



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:

“PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN LA POBLACIÓN FEMENINA DE GRAN CANARIA”

Tesis doctoral presentada por Doña María Alejandra Torres Afonso y dirigida por Don
Miguel Andújar Sánchez y Doña Amina Lubrano Rosales.

Fdo. Los Directores

Fdo. La Doctoranda

Las Palmas de Gran Canaria. Noviembre 2015.

A Airam.

A Daniel.

A mis padres.

A mis hermanos.

AGRADECIMIENTOS

A mis abuelos y a mis padres, Alberto Torres Bacallado y María del Carmen Afonso Martín, por todo lo que han creado con tan poquito, pero con lo más importante: su amor y dedicación. Gracias por hacer de mi, parte de lo que soy.

A mis hermanos, Virginia y Alberto, por seguir siendo “el trocito de infancia que nunca perdí”.

A Dani, mi “amor grande”, por caminar conmigo, apoyarme, ayudarme y acompañarme en los momentos buenos y malos.

A Airam, “mi amor chiquito”, por ser mi mejor motivo, mi luz, mi vida. Por conseguir alegrarme con sólo pensar en tí.

Al Dr. Miguel Andújar, por creer hasta el último instante que esta investigación era posible. Sin su labor, su tesón, su constancia y su inmenso apoyo no hubiese podido realizar este trabajo.

A la Dra. Amina Lubrano, por su presencia y su apoyo.

A Begoña Vega, por traer al mundo a mi hijo, por acompañarme, por las histerias y las risas compartidas, por tantas cosas... La mejor compañera que podría tener.

A Raquel García Delgado, Raquel García Rodríguez, Lourdes Roldán, Luisa Gutiérrez, mis más que compañeras, por estar ahí y por haber querido compartir conmigo tantos momentos.

Al Dr. José Angel García, por ser mi maestro en la profesión y enseñarme a no olvidar que nuestro motivo es la paciente.

A todas las señoras que accedieron a participar en nuestro estudio de manera desinteresada y lo hicieron posible.

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

A la Dirección de Enfermería de Atención Primaria de Gran Canaria. A Dña. Blanca Valenciano 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 Dra. Rasaura Hurtado, especialista en Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias y en el momento de realizar este estudio, responsable de Ginecología y Obstetricia Extrahospitalaria. Su labor de captación de colaboradores, por todos los centros de salud implicados hizo realmente que pudiéramos superar uno de los momentos críticos en el desarrollo del estudio y culmináramos con una participación de pacientes por encima de lo previsto.

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, por su gran ayuda en facilitar personal administrativo adscrito al proyecto sin el cual no hubiera sido posible realizarlo.

A la Dirección Gerencia de Atención Primaria de Gran Canaria, en concreto a la Dra. Rafaela Ariza y posteriormente la Dra. M^a Antonia Pérez 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. M^a Antonia Pérez y posteriormente al Dr. Carlos Jorge, 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.

Al Servicio de Comunicación e 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 los miembros del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro, facultativos, técnicos de laboratorio y personal administrativo y en especial al Dr. Miguel Angel 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 los miembros de la Unidad de Ginecología Oncológica Pélvica del servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias 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 Alamo y Tanausú de la Cruz Pérez por su gran labor al frente de las técnicas moleculares realizadas para este estudio.

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.

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® Ibérica SL por facilitar kits de diagnóstico genotípico.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los fondos obtenidos con los siguientes proyectos:

- FIS 00/714: Marcadores moleculares en patología cervical: virus del papiloma humano (HPV) y polimorfismo de p53. Estudio de prevalencia, utilidad clínica y significado pronóstico en las lesiones clinico-patológicas asociadas. FIS 00/714.
- FUNCIS 00/14. Cribado del cáncer de cérvix e infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina de Canarias. Estudio de prevalencia y de coste-beneficio.
- Beca del segundo premio de investigación de la Fundación Amurga, 2006.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

EPÍGRAFE	PÁGINA
INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.	1
ANTECEDENTES DEL ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO.	
1. Introducción.	1
2. El virus del papiloma humano (VPH).	5
2.1. Biología del virus del papiloma humano.	5
2.2. Historia natural de la infección genital por el virus del papiloma humano.	8
2.3. Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano.	11
2.3.1. Prevalencia en el carcinoma invasor de cérvix.	11
2.3.2. Prevalencia en las lesiones preneoplásicas.	13
2.3.3. Prevalencia en pacientes con citología normal y en la población general.	15
3. Cribado del cáncer de cérvix.	23
3.1. Antecedentes históricos.	23
3.2. Situación actual.	24
3.3. Pruebas de cribado.	38
3.3.1. Papel de la citología cervicovaginal.	38
3.3.2. Detección de la infección por VPH. Metodología, utilidad y aplicación clínica.	41
4. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles para la comunidad.	49
OBJETIVOS.	53
MATERIAL, MÉTODOS Y POBLACIÓN.	57
1. Diseño del estudio.	57
1.1. Fuentes demográficas y tamaño muestral.	57
1.2. Procedimientos para la captación y atención a las pacientes.	60
1.2.1. Logística de invitación a las participantes.	60

EPÍGRAFE	PÁGINA
1.2.2. Centros de recepción y atención a las participantes.	62
1.2.3. Atención sanitaria a las participantes.	63
2. Muestras biológicas obtenidas y su procesamiento en el laboratorio.	65
2.1. Procesamiento y diagnóstico de las muestras citológicas.	65
2.2. Procesamiento y diagnóstico de las muestras para estudio molecular.	65
3. Envío de informes diagnósticos y derivaciones de pacientes.	75
4. Recogida de datos y gestión de los mismos.	77
5. Análisis estadístico de los datos obtenidos.	81
RESULTADOS	85
1. Resultados del Objetivo nº1.	85
1.1. Descripción del “grupo estudio”.	85
1.1.1 Edad de las pacientes.	86
1.1.2. Lugar de nacimiento, nivel académico y estado civil.	88
1.1.3. Antecedentes gineco-obstétricos.	89
1.1.4. Cumplimiento de los programas de cribado.	92
1.1.5. Hábitos tóxicos.	94
1.1.6. Hábitos sexuales.	94
1.2. Hallazgos citopatológicos del “grupo estudio”.	98
1.2.1. Alteraciones citológicas por grupos de edad y área geográfica.	99
1.2.2. Alteraciones citológicas por nacionalidad, nivel educativo y estado civil.	102
1.2.3. Alteraciones citológicas por antecedentes gineco-obstétricos.	103
1.2.4. Alteraciones citológicas y cumplimiento de los programas de cribado.	104
1.2.5. Alteraciones citológicas y hábitos tóxicos.	105
1.2.6. Alteraciones citológicas y hábitos sexuales.	106

EPÍGRAFE	PÁGINA
2. Resultados del objetivo nº2.	109
2.1. Hallazgos moleculares de infección por el VPH del “grupo Estudio Gran Canaria”.	109
2.1.1. Detección de infección por el VPH por cebadores de consenso (“consensus primers”).	109
2.1.2. Detección de infección por el VPH por sistemas de diagnóstico validados.	119
2.2. Genotipado de la infección por VPH en el grupo “Estudio Gran Canaria”.	128
3. Resultados del objetivo nº3.	141
3.1. Descripción del grupo “Voluntarias Gran Canaria”.	141
3.2. Hallazgos citopatológicos del grupo “Voluntarias Gran Canaria”.	147
3.3. Hallazgos moleculares de la infección por el VPH del grupo “Voluntarias Gran Canaria”.	150
3.3.1. Detección de la infección por VPH por sistemas de diagnóstico validados.	150
3.3.2. Genotipado por VPH.	155
4. Resultados del objetivo nº4.	159
DISCUSIÓN	165
1. Discusión de los resultados del objetivo nº1.	165
2. Discusión de los resultados del objetivo nº2.	181
3. Discusión de los resultados del objetivo nº3.	199
4. Discusión de los resultados del objetivo nº4.	207
5. Fortalezas y debilidades del estudio.	211
CONCLUSIONES.	217
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	221
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.	241
ÍNDICE DE FIGURAS.	245
ÍNDICE DE TABLAS.	253
ANEXOS.	259

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO.

1. INTRODUCCIÓN.

El carcinoma de cérvix uterino es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en la mujer, con una estimación de 528.000 nuevos casos en el año 2012 según los últimos datos publicados de incidencia, mortalidad y prevalencia por la *International Agency for Research on Cancer en GLOBOCAN 2012 (Figura 1)*^{1,2}. Representa mundialmente el 12% de todos los tumores de la mujer, y su incidencia y prevalencia presentan gran variabilidad según la zona geográfica estudiada, dándose el 80% de ellos en países en desarrollo. Las regiones de más alto riesgo con incidencias estimadas superiores a 30 por 100.000 incluyen África Oriental (42,7), Melanesia (33,3), África del Sur (31,5) y Central (30,6). Hoy en día el carcinoma cervical continúa siendo el más común en el África Oriental y Central^{1,2}.

La cifra estimada de muertes por cáncer de cérvix en el mundo en 2012 fue de 266.000, suponiendo un 7,5% de todas las muertes por cáncer en la mujer. Además, casi nueve de cada diez (87%) muertes por neoplasia maligna del cérvix tuvieron lugar en las regiones menos desarrolladas del planeta y al igual que las tasas de incidencia, las de mortalidad varían entre las distintas áreas del mundo, desde cifras menores a 2 por cada 100.000 en el Asia Occidental, Europa Occidental y Australia/Nueva Zelanda hasta una mortalidad superior a 20 por 100.000 en Melanesia y África Central y Oriental (*Figuras 2, 3 y 4*)^{1,2}.

El mismo organismo establece en el año 2012, una incidencia cruda para Europa del 15,2 por 100.000 y ajustada del 11,4. En nuestro país la tasa cruda es del 10,6 y la ajustada del 7,8 por 100.000^{1,2}.

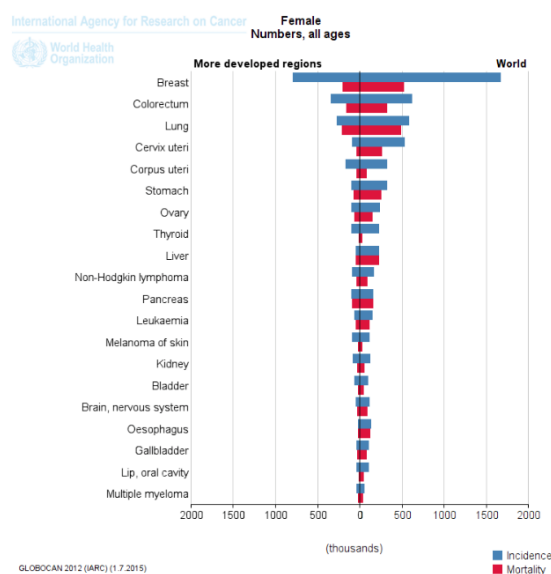


FIGURA 1. Incidencia y mortalidad por los distintos tipos de cáncer en la mujer¹.

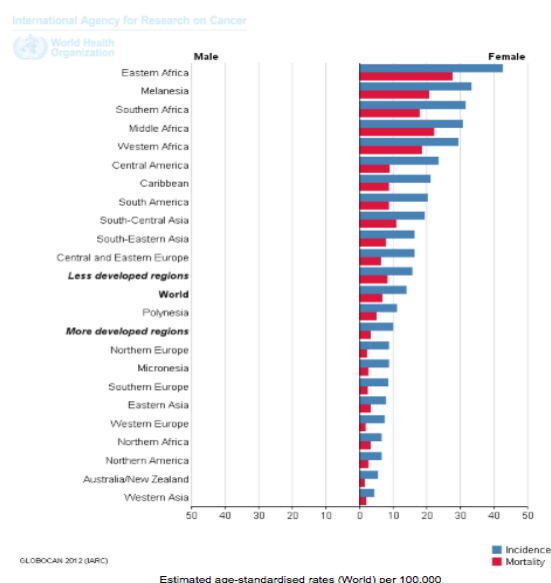


FIGURA 2. Incidencia y mortalidad por cáncer de cervix en las distintas regiones del planeta¹.

▲ Estimated Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012

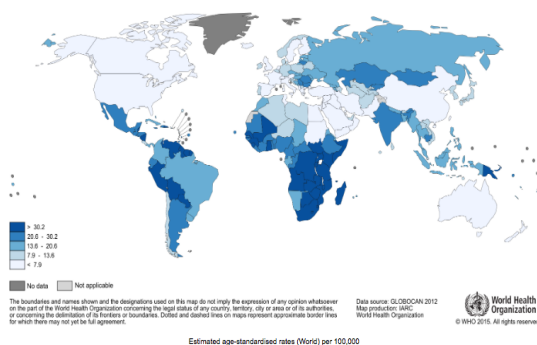


FIGURA 3. Incidencia estimada de cáncer de cervix en el mundo en 2012¹.

▲ Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012

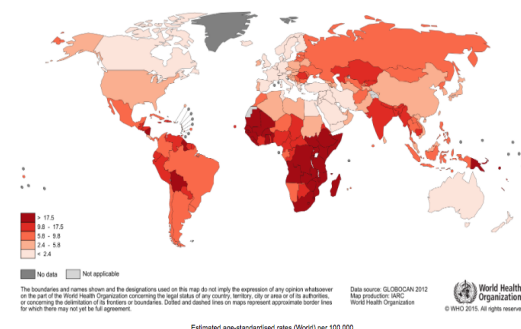


FIGURA 4. Mortalidad estimada por cáncer de cervix en el mundo en 2012¹.

Según los datos aportados por el Servicio de Epidemiología del Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología en su informe “La Situación del Cáncer en España” de 2009³, la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea es de 2,11 por 100.000 en 2006 y la tasa de mortalidad truncada del 3,49 por 100.000 entre los 35 y los 64 años. La tasa cruda en nuestro país es de 2,81 por 100.000 en el mismo año. El número de defunciones por cáncer de cervix ha aumentado progresivamente a lo largo de los años desde 190 en 1975 a 598 en el año 2006. Según la misma fuente, en la Comunidad Autónoma Canaria se produjeron en el quinquenio 2002-2006 169

muertes por esta patología, suponiendo el 6,05% de las que han tenido lugar en el conjunto del Estado Español en el mismo periodo (*Figura 5*).

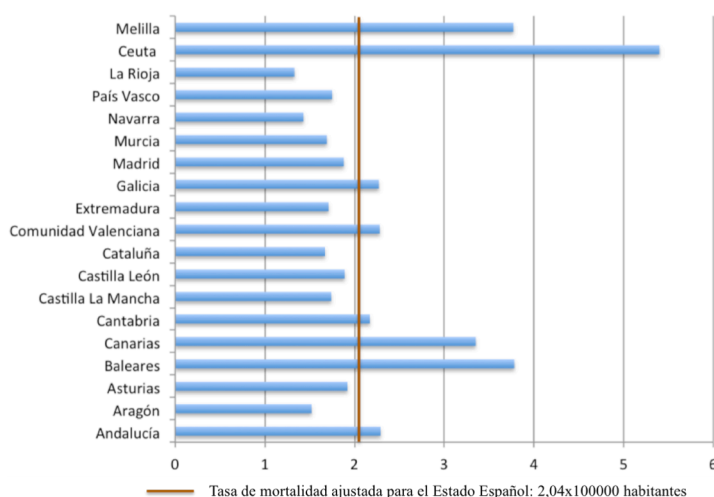


Figura 5. Tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes en el periodo 2002-2006 y en las distintas Comunidades Autónomas³.

En nuestra Comunidad Autónoma y según los últimos datos aportados por el Registro Poblacional del Cáncer de la Comunidad Autónoma Canaria⁴, el carcinoma de cérvix en el periodo 2003-2004 ocupa el sexto lugar en frecuencia tras los de mama, colon-recto, cuerpo uterino, linfomas no Hodgkin y pulmón. En este bienio se registraron 168 casos, siendo la tasa de incidencia bruta de 10,41 por cada 100.000 habitantes y ajustada a la población europea de 9,97 por 100.000, la edad media al diagnóstico de 50 años y el riesgo de padecer la enfermedad antes de los 74 años del 0,79%.

En la Unidad de Oncología Ginecológica Pélvica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (de referencia para la provincia de Las Palmas) se atendieron en 2014 a 50 mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix, siendo la edad media al diagnóstico de 59,33 años. La progresión del número de pacientes con esta patología en los últimos años se muestra en la figura 6. Por otra parte, en la consulta de Patología del Tracto Genital Inferior, adscrita a la anterior, se atendió en 2014 a 628 pacientes con lesiones preneoplásicas del cuello uterino, la gran mayoría de ellas de bajo grado (82%). Igualmente, se muestra la progresión a lo largo de los años en la figura 7.

El III Proyecto del Plan de Salud de Canarias para los años 2015-2017 contempla como tarea a realizar la evaluación de los resultados y del impacto general en el sistema de las distintas estrategias para la prevención y control de los problemas y enfermedades

prevalentes (Enfermedad cardiovascular; cáncer; Diabetes; Salud Mental; Cronicidades; Coordinación Sociosanitaria; Calidad y Seguridad del paciente; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfermedades Raras, y Cuidados Paliativos).

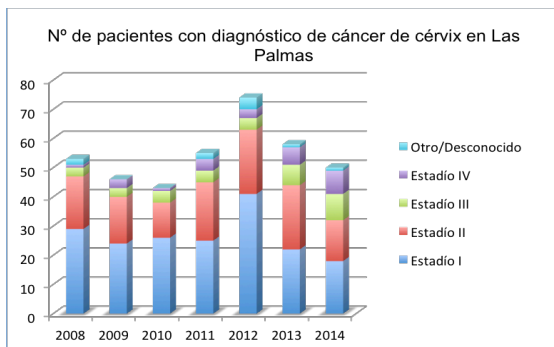


FIGURA 6. Progresión del número de pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix desde 2008. CHUIMIC.

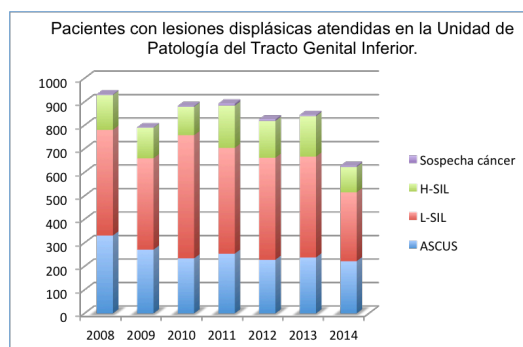


FIGURA 7. Progresión del número de pacientes con lesiones preneoplásicas desde 2008. CHUIMIC.

2. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).

Los virus con potencial oncogénico juegan un importante papel en la etiología del cáncer y hoy en día se calcula que aproximadamente un 20% de las neoplasias malignas están asociadas con infecciones víricas⁵. En este grupo se encuentran entre otros los papilomavirus.

Desde los primeros estudios epidemiológicos se ha sugerido una relación causal entre el carcinoma de cérvix y sus lesiones precursoras con el VPH⁶⁻⁸ y a su vez con la actividad sexual, el número de compañeros sexuales y el comienzo de las relaciones sexuales de las pacientes⁹⁻¹². Esta sugerencia se ha ido constatando y se considera que uno de los mayores descubrimientos en la investigación etiológica del cáncer es la demostración de que el cáncer de cérvix uterino está causado por la infección persistente por ciertos tipos del VPH. En la actualidad, los estudios epidemiológicos, clínicos y de biología molecular han puesto de manifiesto que el virus del papiloma humano es el agente etiológico del cáncer de cuello uterino, llegándose a cuestionar la existencia de carcinomas cervicales VPH-negativos. Además, el ADN viral se detecta en más del 70% de las lesiones preneoplásicas o intraepiteliales¹³.

2.1. Biología del Virus del Papiloma Humano.

El VPH forma parte de la familia de los Papillomaviridae, la cual contiene 29 géneros con 189 tipos que han sido aislados en humanos⁵. Desde el punto de vista clínico, los VPH se han clasificado atendiendo a la especificidad tisular (cutáneos y de mucosas) y de acuerdo con su asociación con lesiones benignas y malignas (oncogénicos y no oncogénicos). Presentan claras diferencias de afinidad y especificidad con el tipo de lesiones que originan y con su monoclonalidad¹⁴. Aproximadamente 40 de ellos son capaces de infectar el tracto genital¹⁵.

En cuanto a sus características morfológicas, se trata de un virus pequeño (52-55 nm de diámetro) y con una cápside icosaédrica compuesta por unos 72 capsómeros que

envuelve al genoma: una doble cadena de ADN circular con 7.200 – 8.000 pares de bases (*Figura 8*¹⁶).

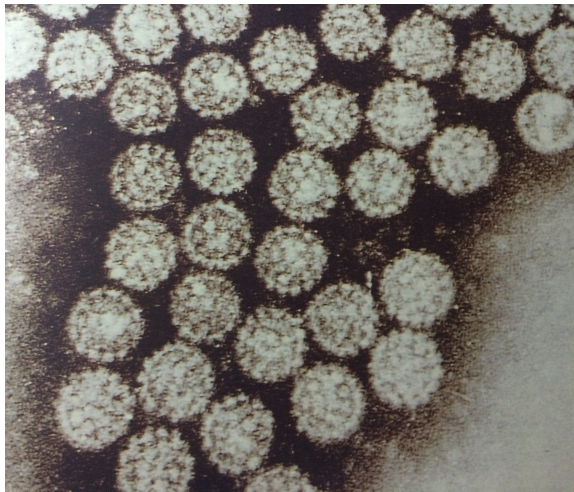


Figura 8. Partículas víricas de VPH vistas al microscopio electrónico procedentes de una verruga vulgar humana. Tinción negativa con fosfotungstato sódico; x250.000¹⁶.

El genoma del VPH se estructura en secuencias de lectura abierta (*Open Reading Frames*, ORFs) y los genes codificados por ellas se organizan en tres grupos (*Figura 9*¹⁷):

- Genes tempranos (*Early*, E): constituyen el 50% del genoma. Codifican proteínas implicadas en la regulación de la replicación del ADN viral (E1 y E2), transcripción (E2) y transformación celular (E5, E6 y E7).
 - Proteína E1: necesaria para la replicación de ADN viral.
 - Proteína E2: implicada en la replicación del ADN y en la regulación de la transcripción del mismo. También juega un importante papel en la transformación celular, iniciando e inhibiendo la apoptosis y modulando la immortalización y el potencial de transformación del VPH. Su inactivación promueve la expresión de E6 y E7, y su activación por el contrario causa un incremento en la expresión de la proteína supresora tumoral p53 en la apoptosis de las células infectadas⁵.
 - Proteína E4: principalmente citoplasmática. Destruye la estructura de la queratina y su expresión está incrementada en las células en las que se está produciendo una amplificación del genoma viral. Es visible durante los estadios avanzados de la infección⁵.
 - Proteína E5: participa en la replicación viral. También permite a la célula infectada evitar ser reconocida por el sistema inmune del huésped⁵.

- Proteínas E6 y E7: juegan un papel protagonista en la transformación maligna de la célula infectada, siendo los genes que las codifican considerados auténticos oncogenes. Causan el daño en el control de la regulación del ciclo celular y de la maduración celular. E6 lo hace a través de la degradación de la proteína p53 y la eliminación de sus funciones. Esto resulta en una replicación incontrolada de las células infectadas por los VPH de alto potencial oncogénico 16 y 18. Por otra parte, E7 se une e inactiva a la proteína pRb (proteína del retinoblastoma), conduciendo a su degradación que produce la pérdida de control de la célula sobre el ciclo celular⁵. Tras este proceso de bloqueo de p53 y pRB la célula no sólo es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para reparar errores intrínsecos del ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y se convertirá en una célula inmortalizada con su ADN en progresiva decadencia¹³.
- Proteína E8: función no conocida.
- Genes tardíos (*Late*, L): representan el 40% del genoma. Codifican proteínas estructurales del virión: L1 y L2, las proteínas mayor y menor de la cápside respectivamente (*Figura 10*).
- Región reguladora (*Long Control Region*, LCR): 10% del genoma. No codifica proteínas y está encargada fundamentalmente de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7.

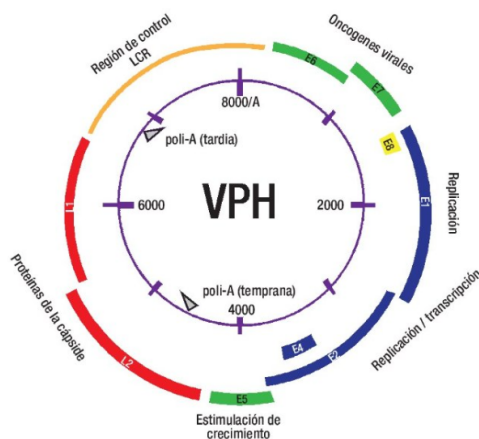


Figura 9¹⁷. Mapa del genoma del VPH.

ORF	FUNCIÓN
E1	Replicación.
E2	Replicación y transcripción.
E3	No conocida.
E4	Destrucción arquitectura celular.
E5	Replicación y tolerancia inmunológica.
E6	Transformación maligna a través de p53.
E7	Transformación maligna a través de pRb.
E8	No conocida.
L1	Proteína mayor de la cápside.
L2	Proteína menor de la cápside.

Figura 10. Funciones de las ORF del VPH.

La región L1 es la más conservada dentro del genoma del virus y es la que ha sido usada para la identificación de nuevos tipos del mismo. De los tipos y variantes secuenciados en la actualidad, se han aislado en lesiones del tracto genital inferior aproximadamente 40 y en carcinomas entre 15 y 20, con distinto potencial oncogénico. En la figura 11 publicada por la *International Agency for Research on Cancer* en el año 2009¹⁸ se recoge la evidencia existente al respecto.

Group	HPV types	Comments
Alpha HPV types		
1	16	Most potent HPV type, known to cause cancer at several sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Sufficient evidence for cervical cancer
2A	68	Limited evidence in humans and strong mechanistic evidence for cervical cancer
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limited evidence in humans for cervical cancer
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classified by phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence in humans
3	6, 11	..
Beta HPV types		
2B	5 and 8	Limited evidence for skin cancer in patients with epidermodysplasia verruciformis
3	Other beta and gamma types	..

Figura 11. Potencial oncogénico de los tipos de VPH según la IARC, 2009¹⁸.

2.2. Historia natural de la infección genital por el Virus del Papiloma Humano.

La infección por el VPH es básicamente una infección de transmisión sexual (ITS). Por tanto, hombres y mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección y son capaces de ser portadores asintomáticos, transmisores y víctimas de la misma.

Las partículas víricas son inoculadas durante el coito y aprovechan las pequeñas lesiones epiteliales que se producen para penetrar hasta la capa basal del epitelio cervical. Una vez allí infectan a las células basales y aprovechan la maquinaria celular del mismo para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas¹³. En los VPH, la infección productiva se realiza en las células bien diferenciadas que ya no se dividen: los queratinocitos. La célula infectada al detectar el ADN viral durante los mecanismos de revisión del genoma en la división celular y dado que este

ADN es demasiado grande para ser reparado, es conducida por las proteínas supresoras tumorales p53 y pRb a la muerte celular programada, evitando que sirva de propagadora de la infección. Los VPH con potencial oncogénico son capaces de sintetizar proteínas que inactivan este mecanismo de autorregulación celular (E6 y E7). Si bien la expresión de estas dos proteínas se mantiene prácticamente silenciada por la acción de la proteína E2, en aquellos casos en que el ADN viral está fragmentado e integrado en el genoma celular se produce una rotura de su cadena en E1-E2 dejando de ejercer su acción sobre LCR. Esto resulta en un incremento en la producción de E6 y E7 que van a llevar a una inactivación de p53 y pRb. La persistencia de la infección asociada a la integración del genoma vírico en el de la célula huésped puede, por tanto, producir clones celulares inmortales que son la base del proceso neoplásico¹³.

Esta capacidad de transformación neoplásica está sujeta a variabilidad interindividual condicionada por distintos cofactores que pueden ser relativos al propio virus o al huésped. Con respecto al virus, la progresión de la infección será más probable en los casos en que haya una infección persistente que no haya podido ser eliminada por el sistema inmunológico del huésped, cuando esté producida por virus de alto riesgo oncogénico, en infecciones con una alta carga viral o si ha habido integración del material génico del VPH en el de la célula epitelial. Por otra parte, la incompetencia inmunológica (fundamentalmente por alteraciones en las células específicas presentadoras de antígenos virales como las células de Langerhans o las células plasmáticas)¹⁹ y determinados factores genéticos son las variables relativas al huésped que condicionarán la progresión de la infección¹³. Además, se ha identificado la actuación de algunas circunstancias exógenas como factores de riesgo independientes para la progresión de la infección. Estos son la alta paridad, el uso de contraceptivos hormonales orales durante largos periodos de tiempo, el hábito tabáquico y la infección simultánea con otros agentes de transmisión sexual (chlamydia, virus herpes y VIH)²⁰.

