos virales en citología negativa.	154

Tabla 76. Infección por VPH en citología negativa por grupos poblacionales.	155
Tabla 77. Distribución de tipos agrupados según población en citología negativa.	156
Tabla 78. Tipos agrupado por grupos de edad en pacientes con citología negativa.	157
Tabla 79. Distribución por áreas de ASCUS.	158
Tabla 80. Distribución de positividad para VPH según áreas.	158
Tabla 81. Factores independientes asociados con la positividad para la infección por VPH.	160
Tabla 82. Prevalencia de VPH en las distintas regiones.	173
Tabla 83. Principales características de los distintos programas cribado de cáncer de cérvix en cada Comunidad Autónoma de España.	190

Índice de Figuras

Figura 1. Número de nuevos casos y muertes estimadas en el mundo.	3
Figura 2. Incidencia y mortalidad por áreas en el mundo.	4
Figura 3. Incidencia de cáncer de cérvix en el mundo.	4
Figura 4. Mortalidad por cáncer de cérvix en el mundo.	4
Figura 5. Terminología de los cambios citológicos e histológicos del cérvix.	7
Figura 6. Porcentaje estimado de casos de cáncer de cérvix atribuido a los tipos más frecuentes de VPH en todas las regiones del mundo combinadas.	9
Figura 7. Prevalencia tipo-específica de VPH en 10058 casos en el mundo de cáncer de cérvix invasivo por tipo histológico.	9
Figura 8. Contribución relativa de los 8 tipos más frecuentes por tipo histológico.	10
Figura 9. Edad media al diagnóstico de cáncer de cérvix invasivo según tipo de VPH.	10
Figura 10. Proporción de VPH positivo según enfermedad cervical.	11
Figura 11. Etapas de la carcinogénesis cervical.	13
Figura 12. Ciclo vital del VPH.	15
Figura 13. Historia natural de la infección por VPH.	16
Figura 14. Prevalencia de los distintos tipos de VPH en las distintas regiones.	19
Figura 15. Prevalencia de VPH.	19
Figura 16. Diferencias de prevalencia entre países desarrollados y en desarrollo.	20
Figura 17. Prevalencia de VPH en las distintas regiones del mundo.	20
Figura 18. Distribución de los 5 tipos más frecuentes de VPH en las distintas regiones del mundo.	21
Figura 19. Prevalencia de VPH tipo-específica por regiones en el mundo.	21
Figura 20. Incidencia acumulada de cáncer de cérvix.	30
Figura 21. Incidencia acumulada de CIN3 o cáncer según VPH.	32

Figura 22. Porcentaje de mujeres que han recibido cribado en los últimos 3 años por comunidad autónoma.	39
Figura 23. Recomendaciones de cribado en España.	41
Figura 24. Tumores más frecuentes en las mujeres en Canarias. Periodo 2003-2004.	42
Figura 25. Tendencia de la incidencia de cáncer de cuello de útero. Islas de Gran Canaria y Tenerife.	43
Figura 26. Evolución del número de casos de cáncer de cérvix. Unidad de Ginecología Oncológica CHUIMI. Memoria 2014.	43
Figura 27. Prevalencia de VPH en las distintas Comunidades Autónomas.	44
Figura 28. Calendario vacunal en Canarias.	44
Figura 29. Cartel informativo del estudio.	59
Figura 30. Circuito de atención a pacientes y envío de resultados.	60
Figura 31. Centros colaboradores.	61
Figura 32. Electroforesis en agarosa de las reacciones en PCR empleadas.	66
Figura 33. Linear array HPV.	67
Figura 34. INNO-LIPA HPV Genotyping Extra.	69
Figura 35. Edad del grupo “Estudio Tenerife.”	79
Figura 36. Distribución de la población de “Estudio Tenerife” por grupos de edad.	80
Figura 37. Distribución de la edad del primer coito.	86
Figura 38. Edad del varón del primer coito.	86
Figura 39. Compañeros sexuales antes de los veinte años.	87
Figura 40. Compañeros sexuales en toda su vida.	87
Figura 41. Citologías patológicas.	89
Figura 42. Distribución de las alteraciones citológicas por grupo de edad.	90
Figura 43. Alteraciones citológicas en los grupos 18-39 años y 40-64 años.	91
Figura 44. Distribución de alteraciones citológicas según estado civil.	93
Figura 45. Porcentaje de citología patológica en función del número de parejas sexuales.	95

Figura 46. Comparativa de resultados entre My09/11 y Gp5-G6+. -----	97
Figura 47. Curva ROC métodos de detección VPH. -----	99
Figura 48. Distribución de alteraciones citológicas y VPH. -----	100
Figura 49. Distribución agrupada de infección por PAN VPH PCR y citología. -----	101
Figura 50. Distribución de PAN VPH PCR según grupos de edad. -----	102
Figura 51. Distribución de PAN VPH según área geográfica. -----	104
Figura 52. Métodos anticonceptivos e infección por VPH. -----	107
Figura 53. Distribución de hábito tabáquico e infección por VPH. -----	110
Figura 54. Distribución de los tipos virales. -----	111
Figura 55. Distribución del número de tipos virales. -----	113
Figura 56. Distribución de número de tipos por grupos de edad. -----	113
Figura 57. Distribución de tipos de Bajo Riesgo (BR) y Alto Riesgo (AR) por grupos de edad. -----	114
Figura 58. Distribución de mujeres según tipo viral de riesgo y grupo de edad. -----	116
Figura 59. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH16. -----	118
Figura 60. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH51. -----	118
Figura 61. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH59. -----	119
Figura 62. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH31. -----	119
Figura 63. Distribución de infecciones únicas y múltiples que contienen al VPH56. -----	120
Figura 64. Distribución de tipos virales en citología negativa. -----	121
Figura 65. Distribución de tipos de bajo (BR) y alto riesgo (AR) en citologías negativas. -----	121
Figura 66. Curva ROC entre la probabilidad de clasificación de los pacientes según el modelo antes citado y los valores de VPH PAN ROCHE. -----	123
Figura 67. Distribución de la población de estudio por áreas. -----	124
Figura 68. Métodos anticonceptivos en el momento del estudio por grupos. -----	127
Figura 69. Tabaquismo entre grupos. -----	128
Figura 70. Compañeros sexuales por grupos. -----	131
Figura 71. Número de compañeros sexuales antes de los 20 años de edad. -----	132

Figura 72. Distribución de alteraciones citológicas en conjunto. -----	134
Figura 73. Distribución de hallazgos citopatológicos por grupos de edad en conjunto. -----	134
Figura 74. Alteraciones citológicas y grupos de edad en conjunto. -----	135
Figura 75. Distribución de citologías positivas entre nacionalidades. -----	136
Figura 76. Anticonceptivos en el momento del estudio y citologías en conjunto. -----	137
Figura 77. Infección por VPH y áreas geográficas. -----	140
Figura 78. Distribución de VPH positivo por grupos de edad de forma conjunta. -----	141
Figura 79. Embarazo y VPH. -----	142
Figura 80. Número de compañeros e infección por VPH positivo en conjunto. -----	145
Figura 81. Distribución de frecuencias de los tipos virales. -----	148
Figura 82. Distribución del número de tipos de VPH. -----	150
Figura 83. Tipos de BR y AR con grupos de edad. -----	151
Figura 84. Distribución de tipos según riesgo y grupos de edad en conjunto. -----	151
Figura 85. Distribución de tipos virales en citología negativa. -----	155
Figura 86. Tipos agrupado por grupos de edad en pacientes con citología negativa. -----	156
Figura 87. Distribución de tipos virales en ASCUS. -----	159
Figura 88. Curva ROC entre la probabilidad de clasificación de los pacientes según el modelo antes citado y los valores de VPH PAN ROCHE. -----	161
Figura 89. Prevalencia de VPH por edad en las distintas regiones. -----	174
Figura 90. Tipos de VPH más frecuentes en el Sur de Europa y en la población global. -----	178
Figura 91. 10 VPH oncogénicos más frecuentes en mujeres con citología normal. -----	178
Figura 92. Prevalencia de VPH en mujeres con citología normal en los distintos continentes. -----	179
Figura 93. Porcentaje de mujeres que han tenido relaciones sexuales con una sola persona en toda su vida según edad y nivel de estudios. -----	182
Figura 94. Porcentaje de mujeres que usaron siempre preservativo con las parejas ocasionales los últimos 12 meses según comunidad autónoma. -----	183
Figura 95. Media de edad de la primera relación sexual según la edad actual de la mujer. -----	186