Paralelamente, son factores de riesgo asociados con el contagio de la infección la edad joven, la edad de inicio de relaciones sexuales, el número de parejas sexuales, y el contacto sexual con varones de riesgo (no circuncidados, con número elevado de parejas o relaciones de riesgo sin uso de preservativo)²¹.

Que el carcinoma escamoso invasor de cérvix se desarrolle a partir de precursores lesionales fue una brillante hipótesis propuesta a principios de este siglo por los investigadores del momento que observaron lesiones intraepiteliales muy similares a la lesión infiltrante adyacentes a ésta última; describieron entonces lo que hoy denominamos como CIN3 (lesión preneoplásica intensa – carcinoma “in situ”). El empleo de los programas de detección precoz del cáncer cervical dio la posibilidad de reconocer otras lesiones no tan agresivas, como el CIN2, pero que dejadas a su libre evolución también podían progresar a carcinoma invasor: se les denominaron displasias o lesiones preneoplásicas. Se propuso en los años setenta la idea de un espectro o continuo lesional que se denominó CIN (“cervical intraepithelial neoplasia”)²². Se comprobó que estas lesiones displásicas (CIN) cuando no fueron tratadas tenían capacidad para progresar a carcinoma invasor. El ejemplo más claro y desafortunado lo tenemos en el estudio realizado en los años setenta en Auckland (Nueva Zelanda) donde se trató de manera conservadora a todas las mujeres con lo que en aquel entonces se denominaba “carcinoma in situ”; el resultado fue que un 22% desarrollaron carcinoma invasor (con relación a un 1,5% del grupo control) falleciendo por esta causa un poco más de un tercio de ellas²³.

De los estudios epidemiológicos y clínico-patológicos de las lesiones preneoplásicas y el carcinoma de cérvix se desprenden los siguientes hechos^{21, 24, 25}:

- que las lesiones escamosas intraepiteliales surgen como lesiones de bajo grado (lesión preneoplásica leve, CIN1),
- que aproximadamente un 60% de los CIN I desaparecen, el 30% persisten como tales, el 10% progresa a CIN3 y un 1% a carcinoma invasor,
- que un 40% de los CIN2 desaparecen, otro 40% persisten, un 20% progresan a CIN3 y un 5% a carcinoma invasor,
- que un 34% de los CIN3 desaparecen, un 30-50% persisten y un 16%-36% de los progresan a carcinoma invasor,
- que el periodo de latencia estimado entre una lesión preneoplásica (CIN) y carcinoma invasor puede ser de 12-13 años
- y que este periodo de latencia es mayor en pacientes de edad joven y se acorta en pacientes de más edad.

2.3. Prevalencia de la infección por Virus del Papiloma Humano.

2.3.1. Prevalencia en el carcinoma invasor de cérvix.

La infección persistente por uno de los tipos oncogénicos del VPH se considera causa necesaria para la aparición de un carcinoma invasor de cérvix, y su distribución ha sido estudiada en numerosos países. Sin embargo, existen pocos datos sobre la contribución de cada genotipo al cáncer de cuello uterino en países en desarrollo. En 2010 fue publicado en la revista Lancet un amplio estudio retrospectivo en el que se estudió la presencia del VPH en 10.575 muestras de carcinoma invasivo de cérvix procedentes de 38 países en los cinco continentes²⁶. Se encontró que la mayoría de las infecciones estaban producidas por un solo tipo, con una menor proporción de infecciones únicas en África y en los adenocarcinomas, que además eran los que mostraban menor positividad para el VPH. Los ocho tipos más frecuentemente identificados fueron 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, que estaban implicados en el 91% de los casos. Se detectaron diferencias regionales importantes para el VPH 33 (tercero en Europa) y para los tipos 58 y 52 (cuarto y quinto respectivamente en Asia) (*Figura 12*). Los VPH 16 y 18 se evidenciaron en el 71% de los carcinomas invasivos y estos junto con el 45 en el 94% de los adenocarcinomas (*Figura 13*). Además, las mujeres con cánceres invasivos relacionados con VPH 16, 18 o 45 eran más jóvenes que aquellas en las que estaban presentes otros tipos.

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

Data are number (%) and are based on the upper estimate of multiple HPV types. * HPV type 39, 68, or 73. † HPV type 68 or 73. ‡ One case in the total attributable to infection with multiple HPV types, and no case with exclusively HPV 74.

Figura 12. Distribución regional de los genotipos del VPH en casos de carcinoma invasor de cérvix²⁶.

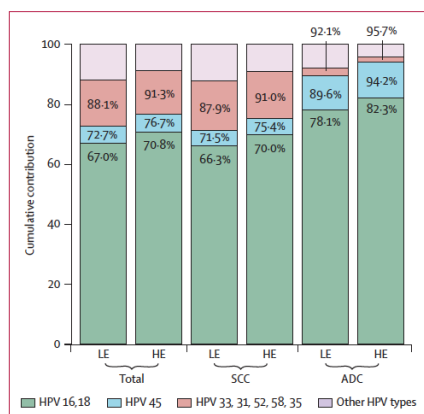


Figura 13. Contribución relativa acumulativa de los distintos genotipos del VPH, tanto en infecciones únicas como múltiples, al cáncer invasor de cérvix según tipo histológico²⁶.

En nuestro país, Alemany et al en un estudio publicado en 2012 en el que estudiaron la presencia de los distintos tipos del virus en 1.043 muestras de carcinoma invasor de cérvix diagnosticados entre 1940 y 2007 en seis Comunidades Autónomas, encontraron un prevalencia de la infección del 89,1%. Los ocho tipos más frecuentes fueron 16, 18, 33, 31, 45, 35, 52 y 56, que explicaban más del 90% de los casos (*Figura 14*). Los VPH 16 y 18 estaban presentes en el 72,4% y el tipo 16 era el más prevalente en todas las regiones, sin que se observaran variaciones estadísticamente significativas

en la contribución de estos dos tipos a lo largo del periodo de estudio. Al igual que en el trabajo internacional anteriormente citado, los casos positivos para VPH 16, 18 y 45 se presentaron en pacientes con una edad significativamente menor que los otros tipos²⁷.

Spain, total (n = 904)					HPV type distribution by histological diagnosis																			
					Squamous cell carcinoma (n = 816)					Adenocarcinoma (n = 67)					Adenosquamous cell carcinoma (n = 15)					Other diagnosis ^a (n = 6)				
HPV	n ^a	% ^a	n ^b	% ^b	HPV	n ^a	% ^a	n ^b	% ^b	HPV	n ^a	% ^a	n ^b	% ^b	HPV	n ^a	% ^a	n ^b	% ^b	HPV	n ^a	% ^a	n ^b	% ^b
HPV 16	544	60.2	601	66.5	HPV 16	493	60.4	541	66.3	HPV 16	40	59.7	48	71.9	HPV 16	6	40.0	7	46.7	HPV 16	5	83.3	5	83.3
HPV 18	49	5.4	53	5.9	HPV 33	48	5.9	52	6.4	HPV 18	13	19.4	15	22.0	HPV 18	3	20.0	3	20.0	HPV 58	1	16.7	1	16.7
HPV 33	48	5.3	52	5.8	HPV 18	33	4.0	35	4.3	HPV 45	2	3.0	2	3.1	HPV 31	1	6.7	1	6.7					
HPV 31	29	3.2	31	3.4	HPV 31	28	3.4	30	3.7	HPV 35	1	1.5	1	1.5	HPV 35	1	6.7	1	6.7					
HPV 45	29	3.2	31	3.4	HPV 45	26	3.2	28	3.4	HPV 51	1	1.5	1	1.5	HPV 45	1	6.7	1	6.7					
HPV 35	20	2.2	23	2.5	HPV 35	18	2.2	21	2.6						HPV 52	1	6.7	1	6.7					
HPV 52	17	1.9	20	2.2	HPV 52	16	2.0	19	2.3						HPV 68	1	6.7	1	6.7					
HPV 56	15	1.7	15	1.7	HPV 56	15	1.8	15	1.8															
HPV 51	13	1.4	14	1.5	HPV 51	12	1.5	13	1.6															
HPV 39	9	1	11	1.2	HPV 39	9	1.1	11	1.3															
HPV 58	9	1	10	1.1	HPV 73	9	1.1	9	1.1															
HPV 73	9	1	9	1	HPV 58	8	1.0	9	1.0															
HPV 68	7	0.8	7	0.8	HPV 59	6	0.7	6	0.7															
HPV 59	6	0.7	6	0.7	HPV 68	6	0.7	6	0.7															
HPV 53	5	0.6	5	0.6	HPV 53	5	0.6	5	0.6															
HPV 30	3	0.3	3	0.3	HPV 30	3	0.4	3	0.4															
HPV 6	2	0.2	2	0.2	HPV 6	2	0.2	2	0.3															
HPV 26	2	0.2	2	0.2	HPV 26	2	0.2	2	0.2															
HPV 68*	2	0.2	2	0.2	HPV 68*	2	0.2	2	0.2															
HPV 39*	1	0.1	1	0.1	HPV 39*	1	0.1	1	0.1															
HPV 66	1	0.1	1	0.1	HPV 66	1	0.1	1	0.1															
HPV U	5	0.6	5	0.6	HPV U	5	0.6	5	0.6	HPV U	0	0.0	0	0.0	HPV U	0	0.0	0	0.0	HPV U	0	0.0	0	0.0
Multiple infection	79	8.7	-	-	Multiple infection	68	8.3	-	-	Multiple infection	10	14.9	-	-	Multiple infection	1	6.7	-	-	Multiple infection	0	0	-	-

HPV68* = HPV68 or 73; HPV39* = HPV39 or 68 or 73; HPV U = HPV Undetermined; ^T "Other diagnosis": Other histological diagnosis which includes mainly undifferentiated and neuroendocrine carcinomas; a) Single HPV infections among HPV DNA positive cases; b) Single HPV infections + proportional attribution of multiple HPV infections among HPV DNA positive cases.

Figura 14. Distribución global y por diagnóstico histológico de los distintos genotipos entre casos de carcinoma invasor de cérvix positivos para DNA del VPH²⁷.

2.3.2. Prevalencia en las lesiones preneoplásicas.

La presencia del VPH está ampliamente demostrada en las pacientes con lesiones preneoplásicas. En las lesiones de bajo grado (condilomas y L-SIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) se han comunicado positividades entre el 29% y el 100%.

En un estudio realizado en la Europa del Este y Central en el que se analizaron 721 muestras de condilomas, el 94,8% fueron positivas para VPH. Los tipos más frecuentemente detectados eran el 6 y el 11, presentes en el 86,1% de los casos, siendo el 6 aproximadamente cinco veces más frecuente que el 11²⁸. También en Europa, Kjær et al. en Dinamarca encontraron una prevalencia del 93% en pacientes con neoplasia intracervical grado 1 (CIN 1) y del 97,2% con neoplasia intracervical grado 2 (CIN 2)²⁹. El estudio CLEOPATRA portugués comunica un 81,1% de

positividades en mujeres con diagnóstico citológico de L-SIL, incrementándose esta cifra con el grado de severidad de la lesión³⁰. La prevalencia encontrada fue del 92% en un estudio publicado en 2003 por el ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group³¹. De los tipos, el más prevalente fue el 16 (26%), seguido por el 31 (12%), 51 (11%), 53 (10%), 56 (10%), 52 (9%), 18 (9%), 66 (9%), y 58 (8%)³².

En el año 2012 fueron publicados los resultados del estudio CLEOPATRA español, en el que se recogían datos de 3.261 mujeres de entre 18 y 65 años de edad, atendidas en los distintos programas de cribado para el cáncer de cérvix de las 17 Comunidades Autónomas en los años 2007 y 2008. En esta población se detectó la presencia del VPH en el 93% de las mujeres con L-SIL y en el 80,9% de las mujeres con atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US), atipia de células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H), atipia de células glandulares de significado incierto (AGC) o atipia de células glandulares sospechosa de neoplasia (AGC-N)³³. En las lesiones preneoplásicas de alto grado (H-SIL) aumenta la frecuencia de detección del virus, alcanzándose prevalencias publicadas del 100% en los estudios CLEOPATRA español y portugués^{30,33}. También Bahmanyar et al en un análisis de datos obtenidos de pacientes participantes en el estudio multinacional PATRICIA (Papilloma Trial against cancer In young adults) encuentran una frecuencia de infección por tipos oncogénicos cercana al 100%³⁴. En cuanto a los tipos más comunes en las lesiones de alto grado, los datos de los cinco continentes publicados en dos meta-análisis arrojan ciertas diferencias geográficas en su distribución. Establecen al VPH 16 como el más frecuente a nivel mundial, con una contribución a dichas lesiones que oscila entre el 51,8% en Europa y el 33,3% en Oceanía. Se estima que la prevalencia global en el H-SIL alcanza el 45,4%. En la frecuencia de los otros tipos se ha visto gran variabilidad: mientras que a nivel mundial, en África y en Europa VPH 31 y VPH 33 son el segundo y tercer tipo más frecuente respectivamente, esas posiciones corresponden a VPH 58 y VPH 18 en América Latina y el Caribe, VPH 6 y VPH 18 en América del Norte, VPH 58 y VPH 52 en Asia y VPH 31 y VPH 18 en Oceanía. Globalmente, los ocho primeros lugares pertenecen al 16 (45,4%), 31 (8,7%), 33 (7,3%), 58 (7%), 18 (6,9%), 52 (5,1%), 35 (3,8%) y 51 (3,6%)^{35,36} (Figura 15).

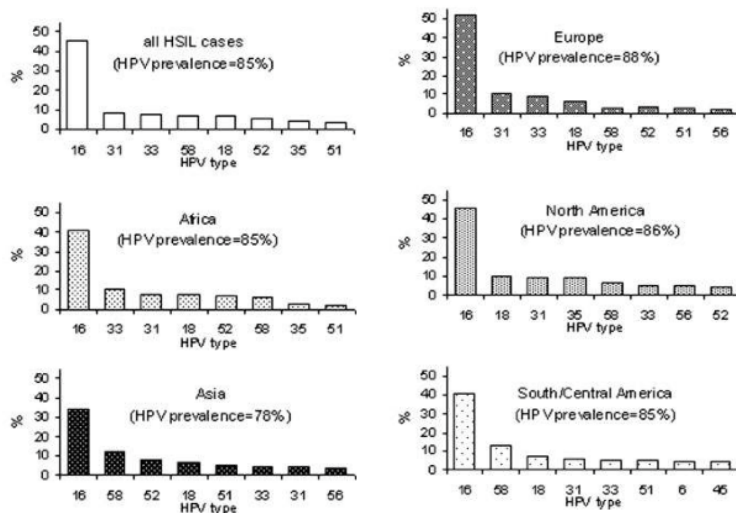


Figura 15. Prevalencia de los genotipos del VPH en las lesiones epiteliales escamosas de alto grado en los distintos continentes³⁶.

Algunos estudios han evidenciado un aumento de la frecuencia de infecciones múltiples en mujeres con anomalías citológicas, tanto en ASCUS/L-SIL (50,2%) como en H-SIL (49,5%) que en mujeres con citología normal²⁹. Sin embargo otros como por ejemplo el estudio CLEOPATRA portugués encuentra menos prevalencia de estas infecciones en pacientes con citología normal (32,1%) y en H-SIL (25%)³⁰.

2.3.3. Prevalencia en pacientes con citología normal y en la población general.

Por último cabe señalar la presencia de VPH en pacientes con citología normal.

En el estudio de Clifford et al publicado hace ya diez años con un total de 15.613 pacientes de todo el mundo se encontraron prevalencias desde el 5,7% en Europa con un 1,5% de VPH 16, hasta el 31,4% en África con un 3,2% para el VPH 16, con diferencias geográficas significativas tanto en la frecuencia de aparición del virus como en la distribución de los distintos tipos³⁷.

Posteriormente de Sanjosé publicó un meta-análisis con 157.879 pacientes con una prevalencia global estimada del 10,4%, también encontrando sensibles variaciones geográficas: así en África fue del 22,1%, América Central y México el 20,4%, América

del Norte el 11,3%, en Europa el 8,1% y en Asia el 8% (Figura 16). En todas las regiones estudiadas la prevalencia fue mayor para mujeres menores de 35 años decreciendo en el resto de los grupos de edad, aunque en África, América y Europa hay un segundo pico de prevalencia en pacientes mayores de 45 años (Figura 17). De este estudio se infiere que 291 millones de mujeres en el mundo son portadoras del VPH y que aproximadamente el 32% lo son del VPH 16 o 18³⁸.

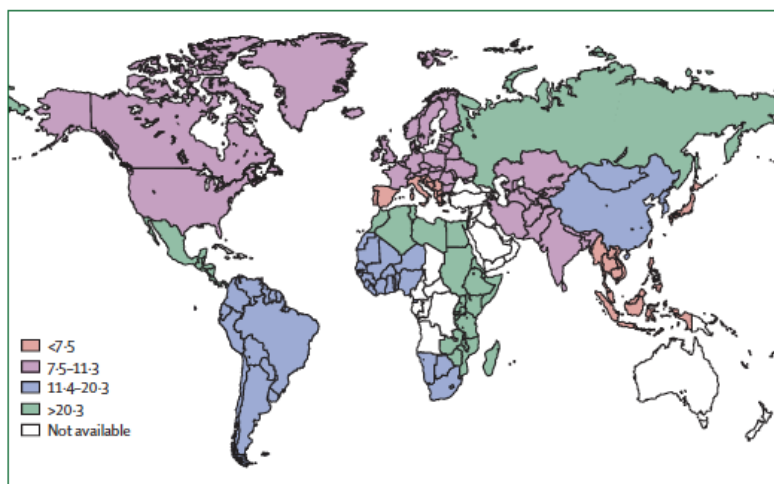


Figura 16. Prevalencia estimada de la infección por VPH en las regiones del mundo³⁸.

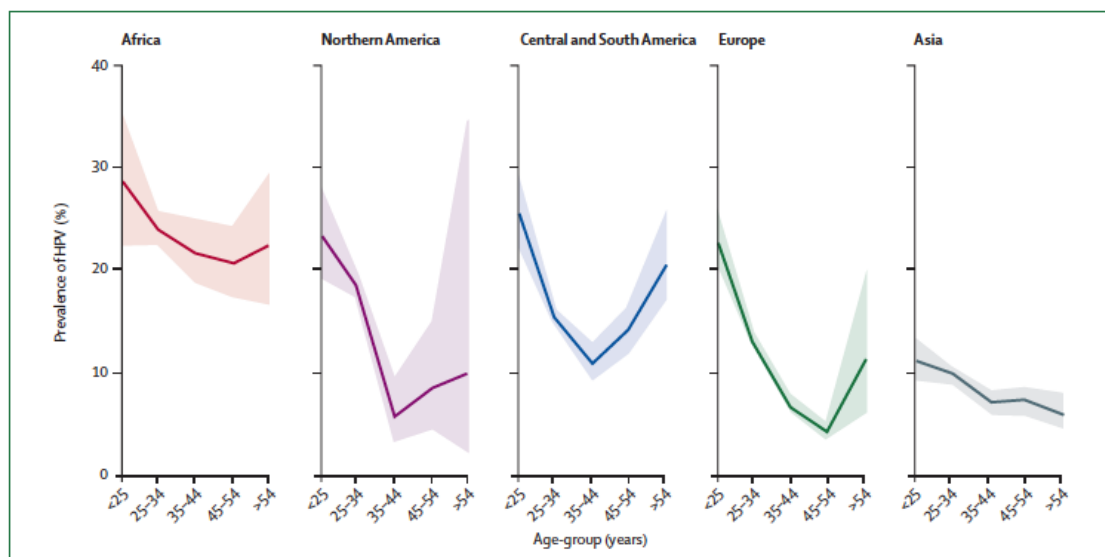


Figura 17: Prevalencia por edad de la infección por VPH en mujeres con citología normal en las distintas regiones del mundo³⁸.

El meta-análisis más reciente realizado por Bruni et al en el año 2010³⁹ incluyó a más de un millón de mujeres de todo el mundo con datos procedentes de 194 estudios (trabajos con datos procedentes de programas de cribado, estudios caso control, poblacionales, etc.). Estimó la prevalencia ajustada de la infección por VPH en mujeres con hallazgos citológicos normales en un 11,7%. El África Subsahariana (24%), América Latina y Caribe (16,1%), Europa del Este (14,2%) y el Sudeste Asiático (14%), tuvieron las mayores prevalencias. Las regiones con menor porcentaje de infección fueron Asia Occidental, América del Norte, sur de Asia, sur de Europa y Europa Occidental, con prevalencias inferiores al 10% (Figura 18).

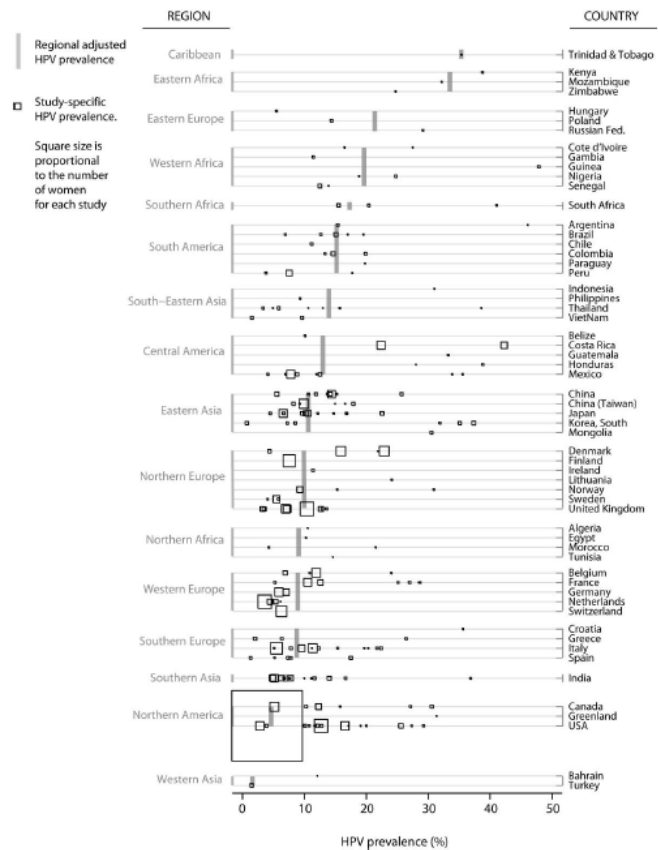


Figura 18. Prevalencia ajustada de la infección por VPH por región geográfica y país³⁹.

Por edad, en todas las regiones se encontró un pico de prevalencia a edades inferiores a los 25 años, disminuyendo hasta formar una meseta en edades medias. En algunas regiones se encontró un segundo pico más modesto en torno a los 45 años en América Central y del Sur, y en torno a los 55 en el África Occidental. En Asia del Sur, Europa del Sur y África del Sur se observó este fenómeno pero menos pronunciado (Figura 19). Los tipos más comúnmente encontrados en mujeres con citología normal eran el 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 y 56. VPH 6 fue el virus de bajo riesgo más frecuente en América (0,9% y 2% en América Latina y Norteamérica respectivamente), pero menos común en Asia (0,2%). En África tuvo una prevalencia estimada del 0,8%, similar a los tipos 83. 72, 70 y 51. Comparado con otros tipos, VPH 31 fue más frecuente en Europa (2,3%) y VPH 52 en América del Norte (2,1%), África (2,4%), y Asia (0,7%). El tipo más frecuentemente encontrado en todas la regiones fue el 16, que alcanzó una

prevalencia estimada a nivel global del 3,2%, seguido a nivel mundial por el 18 (1,4%) (Figura 20). Aproximadamente 3,2% de las mujeres tenían infección por múltiples tipos del VPH, correspondiendo al 20% de todas las mujeres infectadas.

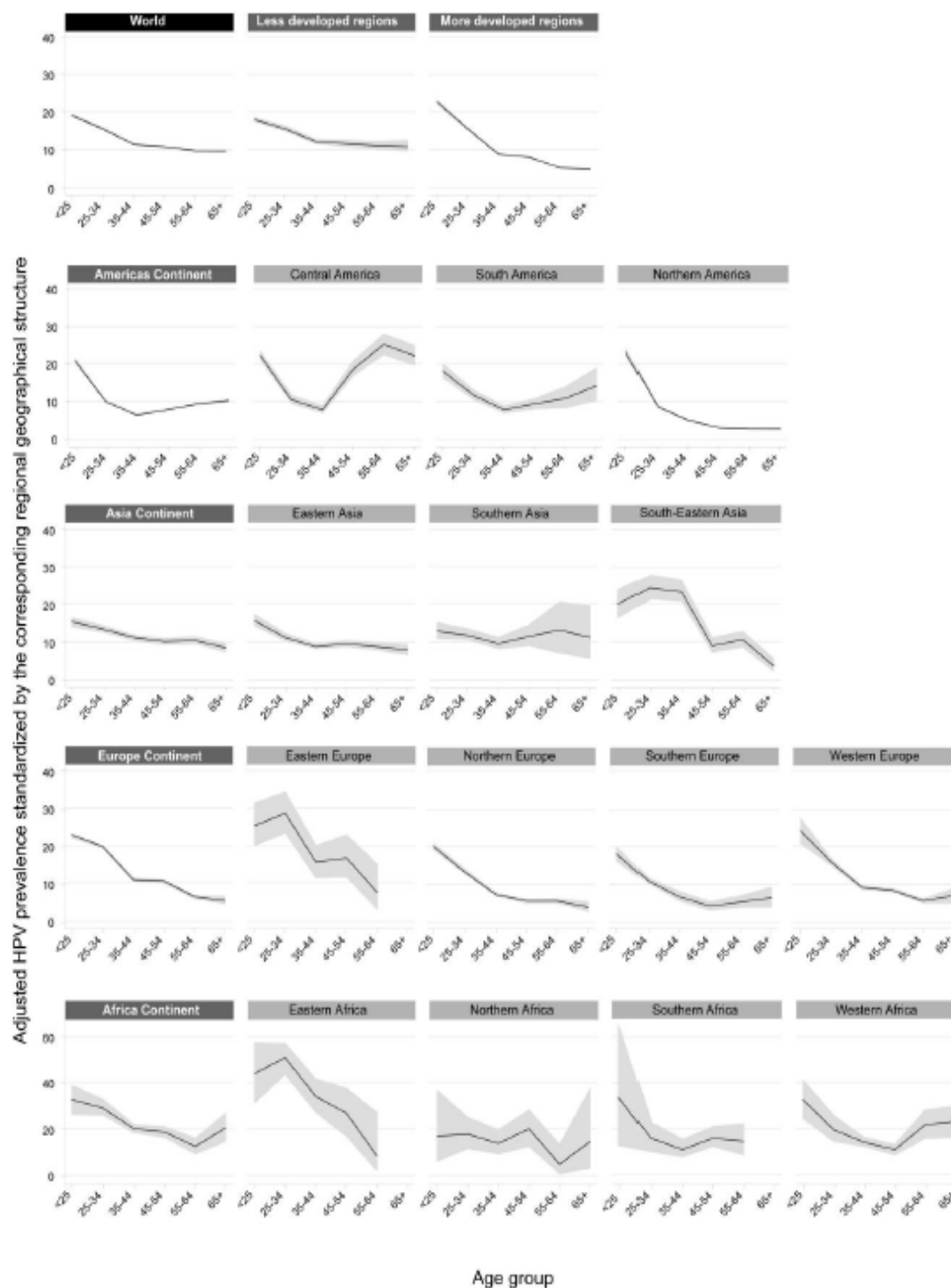


Figura 19. Prevalencia de la infección por VPH e intervalo de confianza del 95% por región y edad³⁹.

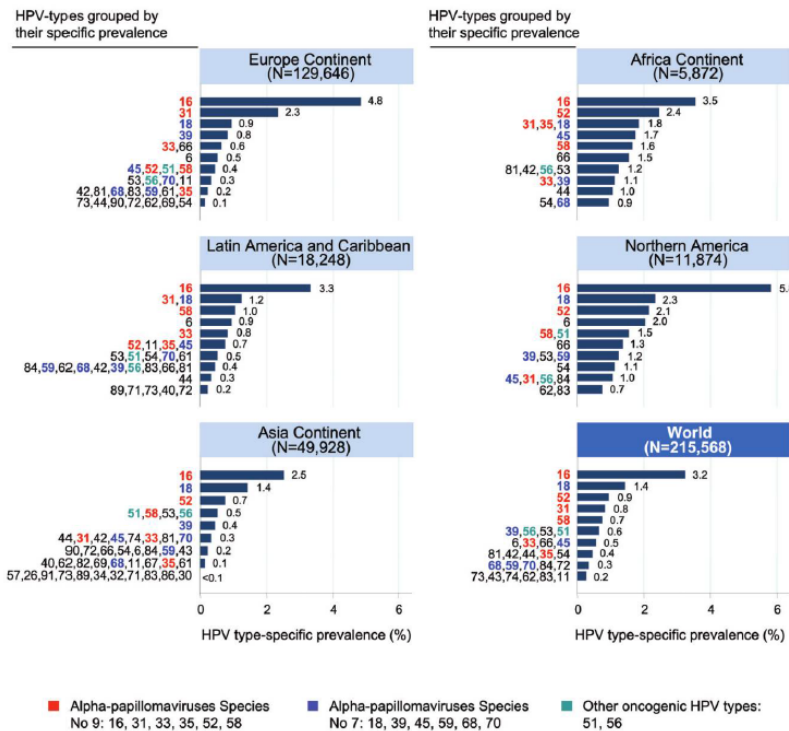


Figura 20. Prevalencia específica de cada genotipo por región geográfica³⁹.