Figura 96. Porcentaje de mujeres que refieren de 2 a 4 parejas sexuales a lo largo de la vida según edad actual de la mujer.	186
Figura 97. Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales con menos de 16 años según edad y nivel de estudios.	186
Figura 98. Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales con menos de 16 años según Comunidad Autónoma.	187
Figura 99. Porcentaje de mujeres que han tenido relaciones sexuales con una sola persona en toda su vida según comunidad autónoma.	187
Figura 100. Comparación de las características del cribado poblacional y oportunista.	189
Figura 101. Modificación de la incidencia de cáncer de cuello uterino en Inglaterra relacionada con el cambio de estrategia de cribado (introducción de un sistema de llamada y rellamada a las mujeres que no asistieron)	192

Anexos

Cribado del cáncer de cérvix en Canarias. Estudio poblacional.

Anexo 1

Bethesda classification of cervical cytology

Specimen type
Conventional smear, liquid-based, or other technique
Specimen adequacy
Satisfactory for evaluation (description includes quality indicators, including endocervical/transformation zone component and obscuring blood or inflammation)
Unsatisfactory due to... (specify reason)
General categorization (optional)
Negative for intraepithelial lesion or malignancy
Epithelial cell abnormality (specify squamous or glandular)
Other: see interpretation/result (eg, endometrial cells in woman \geq age 40)
Automated review
If examined by a device, specify device and result
Ancillary testing
Describe method and result (eg, molecular testing)
Interpretation/result
Negative for intraepithelial lesion or malignancy (when there is absence of neoplasia this should be stated specifically, regardless of other findings)
In addition describe, if present:
Infection (Trichomonas vaginalis, Candida spp, shift in flora consistent with bacterial vaginosis, Actinomyces spp, cellular changes)
Other nonneoplastic findings, such as, but not limited to:
Reactive cellular changes associated with inflammation/cellular repair, radiation, or an intrauterine contraceptive device
Glandular cells post hysterectomy
Atrophy
Other
Endometrial cells (in a woman \geq age 40) and specify whether negative for squamous intraepithelial lesion
Epithelial cell abnormalities
Squamous cell
Atypical squamous cells (ASC)
of undetermined significance (ASC-US)
cannot exclude HSIL (ASC-H)
Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cellular changes consistent with HPV, mild dysplasia, CIN 1
High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) moderate/severe dysplasia, CIN 2, CIN 3, CIS
indicate if there are features suspicious for invasion (if invasion suspected)
Squamous cell carcinoma
Glandular cell
Atypical
Endocervical cells
Endometrial cells
Not otherwise specified
Atypical, favor neoplastic
Endocervical cells
Not otherwise specified
Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
Adenocarcinoma
Other malignant neoplasms (specify)
Educational notes and suggestions
Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations

Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114.

Procesos Administrativos

**ESTUDIO DE PREVALENCIA
DEL VPH EN TENERIFE.
FUNCIS TF.**

Preguntas frecuentes

Mensaje para el contestador

Este es un mensaje para Doña Le llamamos de Atención Primaria a propósito del estudio sobre alteraciones del cuello del útero (matriz), del que suponemos ha recibido una carta informativa. Le pedimos que por favor se ponga en contacto con nosotros a través de los números de teléfono que figuran al pie de [REDACTED] ta y que son: el 922. ¿? ¿? ¿? entre las 9 y las 14 horas. Gracias

Preguntas frecuentes

Los datos están obtenidos de la base de datos de la Tarjeta Sanitaria de la Gerencia de Atención Primaria que también participa en este estudio

La prueba consiste en una exploración ginecológica normal y en una toma de una citología. También se le pedirá rellenar una encuesta.

Se tarda en hacer entre 15-20 minutos

Se realiza en su Centro de Salud y le atenderá una matrona

La prueba es totalmente voluntaria y gratuita

Esta prueba no tiene nada que ver con otras pruebas para las que usted esté citada

Si está embarazada póngase en contacto con nosotros 3 meses después del parto.

Si está histerectomizada no podemos realizarle esta prueba pues el objeto de la misma es estudiar el cuello del útero (matriz)

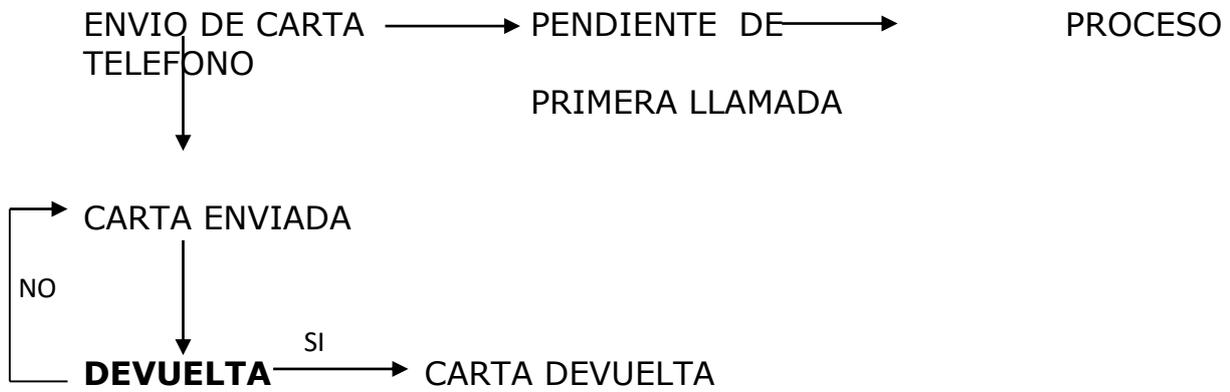
Si no puede asistir por cualquier causa comuníquenoslo para poder citar a otra persona.

Los resultados se los enviaremos por correo normal (Es importante confirmar la dirección postal de la mujer)

Si apareciera alguna alteración en los resultados le darán cita en el servicio de Ginecología del hospital al que pertenezca

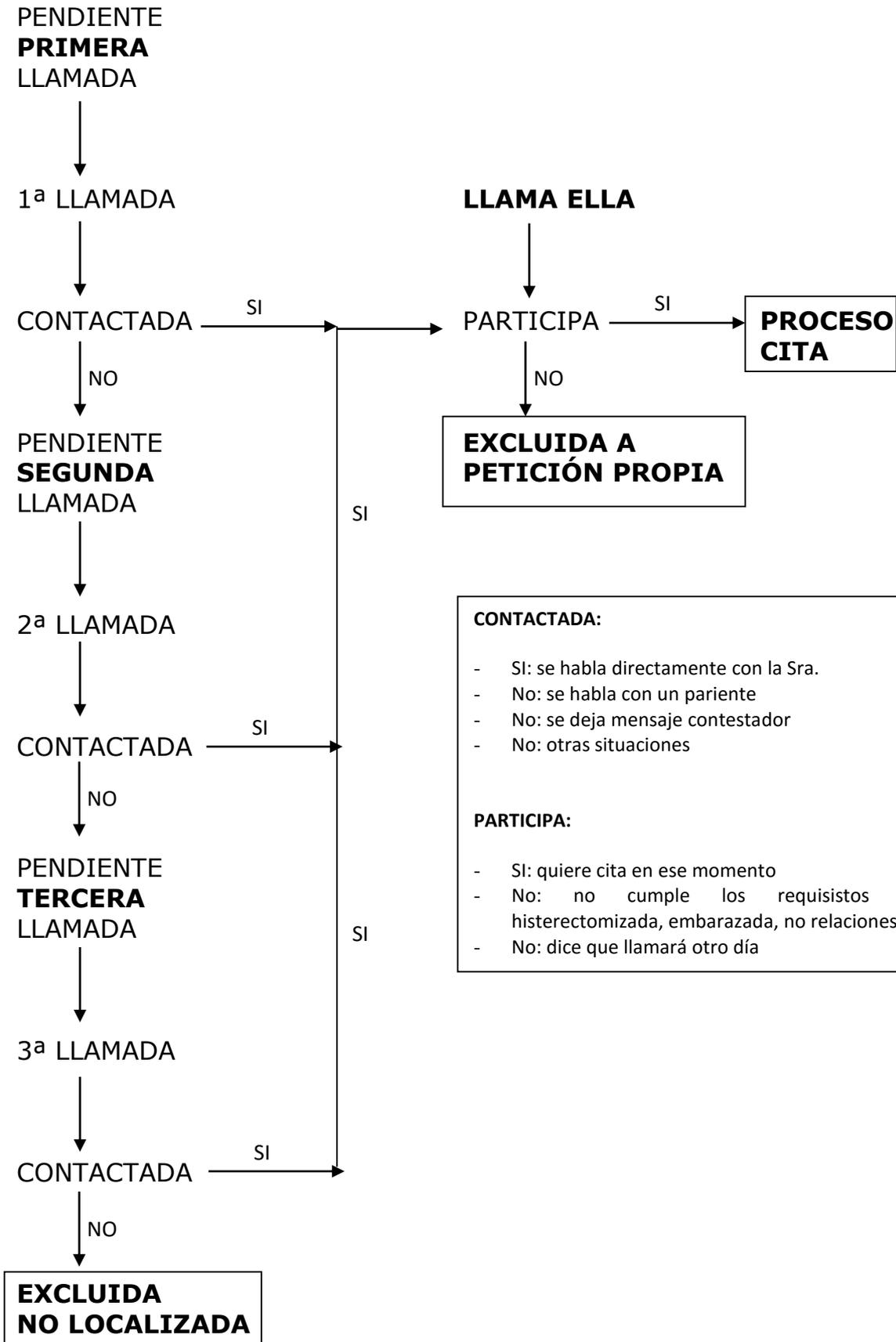
PROCESOS

PROCESO CARTA



Devuelta: si tenemos la carta en la mano

PROCESO TELÉFONO



PROCESO CITACIÓN

PARTICIPA = SI



ELEGIR SU CENTRO DE SALUD
Y DECIRLE HORAS Y DÍAS DISPONIBLES



DAR CITA



RECORDATORIO 24-48 horas antes



SI (FIN)

NO

NO QUIERE: EXCLUIDA A PETICIÓN PROPIA

RECITA (nueva cita)

PROCESO DE AGENDA DE MATRONA

La notificación de la agenda se realizará con 24 horas de antelación (tras terminar las llamadas recordatorias de las citas) mediante **FAX**

En el listado figurarán los siguientes datos:

ID (identificador)

Nombre

Apellido 1

Apellido 2

Teléfono

Asistencia (si/no)

Toma de muestras (si/no)

Excluidas (si/no)

Observaciones:

(Espacio en blanco rallado para incluir citas fuera de calendario)

Tras finalizar la jornada, esta plantilla se reenvía por FAX a la oficina administrativa.

PROCESO DE CONTROL DE ASISTENCIA

OPCIONES	ASISTENCIA	TOMA MUESTRAS	SE RECIBE
1	+	+	+
2	+	+	-
3	+	-	+
4	+	-	-
5	-	+	+
6	-	+	-
7	-	-	+
8	-	-	-

El proceso de control de asistencia se realiza en la oficina administrativa. Allí se recibirán desde los centros de salud los sobres (que no se abrirán en este proceso) de las señoras y la hoja de fax reenviada por las matronas al finalizar esa jornada

OPCION 1:

Se marca en el programa "ASISTENCIA = SÍ", "RECEPCIÓN SOBRE = SÍ".

OPCION 2:

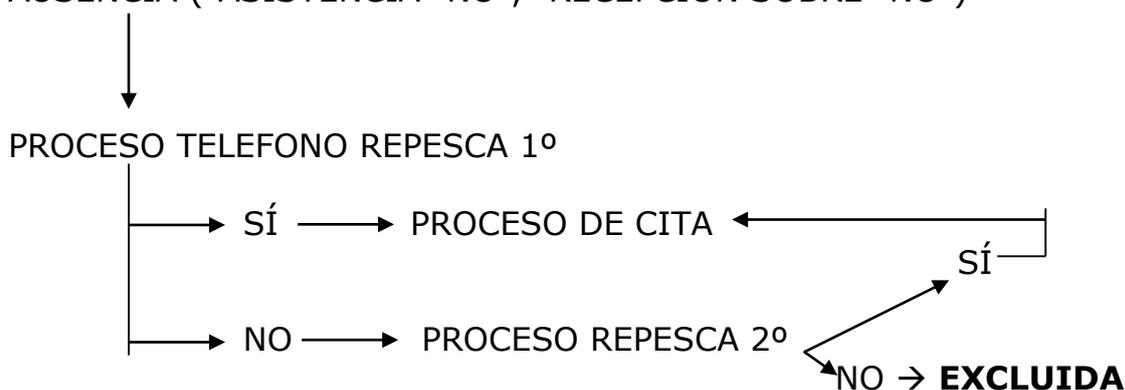
Buscar el sobre. Contactar con la matrona y con el transporte para averiguar si se ha olvidado en algún sitio. Tras 15 días de no aparecer se da por PERDIDA y se pasa a PROCESO DE RECITA POR PÉRDIDA.

OPCION 4:

Se marca en el programa "ASISTENCIA = SÍ", "RECEPCIÓN SOBRE=NO". Este caso corresponde a la situación en que la matrona ha dado a esta señora por excluida por los criterios de exclusión (no relaciones sexuales previas, embarazo e hysterectomizadas o no rango de edad).

OPCION 8:

AUSENCIA ("ASISTENCIA=NO", "RECEPCIÓN SOBRE=NO")



Procesos de Teléfono Repesca = Proceso de Teléfono)

OPCION 3:

Error de anotación de la matrona: confirmar telefónicamente. Sabido lo que ocurrió pueden darse tres situaciones: que se trate de la opción 5, de la opción 7 o de la opción 1.

OPCION 5:

Por teléfono saber qué ocurrió

OPCION 6:

Por teléfono saber qué ocurrió. Si no se aclara se asume el supuesto de la opción 8

OPCION 7:

Por teléfono saber qué ocurrió

OTRAS POSIBLES SITUACIONES

a.- SOBRE=SÍ **CON** CITA ANTIGUA (a la que no acudió en su día). Se asume que fue de ese día y se anota la asistencia a la anterior

b.- SOBRE=SÍ **SIN** CITA ANTIGUA PERO CONSTA LA SEÑORA EN LA BASE DE DATOS: CREAR LA CITA

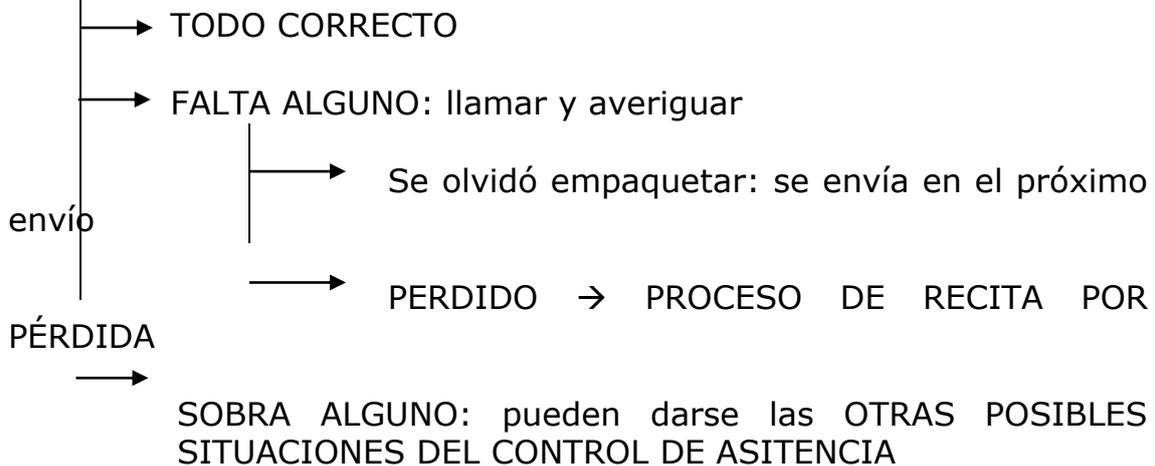
c.- SOBRE=SÍ **SIN** CITA ANTIGUA PERO **NO** CONSTA LA SEÑORA EN LA BASE DE DATOS: CREAR LA CITA: **SITUACIÓN DE VOLUNTARIA**. Se envía el sobre a Las Palmas anotando en el estadillo de envío a mano. En Las Palmas se le da de alto y aparecerá en la base de datos.