Comentemos los estudios realizados en España sobre prevalencia de infección por VPH en distintas poblaciones. Entre los primeros publicados, Múgica-Van Herckenrode et al. (1992)⁴⁰ encuentran una prevalencia de VPH de alto riesgo del 17% (IC95%: 14%-19%) en 1.178 mujeres con citologías normales en el País Vasco, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentes.

Posteriormente Muñoz et al. (1996)⁴¹ encuentran una prevalencia media de 4,9% en el grupo de pacientes españolas de una población de 810 mujeres con citología normal y de España, Colombia, y Brasil. La prevalencia media para los tres países fue 10,5 %, pero fue mayor en las áreas con alta incidencia de cáncer cervical (17 % Brasil y 13 % Colombia).

De Sanjosé et al. en 2003⁴² realizaron un estudio con una muestra de base poblacional, con una selección 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 1998 y junio 2000. En este trabajo se obtiene una prevalencia de 3,4%

(IC95%: 2,3-4,5), siendo una de las más bajas de Europa. Se identificaron como factores de riesgo para la infección por VPH haber nacido fuera de España, estar divorciada, haber tenido más de 5 parejas sexuales a lo largo de la vida y fumar marihuana, e identifican como factores protectores el uso sistemático del preservativo con la pareja regular. Como en otros estudios, la prevalencia era más alta en las mujeres más jóvenes (7% en menores de 25 años frente a 3% en mujeres de 25-34 años), aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística. No obstante, el patrón decreciente a mayor edad coincide con la distribución etaria de la prevalencia de VPH descrita ampliamente en la literatura científica. Se observa una tendencia decreciente en función del nivel de formación alcanzado: a menor nivel de estudios mayor prevalencia de VPH, pero las diferencias tampoco alcanzan significación estadística.

Posteriormente Font et al en 2004, en una muestra de 1.383 mujeres captadas en 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%⁴³. Puig et al en el año 2005, encuentran una prevalencia del 10,6% de infección por VPH en 298 mujeres de una red de centros urbanos de detección precoz de cáncer de Zaragoza en el 2002⁴⁴. En un estudio de 1.011 mujeres realizado en un Centro de Planificación Familiar de Alicante entre mayo 2003 y enero 2004, González et al⁴⁵ encontraron una prevalencia global del 10% (IC95%:8,2-12), siendo de 8,2% (IC95%:6,43-10,26) en españolas.

Por último, el estudio probablemente más relevante en cuanto a la estimación de la prevalencia de la infección por virus del papiloma humano en nuestro país es el estudio CLEOPATRA³³. Su objetivo era estimar la prevalencia de esta infección y la distribución de los distintos tipos del virus entre mujeres que fueron atendidas en los programas de cribado de España entre los años 2007 y 2008. Se incluyeron en total 3.261 mujeres de entre 18 y 65 años procedentes de todas las Comunidades Autónomas. La prevalencia global de la infección fue del 14,3% (IC95%, 13,1-15,5) y la de infección por tipos del alto riesgo fue 12,2% (IC95%, 11,1-13,4%), que suponían el 84% de todas las muestras positivas. El pico de prevalencia se encontró en el grupo de 18-25 años (28,8%; IC95%, 26,6-31,1) y disminuía a media que aumentaba la edad de las pacientes (*Figura 21*). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la

prevalencia total o por genotipos entre las distintas áreas geográficas estudiadas (Figura 22). Los genotipos de alto riesgo más comunes fueron 16 (2,9%), 52 (1,8%), 51 (1,6%), 31 (1,3%) y 66 (1,2%). VPH 16 estaba presente en el 16,9% de las muestras positivas y al menos uno de los cuatro tipos incluidos en las distintas vacunas (6, 11, 16 y 18) se detectaron en el 3,8% de las mujeres cribadas, suponiendo el 22,1% de las muestras positivas. Las infecciones múltiples se detectaron en 4,1% de casos (la cuarta parte de las muestras positivas) (Figura 23).

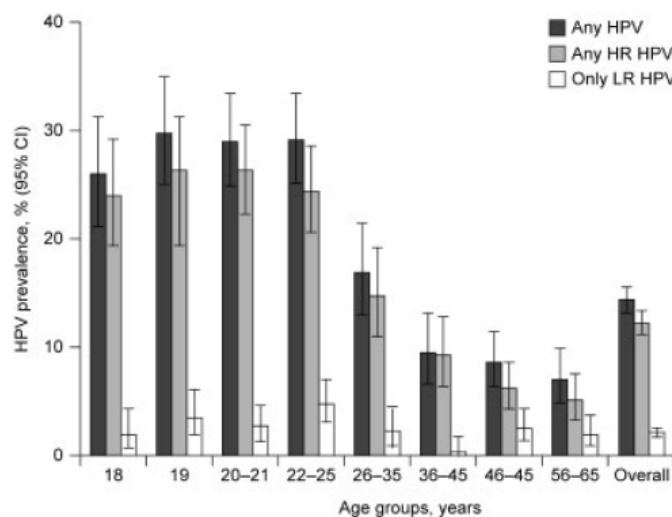


Figura 21. Prevalencia global y estratificada por edad de la infección por cualquier tipo de VPH, cualquier tipo de VPH de alto riesgo, y únicamente por VPH de bajo riesgo³³.

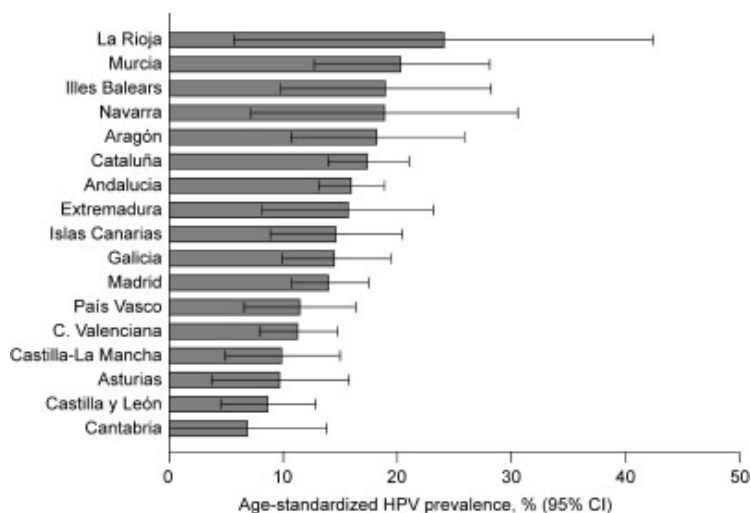


Figura 22. Prevalencia estratificada por edad de la infección cervical por VPH con cualquier tipo del virus en cada Comunidad Autónoma en España³³.

HPV type	Number of HPV-positive samples (n = 606)	Age-standardized HPV prevalence among HC2-tested samples (n = 3,153; %; 95% CI)	Age-standardized HPV prevalence among HC2-positive samples (n = 606; %; 95% CI)
HR HPV type			
16	127	2.9 (2.3–3.5)	16.9 (13.9–19.9)
18	38	0.5 (0.3–0.7)	2.6 (1.3–3.9)
26	8	0.1 (0.0–0.3)	0.8 (0.1–1.5)
31	54	1.3 (0.9–1.7)	8.6 (6.3–10.8)
33	22	0.6 (0.3–0.9)	4.7 (3.0–6.4)
35	16	0.4 (0.2–0.6)	3.0 (1.7–4.4)
39	37	0.9 (0.6–1.3)	6.9 (4.9–9.0)
45	16	0.3 (0.1–0.5)	2.4 (1.2–3.6)
51	89	1.6 (1.2–2.0)	9.6 (7.2–11.9)
52	74	1.8 (1.3–2.2)	10.7 (8.3–13.2)
53	41	0.9 (0.6–1.3)	6.1 (4.2–8.0)
56	34	0.6 (0.4–0.9)	3.9 (2.4–5.5)
58	25	0.6 (0.3–0.9)	3.9 (2.4–5.5)
59	6	0.2 (0.0–0.3)	1.6 (0.6–2.6)
66	52	1.2 (0.8–1.5)	7.6 (5.5–9.7)
68	12	0.2 (0.0–0.3)	1.0 (0.2–1.7)
73	3	0.1 (0.0–0.2)	0.6 (0.0–1.2)
82	12	0.2 (0.0–0.3)	0.8 (0.1–1.5)
LR HPV type			
6	30	0.4 (0.2–0.7)	2.3 (1.1–3.5)
11	13	0.3 (0.1–0.5)	1.4 (0.5–2.4)
40	4	0.1 (0.0–0.2)	0.2 (NA)
43	3	0.0 (0.0–0.1)	0.1 (NA)
44	11	0.3 (0.1–0.4)	1.7 (0.7–2.7)
54	6	0.2 (0.0–0.4)	1.1 (0.2–1.9)
70	7	0.1 (0.1–0.5)	1.1 (0.3–2.0)
“Undefined risk” HPV type			
74 ^a	10	0.3 (0.1–0.5)	2.1 (0.9–3.2)
69/71 ^b	16	0.5 (0.3–0.8)	3.8 (2.3–5.3)
31/54 ^b	4	0.1 (0.0–0.2)	0.2 (NA)
HPV X ^c	20	0.6 (0.3–0.9)	3.8 (2.3–5.3)
Single and multiple HPV types			
Single infections	298	7.4 (6.5–8.4)	50.1 (46.1–54.1)
Multiple infections	199	4.1 (3.4–4.8)	25.0 (21.5–28.4)
2 types	134	2.8 (2.3–3.4)	18.1 (15.0–21.1)
3 types	41	0.8 (0.5–1.1)	4.6 (2.9–6.2)
≥4 types	24	0.5 (0.2–0.7)	2.4 (1.2–3.6)
Most frequent combinations of HPV types			
HPV 16 and 52	11	0.3 (0.1–0.5)	1.7 (0.7–2.7)
HPV 51 and 52	7	0.2 (0.0–0.3)	1.0 (0.2–1.9)
HPV 16 and 51	5	0.1 (0.0–0.1)	0.2 (NA)
HPV 16 and 53	4	0.1 (0.0–0.01)	0.1 (NA)
HPV 31 and 66	4	0.1 (0.0–0.1)	0.2 (NA)
Combinations of HPV vaccine types			
6/11 ^d	41	0.6 (0.3–0.9)	3.2 (1.8–4.6)
16/18 ^d	157	3.3 (2.6–3.9)	19.1 (16.0–22.3)
6/11/16/18 ^d	191	3.8 (3.1–4.5)	22.1 (18.8–25.4)

CI, confidence interval; HPV, human papillomavirus; HR, high-risk; LR, low-risk; NA, not applicable.

HC2-positive samples that were LiPA-negative (n = 109) were not included in the table.

^aHPV type 74 has an undefined risk.

^bLiPA Extra does not allow the discriminations between HPV types 69 and 71 or between HPV types 31 and 54.

^cHPV LiPA-positive but not typeable by LiPA extra.

^dOne or more of the vaccine types are concerned.

Figura 23. Distribución de los genotipos del VPH en España³³.

3. CRIBADO DEL CANCER DE CÉRVIX.

3.1. Antecedente históricos.

El cribado de cáncer de cérvix nunca ha sido evaluado en ensayos clínicos aleatorios. Su efecto se ha comprobado por estudios con relación a su implantación y por la variación en la incidencia del cáncer y la reducción de la mortalidad, así como por estudios de casos y controles en los que se evalúa la historia citológica de las pacientes⁴⁶. Se estima que en ausencia del cribado, aproximadamente el 1% de las mujeres que adquieren una infección por VPH desarrollarían un cáncer infiltrante de cérvix⁴⁷.

Desde la introducción en los años sesenta de los programas de detección precoz del cáncer cervical y de sus lesiones precursoras, la mortalidad debida a esta neoplasia ha disminuido. Esto se observaba desde los primeros estudios de Cramer (1974) y Miller et al⁴⁸ (1976), en los que correlacionaban cambios en el riesgo de padecer la enfermedad con la aplicación y difusión de los programas de detección precoz del cáncer cervical tanto en Canadá como en Estados Unidos de Norteamérica; de manera que a mayor detección, menor mortalidad y mayor prevalencia de estadios precoces y de lesiones premalignas.

Estudios posteriores como el llevado a cabo por Lynge en el año 1983 en Dinamarca⁴⁹ o el de Läärä et al en 1987 en cinco países nórdicos⁵⁰ corroboraron los beneficios del cribado, con una disminución en las tasas de mortalidad de entre el 10 y el 85%, siendo superior esta cifra en los países que conseguían que el cribado alcanzara a mayor porcentaje de la población (el país con menor cobertura poblacional fue Noruega con un 5% y una disminución de la mortalidad del 10%, frente a por ejemplo Dinamarca con un 40% de mujeres cribadas y una disminución del 25%). Estos y otros trabajos realizados en países del norte de Europa en la década de los noventa del siglo pasado, comprobaron además que las campañas organizadas tienen un mayor rendimiento que las que se cumplimentan por participación voluntaria de las mujeres⁵¹⁻⁵⁴. En la misma época, diversos estudios de casos y controles evidenciaron que el riesgo de desarrollar un carcinoma de cérvix invasivo era 3-10 veces mayor en mujeres que

nunca habían participado en una campaña de cribado^{55,56}; además este riesgo se incrementaba al aumentar el tiempo desde la última toma citológica o al disminuir la frecuencia de los estudios^{57,58}. Sin embargo, se comprobó que la realización de una citología cervicovaginal cada 2-3 años no incrementaba de forma significativa el riesgo de carcinoma invasivo en relación al esperado con los controles citológicos anuales^{58,59}.

3.2. Situación actual.

La eficacia de una campaña de cribado depende de cuatro factores muy importantes^{46,53}: la tasa de participación de la población sobre la que se interviene, el tipo de participación, la sensibilidad del test empleado y la calidad del diagnóstico y del tratamiento suministrado. Está demostrado que el incremento en las tasas de participación de la población en estudio conlleva un mejor cociente coste-efectividad que el incremento en la frecuencia del test en las mujeres que regularmente se realizan las pruebas del cribado; además se sabe que las mujeres que no participan en estas campañas suelen pertenecer a grupos y colectivos sociales con bajos recursos económicos y con poco acceso a la información, y coinciden con los grupos etarios y socioeconómicos en mayor riesgo para padecer lesiones displásicas del cérvix así como carcinomas. Por ello la captación de dichos grupos se hace necesaria en la mejora de cualquier campaña de cribado de cáncer de cérvix, situación que es aplicable a nuestro entorno.

A pesar de los evidentes beneficios de estas campañas, no son pocas las críticas a su eficacia, y las controversias que se han generado desde su instauración en cuanto a aspectos como: el modo de ejecutarse y la validez de una técnica como es la citología cervicovaginal^{60,61}, la edad de inclusión de las mujeres en el cribado, la periodicidad del mismo, los test diagnósticos a emplear y la edad a la que no es procedente seguir manteniendo a la mujer en estos programas. Estas cuestiones son motivo de discusión aún en la actualidad.

En un meta-análisis publicado en 2013 que incluyó 24 estudios poblacionales y aleatorizados controlados realizados hasta 2012, Peirson et al⁶² concluyeron que no había evidencia suficiente para establecer la edad óptima de inicio y finalización del cribado o la periodicidad del mismo, sin embargo, los datos analizados sugieren un efecto protector substancial del cribado de mujeres a partir de 30 años y a intervalos quinquenales.

En los países con escasos recursos sanitarios donde no se dan las condiciones para el desarrollo de estas campañas en toda su extensión, se han estudiado desde el punto de vista epidemiológico otros modelos alternativos que incluyen cambios en la frecuencia de la toma citológica, el actuar sobre poblaciones seleccionadas por sus características socio sanitarias de alto riesgo, la inspección visual del cérvix por personal de enfermería o personal auxiliar y el empleo de técnicas auxiliares como es la detección de la infección por el VPH. De igual forma se han desarrollado modelos matemáticos que estudian la eficiencia de las campañas clásicas o las que emplean técnicas moleculares para la detección del VPH, de acuerdo a distintos esquemas de frecuencias en las tomas y los distintos grupos de edad a los que van dirigidas⁶³. Así, se predice que un programa con una cobertura del 100% de la población y en el que sólo se realice una toma citológica en la vida de la mujer podría usar los recursos con mayor eficiencia que aquellos que aquellos programas que lo hacen más frecuentemente, y podrían alcanzar reducciones de hasta un 30% en la incidencia de carcinoma de cérvix. Un examen citológico cada diez años podría duplicar esta reducción.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013 actualizó y publicó su “Guía para el cribado y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervical”⁶⁴. En ella se manifiesta cómo es preciso adecuar los programas del cribado en cada región del mundo en función de, entre otros, la disponibilidad de medios y test diagnósticos. Para países en los que ya existen programas de prevención y control de las lesiones precancerosas, las recomendaciones que se dan fueron desarrolladas para ayudar a los responsables de su instauración a determinar si se deben modificar los test de cribado o la actitud ante los distintos resultados. Para países en los que no se dispone de tales programas, estas recomendaciones pueden ser usadas para

determinar qué test y tratamiento instaurar. En líneas generales recomiendan que las pruebas diagnósticas disponibles (citología cervicovaginal, inspección cervical con ácido acético (VIA) y determinación del ADN del VPH) pueden ser usadas solas o secuencialmente en función de la disponibilidad de las mismas en cada región. Cuando se use un único test, un resultado positivo indicará la necesidad de efectuar tratamiento. Cuando se use una secuencia de test, las mujeres en las que el primero realizado sea positivo deben ser sometidas a otro estudio y únicamente aquellas con ambos positivos deben ser tratadas. Las mujeres con una primera prueba de cribado positiva seguida de resultado negativo en la segunda deben ser vigiladas. Las distintas alternativas que sugiere el grupo de trabajo de la OMS en cuanto a los test diagnósticos a utilizar se muestran a continuación, al igual que el algoritmo para el diagnóstico y tratamiento propuesto (*Figuras 24 y 25*).

En lo que respecta a la edad, la recomendación de la OMS es iniciar el cribado a mujeres a partir de 30 años, dado su mayor riesgo de padecer un cáncer de cérvix. Además insisten en que se debe dar prioridad a realizar un test en el grupo de 30 a 49 años, más que a aumentar el número de test realizados a lo largo de la vida. En cuanto a los intervalos de los mismos, consideran que deben depender de las condiciones económicas, de infraestructura y otros recursos de cada región⁶⁴.

- The expert panel suggests:**
- ▶ Use a strategy of screen with an HPV test and treat, over a strategy of screen with VIA and treat. In resource-constrained settings, where screening with an HPV test is not feasible, the panel suggests a strategy of screen with VIA and treat.
 - ▶ Use a strategy of screen with an HPV test and treat, over a strategy of screen with cytology followed by colposcopy (with or without biopsy) and treat. However, in countries where an appropriate/high-quality screening strategy with cytology followed by colposcopy already exists, either an HPV test or cytology followed by colposcopy could be used.
 - ▶ Use a strategy of screen with VIA and treat, over a strategy of screen with cytology followed by colposcopy (with or without biopsy) and treat. The recommendation for VIA over cytology followed by colposcopy can be applied in countries that are currently considering either programme or countries that currently have both programmes available.
 - ▶ Use a strategy of screen with an HPV test and treat, over a strategy of screen with an HPV test followed by colposcopy (with or without biopsy) and treat.
 - ▶ Use either a strategy of screen with an HPV test followed by VIA and treat, or a strategy of screen with an HPV test and treat.
 - ▶ Use a strategy of screen with an HPV test followed by VIA and treat, over a strategy of screen with VIA and treat.
 - ▶ Use a strategy of screen with an HPV test followed by VIA and treat, over a strategy of screen with cytology followed by colposcopy (with or without biopsy) and treat.
 - ▶ Use a strategy of screen with an HPV test followed by VIA and treat, over a strategy of screen with an HPV test followed by colposcopy (with or without biopsy) and treat.

Figura 24. Resumen de las recomendaciones para el cribado y tratamiento de la infección por VPH⁶⁴.

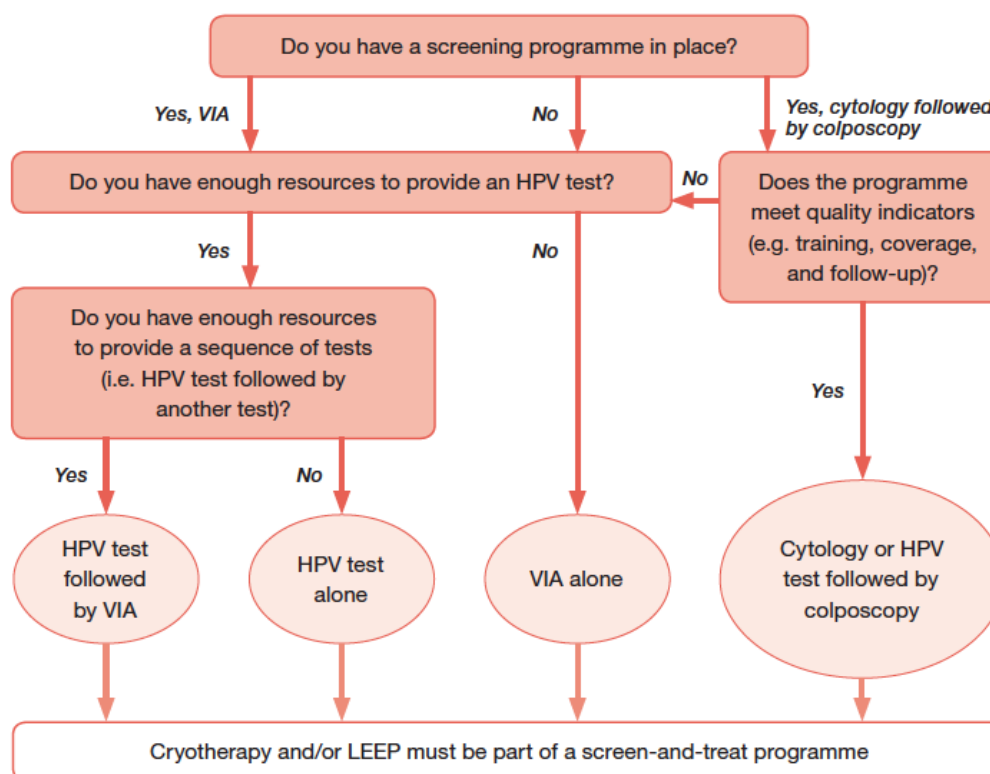


Figura 25. Algoritmo de actuación para el cribado y tratamiento de la infección por VPH⁶⁴.

En países desarrollados, a pesar de que mayoritariamente se apuesta por la utilización secuencial de varios test (fundamentalmente la citología cervicovaginal y/o la determinación de ADN del VPH inicialmente), existen diferencias entre las distintas guías de actuación en cuanto a los algoritmos diagnósticos, la edad de inicio y finalización del cribado y la periodicidad del mismo.

En los Estados Unidos de Norteamérica, han sido revisadas y actualizadas tres importantes guías de actuación en 2012. La guía para el cribado del cáncer de cérvix del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)⁶⁵, la guía para la prevención y detección precoz del cáncer cervical publicada por la *American Cancer Society*, la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*, y la *American Society for Clinical Pathology Screening*⁶⁶, y por último la guía de cribado para el cáncer cervical de la *US Preventive Services Task Force*⁶⁷. En ellas, independientemente de diferencias metodológicas y en cuanto a los objetivos planteados, finalmente se ofrecen las siguientes recomendaciones:

- Inicio de los test a los 21 años sin tener en cuenta los factores de riesgo.
- Entre 21 y 29 años, citología cervicovaginal a intervalos trianuales.
- Entre 30 y 65 años puede usarse cotest con citología y determinación de ADN VPH de alto riesgo a intervalos de cinco años, o citología sola cada tres años.
- Mujeres mayores de 65 años con un cribado anterior adecuado negativo no deben continuar siendo incluidas en los programas.

En la figura 26 se muestran esquematizadas estas recomendaciones, así como las referentes al manejo de los resultados de los test.

POPULATION	PAGE NUMBER	RECOMMENDED SCREENING METHOD ^a	MANAGEMENT OF SCREEN RESULTS	COMMENTS
Aged < 21 y	153	No screening		HPV testing should not be used for screening or management of ASC-US in this age group
Aged 21-29 y	154-155	Cytology alone every 3 y	HPV-positive ASC-US ^b or cytology of LSIL or more severe: Refer to ASCCP guidelines ² Cytology negative or HPV-negative ASC-US ^b : Rescreen with cytology in 3 y	HPV testing should not be used for screening in this age group
Aged 30-65 y	155-162	HPV and cytology "cotesting" every 5 y (preferred)	HPV-positive ASC-US or cytology of LSIL or more severe: Refer to ASCCP guidelines ² HPV positive, cytology negative: Option 1: 12-mo follow-up with cotesting Option 2: Test for HPV16 or HPV16/18 genotypes • If HPV16 or HPV16/18 positive: refer to colposcopy • If HPV16 or HPV16/18 negative: 12-mo follow-up with cotesting Cotest negative or HPV-negative ASC-US: Rescreen with cotesting in 5 y	Screening by HPV testing alone is not recommended for most clinical settings
		Cytology alone every 3 y (acceptable)	HPV-positive ASC-US ^b or cytology of LSIL or more severe: Refer to ASCCP guidelines ² Cytology negative or HPV-negative ASC-US ^b : Rescreen with cytology in 3 y	
Aged > 65 y	162-163	No screening following adequate negative prior screening		Women with a history of CIN2 or a more severe diagnosis should continue routine screening for at least 20 y
After hysterectomy	163-164	No screening		Applies to women without a cervix and without a history of CIN2 or a more severe diagnosis in the past 20 y or cervical cancer ever
HPV vaccinated	164-165	Follow age-specific recommendations (same as unvaccinated women)		

ASCCP indicates American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; CIN2, cervical intra-epithelial neoplasia grade 2; HPV, human papillomavirus; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

^aWomen should not be screened annually at any age by any method.

^bASC-US cytology with secondary HPV testing for management decisions.

Figura 26. Resumen de recomendaciones para el cribado del cáncer de cérvix⁶⁶.

En cuanto al cribado en Europa, en marzo de 2015 Elfstron et al. publicaron los resultados de un interesante estudio en el que se proponían analizar la organización y los controles de calidad que se realizan a los distintos programas implantados en los 34 países de la Unión Europea. 29 de ellos proporcionaron datos sobre las estrategias que

se llevaban a cabo en sus países (*Figura 27*) y los resultados mostraban que los esfuerzos para realizar controles de calidad, monitorización y evaluación de las mismas tenían distinto alcance y no estaban estandarizados, haciendo dificultoso comparar parámetros como el coste-efectividad de cada una de ellas. Con respecto a los detalles de los programas de cribado, los intervalos recomendados para la realización de los test oscilaban entre un año en la República Checa y cinco años en Estonia, Finlandia, Holanda y Rumanía. Las edades de las mujeres objeto del mismo eran desde los 17 años (Lichtenstein) hasta los 70 en Letonia. En siete países los intervalos de cribado dependían de la edad de las pacientes o del tipo de test realizado. La financiación de la esta actividad preventiva también variaba ampliamente. En algunos países se exigía la contratación de un seguro de salud privado (Estonia y Polonia) mientras que en otros corría a cuenta de los departamentos de salud nacionales, fundaciones de salud o de partidas presupuestarias que asignaban gobiernos regionales. Islandia, Letonia, Noruega y Suecia requieren copago por parte de las mujeres. En sólo cinco países las muestras para la realización de los test diagnósticos eran tomadas por un único tipo de profesional sanitario. En los restantes esta tarea era asumidas por médicos generales, enfermeras de atención primaria, matronas y ginecólogos. La citología convencional fue usada en nueve países, la citología líquida en siete y en cinco se usaron ambas. Siete países no incluían la determinación de VPH en ningún nivel del cribado y en algunos se empieza a implementar su uso⁶⁸.