PROCESO DE ENVIO DE SOBRES-MUESTRAS

- Se generarán cada 15 días un listado de muestras pendientes de ser enviadas a Las Palmas (añadiendo las voluntarias)
- Se recopilarán esos sobres de la nevera donde se guardan
- Se hace un paquete o sobre más grande con los sobres y el listado revisado de lo que se envía. Este listado se pone por FAX al laboratorio
- Se anota en la base de dato que se ha enviado : "SOBRE ENVIADO/NO ENVIADO"

PROCESO DE REPECCIÓN DE MUESTRAS (LABORATORIO LAS PALMAS)

A.- CHEQUEAR LOS SOBRES: comprobando que todos los del estadiillo que se envió por fax y que viene en el sobre están realmente en el paquete.



B.- CONTROL DEL CONTENIDO DEL SOBRE

Todo sobre debe incluir:

- 1.- Encuesta Clínico-Epidemiológica (E)
- 2.- Consentimiento informado (CI)
- 3.- Vale de Petición de Estudio Citológico (V)
- 4.- Citología (C)
- 5.- Hisopo (H)

B.1.- Confirmar que los datos de los documentos del interior del sobre son de la misma señora que figura en el anverso del sobre

B.2.- Confirmar componentes y anotar cada uno de ellos:

→ 1º) Falta la encuesta: se le llama a la señora y se le envía por correo para que nos la devuelva ya rellena; se le envía un sobre prefabricado para que nos llegue fácilmente.

2º) Falta el consentimiento informado: se le llama a la señora y se le envía por correo para que nos la devuelva ya rellena; se le envía un sobre prefabricado para que nos llegue fácilmente.

3º) Falta el vale de petición de estudio citológico: se hace

4º) Falta el cristal

5º) Falta el hisopo

Se procesa el material que se tenga y cuando se sepa el resultado se le llama, se le cuenta el resultado. Si es positivo se le envía al hospital (Proceso de derivación hospitalaria). Si es negativo se lo decimos y le damos otra cita para obtener las muestras (Proceso de recita por pérdida)

PROCESO DE RECITA POR PÉRDIDA

Es igual al Proceso de Teléfono al que sigue, si es positivo, el Proceso de Cita y sucesivos pasos.

PROCESO DE ENVIO DE RESULTADOS

A.- RESULTADOS NEGATIVOS (CITO=NEGATIVA; PCR=NEGATIVA)

- Se enviará carta personalizada a cada paciente (ver carta de resultados negativos) adjuntado los dos informes (citología y estudio molecular).
- Una copia de estos mismos informes se enviarán (periódicamente) a las matronas de los centros de salud para que las incluyan en sus historiales.

B.- RESULTADOS NEGATIVOS (CITO = INFECCIÓN ESPECÍFICA (Cándidas, Trichomonas, Actinomices) PCR=NEGATIVA)

- Se enviará carta personalizada a cada paciente (ver carta de resultados negativos) adjuntado los dos informes (citología y estudio molecular).
- Se enviarán informes a la matrona del centro de salud para que se los pase a su médico de cabecera el cual se dará tratamiento. Se adjuntará una carta para el médico de cabecera explicándole la situación y sugiriéndole un tratamiento según recomendaciones de los ginecólogos.
- Las matronas pasarán esta información a los administrativos del centro para que le den cita a las pacientes.

C.- RESULTADOS POSITIVOS. Se entiende por resultado positivo cuando al menos uno de los dos es positivo. (CITO=POSITIVA ≥ ASCUS)

- Se enviarán de forma preferente a la oficina del estudio para que desde allí se les derive a los hospitales (Proceso de derivación hospitalaria)

PROCESO DE DERIVACIÓN HOSPITALARIA

1.- Una vez recibidos los informes positivos, se enviará una copia de los mismos a los servicios de admisión de los hospitales (según la zona) solicitando una cita. Cuando se conozca ésta, se anota en la base de datos e inmediatamente llamamos a la señora para darle la cita (día, hora, planta, consulta, Dr./Dra)

→ Le damos la información → Fin

→ No contactamos: Proceso de Pendientes de Derivación Hospitalaria (igual que el proceso de teléfono, pero tras la tercera llamada se le envía una carta certificada con la copia de los informes y una carta explicando la situación donde además se indica la cita, anotando el envío de ésta y el número del certificado de correos)

2.- Puede ocurrir que las señoras a las que les hemos enviado la carta la lean pasada la fecha de la cita o que se le ha pasado, quedarán en el Proceso de Repesca Hospitalaria: es lo mismo que el de derivación hospitalaria, volvemos a llamar a admisión y seguimos lo de antes, así hasta que le perdamos la pista o hasta que acuda.

3.- Tras el control de asistencia hospitalaria (ver Proceso de Control de Asistencia Hospitalaria) las que no hayan asistido pasarán a la situación del Proceso de Repesca Hospitalaria.

PROCESO DE CONTROL DE ASISTENCIA HOSPITALARIA

Las notificaciones de la asistencia o no de las señoras se realizarán mediante la cumplimentación parcial o total del Protocolo de Asistencia Hospitalaria (ver más adelante)

A.- PRIMERA VISITA

- ACUDE: Se cumplimenta en el Protocolo de Asistencia Hospitalaria los puntos 1, 2 y 3. Campo: ACUDE SI → FIN
- NO ACUDE: Se cumplimenta en el Protocolo de Asistencia Hospitalaria el punto 1. Campo: ACUDE NO → Iniciar Proceso de Pendientes de Derivación Hospitalaria ¿?? O depende de la consulta de cada hospital????

B.- SEGUNDA VISITA: o la visita en la que se recogen los resultados de las citologías y/o biopsias. Se cumplimenta el Protocolo de Asistencia Hospitalaria al completo y se envía por fax al Laboratorio del Materno

C.- SIGUIENTES VISITAS: Si la paciente requiere seguimiento o intervenciones que arrojen resultados posteriores se cumplimentará el protocolo y se enviará al Laboratorio.

D.- SITUACION DE ALTA HOSPITALARIA: en el momento en el que se considere que debe seguir sus controles de forma extrahospitalaria se nos notificará.

PROTOCOLO DE ASISTENCIA HOSPITALARIA ESTUDIO FUNCIS TF

1.- DATOS DE FILIACIÓN

NOMBRE:

HOSPITAL:

APELLIDO 1:

Nº de H.C.:

APELLIDO 2:

ID

Nº TARJETA SANITARIA/DNI

FECHA DE CONSULTA: ___/___/___

ACUDE: SI/NO

Dr. /Dra.

VISITA Nº

2.- COLPOSCOPIA:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Negativa- cambios menores- cambios mayores | <ul style="list-style-type: none">- Inespecífica- Insatisfactoria- Otras: |
|--|---|

3. TOMA DE HISOPO ESTERIL: SI/NO

4. CITOLOGÍA:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Negativa- Inflamatoria inespecífica- Inflamatoria específica- ASCUS- ASCUS-HPV- ASCUS- ALTO GRADO- HPV | <ul style="list-style-type: none">- CIN I- CIN II- CIN III- CARCINOMA- DISPLASIA GLANDULAR- ADENOCARCINOMA |
|--|---|

5. BIOPSIA: (Anotar la lesión de mayor entidad si se tomaron varias biopsias).

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Negativa- Inflamatoria inespecífica- HPV- CIN I- CIN II | <ul style="list-style-type: none">- CIN III- CARCINOMA- DISPLASIA GLANDULAR- ADENOCARCINOMA |
|---|--|

6. OBSERVACIONES:

Fdo. Dr.