Country	Exam interval and age-range	Eligibility criteria	Financing source	Co-payment	Sample taker	Screening test used	Status of HPV testing use
Czech Republic	1 year	All adult women	Public health insurance	No	Gynaecologist	Conventional cytology LBC	Not in use
Denmark	3 years (ages 23-49) 5 years (ages 50-65)	Age-eligible women with a cervix in situ, total hysterectomy for benign reasons excluded	Public financing	No	General practitioner Gynaecologist	LBC	Triage Test of cure Self-test [*] Programme exit test
England	3 years (ages 25-49) 5 years (ages 50-64)	Age-eligible women with a cervix in situ	Primary Care Trusts through the Department of Health	No	General practitioner Primary care nurse	LBC	Triage Test of cure
Estonia	5 years (ages 30-59)	Age-eligible women with health insurance	Health Insurance Fund	No	Midwife	Conventional cytology	Not in use
Finland	5 years (ages 30-60)	Some regional variation in age-range	Municipality health care budget	No	Primary care nurse Midwife	Conventional cytology	Primary screening Triage
France	3 years (ages 25-65)	Age-eligible women with a cervix in situ and have had intercourse	Health Insurance Plan, Ministry of Health, National Cancer Institute	Unknown	General practitioner Midwife Gynaecologist	Conventional cytology LBC	Test of cure ^{***} Triage Primary screening
Hungary	3 years (ages 25-65)	Age-eligible women who have not participated in opportunistic screening	Health Ministry, National Health Insurance Fund Administration	No	Primary care nurse [*] Gynaecologist	Conventional cytology	Not in use
Iceland	2 years (ages 20-39) 4 years (ages 40-69)		Department of Welfare	Yes	General practitioner Gynaecologist	Conventional cytology LBC	Not in use
Ireland	3 years (ages 25-44) 5 years (ages 45-60)	Immunosuppressed women start at age 20	Department of Health	No	A mix of health care providers	LBC	Test of cure
Italy	3 years cytology 5 years HPV (ages 25-64)	Age-eligible women with other health concerns excluded and women who have attended opportunistically	Regional health funds	No	Primary care nurse Midwife	Conventional cytology LBC	Primary screening Triage Test of cure
Latvia	3 years (ages 25-70)	Age-eligible women who do not have a recent state-paid smear, women who have not had a hysterectomy, women who have not had a smear for other reasons	Health care budget	Yes	General practitioner Gynaecologist	Conventional cytology	Not in use
Liechtenstein	2.5 years (older than 17)		Governmental funding	No	General practitioner Gynaecologist	LBC	Primary screening Co-testing Triage
Lithuania	3 years (ages 25-60)	Age-eligible women without insurance excluded	National Health Insurance Fund	No	General practitioner Midwife Gynaecologist	Conventional cytology	Not in use
Netherlands	5 years (ages 30-60)	Age-eligible women with a cervix in situ, women without a recent smear for other indications, not currently pregnant	Ministry of Health, Welfare and Sport	No	General practitioner Primary care nurse	Conventional cytology LBC	Triage
Country	Exam interval and age-range	Eligibility criteria	Financing source	Co-payment	Sample taker	Screening test used	Status of HPV testing use
Norway	3 years (ages 25-69)	Age-eligible women with a cervix in situ, women without a recent opportunistic smear	Cancer registry	Yes	General practitioner Gynaecologist	Conventional cytology LBC	Triage
Poland	3 years (ages 25-59)	Age-eligible women with a cervix in situ, women must have an identify card and proof of health insurance	National Healthcare Fund	No	Midwife Gynaecologist	Conventional cytology	Triage
Romania	5 years (ages 25-64)	Age-eligible women with a cervix in situ	Ministry of Health	No	General practitioner Gynaecologist	Conventional cytology	Not in use
Scotland	3 years (ages 20-60)	Age-eligible women with a cervix in situ, temporary exclusions for a variety of conditions	Governmental funding allocated to regional level Health Authorities	No	General practitioner Primary care nurse Midwife Gynaecologist	LBC	Test of cure
Slovenia	3 years (ages 20-64)	Age-eligible women with a cervix in situ	Health Insurance Institute of Slovenia	No	Gynaecologist	Conventional cytology	Triage Test of cure
Sweden	3 years (ages 23-50) 5 years (ages 50-60)	Age-eligible women with a cervix in situ	Regional health funds	Varies by region	Midwife	Conventional cytology LBC	Triage Test of cure Primary screening [*]
Wales	3 years (ages 25-50) 5 years (ages 50-64)		National Health Service	No	General practitioner Primary care nurse Midwife Gynaecologist	LBC	Triage Test of cure Other ^{***}

* In research/programme pilots.

** Clinical practice in some colposcopy units, not necessarily used in the organised programme.

*** Resolution of uncertainty, e.g. persistent low grade dyskaryosis.

Figura 27. Detalle de los programas de cribado en los distintos países de la Unión Europea⁶⁸.

En nuestro país, existen estrategias de salud pública diferentes para cada una de las Comunidades Autónomas. Los programas de cribado instaurados son en su mayoría oportunistas.

En el año 2008 fue publicado un estudio en el que se intentaba cuantificar la cobertura de los programas de detección precoz del cáncer de cérvix y monitorizar los factores de riesgo asociados al mismo, mediante la realización de un cuestionario postal a una muestra de 11.068 mujeres de entre 18 y 70 años, estratificada por comunidades

autónomas, edad, clase social y población. Es el llamado estudio AFRODITA⁶⁹. Los resultados que encontraron mostraban entre otros los siguientes datos (*Figuras 28, 29 y 30*): la edad media de inicio de las relaciones sexuales coitales fue de 20,9 años; el 60% de las mujeres habían mantenido su primera relación coital antes de los 21 años y un 7,2% antes de los 16. Al 75,6% de las mujeres se les había practicado una citología en los tres últimos años: el rango oscilaba entre el 85,9% en nuestra comunidad y el 61,3% de Extremadura. El 90% de las citologías las realizaban los ginecólogos y únicamente el 2% de los médicos de familia tomaban las muestras cervicovaginales. El 39,1% se practicaban en centros de atención primaria o de planificación familiar y el 36% en consultas privadas. Hasta un 20,7% de las mujeres que no tenían relaciones coitales demandaban la realización de citologías, lo que suponía un uso inadecuado del cribado. Todos estos datos perfilan un cribado oportunista, con claras desventajas con respecto a un programa de base poblacional. Esta estrategia penaliza la equidad, es difícilmente eficaz y es claramente ineficiente⁷⁰. Así lo demuestran los resultados: la tasa de incidencia del cáncer de cérvix experimenta un incremento constante en España y en nuestra comunidad, particularmente en mujeres jóvenes^{71,72}. Además, se han publicado estudios españoles en los que se informa de que la cobertura poblacional del cribado en mujeres de 40 a 70 años apenas supera el 60% o el 30%⁷³. El estudio AFRODITA ha mostrado una cobertura para mujeres mayores de 55 años del 66%, mujeres que viven en áreas rurales del 66%, mujeres con un bajo nivel socioeconómico 65% y mujeres en algunas regiones de España como Cantabria, Andalucía, Castilla la Mancha y Extremadura entre el 61% y el 65%⁶⁹.

Variable	n	%
Preventive gynecological examination ^a		
Ever	5,742	83.8
Every year	3,654	64.1
Every 2 y	1,241	21.8
Every 3 y	277	4.9
>3 y	526	9.2
Unknown	44	
Health professional who performed the cytological screening ^b		
Gynecologist	4,437	89.1
Nurse/midwife	412	8.3
General practitioner	102	2.0
Other	31	0.6
Unknown	9	
Site of screening ^b		
Healthcare center	1,965	39.5
Private physician office	1,803	36.3
Hospital	1,105	22.2
Other	97	2.0
Unknown	21	0.4
Person who advises women to perform screening ^b		
Gynecologist	3,412	68.5
Women's own initiative	901	18.1
General practitioner	461	9.3
Nurse/midwife	106	2.1
Relatives or friends	53	1.1
Others	48	1.0
Unknown	10	

^aAmong women who replied to the questionnaire (n = 6,852).

^bAmong women who ever having had sexual intercourse and a cytological screening in their lives, and aged 18-65 y (n = 4,991).

Figura 28. Características de la exploración ginecológica y el cribado citológico⁶⁹.

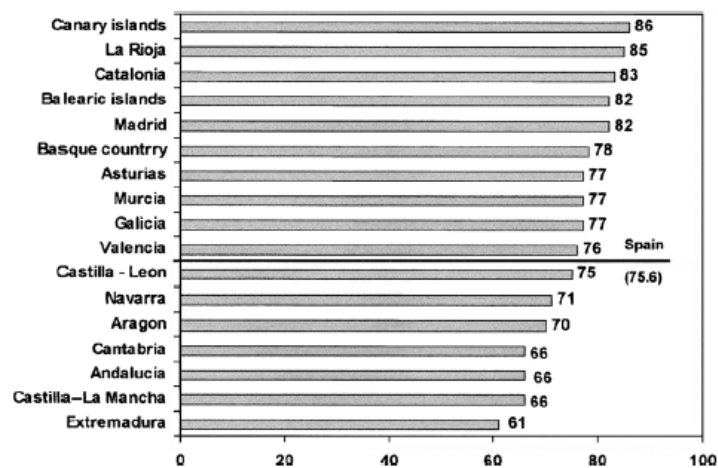


Figura 29. Porcentaje de mujeres que a las que se había realizado una citología en los tres años previos por Comunidad Autónoma⁶⁹.

Variable	n	%	Never cytology (%)	Cytology within last 3 y (%)	pOR for cytology in last 3 y	95% CI
Pregnancy						
Never	1,563	27.0	30.1	63.1	1*	
Ever	4,226	73.0	8.0	80.2	2.0	1.7-2.3
No. of pregnancies						
0	1,563	27.0	30.1	63.1	1*	
1	1,091	18.8	9.1	81.3	2.0	1.6-2.4
2	1,900	32.8	6.4	82.1	2.1	1.8-2.6
≥3	1,235	21.3	9.4	76.4	1.7	1.4-2.2
p Value for trend					<.001	
No. of children						
0	1,668	29.1	28.8	64.4	1*	
1	1,159	20.2	7.5	82.1	1.9	1.6-2.4
2	2,081	36.3	6.8	81.6	1.9	1.6-2.3
≥3	832	14.5	11.2	73.9	1.5	1.2-2.0
Unknown	49					
p Value for trend					<.001	
Age at 1st sexual intercourse, y						
≥25	772	13.8	15.8	70.5	1*	
22-24	1,177	21.1	12.2	76.6	1.3	1.1-1.6
19-21	1,812	32.5	14.0	75.7	1.3	1.1-1.6
17-18	1,393	25.0	13.9	77.5	1.6	1.3-2.0
≤16	423	7.6	13.7	77.5	1.9	1.4-2.6
Unknown	212					
p Value for trend					<.001	
Lifetime no. of sexual partners						
1	3,907	69.0	14.4	74.2	1*	
2-4	1,365	24.1	14.5	77.4	1.1	0.9-1.3
≥5	388	6.9	9.5	81.2	1.2	0.9-1.7
Unknown	129					
p Value for trend					.049	
History of STD						
Never	5,334	92.1	14.8	74.6	1*	
Ever	455	7.9	3.5	87.0	1.9	1.4-2.6
Use of contraceptive methods						
Never	659	11.4	23.8	58.4	1*	
Ever	5,130	88.6	12.7	77.8	2.3	1.9-2.8
OC	3,330	57.5	5.9	85.0	3.3	2.7-4.1
IUD	790	13.6	1.1	93.2	7.5	5.3-10.7
Condom	4,046	69.9	14.1	76.7	2.2	1.8-2.7
Tubal ligation	364	6.3	4.7	84.3	3.3	2.1-4.7
Knowledge about CC prevention						
No	4,257	74.4	16.6	72.4	1*	
Yes	1,463	25.6	5.7	85.3	2.0	1.7-2.4
Unknown	69					
Knowledge about factors associated with CC						
No	1,415	55.2	14.8	73.6	1*	
Yes	2,596	44.8	12.9	78.0	1.3	1.1-1.6
Unknown	1,778					
Knowledge about HPV						
Don't know	2,880	50.7	16.6	71.4	1*	
Know existence	2,283	40.2	11.8	78.9	1.4	1.2-1.6
Know existence and diseases	516	9.1	8.9	83.7	1.8	1.4-2.3
Unknown	110					

Boldface figures denote statistical significance. Models adjusted for autonomy, age group, SEL, and municipality size.
pOR, prevalence odds ratio; CI, confidence interval; STD, sexually transmitted disease; OC, oral contraceptive; IUD, intrauterine device; CC, cervical cancer; HPV, human papillomavirus; SEL, socioeconomic level.
* Use as reference.

Figura 30. Antecedentes reproductivos, comportamiento sexual y otros factores de riesgo asociados⁶⁹.

En el año 2014 se publicó el documento de consenso más reciente que ofrece recomendaciones sobre el cribado en nuestro país, bajo el auspicio de la Sociedad Española de Ginecología, la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia, la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Citología⁷⁴. En esta guía, los autores estiman que de la totalidad de mujeres sexualmente activas en España, 1.938.996 presentan una infección detectable por el VPH. La mayoría de ellas se encuentran entre los 25 y los 65 años (1.433.389). 438.358 presentan una citología anormal, también preferentemente en ese grupo etario (336.441). Teniendo en cuenta las coberturas estimadas de cribado actuales, sólo se detectaría una citología anormal en 287.067 mujeres en un periodo de tres años. Como resultado de este cribado oportunista se detectarían 6.139 casos de CIN3 al año y, a pesar de todos estos esfuerzos, cada año se diagnosticarían 2.511 casos nuevos de cáncer de cuello uterino con 848 pacientes fallecidas por esta causa (*Figura 31*). Por todo ello, el Sistema Nacional de Salud realiza las siguientes recomendaciones a las Comunidades Autónomas para el diseño de las distintas estrategias⁷⁵: optimizar la realización de las pruebas en mujeres de medio-bajo riesgo, definiendo como población diana las mujeres asintomáticas con relaciones sexuales y edad entre 25 y 65 años; utilizar preferentemente como test de elección la citología cervical a intervalos de 3-5 años tras dos citologías iniciales normales realizadas en el intervalo de un año; y garantizar un seguimiento mediante programas específicos organizados para mujeres de riesgo elevado. Establecen como objetivo que el 70% de las mujeres entre 30 y 60 años tengan una citología de cribado realizada en los cinco años anteriores.

En la actualidad, la situación actual del cribado en España se puede resumir con los siguientes puntos: se trata de un cribado oportunista en 15 de las 17 Comunidades Autónomas (poblacional en la Comunidad Valenciana y La Rioja), con una población diana mayoritariamente comprendida (en 11 Comunidades) entre los 25 y los 65 años con un factor de corrección de tres años desde el inicio de las relaciones sexuales. Se propone como test a realizar la citología en todas las Comunidades, con la determinación del VPH junto con la citología en mujeres de 35-64 años en una, y en otras dos se introduce la prueba de VPH como rescate de mujeres mal cribadas. De forma unánime se recomienda un intervalo citológico trienal, pero cinco Autonomías tienen en cuenta los factores de riesgo para modificar estos intervalos y

eventualmente la edad de inclusión en el programa. También es unánime la edad de finalización del mismo, a los 65 años⁷⁴.

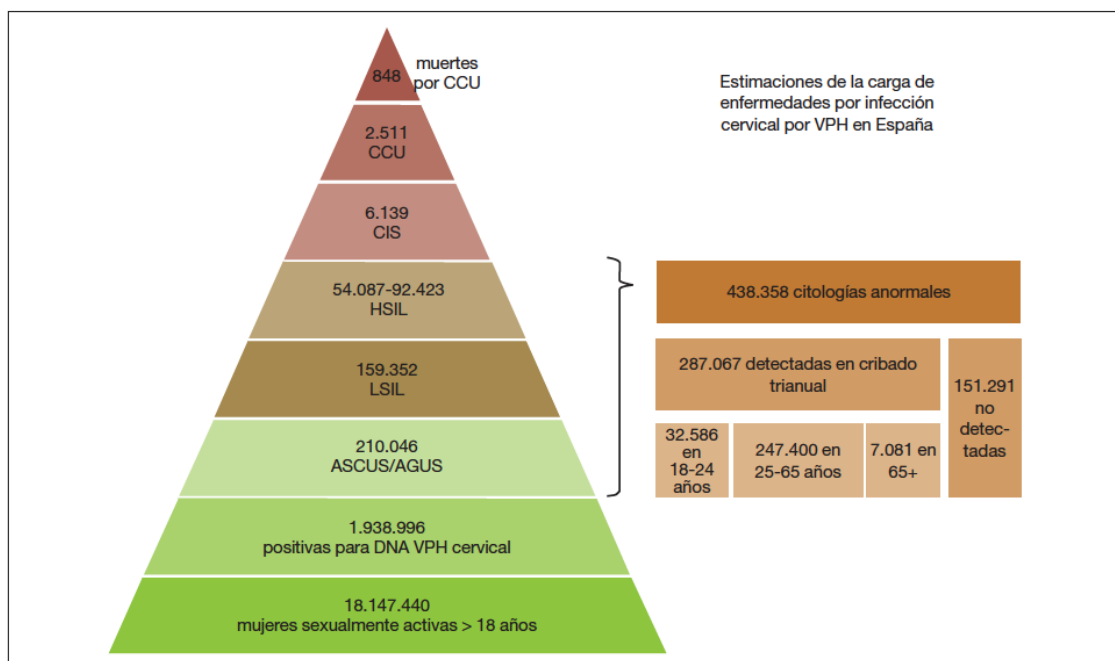


Figura 31. Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España⁷⁴.

Finalmente, a la luz de la evidencia científica actual, en la “Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España de 2014”⁷⁴ se realizan las siguientes recomendaciones:

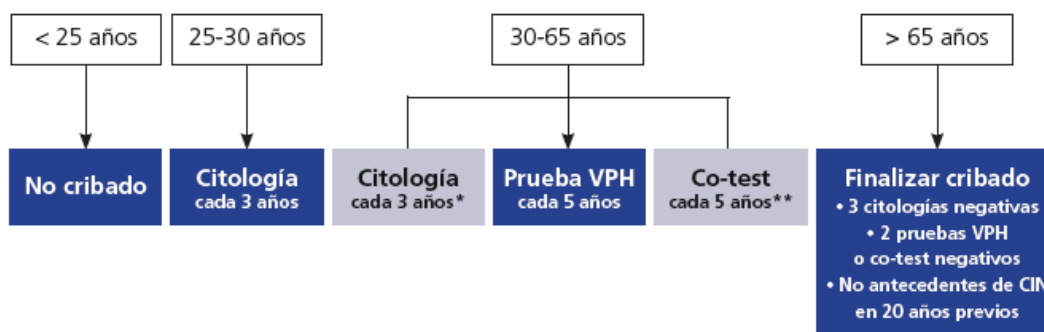
- Inicio del cribado a los 25 años, independientemente de la edad de inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo.
- Finalización a los 65 años siempre que se cumplan los siguientes criterios.
 - Cribado previo adecuado y negativo durante los 10 años anteriores.
 - Ausencia de antecedentes de CIN o cáncer de cuello uterino tratado durante los 20 años previos.
- En mujeres de 25 a 30 años: únicamente citología. Si el resultado es negativo, se debe repetir trianualmente hasta los 30 años.
- En mujeres entre 30 y 65 años: determinación de VPH de alto riesgo (VPH-AR) cada 5 años (opción preferente).
- Otras opciones en mujeres entre 30 y 65 años:
 - citología trianual (opción aceptable).

- uso conjunto de citología y prueba de VPH-AR (cotest) cada 5 años (opción aceptable).
- Mujeres pertenecientes a subgrupos especiales:
 - Histerectomía previa por patología benigna: finalización del cribado tras la histerectomía.
 - Histerectomía por CIN: continuar tras los dos primeros años de controles negativos el seguimiento o cribado durante un periodo mínimo de 20 años.
 - Historia previa de CIN 2 tratado o con resolución espontánea: tras los dos primeros años de controles con cotest negativos, cribado rutinario durante un periodo mínimo de 20 años.
 - Mujeres inmunodeprimidas: citología anual a partir de los 21, y a partir de los 30 cotest trienal si el número de linfocitos CD4 es igual o mayor a 200 cl/mcL o llevan tratamiento antirretroviral activo o cotest anual si los CD4 son inferiores a 200cl/mcL o no hay tratamiento antirretroviral.

Estas recomendaciones son también recogidas en la “Oncoguía para la prevención del Cáncer de Cuello de Útero 2014” de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)⁷⁶, y se resumen gráficamente en la figura 32.

En cuanto al manejo de las pacientes con algún test patológico, recomiendan si existe alteración citológica con VPH positivo realizar estudio colposcópico. En el caso de que se detecte la presencia del virus, la actitud a seguir es más controvertida, dándose como válidas aunque con niveles de evidencia bajos o moderados las opciones mostradas en el algoritmo de la figura 33.

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



* Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

** Globalmente, prueba de VPH y citología (co-test) no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

Figura 32. Recomendaciones de cribado. Oncoguía 2014. SEGO⁷⁶.

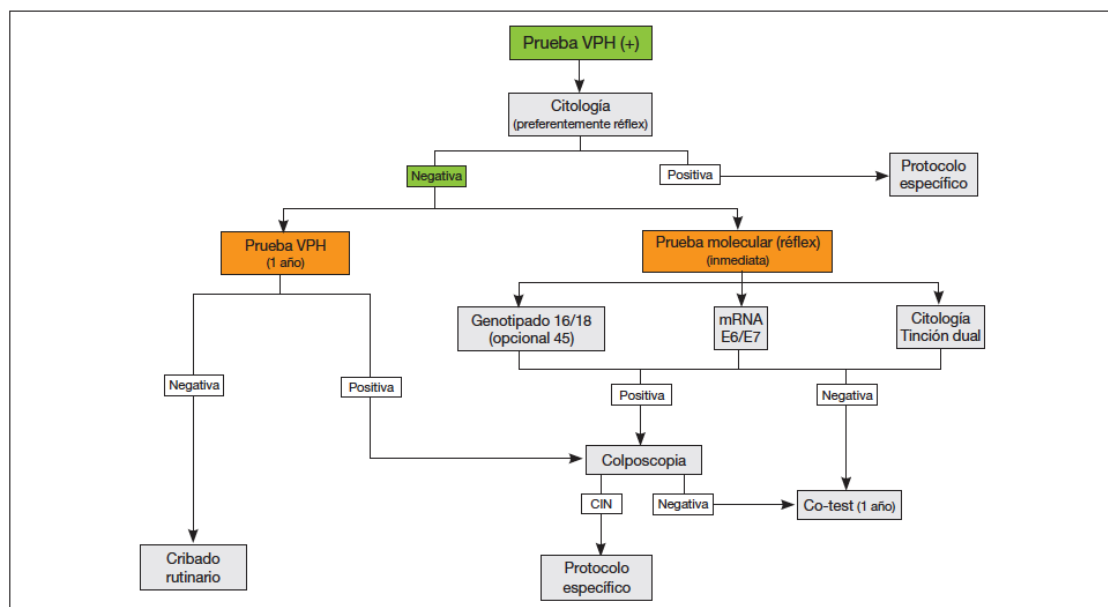


Figura 33. Algoritmo de actuación clínica en mujeres con prueba de detección del VPH positiva⁷⁴.

En nuestra Comunidad Autónoma, la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud, estableció y publicó en el año 2013 la metodología del programa de cribado oportunista del cáncer de cérvix en Canarias⁷⁷. En él se establece un inicio del cribado con citología cervicovaginal a todas las mujeres entre 25-65 años sexualmente activas. Entre los 18 y 25 años se les ofrecerá la prueba si presentan uno o más de los factores de riesgo. A partir de los 65 años se interrumpe la realización de la misma si presenta en los último 10 años dos frotis consecutivos negativos o normales. La periodicidad del cribado se realizará de la siguiente forma:

- Citología en las mujeres de 25 años o 3 años después del inicio de las relaciones sexuales, hasta los 65. Inicialmente dos citologías consecutivas con periodicidad anual. Si ambas son negativas se repetirán cada 3 años.
- En mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas periodicidad anual.
- A mujeres mayores de 65 sin citología en los últimos 5 años, se les ofrecerán dos citologías con periodicidad anual y si son normales no se propondrán más intervenciones.
- No se realizará cribado a mujeres histerectomizadas o sin relaciones sexuales.

3.3. Pruebas de cribado.

3.3.1. Papel de la citología cervicovaginal:

La citología cervicovaginal es el patrón oro de las técnicas de cribado en el mundo desarrollado. Sin embargo, los programas basados en el cribado citológico han generado gran controversia debido a la escasa reproductibilidad de sus resultados, su baja sensibilidad y, como resultado, la necesidad de realizar las tomas con una relativa frecuencia para lograr una sensibilidad aceptable de los cribados⁷⁸. Su sensibilidad se ha estimado, según los estudios considerados, entre el 49% y el 67%, siendo la especificidad entre el 62% y el 77%⁷⁹. Un meta-análisis más reciente publicado en 2006 que incluía más de 60.000 mujeres de los Estados Unidos de Norteamérica y Europa, cifra esta sensibilidad en el 51% con rango entre el 30 y el 87% para la detección de la lesión intraepitelial de alto grado confirmada histológicamente. Para el CIN2 informa de valores del 53%, siendo la especificidad del 96,3%. Estos niveles aumentan con la edad, llegando a valores de sensibilidad del 79,3% en mayores de 50 años⁸⁰. Así pues, el empleo de la citología como test único de cribado ha funcionado a pesar de su pobre sensibilidad gracias a la repetición periódica de la misma durante la vida de una mujer. Además, desde la inclusión del sistema de Bethesda (Bethesda Workshop) para el diagnóstico citopatológico, se consideró una nueva entidad citopatológica denominada “ASCUS” (*atypical squamous cells of undetermined significance* - atipia de células escamosas de significado incierto)⁸¹, la cual como su nombre indica supone una incertidumbre diagnóstica que requiere el seguimiento citológico de las pacientes y en muchas ocasiones la realización de biopsia y/o colposcopia. Se estima que aproximadamente un 10% de estas ASCUS encierran una lesión escamosa de alto grado (lesión preneoplásica moderada y/o severa). Esto da idea de las limitaciones de esta prueba y justifica que a lo largo de los años se hayan buscado métodos y medidas auxiliares que complementen su eficiencia⁸² entre las que se encuentran: la optimización en la toma de la muestra con cepillos endo y exocervical, la mejora de la calidad de las tinciones, un mejor entrenamiento del personal que procesa y valora las muestras, el control de calidad de los diagnósticos realizados, la inclusión del examen

del cérvix mediante espéculo, la automatización del cribado con aplicaciones de análisis de imagen^{83,84}, la detección de la infección por el VPH^{53,85,86} o la combinación de ambos⁸⁶ y sobre todo la inclusión de tecnología como es el desarrollo de la citología en medio líquido^{87,88}. Esta última consiste en la conservación del material obtenido en un medio líquido de base alcohólica realizándose posteriormente la extensión citológica en el laboratorio.

La “Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España 2014”⁷⁴, aconseja el uso de la citología en medio líquido como opción preferente con un nivel de evidencia moderado y nivel de recomendación fuerte a favor, por los siguientes motivos:

- Disminuye el número de muestras insatisfactorias.
- Requiere menor tiempo de estudio microscópico.
- Permite realizar pruebas complementarias con el material sobrante: moleculares como la detección del VPH o de inmunocitoquímica como la detección de p16/KI67 o futuros nuevos marcadores.
- Permite la lectura automatizada.

Los nuevos sistemas de lectura automatizada, aplicando técnicas de análisis de imagen, permiten localizar las células atípicas durante el cribado. Se ha postulado en estudios prospectivos que al disminuir el número de campos microscópicos a estudiar, podría aumentar la sensibilidad de la técnica⁸⁹. Sin embargo, esta afirmación no ha sido corroborada por otros estudios y los datos son contradictorios⁷⁴.

Cabe mencionar en este apartado la introducción de la terminología LAST⁹⁰ (acrónimo de Lower Anogenital Squamous Terminology) para clasificación de las lesiones escamosas intraepiteliales. Esta terminología tiene en cuenta que las lesiones causadas por el VPH son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto anogenital inferior en ambos sexos y ha sido propuesta por el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical. El proyecto LAST se basa en los siguientes principios generales:

- Hay una biología común para las enfermedades del epitelio escamoso relacionadas con el VPH.

- Cada muestra histológica o citológica es únicamente una representación estadística de la biología real del paciente.
- Cuantas más muestras o datos disponibles, más preciso será el estudio de la biología real del paciente.
- La biología real representa el riesgo de cáncer en el momento presente y con menos fiabilidad, el riesgo a largo plazo.
- La variabilidad en el diagnóstico puede ser mejorada por:
 - correlación del número de términos diagnósticos con el número de categorías biológicamente relevantes y
 - el uso de marcadores biológicos.