Protocolo de atención administrativa

**ESTUDIO DE PREVALENCIA DEL
VPH EN TENERIFE. FUNCIS TF.**

PROTOCOLO DE ATENCIÓN ADMINISTRATIVA AL ESTUDIO FUNCIS TENERIFE

1. INTRODUCCIÓN

El estudio en el que va a usted a ejercer las funciones administrativas que se detallan más abajo, quiere saber y detectar las señoras de la isla de Tenerife que tienen alteraciones en la citología del cuello del útero (también llamada Papanicolau) o que son positivas con un test molecular (PCR) para el virus del papiloma humano.

Para ellos se han seleccionado a 2276 mujeres entre 18 y 65 años de la base de datos de Tarjeta Sanitaria, de todas las zonas básicas de salud y de forma proporcionada al conjunto de mujeres de estas edades que hay en cada uno de ellos. Junto al primer grupo de señoras, se disponen de otros cinco grupos de otras 2276 cada uno que sirven como grupos de reserva. En el momento en el que una señora del primer grupo causa baja del estudio, es sustituida automáticamente por otra de su mismo grupo de edad y su misma zona básica de salud; y si esta fallara contamos con otras cuatro más, de los cuatro grupos que nos quedan y así sucesivamente hasta agotarlos todos. Esto se hace para asegurar la participación de la población suponiendo que la respuesta positiva no supera el 20% de las iniciales. Cada señora en esta selección tiene un código alfanumérico que se establecerá cuando fijemos la selección (debe ser del estilo de TF12345).

Una vez contactada y citada una señora (ver más adelante) una matrona de Atención Primaria le hará dos tomas del cuello del útero: una que es para la citología (en portaobjetos de cristal que vienen en carpeta de plástico para transporte, y otra para el estudio molecular que se hace con un hisopo estéril (tubo de plástico vacío con un palito

que tiene un algodón en el extremo). Además se les pasa una encuesta clinicoepidemiológica. La matrona dirigirá en sobre específico del estudio (esta en proceso de impresión) tamaño cuartilla los siguientes elementos: encuesta, carpeta de plástico con un cristal de la citología en su interior, un hisopo y un vale de petición de estudio citológico tamaño cuartilla. El sobre con todo este material llegará a la Gerencia de Atención Primaria, donde se centralizarán, y de allí se enviarán a su puesto de trabajo.

2. LA CAPTACIÓN DE PACIENTES.

Para captar a las participantes se hacen los siguientes pasos:

- Se envía, desde Las Palmas de G.C. una carta al domicilio que reza en la base de datos de tarjeta sanitaria; en esa carta (se adjunta) se dice lo que se está estudiando, se le invita a participar y a que llame a los teléfonos que se designen para pedir cita. La secuencia de envíos lo hacemos por los grupos seleccionados: primero enviamos todas las del primer grupo de 2276 mujeres, más adelante decidiremos en función de la respuesta cuando enviar las reservas del segundo grupo

- Pasados unos quince días desde que se ponen en el correo las cartas, empezaremos a recibir llamadas para dar citas (ver adelante). En esos días comenzaremos a llamar a los teléfonos con los que contamos para: en primer lugar preguntar si ha recibido una carta desde Atención Primaria de Tenerife, y aquí se pueden dar tres situaciones:
 - 1ª: se pone al teléfono y no le ha llegado la carta, con lo que debemos explicarle para qué nos ponemos en contacto con ella (ver documento de preguntas más frecuentes) e invitarle a participar; si acepta le damos

una cita sobre la marcha, si no la excluimos del estudio definitivamente.

- 2ª: se pone al teléfono y sí le ha llegado la carta y quiere participar con lo que le damos la cita en ese mismo momento; que no quiere participar tras algún intento de convencer, la excluimos del estudio definitivamente.
- 3ª: no se pone al teléfono; en este caso dejamos un recado a algún familiar o al contestador y pasa al estado de pendiente de 2ª llamada.

Es muy importante en el contacto con las pacientes grandes dosis de paciencia, amabilidad y un poco de habilidad para intentar convencerlas de que participen.

3. SITUACIONES DE LAS PACIENTES EN LA BASE DE DATOS

Según los campos a utilizar en la base de datos del estudio una señora puede estar en los siguientes "estados" o situaciones:

- **Incluida en el estudio:** se dice que una señora está incluida en el estudio cuando le hemos enviado la carta de invitación. Por defecto y sólo al principio del estudio daremos por incluidas a todas las señoras del grupo inicial o grupo 1. De ello se deriva la primera interacción con el programa: INTRODUCIR LOS CODIGOS DE LAS SEÑORAS A LAS QUE SE LES ENVIA CARTA. Esta labor se realizará en Las Palmas de G.C.
- **Pendiente de 1ª llamada:** son las mismas señoras a las que se les ha enviado carta pero todavía no nos ha llamado ni la hemos llamado. Esta es la población a la que nos dirigiremos por teléfono para captarlas.
- **Contactada:** señora que nos ha llamado (independientemente de si quiere una cita o no quiere

participar), le hemos dejado un recado a sus familiares o al contestador automático

- **Pendiente de 2ª llamada:** aquellas señoras que tras dejar recado a familiares o al contestador no se pone en contacto con nosotros. Si no se consigue hablar con ella o dejamos nuevo recado a familiares o nuevo mensaje al contestador y pasa entonces a
- **Pendiente de 3ª llamada:** tras la cual si no podemos hablar directamente con ella, ni dejamos más recados ni dejamos mensaje en el contestador y pasa a ser
- **Excluida:** aquí deberemos elegir en la base de datos la opción más adecuada al caso según sea: *imposible de contactar, no quiere participar* (una vez conseguido hablar con ella) o *no procede* (error de la base de datos p.ej. un varón, edad fuera de rango, histerectomizadas (se les ha quitado el útero por algún motivo), embarazadas, que no hayan tenido relaciones sexuales, u otros errores de la base de datos como teléfonos, direcciones,...)

4. CITACION DE PACIENTES

Una vez que la señora quiere una cita se le asignará utilizando el programa de cita previa que Atención Primaria nos proporcionará. Con él podremos buscar, según el número de tarjeta sanitaria que está en la base de datos y que adjuntaremos en la carta de la señora, su centro de salud y la agenda de su matrona. Cada matrona nos proporcionará al comienzo del estudio en número de señoras que quiere ver por cada día de consulta y cuántos días a la semana quiere hacer. Ya tenemos estos datos de muchas de ellas y faltan por concretar bastantes más. Una vez asignado el día y el centro se debe anotar este día en la base de datos del estudio (web) seleccionando

también en que centro de salud (de un menú autodesplegable) se le va a atender. Hay que considerar que algunas señoras serán atendidas en centros que no le corresponde por su zona básica. El control de la asistencia se especifica posteriormente.

5. RECEPCION DEL MATERIAL Y CONTROL DE ASISTENCIAS

Como se comentó más arriba las matronas enviarán a la Gerencia de Atención Primaria los sobres que incluyen: la encuesta, la citología, el vale de petición de citología y el hisopo estéril. Se les ha pedido a las matronas que notifican las faltas a las citas en notas escritas y enviadas con la valija o por medio de teléfono. De la Gerencia se enviará a la oficina del estudio y entonces hay que:

- Comprobar que se trata de una señora del estudio
- Comprobar y anotar en la base de datos del estudio que se reciben todos y cada uno de los elementos del sobre. Automáticamente aparecerá la fecha en la que esto se hace y aparecerá como fecha de recepción y se verá en blanco una casilla para la fecha de envío del material.
- Anotar en el recuadro correspondiente la asistencia a la cita.
- Si se comprueba por notificación escrita, por llamada de teléfono o por el listado que nuestro programa proporcionará de señoras con cita sin confirmación de asistencia, se les borrarán la cita asignada anotando en el campo de observaciones: "tuvo cita el día xx/xx/xx y no acudió" y comenzaremos con esta señora como pendiente de 1ª llamada y sucesivos pasos como se comentó anteriormente.