Esta terminología clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) histológicas asociadas al VPH en dos grados: lesiones de bajo grado o LSIL y lesiones de alto grado o HSIL (coincide con la misma terminología citológica del sistema de Bethesda y emplea criterios semejantes) (Figura 34).

L-SIL	H-SIL
Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento del tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplasma). Hay poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio, pero la maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas están presentes sólo en la parte inferior del epitelio. Puede observarse coilocitosis, caracterizada por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares, sin las características de una lesión de alto grado.	Proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales (aumento de tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplasma, acompañada de figuras de mitosis). Hay poca o nula diferenciación citoplasmática en los tercios medio y superficial del epitelio. Las figuras mitóticas no se limitan al tercio inferior del epitelio y se pueden encontrar en la parte media y/o superficial.
CIN1 de la clasificación de Richart/OMS 2004	CIN2 y CIN3 de la clasificación de Richart/OMS 2014
Expresión de una infección productiva y autolimitada por el VPH. Regresión espontánea mayoritariamente.	CIN2: significado biológico mal definido. Tanto puede regresar como evolucionar. CIN3: auténticas neoplasias intraepiteliales con elevado potencial de progresión. Lesión precursora necesaria del carcinoma invasor de cérvix.

Figura 34. Terminología LAST: características histológicas y biológicas de cada categoría⁷⁶.

Además, incluye los conocimientos actuales sobre la infección por VPH e incorpora el uso de biomarcadores y facilita la comunicación entre profesionales. Esta terminología ha sido recogida en la última clasificación de la OMS para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014⁹¹.

3.3.2. Detección de la infección por VPH. Metodología, utilidad y aplicación clínica.

La utilización de técnicas moleculares para la detección de los distintos genotipos virales del VPH tiene en la actualidad tres áreas de indiscutible interés: el manejo de pacientes con ASCUS y lesiones de bajo grado, la vigilancia y seguimiento de pacientes tratados por lesiones preneoplásicas de alto grado y/o carcinoma microinvasor o invasor del cérvix y su relación con los programas de detección precoz del cáncer cervical. Este último apartado ha suscitado un debate todavía abierto en lo que se refiere a las mejoras que la inclusión de estas técnicas supondría en la sensibilidad y rendimiento de los programas, así como en la utilidad de reemplazar al estudio citológico convencional⁹² o complementarlo como cotest o de forma secuencial.

Centrándonos en el uso de la determinación del VPH en los programas de cribado, es conocido que las pruebas de detección deben tener una adecuada sensibilidad, la mayor especificidad posible y un valor predictivo negativo cercano al 100%, con un también alto valor predictivo positivo. Existen diferentes métodos de detección de la infección por el VPH según analicen la presencia del ADN, ARN o proteínas sintetizadas a partir de este. Pueden ser además métodos que necesiten amplificar la cantidad del ácido nucleico que se busca mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o métodos sin amplificación que usan la hibridación del mismo.

Meijer et al. describieron en 2009 los criterios que debería cumplir un test para la detección de la infección por VPH que vaya a ser utilizado como cribado⁹³. Dichos criterios son:

- Sensibilidad para la detección de CIN2 entre dos rondas de cribado separadas por 2-3 años superior al 90%.

- Evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados u otros estudios, así como acreditación por parte de organizaciones como la *Food and Drug Administration* (FDA) o la *European Medicines Agency* (EMA) de la prueba de cribado.
- Elevada especificidad.
- Facilidad para validarla entre laboratorios con resultados transferibles.
- Elevada automatización.
- Posibilidad de que se realice en un medio universal que permita llevar a cabo otros test en la misma toma.

De esta manera, de los aproximadamente 140 métodos de detección disponibles en la actualidad, hasta febrero de 2014 únicamente se habían aprobado cuatro por parte de la FDA para su uso en el cribado (*Figura 35*)⁷⁴.

Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, Maryland; Estados Unidos) US FDA (2003)
Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, Wisconsin, Estados Unidos) US FDA (2009)
Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, California, Estados Unidos) US FDA (2011)
APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, California, Estados Unidos) US FDA (2011)

Figura 35. Pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la infección por VPH en el contexto de programas de cribado.⁷⁴.

La PCR puede realizarse sobre cualquier tipo de muestra (líquida, extendida sobre portaobjetos o cortes histológicos). Es extremadamente sensible pero puede tener problemas de especificidad⁷⁴. En cambio, Cobas® 4800 es un método basado en PCR que se realiza en la misma toma de la citología líquida. Informa de si la muestra es positiva o negativa y puede indicar si están presentes los genotipos 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 o 68. Muestra una alta sensibilidad clínica⁷⁴.

Los test basados en la captura de híbridos son el Hybrid Capture® 2 o HC2 y el Cervista®. Ambos se aplican en células en suspensión. HC2 es el método más contrastado y experimentado. Detecta la presencia de 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) sin discriminar el genotipo específico. El resultado que ofrece es cualitativo (positivo/negativo) y semicuantitativo. Es muy adecuado para el cribado por su alta sensibilidad⁹³. Cervista® detecta 14 genotipos en tres grupos diferentes. El resultado también informa de positividad/negatividad y para tipificar los VPH presentes debe realizarse una segunda prueba. Por último, Aptima® detecta 14

genotipos de alto riesgo analizando el ARN mensajero de las oncoproteínas E6 y E7. Se realiza en la toma de la citología en medio líquido. Ha demostrado en los estudios realizados ser tan sensible como los anteriores pero algo más específico.

La infección por VPH puede ser demostrada en el epitelio escamoso cervical y en las tomas citológicas del mismo con anterioridad a que las lesiones histopatológicas se desarrollen, encontrándose el virus mientras tanto con capacidad infectiva⁹³. Se estima que en un tercio de las mujeres de edad más joven existe persistencia viral. Con la demostración de la persistencia de la infección se detectan pacientes en riesgo suficiente de desarrollar lesiones infiltrantes, incluso en ausencia de alteraciones citológicas⁹⁴⁻⁹⁶; por ello se propuso en su día el posible papel complementario de la detección y tipaje del HPV en el cribado, afirmándose que hasta el 80% de las lesiones preneoplásicas de alto grado se puede predecir aplicando técnicas de detección con una antelación de 3 años⁹⁷. En el año 2006, Kjaer et al comunicaron un riesgo aumentado en un 13,6% de lesión de alto grado de mujeres menores de 35 años de edad, a los 10 años de tener un test de Captura de Híbridos positiva con citología negativa; este riesgo aumenta aún más (hasta el 21,2%) en mujeres mayores de 40 años⁹⁸. Más recientemente, fue publicado un estudio realizado sobre algo más de 24.000 mujeres provenientes de Alemania, Suecia, Dinamarca, Reino Unido, Francia y España, que tenía como objetivo estudiar el valor predictivo a largo plazo de la citología y la determinación del VPH para el desarrollo de CIN3 o carcinoma de cérvix. Los autores encontraron que la tasa acumulada de CIN3 tras seis años de seguimiento fue considerablemente menor entre mujeres con VPH negativo (0,27%, IC95%, 0,12%-0,45%) que entre aquellas que tuvieron una citología normal (0,97%, IC95%, 0,53%-1,34%). La incidencia acumulada para mujeres con citología normal a los intervalos más comúnmente recomendados en Europa (tres años) fue del 0,51%. La incidencia acumulada entre mujeres con citología normal y que fueron positivas para VPH se incrementaba con el tiempo, alcanzando el 10% a los seis años, mientras que entre mujeres con citología patológica y VPH negativo permanecía por debajo del 3%⁹⁹.

El gran atractivo de los test de VPH es su alta sensibilidad que se ha demostrado en numerosos estudios superar la de la citología cervicovaginal entre un 23% y un 43%

para HC2, sobrepasando incluso el 90% con esta técnica. Su gran inconveniente es la especificidad, ya que se ve reducida con respecto a la citología en un 6-8% (en el caso de HC2)¹⁰⁰. El valor predictivo negativo también es muy favorable, cercano al 99% para mujeres mayores a 30 años⁹⁹.

La inclusión de técnicas para la detección del VPH en los programas de cribado de cáncer de cérvix ya es una realidad. En países subdesarrollados o en vías de desarrollo en los que se carece de la infraestructura necesaria para un adecuado cribado citológico ha demostrado grandes beneficios. Por ejemplo en un estudio con gran tamaño muestral en el que se aleatorizó a 131.746 mujeres sanas residentes en zonas rurales de India en tres grupos de intervención (detección del VPH, citología o inspección visual con ácido acético), se concluyó que una única ronda de cribado con test de VPH estaba asociada con una reducción significativa en el número de carcinomas cervicales en estadíos avanzados y en el número de muertes por cáncer de cérvix¹⁰¹. Otro estudio realizado en Sudáfrica mostró una sensibilidad de la determinación de VPH con HC2 significativamente superior a la de la citología para la detección de lesiones escamosas de alto grado y carcinomas cervicales¹⁰². En 2005, un estudio de costo-efectividad realizado en cinco países en vías de desarrollo (India, Kenia, Perú, Sudáfrica y Tailandia), a través de estimaciones con modelos informatizados se concluyó que en estas regiones las estrategias más costo-efectivas son aquellas que requieren el menor número de visitas. El cribado una vez en la vida a la edad de 35 años que incluyese la inspección cervical con ácido acético y un test para la determinación del VPH podría reducir el riesgo de cáncer en un 25-36%, y costaría menos de 500\$ por año de vida salvado. Esta estrategia sería por tanto más costo-efectiva que otras alternativas basadas en varias rondas de cribado citológico¹⁰³. Incluso se ha estudiado la posibilidad de que las mujeres se realicen ellas mismas una toma vaginal para la detección de VPH^{104,105} y aunque existen limitaciones, se puede asumir que puede suponer un gran avance en el control de la enfermedad neoplásica del cérvix, sobre todo en países subdesarrollados donde la posibilidad de otros estudios y controles colposcópicos y cervicográficos es escasa. Los últimos estudios en esta materia llegan a la conclusión de que para la detección de virus de alto riesgo la auto-toma es equivalente a la toma clínica y funciona en este contexto¹⁰⁶. Además, en

un trabajo publicado en Inglaterra se sugirió que la auto-toma podría incrementar la participación de pacientes que normalmente no acuden a los programas de cribado. Sería necesario investigar la aceptación y respuesta a esta estrategia en otros contextos demográficos y geográficos¹⁰⁷.

En los últimos años, varios estudios con gran número de pacientes han valorado la utilización del test de VPH como herramienta inicial de cribado¹⁰⁸⁻¹¹². En todos ellos se aboga por la utilización en primer lugar del test de VPH y en aquellos casos que sea positivo para virus de alto riesgo, se propone la realización de la citología.

El estudio ATHENA, realizado en los Estados Unidos de Norteamérica y publicado en 2015, evaluaba el test Cobas como primera prueba de cribado en mujeres de 25 años o más. Se estudió a más de 42.000 mujeres y se encontró que la sensibilidad para detectar CIN3 o superior era del 47,8% para la citología, 61,7% si se utilizaba citología en el grupo de 25-29 años y cotest en mujeres con edad igual o mayor a 30 años, y 76,1% con el uso inicial de la detección del HPV. La especificidad fue del 97,1%, 94,6% y 93,5% respectivamente. Con los datos anteriores concluyen que el cribado con HPV en mujeres de edad mayor o igual a 25 años es igual de efectivo que una estrategia que use citología en mujeres de 25-29 años y cotest a partir de los 30¹¹³.

En Europa, en 2004 se publicaron los resultados del estudio holandés POBASCAM¹¹⁴, un estudio aleatorizado y controlado de base poblacional que incluía a algo más de 44.000 mujeres y tenía como objetivo evaluar la eficiencia del cribado con detección del VPH de alto riesgo conjuntamente con la citología, frente al cribado citológico clásico. Los datos obtenidos apoyaron el cribado de base poblacional con detección del VPH.

Los resultados de este y otros tres estudios aleatorios realizados en Europa (Swedescreen en Suecia, NTCC en Italia y ARTISTIC en Inglaterra), alcanzando en conjunto un tamaño muestral de 176.474 mujeres de entre 20 y 64 años con un seguimiento medio de 6,5 años, fueron analizados recientemente por Ronco et al. Concluyeron que un programa de cribado basado en la detección del VPH aporta un 60-70% más de protección frente al carcinoma invasor de cérvix en relación con la

citología. Los datos apoyan el inicio del cribado con VPH a los 30 años con una periodicidad de cinco años¹¹⁵.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que no todas las voces siguen este discurso de apoyo a la implantación de estas estrategias de cribado con detección del VPH, y se cuestionan la innecesaria ansiedad que produce a las mujeres la presencia de resultados positivos para el test sin un correlato clínico claro, que requiere un seguimiento a veces de muchos años. De igual forma se cuestiona muy seriamente la validez de las auto-tomas por parte de las mujeres anulando un elemento importante para la valoración de la paciente cual es el examen con espéculo del cérvix junto con otras consideraciones¹¹⁶.

Para resumir, la evidencia establece en la actualidad que la duración del efecto protector de una prueba del VPH negativa es el doble en un cribado basado en esta, que en el cribado basado en la citología, lo que conlleva a que los intervalos de cribado se puedan extender de forma segura a 5 o 6 años. Debido a su mayor sensibilidad, es una buena herramienta para utilizar como cribado primario en mayores de 30 años, pero no es recomendable en mujeres más jóvenes, dada la alta tasa de infecciones que se resuelven espontáneamente a estas edades. La citología, en cambio, es una buena herramienta para la estratificación del riesgo en mujeres VPH positivas⁷⁴.

Un elemento que en los próximos años va a provocar un replanteamiento del cribado de cáncer de cérvix es la introducción de la vacuna frente a algunos de los tipos más prevalentes como son el 6, 11, 16 y 18. Así, se cree que en algunos años la vacunación reduzca la prevalencia de la infección con lo que a sensibilidad constante de la citología (51%) y una especificidad constante (98%) se produciría que, para prevalencias bajas, el valor predictivo positivo disminuyera, con lo que el número de falsos positivos será mayor. Por ello se contempla que el uso de la detección de VPH mediante HC2 se convertirá en el test de cribado de primera línea, recurriéndose a la citología cuando el test sea positivo. De cualquier manera el cribado citológico no podrá suspenderse ya que la vacunación no cubre todo el espectro de tipos de VPH implicados en la

patología preneoplásica y además, seguirá quedando una gran población no vacunada que tendrá que seguir siendo controlada¹¹⁷.

En cuanto a los estudios de costo-efectividad de la vacunación y los cambios que esta supondrá en las estrategias de cribado, en nuestro país se publicó en 2010 un interesante estudio que estudiaba el impacto sanitario y económico de añadir la vacunación frente al VPH a estos programas, mediante el uso de modelos de micro simulación calibrados según los datos epidemiológicos de la infección y usando métodos de probabilidad. Compararon una estrategia de cribado de mujeres por encima de los 25 años frente a una de vacunación a las niñas de 11 años añadida a la anterior. Los autores afirma que después de la introducción de la vacunación, el cribado deberá continuar, y los programas que incluyan la determinación del VPH serán más efectivos y costo-efectivos que aquellos con citología sola. Si se logra una adecuada cobertura vacunal, el cribado citológico con test de VPH inicial entre los 30 y los 65 años y con una periodicidad de 4-5 años, representa la opción más costo-efectiva¹¹⁸.

4. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES PARA LA COMUNIDAD.

En la Comunidad Canaria no se ha establecido una campaña de cribado poblacional organizado de cáncer de cérvix. Esto supone que en la actualidad, la cobertura poblacional se realiza de forma oportunista, bien sea a demanda de las usuarias como por iniciativa de los facultativos y/o personal de enfermería. Es por ello que generalmente en estas condiciones suelen quedar fuera de esta criba los grupos etarios y socioeconómicos de mayor riesgo.

Uno de los objetivos de este estudio es conocer un elemento fundamental en la carcinogénesis cervical como es la infección por el virus del papiloma humano (VPH) desde el punto de vista de la prevalencia de la infección con dos sistemas de detección (convencional y molecular) y con ello sabremos un dato muy importante: cual es la prevalencia de la infección en mujeres sin patología previa y con citologías negativas.

Este porcentaje condiciona de forma importante el que la inclusión de este sistema de detección del VPH en las campañas de cribado poblacional pueda o no ser efectivo. Porcentajes altos de positividad en mujeres sin alteraciones citológicas debilitan la utilidad del test. Obtendremos su sensibilidad y especificidad y sobre todo el valor predictivo positivo del test de VPH en nuestro medio. Con ello tendremos un indicador a lo largo del tiempo del estudio para asegurar con un error estadístico estándar que las pacientes con citologías negativas y con test negativos para VPH podrían ser subsidiarias de frecuencias menores en la realización de citologías implicando esto un ahorro para las pacientes de exploraciones innecesarias y tomas citológicas y gasto económico sustancial, pudiendo derivar este ahorro a la captación de la población que no queda cubierta en la actualidad.

Estimamos por tanto que se pueden obtener algunos datos importantes en el diseño y desarrollo de los programas de cribado modernos y con ello rediseñar el que esta comunidad debiera tener.

Un aspecto importante del estudio será la información relativa a los tipos virales más prevalentes en esta población y que están íntimamente relacionados con la campaña de vacunación que frente al VPH se viene desarrollando en nuestra comunidad.

La estimación de la prevalencia de los tipos específicos de VPH es esencial para la monitorización del impacto de los programas de vacunación en los genotipos circulantes de VPH en la población.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos que se plantean con la realización de este estudio son:

1. Determinar la prevalencia de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino en la población femenina de Gran Canaria mediante el estudio citológico convencional.
2. Determinar la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina de Gran Canaria mediante el estudio molecular.
3. Comprobar si existen diferencias de prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) entre la población seleccionada al azar y el grupo de voluntarias.
4. Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población estudiada y detectar los factores de riesgo asociados a la misma en nuestro medio.

MATERIAL, MÉTODOS Y POBLACIÓN

MATERIAL, MÉTODOS Y POBLACIÓN

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio transversal de base poblacional, para estudiar la prevalencia de alteraciones citológicas y de la infección por el VPH en la población femenina de entre 18 y 65 años de la isla de Gran Canaria.

1.1. Fuentes demográficas y tamaño muestral.

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

Partiendo de los datos de la población femenina de la isla de Gran Canaria en el año 2000, momento en el que se diseñó el estudio con un total de 358.039 mujeres de 1 a 100 o más años, se extrajo el grupo de edad de entre 18 y 64 años: se trataba en total de 233.405 mujeres con la distribución en nueve grupos etarios que se muestra en la tabla 1.

Tras la realización de gestiones administrativas oportunas y a través de Servicio de Comunicaciones e Informática de la Secretaría General Técnica del Servicio

Edad	Número de mujeres
18-24 años	45.975
25-29 años	34.322
30-34 años	32.620
35-39 años	26.697
40-44 años	22.853
45-49 años	20.330
50-54 años	18.073
55-59 años	15.519
60-64 años	17.016
TOTAL	233.405

Tabla 1. Población femenina de Gran Canaria por grupos de edad. 1996.

Canario de la Salud se solicitaron los datos de filiación y contacto de las pacientes seleccionadas que nos fueron facilitados.

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

1. La población femenina con tarjeta sanitaria era idéntica a su proporción en el conjunto de mujeres de Gran Canaria.
2. Aunque determinados grupos con menor o mayor prevalencia, pudieran estar fuera de la población con tarjeta sanitaria, estos eran inaccesibles, pudiendo incluir únicamente a mujeres que dispusieran de ella.
3. Interesó por tanto seleccionar, por grupos de edad, a las mujeres en la muestra en la misma proporción que estos grupos representaban en la población femenina de Gran Canaria, y no en proporción al peso de cada grupo de edad en la población con tarjeta, en previsión de que algún grupo (mujeres de edades 18-24 o 55-64 previsiblemente) estuviera infrarrepresentado, por ejemplo por tener mayor número de personas inactivas sin cobertura.
4. La pirámide poblacional de 1996 empleada coincidía con la del momento de realizar el estudio.
5. Se asumió 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. Se consideró 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%).

Con todo ello, el tamaño muestral final fue de **2.276 mujeres**.

Para la selección de la muestra se establecieron nueve grupos etarios: grupo I de 18-24 años, grupo II de 25-29 años, grupo III de 30-34, grupo IV de 35-39 años, grupo V de 40-44 años, grupo VI de 45-49 años, grupo VII de 50-54 años, grupo VIII de 55-59 años y grupo IX de 60-64 años (*Tabla 2*).

La selección se hizo de forma aleatoria, proporcional y estratificada según la población femenina registrada en el censo poblacional en cada grupo de edad y en cada una de las zonas básicas de salud de la isla de Gran Canaria. Por cada mujer perteneciente a un grupo etario se solicitaron ocho suplentes más del mismo grupo, de manera que en total había nueve mujeres seleccionadas en cada uno de ellos. Se contactó con estas suplentes en el caso de que la primera de ellas no cumpliera los criterios de inclusión (Figura 36), no accediera a participar o no fuera localizable con la información disponible en ese momento. Se recibieron por tanto dichos grupos con un total 20.480 señoras distribuidas entre los diferentes centros de salud en formato electrónico, y fueron incluidas en una base de datos en la que se hicieron constar las siguientes variables:

Grupo etario	% de la muestra	n	n solicitado por grupo
18-24 años	19,70	448	3.585
25-29 años	14,70	335	2.680
30-34 años	13,98	318	2.544
35-39 años	11,44	260	2.080
40-44 años	9,79	223	1.784
45-49 años	8,71	198	1.584
50-54 años	7,74	176	1.408
55-59 años	6,65	152	1.520
60-64 años	7,29	166	1.216
TOTAL	100,00	2.276	18.208

Tabla 2. Tamaño muestral por grupos de edad.

Hasta aquí se describe el grupo de participantes que denominamos **“grupo-estudio”** en el que, partiendo del total antes citado, se captaron un total de **3.241 mujeres**. Después de iniciada la captación de participantes (ver más abajo “Procedimientos para la captación de participantes”) se comenzaron a recibir en nuestros teléfonos administrativos múltiples llamadas de usuarias de la sanidad pública que, habiendo tenido información de la realización del estudio, solicitaban participar en el mismo de forma voluntaria. Tras consultar con los investigadores del proyecto y con las autoridades del centro y de los servicios hospitalarios implicados, accedimos a

incluirlas en el estudio con la denominación **“grupo-voluntarias”**. Este grupo alcanzó el número de solicitudes de 934 mujeres, de las cuales participaron finalmente **669**.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Edad: 18 – 65 años.
Haber tenido relaciones sexuales.
Ausencia de histerectomía total.
Aceptación de las condiciones del estudio.

Figura 36. Criterios de inclusión.

1.2. Procedimientos para la captación y atención a las pacientes.

1.2.1. Logística de invitación a las participantes.

Durante los años 2004, 2005, 2006 y 2007 se realizó la captación de las mujeres participantes y la recogida de muestras biológicas. Para ello, se invitó a las mujeres seleccionadas a participar en el estudio, siguiendo las recomendaciones de Forbes et al¹¹⁹. Se elaboró un dossier de procesos administrativos (*Anexo I*) y de protocolos administrativos (*Anexo II*) que se siguieron durante el estudio.

En primer lugar se envió una carta postal personalizada a todas las posibles participantes seleccionadas del primer grupo. En esta carta se les describía el estudio a realizar, en qué consistía el mismo incluyendo el procedimiento que se iba a seguir cuando fuesen recibidas en las consultas (explicación y entrega del consentimiento informado, realización de la encuesta clínico-epidemiológica y toma de muestras para la citología y el estudio molecular), sus objetivos y beneficios, y se les invitaba a participar en el mismo. Se les facilitó en dicha carta los 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, contactaba con las mujeres

seleccionadas mediante una llamada telefónica para: en primer lugar, asegurarse que habían recibido la carta correctamente, y, en segundo lugar, para resolver las dudas que pudiesen tener sobre ella e invitarlas a participar en el estudio.

Si la paciente llamaba voluntariamente al recibir la carta o aceptaba la invitación en la llamada telefónica de nuestro personal, se concertaba una cita (en la que se indicaba fecha, hora y personal facultativo o de enfermería por el que sería atendida). Entre uno y dos días antes de esta cita se realizaba otra llamada a modo de recordatorio. Para el grupo-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 manera anteriormente explicada.

En el supuesto de que no se localizase a la invitada, no aceptase participar, o anulase una cita, esta incidencia era registrada en el programa de gestión del proyecto generándose de manera automática la selección de la señora del segundo grupo correspondiente al identificador de la primera, con la que se realizaba el mismo proceso de contacto, y así sucesivamente en las siguientes incidencias.

De forma automatizada eran generados cada día los listados de las pacientes asignadas a cada centro de salud que se hacía llegar vía fax al mismo para el control de las citas. Ese documento era devuelto a nuestra oficina administrativa junto con las muestras obtenidas para actuar como se describió anteriormente ante la no comparecencia de alguna participante (*Figura 37*).

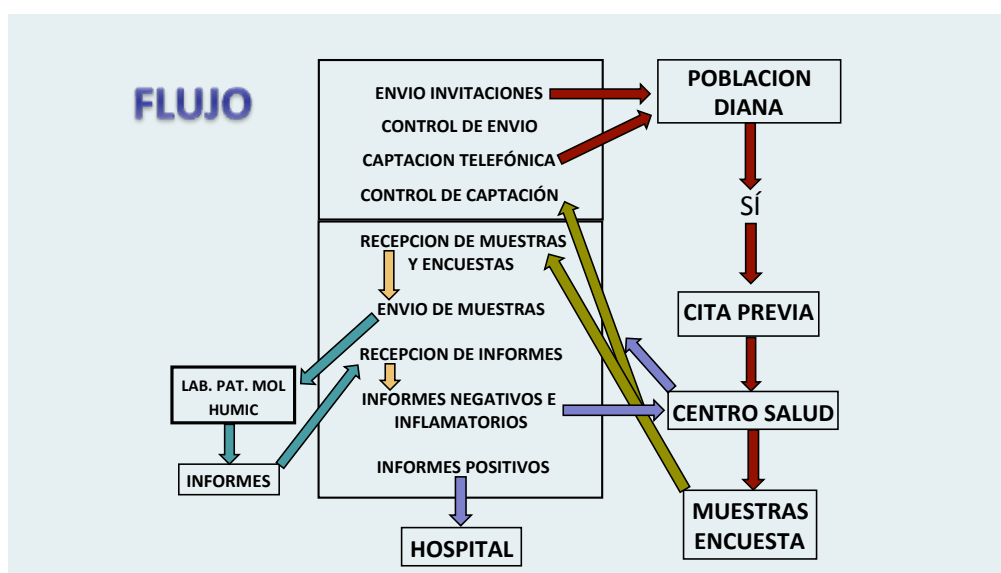


Fig. 37. Circuitos de atención a pacientes y muestras.

1.2.2. Centros de recepción y atención a las participantes.

Para la atención de las participantes en los centros de salud, así como en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias (CHUIMIC), se formó un nutrido grupo de trabajo compuesto por facultativos de atención primaria, facultativos especialistas del área de Ginecología de nuestra área de salud y personal de enfermería de atención primaria y matronas.

Para configurar el grupo de trabajo de captación y atención de las participantes tuvieron lugar varias reuniones con la Gerencia de Atención Primaria y con la Dirección de Enfermería de Gran Canaria de la que se obtuvo máxima colaboración, consiguiendo implicar a un total de cincuentatres matronas. A ellas se incorporaron siete médicos de atención primaria y cinco ginecólogas. Fueron pues, un total de sesentaicinco colaboradores, muchos de cuales lo hicieron en más de un centro, en función de los puestos de trabajo que ocupaban en cada momento. Hay que destacar en la conformación de este grupo de trabajo, la actividad de la Dra. Rosaura Hurtado que en el momento de realizar este estudio era Jefe de Sección de Ginecología Extra-hospitalaria del Servicio de Ginecología y Obstetricia del CHUIMIC, y que incorporó y formó a mucho del personal de enfermería y médico del equipo colaborador (*Anexo III*).

Se obtuvo colaboración de centros de salud distribuidos por toda la geografía insular (*Figuras 38 y 39*). Fueron los siguientes: Alcaravaneras, Barrio Atlántico, Canalejas, Cono Sur (El Lasso), Cueva Torres, Escaleritas, Guanarteme, Lomo Blanco, Miller Bajo, Puerto - La Isleta, San José, San Roque, Schamann y Tamaraceite, el centro de asistencia especializada (CAE) Prudencio Guzman y el Hospital Materno Infantil, en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria; y en el resto de la isla los centros de salud de Agaete, Agüimes, Arucas, CAE San Pedro Mártir, Calero, Carrizal, Galdar, Ingenio, Jinamar, Maspalomas, Moya, Remudas, San Gregorio, San Mateo-Artenara, Santa Brígida, Santa María de Guía, Teror, Valleseco, Valsequillo y Vecindario.

Se facilitaron protocolos de actuación y material de papelería y fungible a los distintos profesionales sanitarios implicados, para la realización del trabajo (*Anexo IV*).



Figura 38. Material publicitario del estudio.

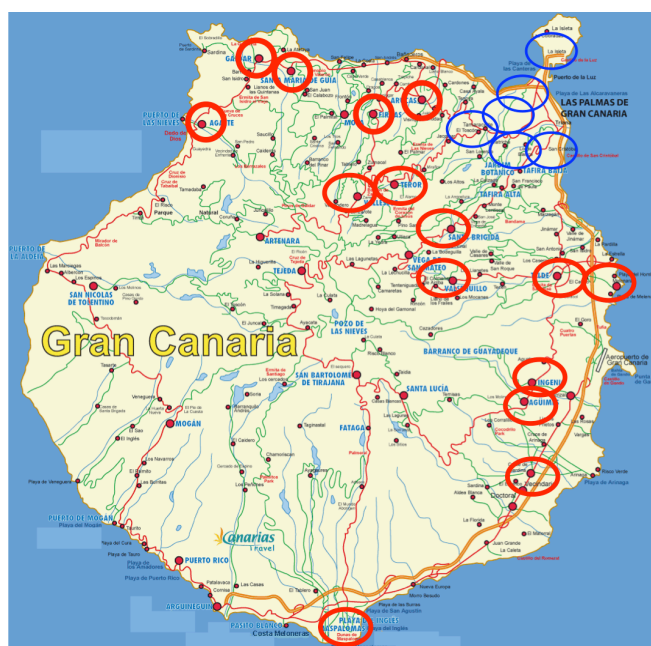


Figura 39. Mapa de localización de los centros colaboradores.

1.2.3. Atención sanitaria a las participantes:

Cuando las participantes acudían a su centro de salud, eran atendidas por el profesional sanitario colaborador que realizaba los siguientes pasos:

- Presentación un Documento de Consentimiento Informado (*Anexo V*).
- Complimentación de la Encuesta Clínico Epidemiológica (*Anexo VI*).
- Toma de muestras para citología y estudio molecular de VPH como se describe más adelante.

2. MUESTRAS BIOLÓGICAS OBTENIDAS Y SU PROCESAMIENTO EN EL LABORATORIO.

Las muestras obtenidas son de dos tipos:

- Toma citológica cervicovaginal en seco, con espátula de madera y cepillo endocervical, 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 que era preservada a 4°C hasta el momento del traslado en nevera refrigerada al Servicio de Anatomía Patológica de Complejo para el estudio molecular del VPH.

2.1. Procesamiento y diagnóstico de las muestras citológicas.

Para los extendidos en seco se procedió según el protocolo estándar del Servicio de Anatomía Patológica (*Anexo VII*).

El diagnóstico e informe citológico fue realizado según los criterios del sistema de Bethesda¹²⁰⁻¹²² (*Anexo VIII*) en el Servicio de Anatomía Patológica del CHUIMIC por una única observadora, la Dr. Marta Pavcovich Ruiz. Los informes diagnósticos fueron guardados en formato electrónico en el programa de gestión de dicho servicio e impresos en papel para su envío por correo postal a las participantes del estudio (ver más adelante).

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

Se siguió el siguiente procedimiento:

- Preparación de las células de la toma cervical:
 - Se añadió un mililitro de suero estéril al hisopo, se agitó fuertemente dejando reposar 24 horas a 4° C.

- Si el contenido era muy hemático se procedía 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 realizaba la apertura del tubo y extracción del hisopo y se retiraba el suero fisiológico con la muestra celular, pasándolo con pipeta Pasteur a un tubo eppendorf estéril. El hisopo se devolvía a su tubo y se almacenaba a -20°C.
- Se centrifugaba a 14.000 rpm durante 10 minutos.
- Se extraía el sobrenadante y el botón celular se resuspendía en 500 µl de suero fisiológico.
- Se obtenían dos alícuotas de 250 µl que se identificaban con el número de laboratorio del estudio que se almacenan a -20°C hasta el momento de la extracción de ADN.

b. Aislamiento de ADN:

- Se sacaba uno de los tubos con la muestra celular en suero fisiológico, dejándolo a temperatura ambiente.
- Se centrifugaba a 14.000 rpm durante 10 minutos.
- Se tiraba el sobrenadante y se drenaba bien el pellet.
- Se resuspendía el pellet en BUFFER DE LISIS + PROTEINASA K (1M Tris HCl pH 9.0, 1M MgCl₂, 1M KCl, Tritón X-100 y 10 mg/ml Proteínasa K), con la cantidad siguiente según el tamaño del pellet:
 - 0 (invisible): 20 µl.
 - 1 (mínimo): 50 µl.
 - 2 (grande ≅ 3 mm): 100 µl.
 - 3 (enorme ≅ 5 mm): 200 µl.
- Se agitaba de forma enérgica.
- Se digería a 55°C durante 1-2 horas en agitación.
- Se inactivaba la proteínasa K a 90°C durante 10 minutos (baño maría o bloque térmico).
- Se centrifugaba a 14.000 rpm durante 5 minutos.

- Por último, se identificaba y almacenaba a -80°C . Para usarlas para PCR: se dejaba descongelar a temperatura ambiente y se tomaba del sobrenadante la cantidad necesaria de ADN.

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

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

Fueron utilizados dos pares de cebadores de consenso (“consensus primers”) para cada muestra de ADN. Con My09/My11¹²³ se reconoce un segmento del gen L1 de 450 pares de bases (pb) y con Gp5-Gp6+¹²⁴ se reconoce un segmento de 150 pb del mismo gen en reacciones por separado. Estos test detectan todo tipo de VPH (pan-VPH).

- Para el primero de los análisis del VPH fueron usados 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 fueron usados 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 fue realizada una amplificación de β-globina utilizando los siguientes cebadores:

P03: 5'-ACACAACTGTGTTCACTAGC-3'

P07: 5'-GAAAACATCAAGGGTCCCAT-3' 509 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
- 1,4 mM MgCl₂
- 0,2 mM de cada dNTP
- 20 pM de cada “primer”
- 2,5 U Taq polimerasa

La reacción de PCR se realizó 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 sometían a electroforesis en gel de agarosa al 3% durante 90 minutos a 130 V. Posteriormente eran teñidos con bromuro de etidio y observados con transiluminador de luz UV (*Figura 40*).

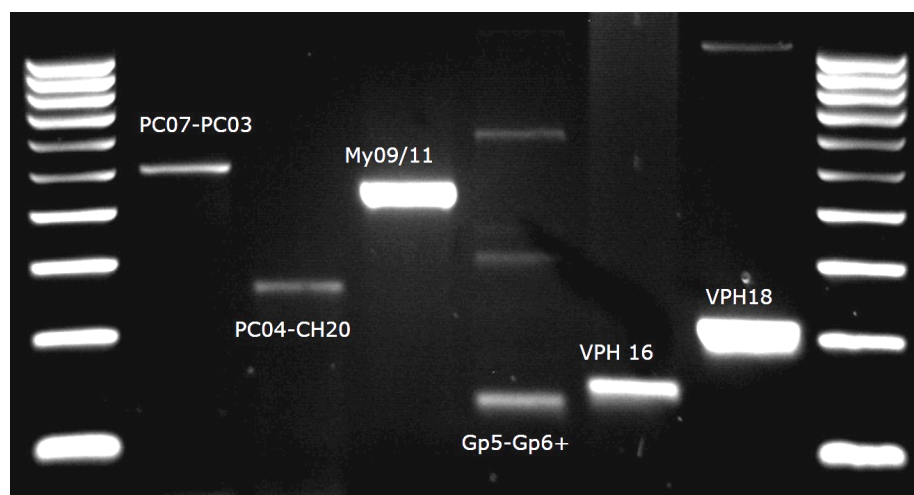


Figura 40. Electroforesis en agarosa de las reacciones de PCR empleadas.

La valoración comenzaba con la amplificación de β -globina (PC07-PC03) para asegurar la calidad del ADN en posteriores análisis. En caso de negatividad, se procedía a limpieza y concentración con extracción fenólica (fenol-cloroformo-isoámilico) y precipitación salina con acetato sódico y alcohol absoluto y dilución en tampón TE. Tras obtener un resultado positivo para β -globina (PC07-PC03) se pasaba a las reacciones propias del VPH, en primer lugar para My09/My11 y posteriormente para Gp5-Gp6+. Los casos positivos se sometieron a una réplica de ambos ensayos para corroborar el resultado inicial, pasando posteriormente al análisis del genotipado.

d. Genotipado del VPH de los casos positivos:

d.1. Se utilizó en primer lugar el sistema Linear Array® HPV Genotyping Test (LA) (CE-IVD; Roche Diagnostics®)¹²⁵⁻¹²⁸ que es capaz de detectar 37 tipos virales de VPH de bajo (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', 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 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 reacción de PCR se realizó 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 era de 100 μ l, la mitad correspondía a ADN y la otra mitad a la mezcla (mix) de reacción en la que se incluyeron 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 ha reducido los 50 μ l de ADN recomendados por el fabricante y sólo se han aportado 10 μ l de ADN diluyendo la muestra inicial diez veces.

Se terminó 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 realizó 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®) proporcionó los reactivos de este procedimiento. El genotipado lo marca una señal coloreada en forma de banda sobre las tiras hibridadas (*Figura 41*).

d.2.- El segundo de los test que se utilizó fui INNO-LIPA HPV Genotyping Extra Amp kit (Immnogenetics®, Bélgica - INNOGENETICS Diagnóstica Iberia, S.L.U.®, Barcelona; actualmente FUJIREBIO Europe, Bélgica). 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 en el anterior, se obtuvo 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 Inosina¹²⁹⁻¹³¹.

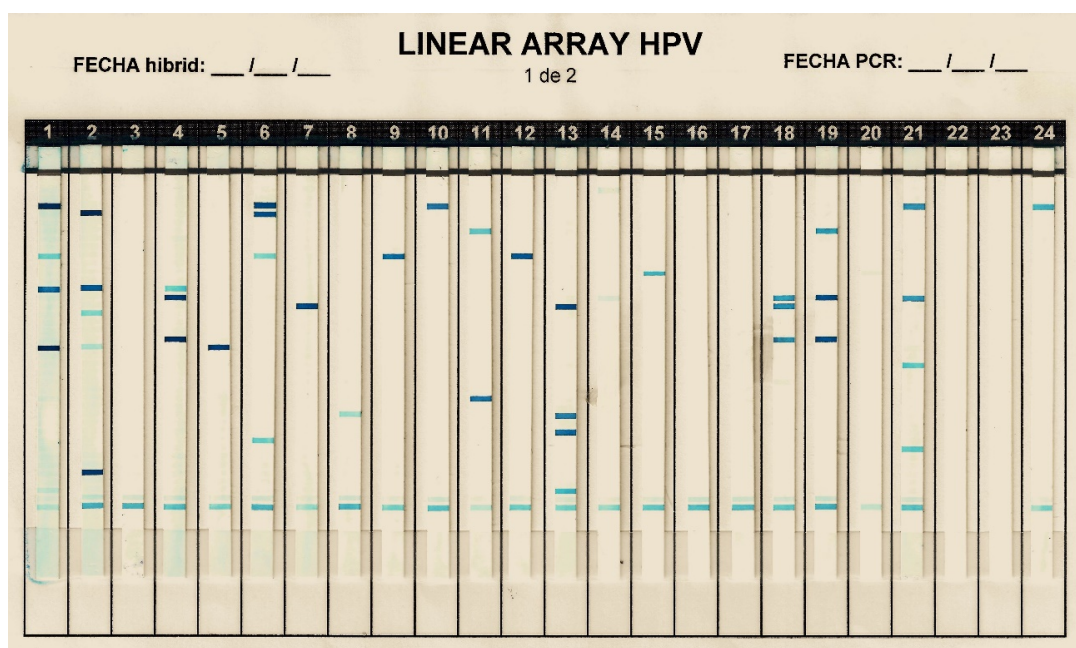


Figura 41. Tiras de Linear Array.

El volumen final de la reacción era de 50 µl, 40 µl correspondían 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 incluían junto al tampón de reacción: nucleótidos (entre los que se ha incluido por Uracilo-dUTP e Inosina), cebadores, AmpliTaq gold, magnesio y 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 era de 10 µl y siguiendo las recomendaciones se utilizó ADN diluido diez veces.

Como control de calidad del ADN a estudiar se incluyó 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 reacción de PCR se realizó en un GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems®) con el siguiente programa:

- 37°C durante 10 minutos (activación de AmpErase)
- 94°C durante 9 minutos (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 terminó, tras la amplificación y desnaturalización del producto de PCR, con el análisis de hibridación en formato de tiras sobre membranas que incluía sendas sondas complementarias a los 25 tipos virales anteriormente reseñados. Este proceso se realizó 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 fueron utilizados 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) proporcionado el genotipado de cada muestra (*Figura 42*).

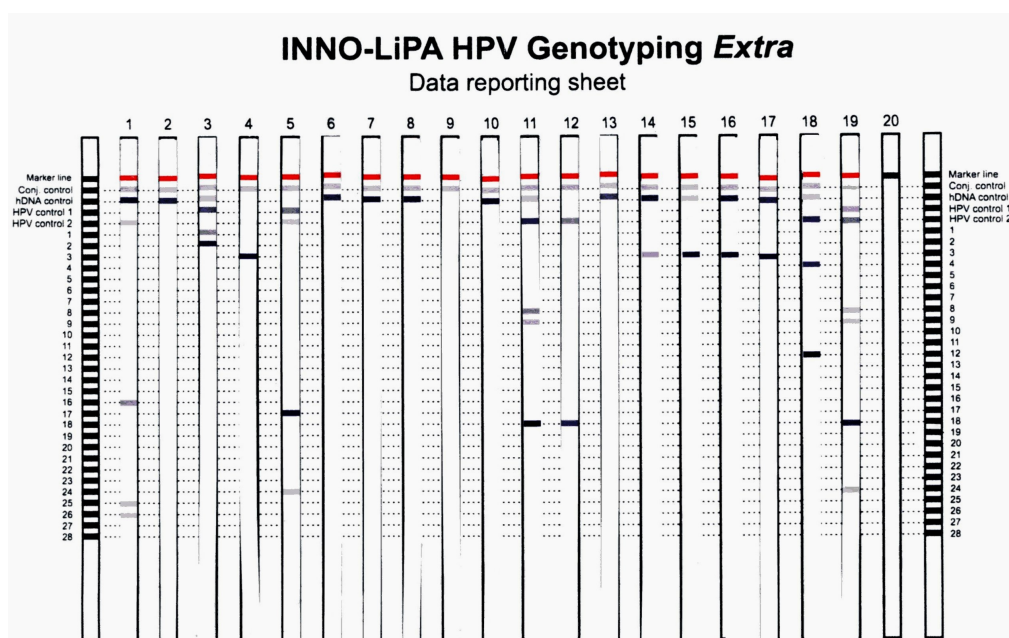


Figura 42. Tiras de Inno – Lipa.

Este test se empleó en aquellas muestras que por sus condiciones aportaban una calidad de ADN que no ofrecía resultados convincentes con el primero de los kits señalado más arriba (LINEAR ARRAY®).

3. ENVÍO DE INFORMES DIAGNÓSTICOS Y DERIVACIONES DE PACIENTES.

Tras finalizar el estudio citológico y molecular para la presencia del VPH, se remitieron ambos resultados por correo postal ordinario. De estos resultados se podían derivar tres situaciones distintas que implican seguimientos clínicos diferenciados (*Figura 37*):

- **Pacientes con resultados citológico y molecular negativo:** a estas pacientes se las invitaba a que siguieran sus controles ginecológicos habituales con la realización del cribado citológico en su centro sanitario correspondiente.
- **Pacientes con resultado molecular negativo y resultado citológico de infección por candida, aspergillus, trichomonas o virus herpes:** fueron derivadas a su médico de familia en atención primaria para ser adecuadamente tratadas y seguidas.
- **Pacientes con resultado citológico positivo:** siendo considerado positivo un hallazgo de alteraciones citológicas de significado incierto (ASCUS) o mayor. Estas pacientes fueron derivadas a la Unidad de Oncología Ginecológica Pélvica y Patología del Tracto Genital Inferior del CHUIMIC independientemente del resultado del estudio molecular para ser atendidas con la realización de colposcopia y toma de muestra histológica, en función de los protocolos de actuación vigentes.
- **Pacientes con resultado molecular positivo:** en estos casos, independientemente del resultado citológico se seguía el mismo procedimiento que en el caso anterior.

4. RECOGIDA DE DATOS Y GESTIÓN DE LOS MISMOS.

Fueron utilizados tres soportes para el registro de la información en todos y cada uno de los pasos que se comentan a continuación.

- **Para los datos obtenidos de la base de datos de tarjeta sanitaria y de la encuesta clínico-patológica:**

- a. Software y hardware.

El Servicio de Informática del CHUIMIC diseñó y realizó el mantenimiento de las tablas de datos y la aplicación que se manejaron, desarrolladas en Multibase© Versión 3.0, instalado en un ordenador Digital Compaq AlphaServer - ES20 mainframe bajo Sistema Operativo Unix de HP-DIGITAL. Esta base de datos se situó en un servidor de dicho servicio con conexión remota en el entorno de la intranet hospitalaria estableciéndose claves individualizadas de usuario y contraseña. Se aseguró total confidencialidad durante todo el tiempo de duración del estudio y posterior al mismo.

- b. Estructura.

La base de datos original fue realizada sin incluir el nombre y apellidos de las pacientes incluidas en 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, fueron recogidos con el fin de poder consultar los archivos respectivos en el caso de que fuese necesario. Para salvaguardar la confidencialidad de estas dos variables, HC e INFAP/AÑO fue creada una variable de identificación (ID) y una nueva tabla de datos. Esta tabla de datos denominada Patologia1, constaba de todas las variables, incluida la ID, pero no se incluyó la HC ni el número del INFAP/AÑO; además se creó la tabla de datos denominada Patologia2 que constaba de las variables ID, HC y INFAP/AÑO. Los archivos que constituyen estas tablas de datos fueron ubicados en dos directorios diferentes del mismo ordenador.

- c. Acceso a los datos.

Los datos se manipularon con una aplicación realizada de forma expresa para este proyecto. El personal administrativo con el que se contó para cumplimentar esta labor

fue ubicado en las dependencias del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro. Las funciones básicas de dicha aplicación eran:

a) Sobre la tabla Patologia1: registrar altas, bajas, modificaciones, consultas, listados totales o parciales y exportar los datos a un fichero electrónico en formato compatible para ser usado por el programa de tratamiento estadístico.

b) Sobre la tabla Patologia2: registrar altas, bajas, modificaciones y consultas.

Esta aplicación permitió realizar un adecuado control de calidad en la entrada de datos tal y como se describe en el apartado siguiente. Las tablas estaban relacionadas mediante un sistema que garantizaba la integridad referencial de las mismas. Para el acceso a dicha aplicación, los usuarios autorizados debían 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 quedaban además, protegidas por un sistema de ficheros de seguridad, sin el cual no se permitía su lectura, modificación, exportación en otros formatos electrónicos, emisión o consulta de listados, ni ningún otro tipo de acceso directo o indirecto. Ambas tablas de datos estaban sometidas a mecanismos de integridad de información. Fue establecido un sistema de acceso diferenciado, a través del cual, en función de la clave ingresada por el usuario era posible realizar distintas acciones sobre la tabla de datos. No se podían generar listados ni exportaciones de la tabla de datos Patologia2, excepto por el investigador principal del estudio.

d. Copia de Seguridad.

Para realizar la copia de seguridad se empleó la metodología habitual empleada en el Servicio de Informática del CHUIMIC, lugar donde residían 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 a diario en cinta de datos que se mantiene guardada bajo llave en armario ignífugo.

e. Encuestas clínico-patológicas - cuestionarios.

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

f. Control de Calidad (CQ).

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

- Recogida de la información: se revisaron todos los cuestionarios cumplimentados para detectar posibles variables que no aparecieran consignadas y para revisar la codificación de las mismas; si durante esta revisión se detectaba un error o una casilla de una variable en blanco, era marcada con un bolígrafo de tinta roja y el cuestionario devuelto al recolector de información para que subsanara la falta de la información o para que fuera corregido el error cometido. Una vez el cuestionario pasaba esta primera etapa, podía ser introducido en la base de datos creada.
- Introducción de la información: con el fin de mantener la calidad en la entrada de datos, las variables estaban codificadas y la codificación disponible en pantalla durante la introducción de las mismas. Las variables cuantitativas fueron creadas con límites inferiores y superiores de valores que evitaban introducir valores no correctos. Las variables consideradas prioritarias en el estudio, fueron definidas como obligatorias en la tabla Patología1, y se preparó al programa informático para impedir el registro de cuestionarios que no incluyeran todas las variables obligatorias.
- Comprobación de la información: se realizó previamente a su análisis para determinar si los datos que se habían introducido en la base de datos eran los correctos. Por medio de un muestreo sistemático fueron escogidos un 20% de los cuestionarios introducidos, y se confrontó cada variable del cuestionario escrito con el dato registrado en el ordenador. De esta forma se detectaban los errores de entrada que pudieran haberse cometido.
- Análisis de la información: antes de efectuar el análisis de los cuestionarios, se realizó la prueba de máximos y mínimos para las variables cuantitativas.

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

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

Todo el desarrollo de la misma fue implementado sobre el “framework” Zope en su versión 2.11.4. Además, 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 fue empleada MySQL versión 4.1.11-nt. Todo ello se instaló sobre un servidor Windows Server 2003 que se encontraba en el Servicio de Informática del CHUIMIC realizándose copias de seguridad de los datos y del “framework” siguiendo la política de copias de seguridad de dicho servicio.

- **Base de datos del Laboratorio de Patológica Molecular.**

En entorno Windows y con el programa File Maker® 5.0 fue desarrollada una base de datos para incluir en ella los datos de las mujeres 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.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS.

La fusión de datos de las tres bases fue realizada con las utilidades de Microsoft Acces® y posteriormente se generaron 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 fueron usadas: medidas de tendencia central: media, mediana; medidas de dispersión: error estándar de la media, desviación típica, rango; test de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov). Cuando se necesitaron 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. Se consideró un nivel de significación estadística con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL OBJETIVO Nº 1: Determinar la prevalencia de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino en la población femenina de Gran Canaria mediante el estudio citológico convencional.

1.1. Descripción del “grupo estudio”.

El grupo que llamamos “Estudio Gran Canaria” contiene a todas las mujeres seleccionadas por el diseño poblacional y a las que se invitó a participar mediante carta postal y llamada telefónica posterior entre los años 2004 y 2007.

Se enviaron 15.577 cartas postales de las cuales 632 fueron devueltas por errores en la dirección postal (errores tipográficos, cambios de domicilio, etcétera...). Quedaron sin enviar 5.203 cartas. Se recibieron un total de 603 llamadas solicitando una cita tras recibir la carta lo que supone un 18% de las pacientes atendidas inicialmente, que alcanzaron la cifra de 3.354. Posteriormente fueron excluidas del estudio 113 pacientes por motivos varios, con lo que finalmente el tamaño muestral es de **3.241 pacientes**.

Los centros en los que se atendió a las pacientes (*Figura 39*) se han agrupados en cuatro áreas geográficas:

- El área “Norte” incluyó los centros de: Agaete, Arucas, Firgas, Gáldar, Moya, San Nicolás de Tolentino y Santa María de Guía.
- El área denominada “Capital” incluyó los centros de Alcaravaneras, Barrio Atlántico, Canalejas, Cono Sur, Cuevas Torres, Escaleritas, Guanarteme, La Isleta, Hospital Materno Infantil, Miller Bajo, Jinámar (área de Las Palmas de GC), San Cristobal, San José, Schamann, Tafira/Lomo Blanco, Tamaraceite y Triana/San Roque.
- El área “Centro” incluyó los centros de Artenara, San Mateo, Santa Brígida, Tejeda, Teror, Valleseco y Valsequillo.

- Y por último el área “Sur” agrupó los centros de Agüimes, Ingenio, Jinámar (área de Telde), Las Remudas, Maspalomas, Telde, Telde-Calero, Telde-San Gregorio, Telde-San Juan y Vecindario.

1.1.1. Edad de las participantes.

En conjunto la media de **edad** era de 41,46 años y la mediana de 40,28 años con un rango entre 18 y 70 años (*Figura 43, Tabla 3 y Figura 44*).

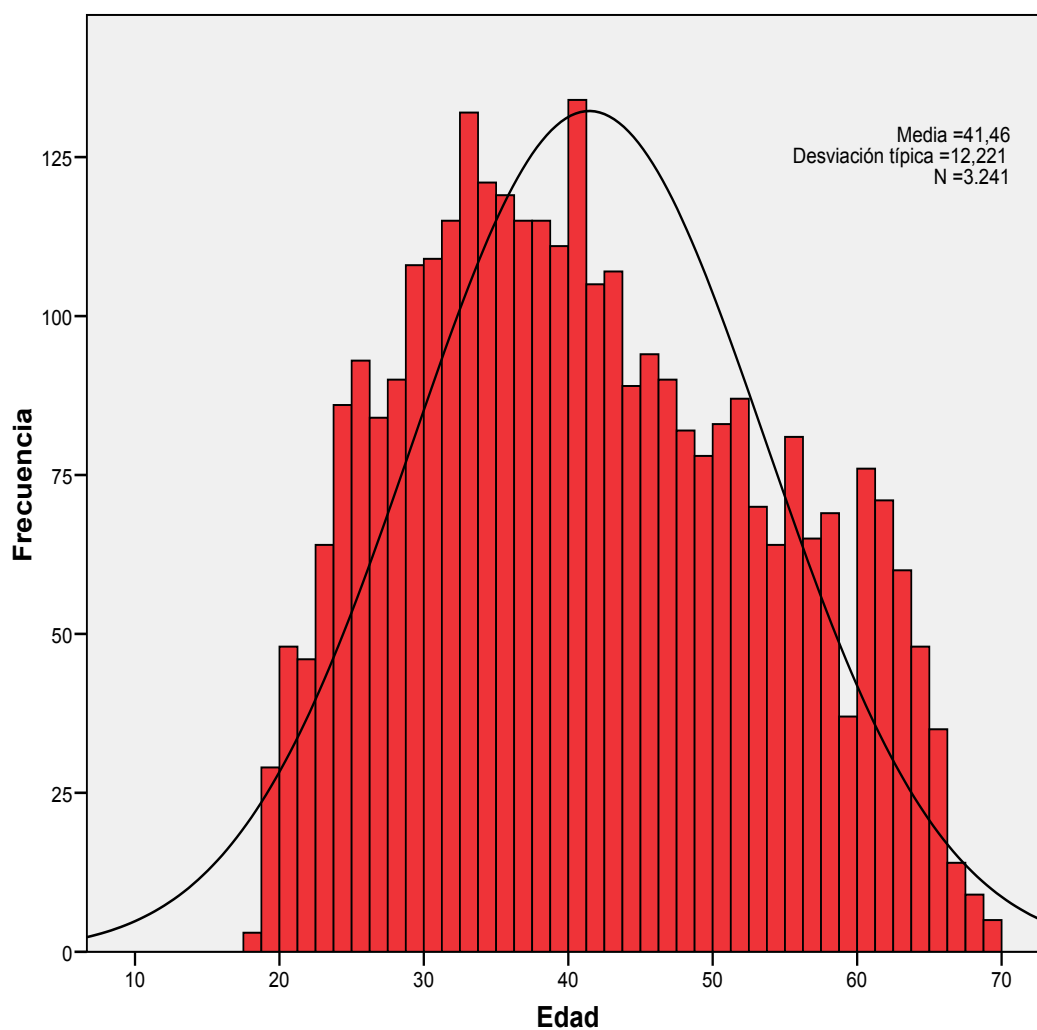


Figura 43. Edad del grupo “Estudio Gran Canaria”.

Grupos de edad	Área Geográfica							
	CAPITAL		CENTRO		NORTE		SUR	
	n	%	n	%	n	%	n	%
18-24 años	221	51,0%	21	4,8%	39	9,0%	152	35,1%
25-29 años	202	50,0%	17	4,2%	49	12,1%	136	33,7%
30-34 años	239	48,4%	30	6,1%	56	11,3%	169	34,2%
35-39 años	236	50,3%	34	7,2%	61	13,0%	138	29,4%
40-44 años	204	56,4%	16	4,4%	34	9,4%	108	29,8%
45-49 años	166	52,0%	22	6,9%	42	13,2%	89	27,9%
50-54 años	173	56,0%	20	6,5%	38	12,3%	78	25,2%
55-59 años	149	60,1%	19	7,7%	29	11,7%	51	20,6%
60-64 años	111	54,7%	16	7,9%	29	14,3%	47	23,2%
Total	1.701	52,5%	195	6,0%	377	11,6%	968	29,9%

Tabla 3. Distribución de la población de “Estudio Gran Canaria” por grupos de edad y áreas geográficas según el texto.