6. ENVIO DE MATERIAL A LAS PALMAS DE G.C

Cada quince días (fijaremos fechas) se recopilarán los sobres recibidos y se anotará para cada uno de ellos que se va a realizar el

envío al Materno de Las Palmas. Una vez que se pincha en el campo de "Enviado" aparecerá una fecha. Se tendrá una herramienta de búsqueda para hacer listados de material pendiente de envío; con ello se generará un documento PDF que se podrá imprimir para: primero, control en ese momento del material que se envía, hacer una última revisión y guardar una copia a manera de albarán antes de hacer el paquete o sobre más grande y segundo para adjuntar una copia de este listado en el sobre-paquete que se enviará por la agencia de mensajería concertada por el S.C.S.

7. RECEPCIÓN DE INFORMES NO PATOLÓGICOS INFECCIOSOS

Los informes de aquellos casos en los que la PCR para el virus sea negativa pero en la citología se detecte un agente infeccioso (hongos-cándidas, tricomonas o actinomicas) se enviarán para conseguir cita hospitalaria.

8. RECEPCIÓN DE INFORMES PATOLÓGICOS

Se entiende por caso patológico:

- aquel que tiene una citología con cualquier tipo de alteración no infecciosa sea cual sea el resultado de la PCR,
- aquel caso con citología negativa o infecciosa pero con PCR positiva o aquellos casos en los que tanto la citología como la PCR son positivas.

Desde el Materno se enviarán los informes de esta señora a la oficina en TF. Con esos datos hay que ponerse en contacto con las Admisiones de los centros hospitalarios para asignar una cita en la consulta del servicio de Ginecología; esa cita se anotará en campo propio en la base de datos del estudio. Tras ello se llama a la señora por teléfono contándole que debido a las alteraciones encontradas se le ha fijado una cita en el hospital y se envía los informes a esas consultas. Si la señora no se encuentra en su casa pasa al estado de pendiente de 2ª llamada y si tras la tercera llamada no nos ponemos

en contacto con ella, se le envía una copia de los resultados con una carta explicativa por correo certificado y además anulamos la cita del hospital. El programa del estudio permitirá la elaboración de listados de estas pacientes que requieren cita hospitalaria; también se podrán ver los resultados de las demás señoras por si alguna nos consulta. Los resultados negativos tanto para citología como para PCR se les enviarán a las señoras desde el Materno.

REPARTO DE TAREAS Y TIEMPOS

En resumen hay que cumplir con las siguientes tareas anotándose el porcentaje de tiempo de una jornada laboral de siete horas:

- Control del material: según se recibe (0,5 horas/día)
- Control de asistencias: según se recibe el material, las notificaciones o las llamadas de teléfono (0,5 horas/día)
- Captación de pacientes y responder al contestador: a diario (5 horas/día)
- Envío del material: cada 15 días (1 hora)
- Control de recepción de informes: según se reciban (1 hora)
- Citaciones hospitalarias: según se reciban (1 hora)

Anexo 4. Relación de centros y personal sanitario.

centros_descripcion	centros_matrona / facultativo
ADEJE	SE ENVÍAN C.A.E. EL MOJON Dra. LUCIA ALMEIDA
AMB. PUERTO CRUZ	SE ENVIAN A OROTAVA-DEHESA
ANAGA 1	DR. FERNANDO MARIN RODRIGUEZ
ANAGA 2	Dña. CARMEN ROSA LEON PLASENCIA
ANAGA 3	Dña. ALICIA DE LA PUERTA RUBIO
ANAGA 4	Dña. JOSEFA LIMIÑANA de la FE
AÑAZA 1	Dña. CELIDA GONZALEZ GONZALEZ
AÑAZA 2	Dña. CANDELARIA SOSVILLA
ARONA COSTA 1	C.A.E. EL MOJON Dra. LUCIA ALMEIDA
ARONA COSTA 2	SE ENVIA AL C. ESP. EL MOJON (Dra. LUCIA ALMEIDA)
ARONA VILAFLORES	SE ENVIA AL C. ESP. EL MOJON (Dra. LUCIA ALMEIDA)
BARRANCO GRANDE	Dña. MARIA PILAR BAZ MUÑOZ
BARRIO DE LA SALUD	SE ENVIAN A LA CUESTA (Rosa Olvarrieta)
CABO LLANOS-MERCADO	SE ENVIAN AL COF DE ANAGA
CANDELARIA	Dña. CELIDA GONZALEZ GONZALEZ
GRANADILLA	SE ENVIA AL C. ESP. EL MOJON (Dra. LUCIA ALMEIDA)
GUIA DE ISORA	SE ENVIAN A OROTAVA-DEHESA
GUIMAR	SE ENVÍA C.S. CANDELARIA/CELIDA GONZALEZ
LA CUESTA	Dña. ROSA OLAVARRIETA SERRANO
LA MATANZA	SE ENVIA AL C.S SANTA URSULA (Asuncion Gonzalez)
LA VERA	SE ENVIAN A OROTAVA-DEHESA
LA VICTORIA	SE ENVIA AL C.S SANTA URSULA (Asuncion Gonzalez)
LAGUNA FINCA-ESPAÑA	SE ENVÍA A LAGUNA GENETO/ CONCEPCION SABATER
LAGUNA-GENETO	Dña. CONCEPCION SABATER DIAR
LAGUNA-MERCEDES	Dña. CANDELARIA SOSVILLA
LOS GLADIOLOS	Dña. ELISA BAENA ESPINOSA
LOS GLADIOLOS	Dña. JOSEFINA GARCIA BARROSO
LOS REALEJOS	SE ENVIAN A OROTAVA-DEHESA
OFRA-DELICIAS	D. JOSE ROBERTO NEGRIN PEREZ
OFRA-MIRAMAR	Dña. M ^a ANGELES AFONSO MARTIN
OROTAVA DEHESA	Dña. M ^a TERESA HERNANDEZ GARCIA
PARQUE MARITIMO	SE ENVIAN AL COF DE ANAGA
SALAMANCA DUGGI	SE ENVIAN AL COF DE ANAGA
SAN ANTONIO	SE ENVIAN A OROTAVA-DEHESA
SANTA URSULA	Dña. M ^a ASUNCION GONZALEZ RAMOS
TACO	SE ENVIAN A BARRANCO GRANDE (Pilar Baz)
TACORONTE	Dña. EMMA MANRIQUE FABELO
TEGUESTE	Dña. M ^a ASUNCION GONZALEZ RAMOS
TEJINA	Dña. VERÓNICA PERERA PEREZ
TEJINA	Dña. CELIDA GONZALEZ GONZALEZ
TOSCAL CENTRO	SE ENVIAN AL COF DE ANAGA

PROCOTOLO
DE
ACTUACIÓN
PARA
MATRONAS

**ESTUDIO DE PREVALENCIA
DEL VPH EN TENERIFE.
FUNCIS TF.**

RESUMEN PROTOCOLO DE ESTUDIO HPV

1. Dar a leer el consentimiento informado
2. Asegurarse de la firma y DNI de la paciente en el consentimiento. **ESTO ES MUY IMPORTANTE**
3. Cumplimentar la **encuesta**
4. **Rotular** en la parte deslustrada del portaobjetos el nombre y apellidos de la paciente con lápiz
5. **Toma citológica** que constará de
 - Toma **endocervical** con el **cepillo** cervical y extensión del material obtenido en la mitad del portaobjetos
 - Toma **exocervical** con la espátula de madera y extendiéndola en la otra mitad del portaobjetos
 - **Fijar rápidamente con el "cytospray"**, dejar secar
 - Introducir en sobre pequeño
6. Toma de **material para estudio molecular**: con el **cepillo** cervical se hace nueva toma de endocérvix, se corta el mango de plástico para introducirlo en el tubo del **hisopo** estéril; con este último se hace toma de exocérvix y del orificio cervical externo y se mete en el tubo.
7. Cumplimentar la **hoja de petición** de estudio citológico escribiendo lo más claramente posible (se recomienda con **letra mayúscula de imprenta**) el nombre y apellidos de la paciente, edad, fecha de la toma, fecha de última regla (FUR), nombre de la persona que hace la toma y el centro

de salud; como datos clínicos poner "control estudio hpv"
(no grapar y adjuntar las tres hojas de cada juego)

8. **Introducir en sobre mediano** los siguientes elementos:

- el consentimiento,
- la encuesta,
- el sobre pequeño con el portaobjetos,
- la hoja de petición y
- el tubo con el hisopo estéril y el cepillo cortado en su interior.