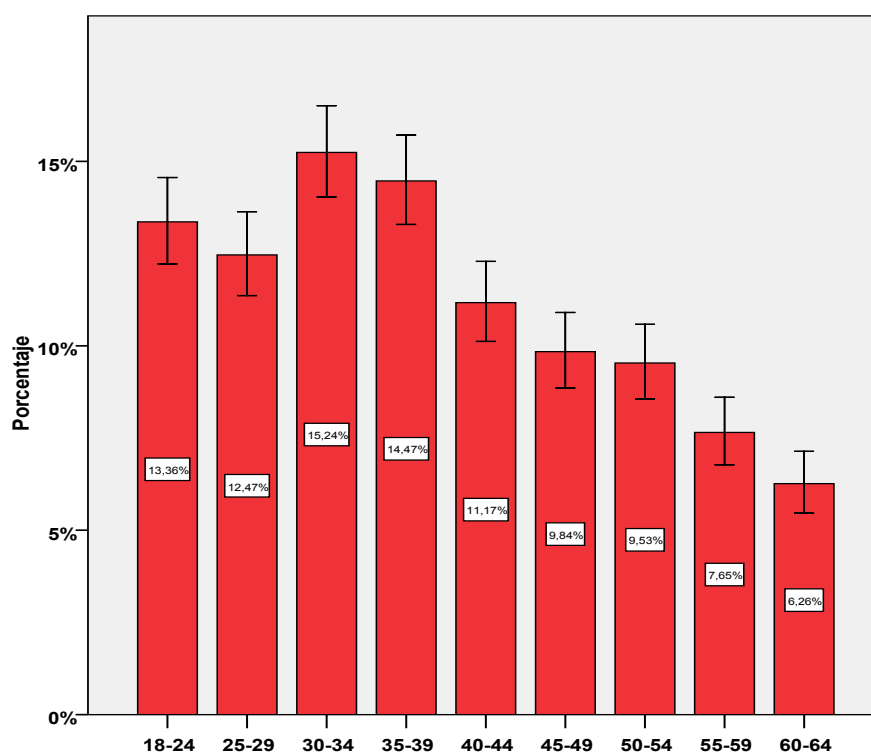


Figura 44. Distribución de la población por grupos de edad.

Según el estudio del tamaño muestral para los **grupos etarios** se obtuvo una distribución en porcentajes que se muestra en la siguiente tabla (*Tabla 4*).

Grupos de edad	ESTIMACIÓN INICIAL		POBLACIÓN OBTENIDA	
	%	N	%	N
18-24 años	19,70	448	13,4	433
25-29 años	14,70	335	12,5	404
30-34 años	13,98	318	15,2	494
35-39 años	11,44	260	14,5	469
40-44 años	9,79	223	11,2	362
45-49 años	8,71	198	9,8	319
50-54 años	7,74	176	9,5	309
55-59 años	6,65	152	7,7	248
60-64 años	7,29	166	6,3	203
Total		2.276		3.241

Tabla 4. Comparación de los grupos etarios estimados y obtenidos del grupo “Estudio Gran Canaria”.

Como se puede comprobar, el tamaño muestral se ha superado en un 42,4% del valor inicial estimado. El primero de los grupos ha quedado ligeramente por debajo del valor inicial, y los porcentajes (no así sus tamaños absolutos) de los dos primeros grupos también han quedado un poco por debajo de la estimación inicial.

1.1.2. Lugar de nacimiento, nivel académico y estado civil.

En cuanto a **lugar de nacimiento** 3.134 pacientes eran españolas y 107 (3,3%) de otras nacionalidades encontrando países de todos los continentes a excepción de Oceanía.

Respecto al **nivel académico** de las participantes el 3,1% manifestaba no tener ningún tipo de estudio, el 5,4% estudios preescolares, el 50,2% de primaria, el 24,1% de

secundaria, el 10,5% diplomaturas y el 5,9 % licenciaturas; hubo un 0,8% con otros tipos de estudios no especificados.

Según su **estado civil**, el 65,7% era casadas, el 23,4% solteras, el 7,6% separadas/divorciadas y el 3,3% viudas.

Características demográficas		N	%
Nacionalidad	España	3.134	96,7%
	Europa	21	0,6%
	América	64	2,0%
	África	14	0,4%
	Asia	8	0,2%
	Total	3.241	100,0%
Estudios	Ninguno	101	3,1%
	Preescolar	175	5,4%
	Primaria	1.623	50,2%
	Secundaria	779	24,1%
	Diplomatura	339	10,5%
	Licenciatura	190	5,9%
	Otras	26	0,8%
	Total	3.233	100,0%
Estado Civil	Soltera	758	23,4%
	Casada	2.125	65,7%
	Divorciada	247	7,6%
	Viuda	106	3,3%
	Total	3.236	100,0%

Tabla 5. Características sociales del grupo "Estudio Gran Canaria".

1.1.3. Antecedentes gineco-obstétricos.

Según los **antecedentes obstétricos** recogidos el 24,9% no habían estado embarazadas frente al 75,1% que sí tuvieron embarazos, y de éstas el 53,8% manifestaban haber

amamantado a todos sus hijos, un 17,4% a alguno de ellos y un 28,7% a ninguno (Tabla 6).

Antecedentes obstétricos		N	%
Embarazada	Sí	2.433	75,1%
	No	808	24,9%
	Total	3.241	100,0%
Lactancia	Sí, a todos	1.198	53,8%
	Sí, a alguno	388	17,4%
	A ninguno	639	28,7%
	Total	2.225	100,0%

Tabla 6. Antecedentes obstétricos del grupo “Estudio Gran Canaria”.

De los **antecedentes ginecológicos** cabe destacar que la menarquia se daba a una edad media de 12,52 años con rango entre los 8 y 25 años; la edad con la que se casaron por primera vez tenía una media de 22,76 años con un rango entre 13 y 75 años.

Podemos indicar que un 41,8% de las participantes no utilizaba en el momento del estudio ningún **método anticonceptivo** y que los anticonceptivos hormonales orales eran usados por un 18,7% (Figura 45). Salvo el antecedente de otras **ITS** con 174 casos (5,4%) y de Condilomas-VPH que se ha registrado en 49 casos (1,5%), el resto de ITS aparecían con porcentajes menores al 1%, siendo el herpes genital con 28 casos (0,9%) la más prevalente. Destaquemos que no hubo ningún caso de VIH. Dentro del grupo de otras ITS se incluyen infecciones por Trichomonas, Molluscum contagiosum, hepatitis B y otras (Tabla 7).

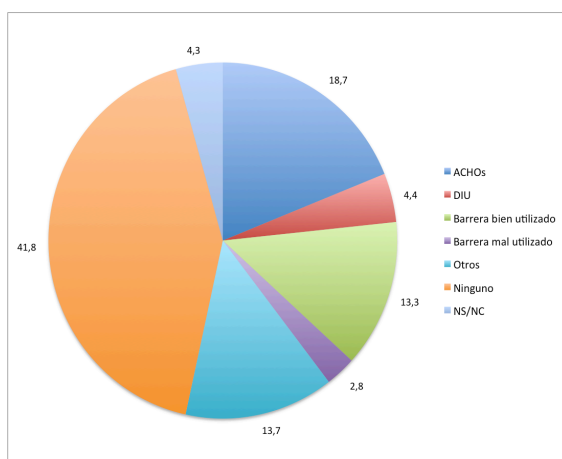


Figura 45. Tipo de método anticonceptivo usado en el grupo “Estudio Gran Canaria”.

Antecedentes ginecológicos		n	%
Anticonceptivo actual	ACO	607	18,7%
	DIU	142	4,4%
	Barrera bien utilizada	463	14,3%
	Barrera mal utilizada	91	2,8%
	Otros	444	13,7%
	Ninguno	1.355	41,8%
	NS/NC	139	4,3%
	Total	3.241	100,0%
Sífilis	Sí	13	0,4%
	No	3.228	99,6%
	Total	3.241	100,0%
Herpes genital	Sí	28	0,9%
	No	3.213	99,1%
	Total	3.241	100,0%
Gonorrea	Sí	3	0,1%
	No	3.238	99,9%
	Total	3.241	100,0%
VIH	Sí	0	0,0%
	No	3.241	100,0%
	Total	3.241	100,0%
Condilomas-VPH	Sí	49	1,5%
	No	3.192	98,5%
	Total	3.241	100,0%
Chlamydia	Sí	15	0,5%
	No	3.226	99,5%
	Total	3.241	100,0%
Úlceras genitales	Sí	6	0,2%
	No	3.235	99,8%
	Total	3.241	100,0%
Otras ITS	Sí	174	5,4%
	No	3.067	94,6%
	Total	3.241	100,0%

Tabla 7. Antecedentes ginecológicos del grupo "Estudio Gran Canaria".

El cuestionario clínico epidemiológico recogía además información sobre **métodos anticonceptivos utilizados a lo largo de la vida**. El 76,8% habían utilizado ACHO, el 71,6% el preservativo, el método Ogino fue utilizado por el 48,6%, el DIU un 18,5%, la ligadura de trompa se dio en un 13,4% a la mediana de edad de 35 años, y la vasectomía del compañero sexual en un 10,2% a una mediana de edad de 37 años.

1.1.4. Cumplimiento de los programas de cribado.

En la encuesta clínico-epidemiológica, se incluyó un apartado muy importante sobre **conocimiento y antecedentes de patología cervical**. Así a la pregunta sobre el conocimiento de “qué es una citología cervicovaginal”, respondieron afirmativamente casi el 85% de las encuestadas. Al ser preguntadas sobre “la utilidad de la citología cervicovaginal” un poco más del 75% dijeron saberla (*Tabla 8*).

Conocimientos sobre el programa de cribado		n	%
Sabe qué es citología	Sí	2.746	84,7%
	No	495	15,3%
	Total	3.241	100,0%
Sabe la utilidad de la citología	Sí	2.441	75,3%
	No	800	24,7%
	Total	3.241	100,0%

Tabla 8. Conocimientos sobre el programa de cribado del grupo “Estudio Gran Canaria”.

Sobre la realización de **citologías previas** un 53,2% de la participantes expresaban haberse realizado más de cinco citologías en su vida, un 12,7% entre cuatro y cinco citologías, un 18,4% entre dos y tres, el 8,6% sólo una y ninguna un 2,6% (*Tabla 9*).

El 5,8% de las pacientes había tenido **citologías patológicas anteriores** y los resultados de éstas fueron en un 26,1% de lesión de bajo grado, un 10,1% de ASCUS, un 8,5% de lesión de alto grado y un 2,1% (cuatro casos) de carcinoma no pudiendo asegurar que se tratase de un carcinoma de células escamosas de cérvix. Hay que tener en cuenta que a esta cuestión más de la mitad (53,2%) no supieron responder (*Tabla 9*).

Como consecuencia de estas citologías patológicas sólo un 3,2% (102 casos) de las pacientes informan de haber tenido **biopsias cervicales anteriores** aunque la mayoría de ellas (56,7%) resultaron ser negativas, un 10,6% detectaron lesiones de bajo grado, un 13,5% lesiones de alto grado y un solo caso de cáncer (*Tabla 9*).

Cumplimiento y resultado del programa de cribado		n	%
Citologías anteriores	0	85	2,6%
	1	280	8,6%
	2-3	596	18,4%
	4-5	411	12,7%
	>5	1.723	53,2%
	NS/NC	145	4,5%
	Total	3.241	100,0%
Citologías patológicas previas	Sí	188	5,8%
	No	2.711	83,6%
	NS/NC	342	10,6%
	Total	3.241	100,0%
Resultado citología patológica previa	ASCUS	19	10,1%
	LIP BG	49	26,1%
	LIP AG	16	8,5%
	AGUS	0	0,0%
	Adenocarcinoma	0	0,0%
	Carcinoma	4	2,1%
	NS/NC	100	53,2%
	Total	188	100,0%
Biopsias anteriores	Sí	102	3,2%
	No	3.129	96,8%
	Total	3.231	100,0%
Resultados biopsias anteriores	Negativa	59	56,7%
	CIN 1	11	10,6%
	CIN 2	9	8,7%
	CIN 3	5	4,8%
	Cáncer	1	1,0%
	NS/NC	19	18,3%
	Total	104	100,0%

Tabla 9. Cumplimiento y resultados del programa de cribado. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

1.1.5. Hábitos tóxicos.

En cuanto al **hábito tabáquico**, el 26,6% de las participantes eran fumadoras habituales con un consumo medio de casi 14 cigarrillos al día y con un rango entre 1 y 80. Un 14% respondían ser exfumadoras y el 59,4% no haber fumado nunca. Se registraron como usuarias de **drogas por vía parenteral** en el momento del estudio tan solo un 0,2% (cinco casos) y ex usuarias un 0,4% (catorce casos) (*Tabla 10*).

Hábitos tóxicos		n	%
Tabaquismo	Nunca	1.924	59,4%
	Ex fumadora	455	14,0%
	Fumadora	862	26,6%
	Total	3.241	100,0%
Drogas intravenosas	Nunca	3.222	99,4%
	Ex usuaria	14	0,4%
	Usuaria	5	0,2%
	Total	3.241	100,0%

Tabla 10. Consumo de tabaco y de drogas por vía intravenosa del grupo “Estudio Gran Canaria”.

1.1.6. Hábitos sexuales.

Otro de los capítulos a los que se prestó mayor atención, por la estrecha relación que tiene con la patología preneoplásica del cuello uterino y los objetivos de este estudio, fue la actividad sexual de las participantes. Así la edad a la que referían haber tenido su **primer coito** tenía una media de 19,78 años con un rango de 12 a 47 años (*Figura 46*).

La **edad del compañero** de la primera relación sexual estaba en el grupo de 19-25 años casi en un 60% de las participantes, seguido por el grupo de 26-40 años (*Figura 47*).

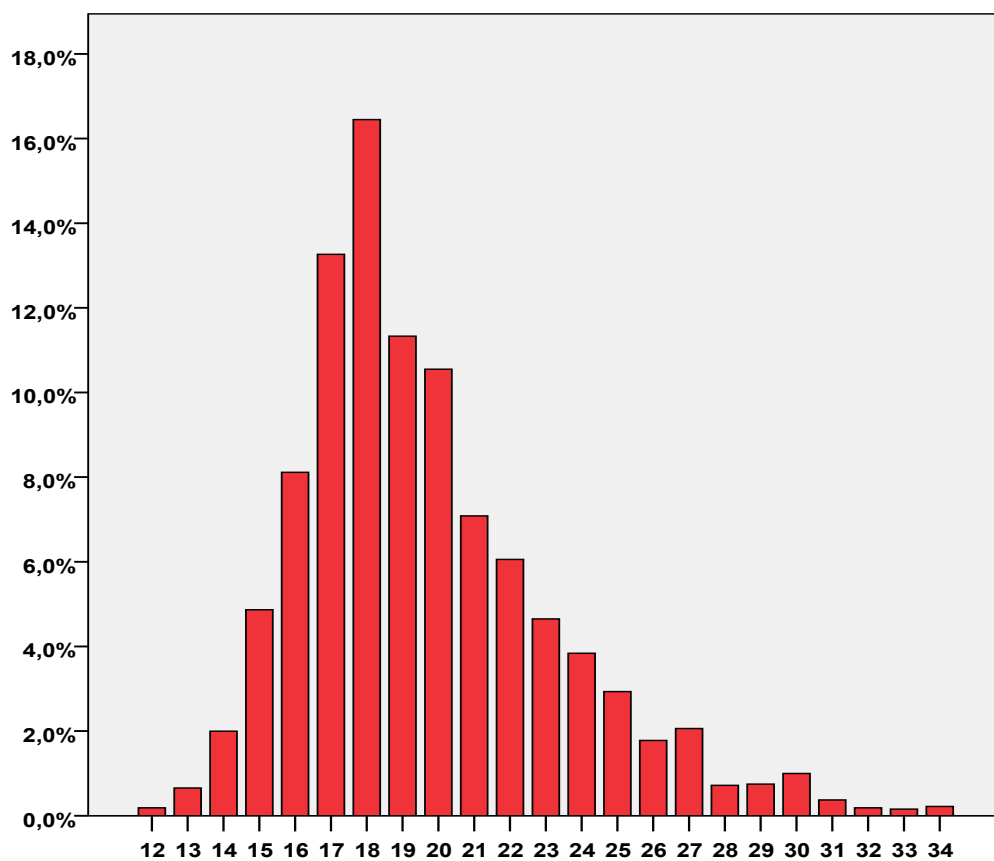


Figura 46. Edad del primer coito. Grupo "Estudio Gran Canaria".

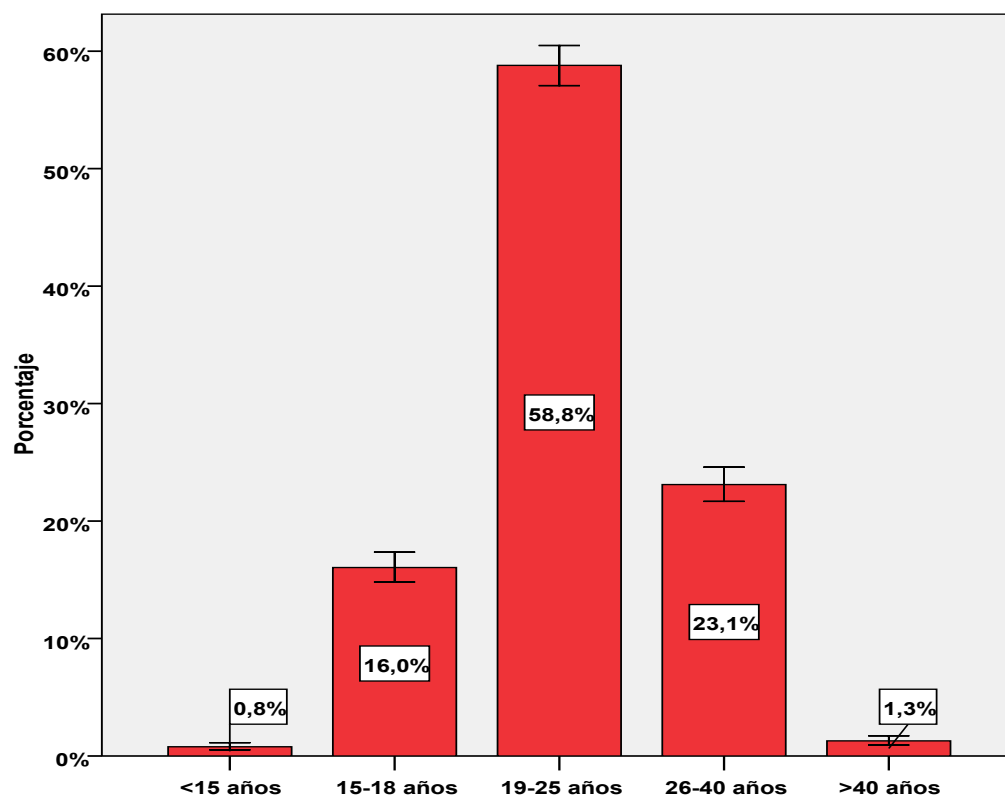


Figura 47. Edad del compañero en el primer coito. Grupo "Estudio Gran Canaria".

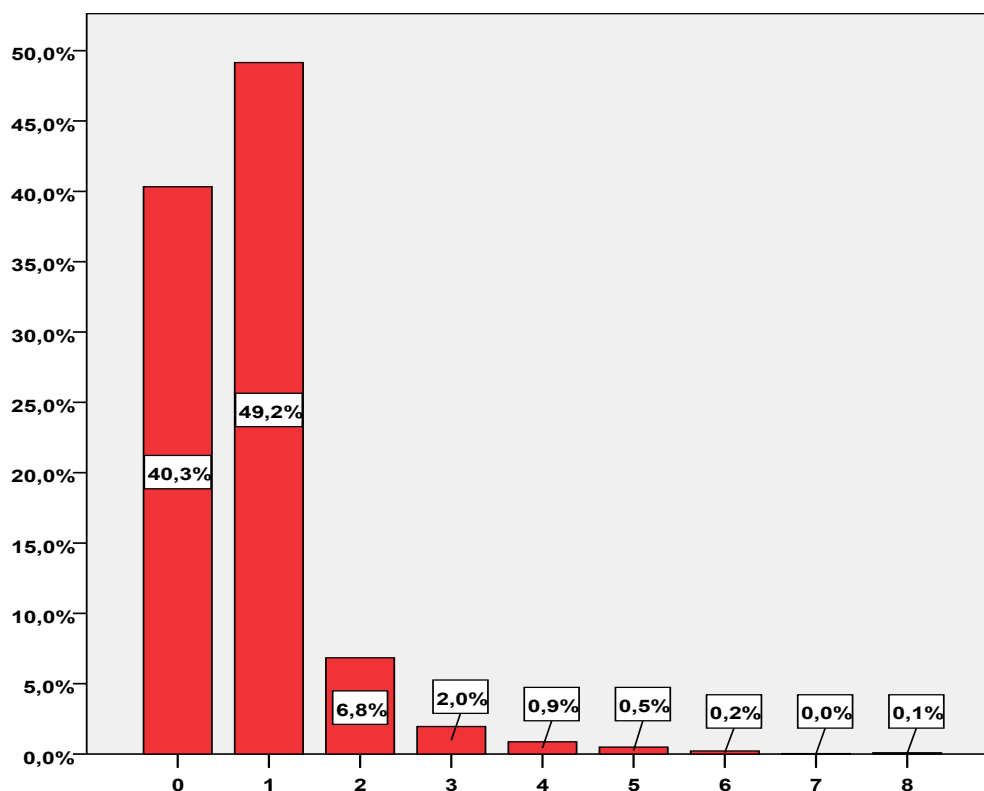


Figura 48. Número de compañeros sexuales antes de los 20 años. Grupo "Estudio Gran Canaria".

El 40,3% de las pacientes no habían tenido coitos antes de los 20 años y el **número de parejas sexuales** antes de los 20 años era de una para el 49,2% de ellas. El resto (aproximadamente un 8,5%) tuvieron dos o más (*Figura 48*).

Sobre el número de **compañeros sexuales durante toda su vida**, las pacientes manifestaban haber tenido sólo uno en el 61,3% de los casos (*Figura 49*).

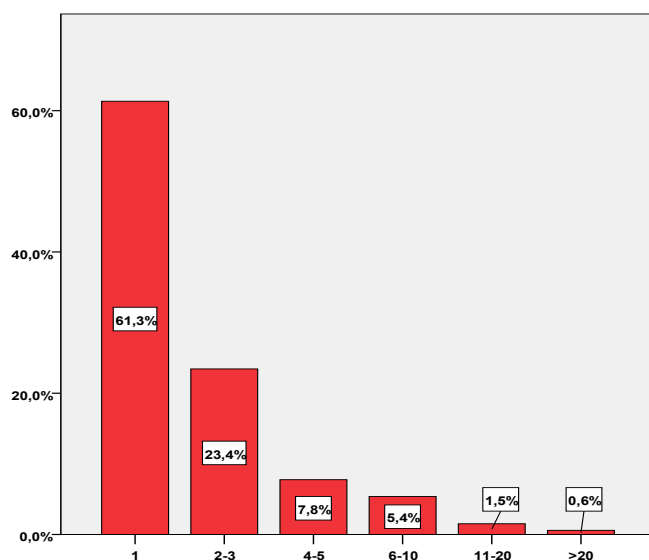


Figura 49. Número de parejas sexuales durante toda la vida. Grupo "Estudio Gran Canaria".

De los **antecedentes de infecciones de transmisión sexual en los compañeros sexuales** podemos resaltar que la existencia de papilomas era la patología más prevalente con 35 casos (1,1%). Le seguían los antecedentes de herpes genital con 20 casos, sífilis en 19 casos, y 10 de VIH (*Tabla 11*).

ITS en los compañeros sexuales		n	%
Compañero úlceras genitales	Sí	16	0,5%
	No	2.940	90,7%
	NS/NC	285	8,8%
	Total	3.241	100,0%
Compañero secreción del pene	Sí	18	0,6%
	No	2.941	90,7%
	NS/NC	282	8,7%
	Total	3.241	100,0%
Compañero sífilis	Sí	19	0,6%
	No	2.936	90,6%
	NS/NC	286	8,8%
	Total	3.241	100,0%
Compañero gonorrea	Sí	12	0,4%
	No	2.921	90,1%
	NS/NC	308	9,5%
	Total	3.241	100,0%
Compañero condilomas	Sí	35	1,1%
	No	2.926	90,3%
	NS/NC	280	8,6%
	Total	3.241	100,0%
Compañero herpes	Sí	20	0,6%
	No	2.935	90,8%
	NS/NC	279	8,6%
	Total	3.234	100,0%
Compañero VIH	Sí	10	0,3%
	No	2.945	90,9%
	NS/NC	286	8,8%
	Total	3.241	100,0%

Tabla 11. Antecedentes de ITS en compañeros sexuales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

1.2. Hallazgos citopatológicos del “grupo estudio”.

En el estudio citopatológico de las muestras obtenidas encontramos 2.930 casos (90,4%) de citologías dentro de los límites de la normalidad sin evidencia de lesión intraepitelial. En el grupo de citologías inflamatorias se incluyeron 55 casos (1,7%) de tipo inespecífico, 90 casos (2,8%) de infección por *Candida* sp., cuatro casos por *Actinomyces* y tres casos por *Trichomonas*. El resto de estudios, 159 casos (4,9%; IC95%: 4%-6%) se han catalogado como patológicas según se muestra en la figura 50.

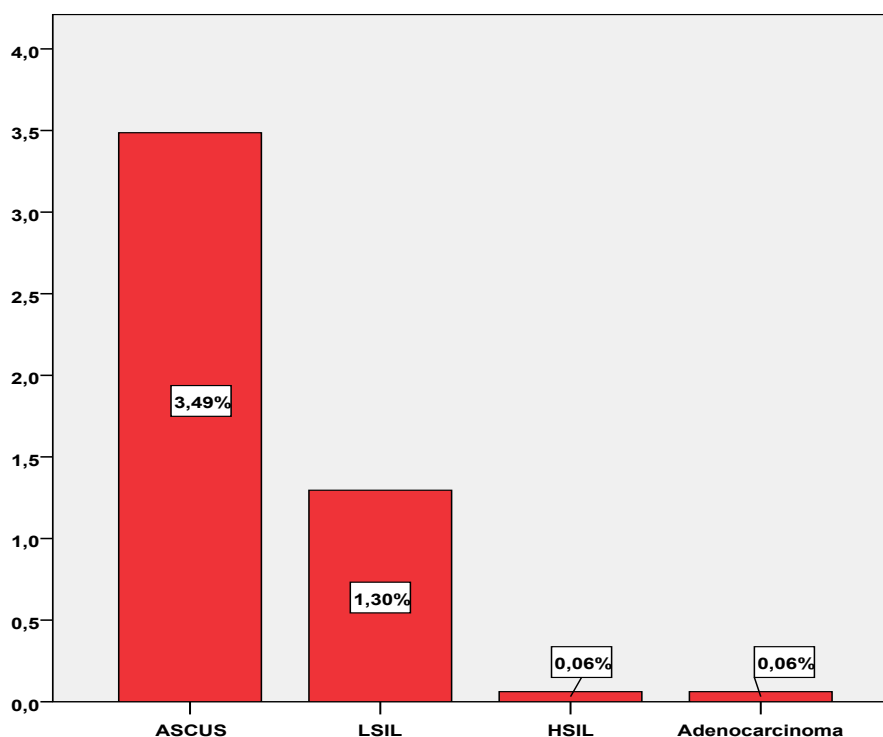


Figura 50. Categorías citopatológicas del grupo “Estudio Gran Canaria”.

Las alteraciones encontradas dentro del grupo de citologías patológicas, se distribuyen de la siguiente manera con respecto al total de citologías realizadas: el 3,49% (113 casos) corresponden a alteraciones citológicas de significado incierto (ASCUS). En las lesiones de bajo grado se engloban tanto los signos de infección por el virus del papiloma humano, como las preneoplasias leves o CIN 1. Las lesiones de alto y bajo grado no superan el 2%.

Los dos casos de adenocarcinoma encontrados pertenecen a patología endometrial correspondiente a adenocarcinomas endometrioides.