Este sobre se identifica por el anverso con el nombre y apellidos de la paciente y centro de salud. **Cerrado se puede mantener en frigorífico hasta su envío por correo interno.**

9. Enviar en **sobre grande** aquellos sobres medianos coleccionados durante la semana, a la [REDACTED]

Teléfonos/e-mail :

- Citas y Administración: Tlf: 922 [REDACTED]
- Anatomía Patológica (Dr. Andújar) 92 [REDACTED] 10/6 [REDACTED]
05 10 38
- e-mail: [REDACTED]@[gobiernodecanarias.org](mailto:[REDACTED]@gobiernodecanarias.org)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

PACIENTE QUE SE NIEGA A FIRMAR EL CONSENTIMIENTO

PACIENTE HISTERECTOMIZADA

PACIENTE SIN RELACIONES SEXUALES

Anexo 6. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio **ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) GENITAL EN EL CRIBADO DEL CANCER DE CÉRVIX DE LA POBLACIÓN FEMENINA DE TENERIFE**”, cuyo investigador principal es el Dr. Miguel Andújar Sánchez del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, está destinado al estudio de la relación del virus del papiloma humano (HPV) y algunos determinantes genéticos con las enfermedades del cuello del útero conocidas como displasias y con el cáncer. **Al solicitarle su participación únicamente se le pide:**

- A) Que responda a un cuestionario epidemiológico
- B) Que permita, en el mismo acto médico de toma citológica habitual, le sea realizada una segunda toma citológica para realizar los estudios que se incluyen en el proyecto de investigación.
- C) Que acceda a la realización de controles clínicos anuales en esta misma consulta en el año 2002 y 2003 para lo cual nos pondremos en contacto con usted con anterioridad.

Los responsables de los estudios garantizan en todo momento la confidencialidad de los datos que usted nos aporte así como de los resultados de dichos estudios. En todo momento podrá solicitar cumplida información de dichos resultados y será remitida a los centros de referencia en el supuesto de que se detecte la presencia de cualquier alteración patológica.

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad: Yo, Dña _____ como paciente, mayor de edad y en uso de mis facultades, libre y voluntariamente.

EXPONGO:

Que he sido debidamente **INFORMADA** verbalmente y por escrito, por el/la Dra/Dr./Enfermera/Enfermero.: _____ en entrevista personal realizada el día ___ de _____ de 200_, del estudio de investigación para el que se me propone mi participación como paciente y que he recibido las aclaraciones y explicaciones verbales pertinentes sobre la naturaleza, propósitos, beneficios, riesgos y efectos secundarios de los procedimientos a realizar. Por tanto,

MANIFIESTO:

Que he entendido y estoy satisfecha de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el estudio antes citado y su metodología

Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que se me realicen los procedimientos y toma de muestras solicitados para el citado estudio. Entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento y que esto no supondrá ningún menoscabo en mi asistencia médica.

Y, para que así conste, firmo el presente documento en

_____ a _____ de _____ de _____

Firma de la paciente y nº DNI
colegiado

Firma del personal sanitario informante y nº de
colegiado

ENCUESTA CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICA

**ESTUDIO DE PREVALENCIA
DEL VPH EN TENERIFE.
FUNCIS TF.**

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

1.- Entrevistador.....Código | _ _ |

2.- Fecha de la entrevista.-..... | _ / _ | | _ / _ | | _ / _ |
dd mm aa

3.- C.A.E. N° H.C. CAE N° S.S. _ / _____

4.- Número identificador: **2002 HPV-** | _ | _ | - | _ | _ | | _ | _ |
Código Centro Número Individual

5.- Motivo de consulta:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> (1) Revisión periódica | <input type="checkbox"/> (5) Otras patologías ginecológicas |
| <input type="checkbox"/> (2) Control embarazo | <input type="checkbox"/> (6) Control Resultados |
| <input type="checkbox"/> (3) Patología cervical | <input type="checkbox"/> (7) Otros |
| <input type="checkbox"/> (4) Patología infecciosa | |

DATOS DE FILIACIÓN

6.- Apellidos..... Nombre

7.- DirecciónNúmero PisoPuerta

Población..... CP: Provincia: Teléfono

8.- Edad | _ _ |

9.- Lugar de nacimiento

10.- ¿Cuál es el grado de estudios más alto alcanzado?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> (1) Ninguno | <input type="checkbox"/> (5) Diplomaturas y técnicos |
| <input type="checkbox"/> (2) Preescolar, parvulario | <input type="checkbox"/> (6) Licenciatura universitaria |
| <input type="checkbox"/> (3) Primaria, EGB, Bachiller Elemental | <input type="checkbox"/> (7) Otras. Especificar |
| <input type="checkbox"/> (4) Secundaria, BUP/COU, Bachiller Superior | |

11.- ¿Cuál es su estado civil en este momento?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> (1) Soltera | <input type="checkbox"/> (3) Divorciada/Separada |
| <input type="checkbox"/> (2) Casada/Pareja de hecho | <input type="checkbox"/> (4) Viuda |

12.- Si alguna vez se ha casado, ¿qué edad tenía cuando se casó por primera vez? | _ _ |

13.- Edad de la pareja actual | _ _ |

14.- ¿Cuál fue o ha sido su ocupación habitual?

HISTORIA OBSTÉTRICA Y GINECOLÓGICA

15.- ¿Qué edad tenía Usted cuando tuvo su primera menstruación? | _ _ |

16.- ¿Ha estado alguna vez embarazada? | _ _ |
(1 = Sí; 2 = No)

17.- ¿Cuántos nacidos vivos? | _ _ |

18.- ¿Cuántos nacidos muertos? | _ _ |

19.- ¿Cuántos abortos espontáneos? | _ _ |

20.- ¿Cuántos abortos inducidos? | _ _ |

21.- ¿Alguna vez ha amamantado a sus hijos? | _ _ |
(1 = Sí, a todos; 2 = Sí, a algunos; 3 = A ninguno)

22.- ¿Fecha de su última regla? | _ / _ | | _ / _ |
dd mm

23.- Si usa en la actualidad algún método anticonceptivo indique cual:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> (1) Anticonceptivos orales | <input type="checkbox"/> (98) Ninguno |
| <input type="checkbox"/> (2) DIU | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (3) Barrera bien utilizada | <input type="checkbox"/> (5) Otros. Especificar |
| <input type="checkbox"/> (4) Barrera mal utilizada | |

¿Ha tenido Usted alguna enfermedad de transmisión sexual ? (1 = Si; 2 = No)

- | | |
|---|--|
| 24.- <input type="checkbox"/> - Sífilis | 28.- <input type="checkbox"/> - Condiloma/verrugas genitales |
| 25.- <input type="checkbox"/> - Herpes genital | 29.- <input type="checkbox"/> - Clamidia |
| 26.- <input type="checkbox"/> - Gonorrea | 30.- <input type="checkbox"/> - Ulceras genitales |
| 27.- <input type="checkbox"/> - HIV (test positivo) | 31.- <input type="checkbox"/> - Otras |

HÁBITOS

32.- Tabaquismo:

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> (1) Nunca |
| <input type="checkbox"/> (2) Exfumadora |
| <input type="checkbox"/> (3) Fumadora actual ¿Cuántos cigarrillos día? <input type="text"/> |

33.- Drogas intravenosas:

- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> (1) Nunca |
| <input type="checkbox"/> (2) Exusuaria |
| <input type="checkbox"/> (3) Usuaria actual |

ESTUDIO CERVICAL

34.- ¿Sabe usted lo que es una citología del cuello uterino?

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> (1) Sí | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (2) No | |

35.- ¿Sabe usted para qué sirve el estudio de la citología del cuello uterino?

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> (1) Sí | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (2) No | |

36.- Citologías realizadas anteriormente:

- | | |
|----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> (1) Una | <input type="checkbox"/> (4) >5 |
| <input type="checkbox"/> (2) 2-3 | <input type="checkbox"/> (98) Ninguna (Si sí, marcar (4) en nº 38) |
| <input type="checkbox"/> (3) 4-5 | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |

37.- ¿Qué edad tenía Usted cuando se realizó la primera citología? | _ _ |

38.- Tiempo desde la última citología normal:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> (1) <2 años | <input type="checkbox"/> (4) No procede |
| <input type="checkbox"/> (2) De 2 a 3 años | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (3) Más de 3 años | |

39.- ¿Ha tenido alguna citología patológica?

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> (1) Sí | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (2) No | |

40.- Resultado de citología patológica:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> (1) ASCUS | <input type="checkbox"/> (5) Adenocarcinoma |
| <input type="checkbox"/> (2) Lesión (SIL) de bajo grado | <input type="checkbox"/> (6) Carcinoma epidermoide |
| <input type="checkbox"/> (3) Lesión (SIL) de alto grado | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (4) AGUS | |

41.- Tiempo de la 1ª citología patológica

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> (1) <2 años | <input type="checkbox"/> (3) Más de 3 años |
| <input type="checkbox"/> (2) De 2 a 3 años | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |

42.- Biopsias anteriores:

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> (1) Sí | <input type="checkbox"/> (99) No sabe |
| <input type="checkbox"/> (2) No | |

43.- Resultado de las biopsias anteriores:

- (1) Negativa
 (2) CIN I
 (3) CIN II

- (4) CIN III
 (5) Cáncer
 (99) No sabe

44.- Tiempo de la 1ª biopsia patológica:

- (1) <2 años
 (2) De 2 a 3 años
 (3) Más de 3 años

- (4) No procede
 (99) No sabe

45.- Tratamientos previos:

- (1) Crioterapia
 (2) Asa diatérmica
 (3) Conización
 (4) Láser
 (5) Histerectomía

- (6) Radioterapia
 (7) Otras
 (8) No tratamiento
 (99) No sabe

46.- Hospital donde se realizaron las biopsias y el tratamiento anterior:

ACTIVIDAD SEXUAL

47.- ¿Qué edad tenía Usted cuando tuvo su primer coito? | _ _ |

Si la mujer responde claramente que nunca ha mantenido relaciones sexuales codificar años como 98 e ir al final del test

48.- Edad del varón con el que tuvo el primer coito:

- (1) <15 años
 (2) 15-18 años
 (3) 19-25 años

- (4) 26-40 años
 (5) >40 años
 (99) Desconoce

49.- Si su primer coito fue antes de los 20 años:

¿Cuántos compañeros sexuales tuvo Usted antes de los 20 años? | _ _ |

50.- Con cuántos hombres ha mantenido relaciones sexuales?

- (1) 1
 (2) 2-3
 (3) 4-5
 (4) 6-10

- (5) 11-20
 (6) >20
 (99) No sabe

51.- ¿Cuánto tiempo ha pasado desde su última relación sexual? (Días aproximados) | _ _ _ _ |

De lo que Usted sabe, ¿alguno de sus compañeros ha sufrido alguna de las siguientes Enfermedades [Utilizar términos locales] 1 = Si; 2 = No; 99 = No sabe

- 52.- - Ulceras genitales
53.- - Secreción en el pene
54.- - Sífilis
55.- - Gonorrea
56.- - Condilomas/verrugas genitales
57.- - Herpes genital/úlceras
58.- - HIV (test positivo)

<input type="checkbox"/>

A lo largo de su vida, ¿Ha utilizado usted alguno de los siguientes métodos contraceptivos? (Excluir eventos muy ocasionales). 1 = Si; 2 = No; 99 = No sabe

- 59.- Anticonceptivo Oral
60.- DIU
61.- Preservativo
62.- Ritmo/ogino/coitus interruptus
63.- Diafragma-esponja/espermicida
64.- Inyectable o implante
65.- Ligadura de trompas
66.- Vasectomía último marido

<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	edad
<input type="checkbox"/>	edad

67.- Con sus compañeros regulares, usa el preservativo/condón?

- (1) Siempre (3) Nunca
 (2) A veces. (incluya el uso con unos compañeros pero no con otros)

69.- Con sus compañeros ocasionales, usa el preservativo/condón?

- (1) Siempre (3) Nunca
 (2) A veces. (incluya el uso con unos compañeros pero no con otros)

Nombre y firma entrevistador

TOMA DE MUESTRAS

CITOLOGÍAS FECHA:

NÚMERO DE INFORME

TOMAS CERVICALES PARA ESTUDIO MOLECULAR..... FECHA:

NÚMERO DE INFORME

NÚMERO DE LABORATORIO

NOTA: CONSERVEN LAS MUESTRAS EN FRIGOÍFICO HASTA SU TRASLADO AL HOSPITAL

OBSERVACIONES Y COMENTARIOS



Servicio Canario de la Salud
Complejo Hospitalario Universitario
Insular - Materno Infantil

TÉCNICA ANALÍTICA
TÉCNICA DE PAPANICOLAU
del Servicio de Anatomía Patológica
del Complejo Hospitalario Universitario
Insular - Materno Infantil



Revisión 1

Uso habitual		
Para citologías		
Material necesario		Equipos necesarios
Cubetas de tinción. Embudos. Papel de filtro. Botellas para guardar los reactivos una vez usado y filtrados. Portas con banda mate. Lápiz y afilador. Cubres de 24x60. Bisturí (limpiar de resto de DPX los portas una vez secos). Bandejas para las preparaciones una vez teñidas.		Citocentrífuga.
		Reactivos
		Alcohol de 96º
		Alcohol de 80º
		Alcohol de 70º
		Alcohol de 80º
		Hematoxilina de Harris
		Orange 6
		EA 50
		DPX
		Medidas protectoras / Indumentaria
		Gafas protectoras
		Guantes
		Mascarillas
Fijación y corte		
Fijación en alcohol de 96º El corte no procede.		
Soluciones	Fórmula	Observaciones
Técnica		Observaciones
1	Alcohol de 96º 20 inmersiones	En este paso comienzan las citologías que están fijadas en alcohol.
2	Alcohol de 96º 20 inmersiones	
3	Alcohol de 80º 20 inmersiones	
4	Alcohol de 70º 20 inmersiones	
5	Alcohol de 50º 20 inmersiones	
6	Hematoxilina de Harris 2 minutos	En éste paso comienza las citologías que vienen fijadas en laca o cito spray, una vez lavadas en agua corriente durante 30 minutos (chorro de agua abierto)
7	Lavado en agua corriente 2 minutos	
8	Alcohol de 50º 20 inmersiones	
9	Alcohol de 70º 20 inmersiones	
10	Alcohol de 80º 20 inmersiones	
11	Alcohol de 96º 20 inmersiones	

Revisión 1	TÉCNICA ANALÍTICA TÉCNICA DE PAPANICOLAU del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil	 Servicio Canario de la Salud Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil
01/09/2008		

Técnica		Observaciones
12	Orange 6 2 minutos	
13	Alcohol de 96º 20 inmersiones	
14	Alcohol de 96º 20 inmersiones	
15	EA 50 2 minutos	
16	Alcohol de 96º 20 inmersiones	
17	Alcohol de 96º 20 inmersiones	
18	Alcohol de 100 20 inmersiones	
19	Alcohol de 100 20 inmersiones	
20	Alcohol de 100 20 inmersiones	
21	Xilol 20 inmersiones	
22	Xilol 20 inmersiones	
23	Xilol 20 inmersiones	
24	Montar, secar, limpiar y etiquetar	
Resultados		
Núcleo azul.oscuro Citoplasma celeste u orangófilo según la maduración de las células.		
Observaciones		
-		