1.2.1. Alteraciones citológicas por grupos de edad y área geográfica.

Cuando estudiamos la distribución de las alteraciones patológicas en los distintos **grupos de edad** encontramos los siguientes resultados (*Tabla 12*):

Grupos de edad		CATEGORÍAS CITOPATOLÓGICAS					
		Normal	Inflamatoria	ASCUS	LSIL	HSIL	Total
18-24 años	n	371	26	22	14	0	433
	%	85,7%	6,0%	5,1%	3,2%	0,0%	100,0%
25-29 años	n	351	23	21	9	0	404
	%	86,9%	5,7%	5,2%	2,2%	0,0%	100,0%
30-34 años	n	438	25	25	5	1	494
	%	88,7%	5,1%	5,1%	1,0%	0,2%	100,0%
35-39 años	n	423	28	12	6	0	469
	%	90,2%	6,0%	2,6%	1,3%	0,0%	100,0%
40-44 años	n	334	12	14	2	0	362
	%	92,3%	3,3%	3,9%	0,6%	0,0%	100,0%
45-49 años	n	292	18	5	4	0	319
	%	91,5%	5,6%	1,6%	1,3%	0,0%	100,0%
50-54 años	n	290	10	6	2	1	309
	%	93,9%	3,2%	1,9%	0,6%	0,3%	100,0%
55-59 años	n	234	8	5	0	0	247
	%	94,7%	3,2%	2,0%	0,0%	0,0%	100,0%
60-64 años	n	197	2	3	0	0	202
	%	97,5%	1,0%	1,5%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	n	2.930	152	113	42	2	3.239
	%	90,5%	4,7%	3,5%	1,3%	0,1%	100,0%

Tabla 12. Alteraciones citopatológicas por edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Podemos comprobar que la categoría ASCUS presenta en los tres primeros grupos de edad (18-35 años) valores de un 5% frente al resto de grupos, experimentando una ligera subida en el grupo de los 40-44 años. Este mismo comportamiento lo podemos ver en las lesiones de bajo grado (LSIL) para el grupo de 45 a 49 y ambos son estadísticamente significativos ($X^2 = 68,84$; $p < 0,001$) (Figura 51).

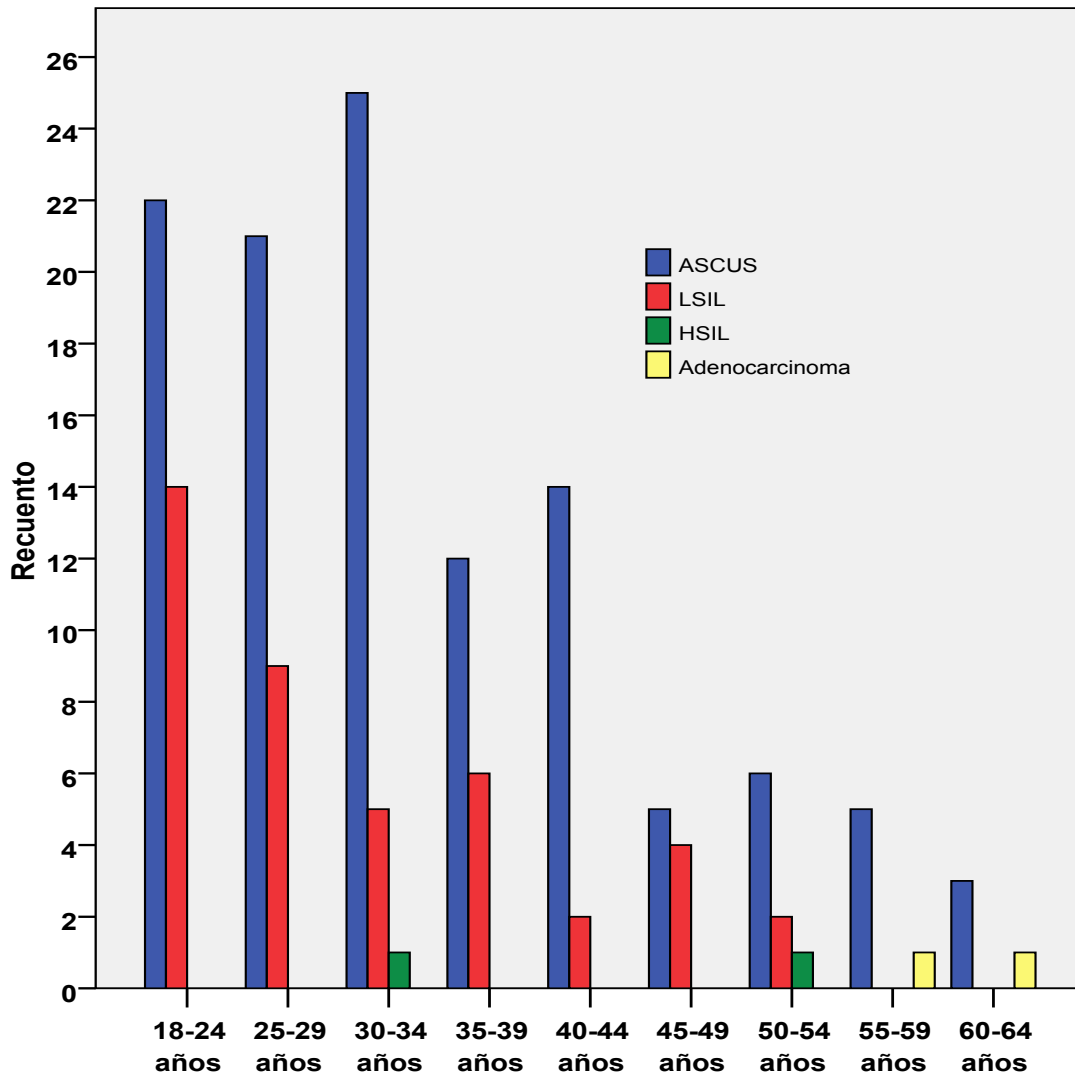


Figura 51. Alteraciones citopatológicas por edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Si agrupamos los intervalos etarios en sólo dos categorías, la primera de 18 a 34 años, frente a la segunda, de 35 a 64 años se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($X^2 = 36,17$; $p < 0,001$), encontrando en el análisis de las comparaciones de proporciones significación para ASCUS y LSIL (Figura 52). Esta agrupación de intervalos

etarios arroja resultados similares con menor significación estadística entre 18-38 vs 40-64 años.

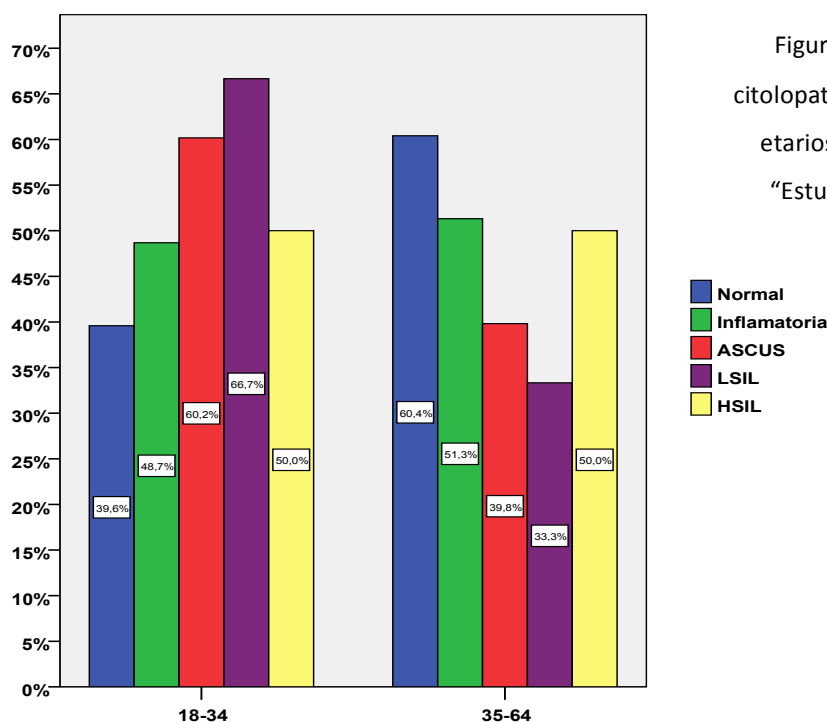


Figura 52. Alteraciones citopatológicas en intervalos etarios agrupados. Grupo "Estudio Gran Canaria".

En cuanto a la distribución de las lesiones preneoplásicas en relación al **área geográfica** considerada, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre éstas ni entre los distintos centros en los que se recogieron las muestras (*Tabla 13*).

Área geográfica		Normal	Inflamatoria	ASCUS	LSIL	HSIL	Adenocarcinoma	Total
CAPITAL	n	1.534	79	62	23	2	1	1.701
	%	90,2%	4,6%	3,6%	1,4%	0,1%	0,1%	100%
CENTRO	n	178	10	4	3	0	0	195
	%	91,3%	5,1%	2,1%	1,5%	0,0%	0,0%	100%
NORTE	n	345	15	13	4	0	0	377
	%	91,5%	4,0%	3,4%	1,1%	0,0%	0,0%	100%
SUR	n	873	48	34	12	0	1	968
	%	90,2%	5,0%	3,5%	1,2%	0,0%	0,1%	100%
Total	n	2.930	152	113	42	2	2	3241
	%	90,4%	4,7%	3,5%	1,3%	0,1%	0,1%	100%

Tabla 13. Distribución de las alteraciones citológicas según las áreas geográficas. Grupo "Estudio Gran Canaria".

1.2.2. Alteraciones citológicas por nacionalidad, nivel educativo y estado civil.

De igual manera, tampoco se encuentran diferencias significativas al estratificar los resultados según la **nacionalidad** de las participantes agrupadas por continentes, como se ve en la tabla 14.

Nacionalidad		Normal	Inflamatoria	ASCUS	LSIL	HSIL	Total
España	n	2.838	147	105	40	2	3.132
	%	90,6%	4,7%	3,4%	1,3%	0,1%	100,0%
Europa	n	16	1	3	1	0	21
	%	76,2%	4,8%	14,3%	4,8%	0,0%	100,0%
América	n	56	2	5	1	0	64
	%	87,5%	3,1%	7,8%	1,6%	0,0%	100,0%
África	n	13	1	0	0	0	14
	%	92,9%	7,1%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Asia	n	7	1	0	0	0	8
	%	87,5%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	n	2.930	152	113	42	2	3.239
	%	90,5%	4,7%	3,5%	1,3%	,1%	100,0%

Tabla 14. Distribución de alteraciones citológicas entre continentes (nacionalidades agrupadas).

Grupo "Estudio Gran Canaria".

Tampoco hay diferencias significativas entre los distintos **niveles educativos**, a pesar de observarse una tendencia ascendente en las alteraciones ASCUS y LSIL conforme aumenta el grado académico.

Al considerar el **estado civil** de las pacientes y su relación con las alteraciones citológicas (sin tener en cuenta la categoría de adenocarcinoma) encontramos una significación importante ($\chi^2=59,6$; $p<0,001$), donde los grupos de solteras y divorciadas presentan una frecuencia de citologías inflamatorias, ASCUS y de LSIL superior a los grupos de casadas y viudas, en los que se dan porcentajes superiores de citologías negativas, también con significación estadística (*Tabla 15*).

Estado Civil		Resultado citología					
		Normal	Inflamatoria	ASCUS	LSIL	HSIL	Total
Soltera	n	647	50	41	19	1	758
	%	85,4%	6,6%	5,4%	2,5%	0,1%	100,0%
Casada	n	1.967	86	59	12	1	2.125
	%	92,6%	4,0%	2,8%	0,6%	0,0%	100,0%
Divorciada	n	214	12	11	10	0	247
	%	86,6%	4,9%	4,5%	4,0%	0,0%	100,0%
Viuda	n	99	3	2	0	0	104
	%	95,2%	2,9%	1,9%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	n	2.927	151	113	41	2	3.234
	%	90,5%	4,7%	3,5%	1,3%	0,1%	100,0%

Tabla 15. Distribución de alteraciones citológicas según estado civil. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

1.2.3. Alteraciones citológicas por antecedentes gineco-obstétricos.

De los antecedentes obstétricos, la **lactancia** no presenta relación estadísticamente significativa con los hallazgos citopatológicos. La existencia de **embarazos** parece tener un efecto protector para las alteraciones citológicas. Así cuando enfrentamos los grupos de participantes que habían tenido un embarazo frente a las que no, éstas últimas tienen un porcentaje de ASCUS y LSIL significativamente superior y de forma inversa tienen menos citologías normales ($\chi^2=20,53$; $p=0,001$) (Tabla 16).

CITOLOGÍA	Embarazo					
	Sí		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal	2.225	91,6%	705	87,4%	2.930	90,5%
Inflamatoria	109	4,5%	43	5,3%	152	4,7%
ASCUS	74	3,0%	39	4,8%	113	3,5%
LSIL	22	0,9%	20	2,5%	42	1,3%

Tabla 16. Distribución de las alteraciones citológicas según embarazos previos. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

En cuanto al uso de **métodos anticonceptivos** en el momento del estudio, el consumo de anticonceptivos orales y el uso de métodos barrera mal utilizada tienen una relación estadísticamente significativa con el hallazgo de LSIL y ASCUS respectivamente ($\chi^2=54,41$; $p<0,001$).

Cuando se relaciona la existencia de citologías patológicas con el uso de estos **métodos anticonceptivos durante toda la vida**, obtenemos una relación estadísticamente significativa en sentido positivo, es decir, presentan mayor porcentaje de alteraciones citológicas las pacientes que han tomado anticonceptivos orales ($\chi^2=9,83$; $p=0,007$) y han usado el preservativo ($\chi^2=10,80$; $p=0,001$), y en sentido negativo para las que han usado el DIU (5,3% en las que no han portado nunca un DIU frente a 3,2% en las que si) ($\chi^2=4,70$; $p=0,03$).

Para el resto de **antecedentes ginecológicos**, encontramos que la existencia de antecedentes de condilomas y/o infección por el VPH ($\chi^2=9,28$; $p=0,026$) se asocian con la existencia de citologías patológicas, al contrario que el uso de DIU, el antecedentes de sífilis, herpes genital, gonorrea, chlamydia y úlceras genitales que no presentan relación con la citopatología.

1.2.4. Alteraciones citológicas y cumplimiento de los programas de cribado.

La relación entre las citologías 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 el número de citologías normales aumenta ($\chi^2=14,06$; $p=0,003$) (Tabla 17, Figura 53).

CITOLOGÍA		CITOLOGÍAS A LO LARGO DE LA VIDA			
		1	2-3	4-5	>5
NEGATIVA	n	259	557	387	1.660
	%	92,5%	93,5%	94,2%	96,3%
POSITIVA	n	21	39	24	63
	%	7,5%	6,5%	5,8%	3,7%

Tabla 17. Distribución de las alteraciones citológicas según el número de citologías previas. Grupo "Estudio Gran Canaria".

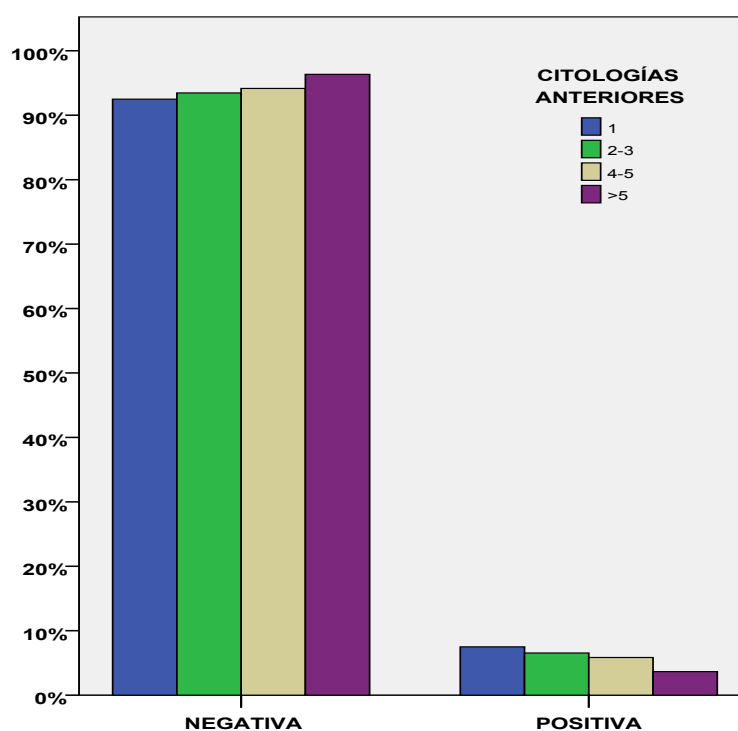


Figura 53. Citologías patológicas según el número de citologías previas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

1.2.5. Alteraciones citológicas y hábitos tóxicos.

Si consideramos los resultados citológicos en dos categorías, positivas y negativas, y los relacionamos con el **consumo de tabaco**, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre su consumo y la positividad citológica ($X^2=6,37$; $p=0,041$); las ex-fumadoras presentan unos porcentajes de alteraciones muy similares a las no fumadoras (*Tabla 18*).

CITOLOGÍA	Tabaquismo							
	Nunca		Ex-fumadora		Fumadora		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
NEGATIVA	1.841	95,7%	435	95,6%	806	93,5%	3.082	95,1%
POSITIVA	83	4,3%	20	4,4%	56	6,5%	159	4,9%
Total	1.924	100,0%	455	100,0%	862	100,0%	3.241	100,0%

Tabla 18. Distribución de las alteraciones citológicas según el hábito tabáquico. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

El **número de cigarrillos** entre las pacientes que fuman no muestra diferencias significativas entre citologías positivas y negativas (ANOVA, $F=0,19$; $p=0,892$).

1.2.6. Alteraciones citológicas y hábitos sexuales.

Las pacientes que tienen alteraciones citológicas presentan una **edad de su primer coito** ($F=11,32$; $p=0,001$), **de su primer matrimonio** ($F=5,68$; $p=0,017$) y **de su primera citología** ($F=7,66$; $p=0,006$) significativamente menor que aquellas que no las tienen.

Comentemos a continuación la relación de estas alteraciones con la edad del varón del primer coito y el número de compañeros sexuales durante toda su vida.

En el primer caso hay una relación estadísticamente significativa, tanto si consideramos todas las categorías citopatológicas ($X^2=28,94$; $p=0,004$) como si las agrupamos en positivas y negativas ($X^2=11,05$; $p=0,026$). Así, las pacientes que tuvieron su **primer compañero sexual** cuya **edad** estaba entre los 15-18 años presentan un porcentaje de LSIL superior que el resto de intervalos de mayor edad.

Para el número **compañeros sexuales en toda la vida** se repiten estas significaciones con mayor fortaleza ($X^2=78,05$; $p<0,001$; $X^2=46,98$; $p<0,001$ respectivamente), de modo que a mayor número de compañeros mayor tendencia a presentar alteraciones citológicas (*Figura 54*). De forma similar ocurre con el **número de compañeros sexuales antes de los 20 años** ($F=14,31$; $p<0,001$).

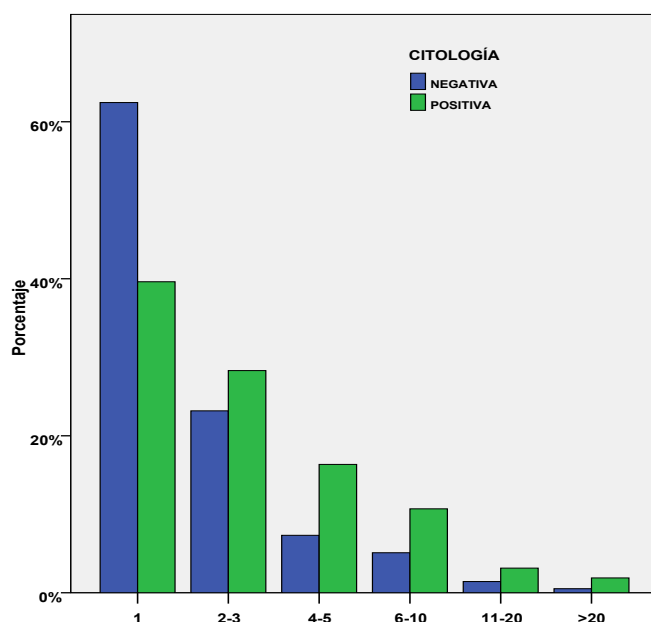


Figura 54. Alteraciones citológicas según el número de compañeros sexuales. Grupo "Estudio Gran Canaria".

No se ha encontrado asociación entre los antecedentes de **enfermedades de transmisión sexual de los compañeros sexuales** y la presencia de citologías patológicas.

2. RESULTADOS DEL OBJETIVO Nº 2: Determinar la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina de Gran Canaria mediante el estudio molecular.

2.1. Hallazgos moleculares de infección por el VPH del grupo “Estudio Gran Canaria”.

2.1.1. Detección de infección por el VPH por cebadores de consenso (“consensus primers”).

Para la detección del VPH se han aplicado dos test distintos: 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 o ambos han dado positivo. El número de muestras positivas para cada test aparece en la tabla 19.

Test		n	%	IC 95%
My09/11	Negativo	2.988	92,2%	
	Positivo	253	7,8%	7%-9%
Gp5/Gp6+	Negativo	2.928	90,3%	
	Positivo	313	9,7%	9%-11%
PAN VPH PCR	Negativo	2.871	88,6%	
	Positivo	370	11,4%	10%-13%

Tabla 19. Resultados de los test con cebadores de consenso. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Como se observa en la figura 55 y en la Tabla 20, hay un porcentaje de un 37,7% de muestras positivas para Gp5/Gp6+, falsamente negativas cuando utilizamos sólo My09/11, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=1.910,84$; $p<0,001$).

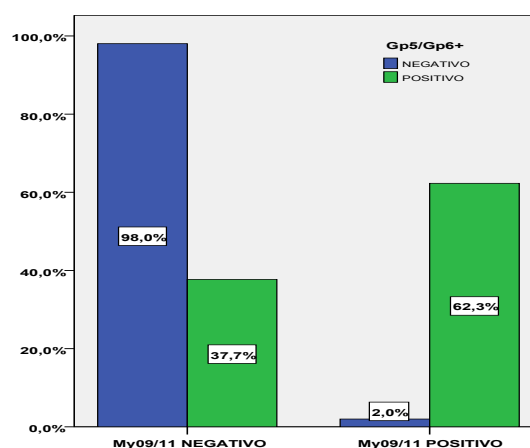


Figura 55. Comparativa de resultados entre My09/11 y Gp5-G6.

Comparativa test			Gp5/Gp6+		Total
			NEGATIVO	POSITIVO	
My09/11	NEGATIVO	n	2.870	118	2.988
		% de My09/11	96,1%	3,9%	100,0%
		% de Gp5/Gp6+	98,0%	37,7%	92,2%
	POSITIVO	n	58	195	253
		% de My09/11	22,9%	77,1%	100,0%
		% de Gp5/Gp6+	2,0%	62,3%	7,8%
Total		n	2.928	313	3.241
		% de My09/11	90,3%	9,7%	100,0%
		% de Gp5/Gp6+	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 20. Tabla de contingencia My09/11 y Gp5/Gp6+. Grupo "Estudio Gran Canaria".

La distribución de resultados de estos test según el tipo de **alteraciones citológicas** se muestra en la tabla 21 y figura 56.

Test		CITOLOGIA									
		Normal		Inflamatoria		ASCUS		LSIL		HSIL	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
My09/11	Negativo	2.733	93,3%	144	94,7%	86	76,1%	22	52,4%	1	50,0%
	Positivo	197	6,7%	8	5,3%	27	23,9%	20	47,6%	1	50,0%
Gp5/Gp6+	Negativo	2.689	91,8%	139	91,4%	83	73,5%	16	38,1%	0	0,0%
	Positivo	2.41	8,2%	13	8,6%	30	26,5%	26	61,9%	2	100,0%
PAN VPH	Negativo	2.642	90,2%	138	90,8%	76	67,3%	14	33,3%	0	0,0%
PCR	Positivo	288	9,8%	14	9,2%	37	32,7%	28	66,7%	2	100,0%
Total		2.930	100,0%	152	100,0%	113	100,0%	42	100,0%	2	100,0%

Tabla 21. Distribución de la infección por el VPH según alteraciones citológicas. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Tanto las citologías negativas como las inflamatorias presentan un porcentaje muy parecido de positividad para el VPH. Sin embargo, 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 32,7%, alcanzando el 66,7% en LSIL con significación estadística ($\chi^2=201,51$; $p<0,001$) (Figura 56).

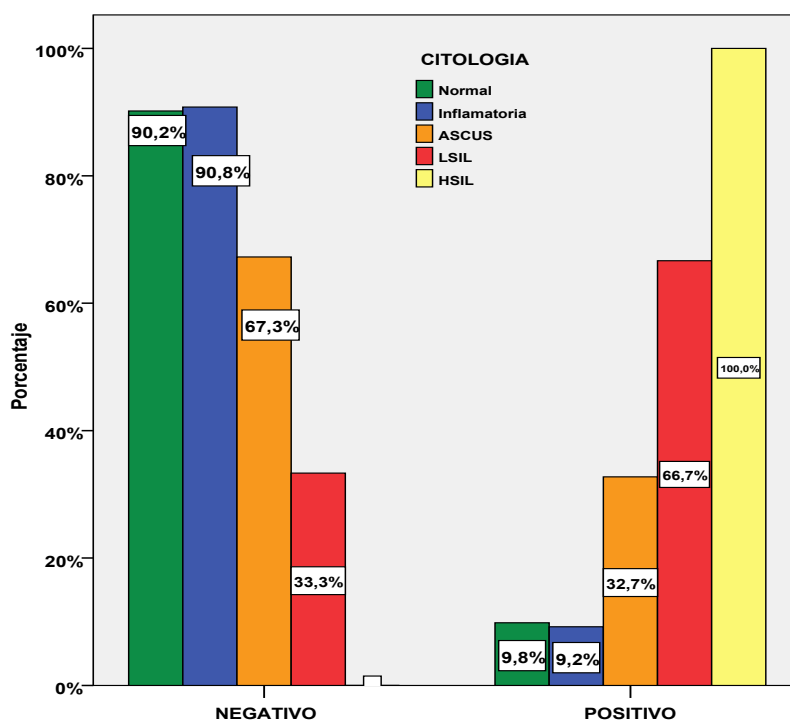


Figura 56. Distribución del VPH según tipos de citología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Considerando citología positivas frente a negativas el porcentaje de positividad para el VPH (según variable PAN VPH PCR) es de un 9,8% para las citologías negativas y de un 42,8% para las citologías positivas; el porcentaje para toda la población es de un 11,4% ($\chi^2=162,51$; $p<0,001$) (Tabla 22 y Figura 57).

PAN VPH PCR	CITOLOGIA					
	Negativa		Positiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	2.780	90,2%	91	57,2%	2.871	88,6%
Positivo	302	9,8%	68	42,8%	370	11,4%
Total	3.082	100,0%	159	100,0%	3.241	100,0%

Tabla 22. Distribución agrupada de infección por PAN VPH PCR y citología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

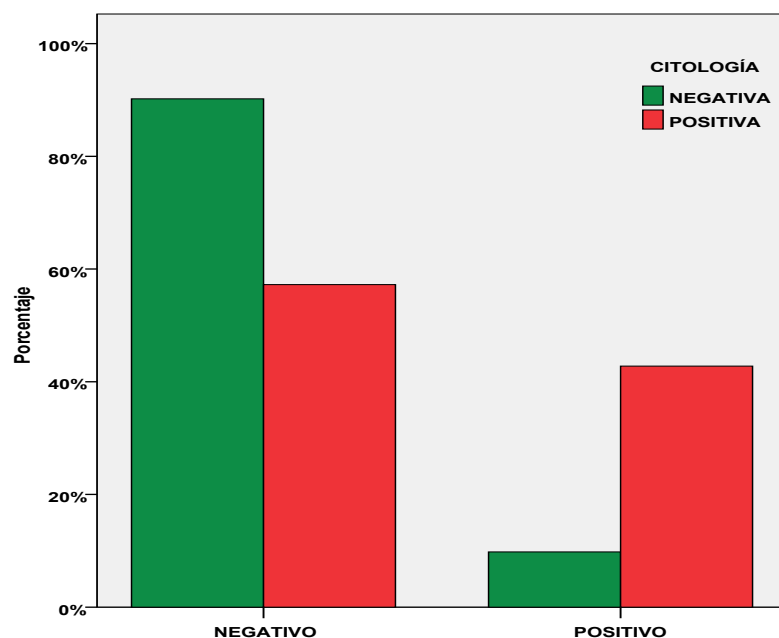


Figura 57. Positividad para VPH y citología agrupada. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

La distribución en función de los **grupos de edad** presenta una clara y significativa tendencia decreciente con el aumento de la edad de los casos positivos para VPH ($\chi^2 = 67,11$; $p < 0,001$), salvo en el último grupo de edad (60-64 años), en el que se da un repunte alcanzando el 9,9% que casi duplica al grupo anterior (55-59 años) con un 5,6% (Tabla 23).

Grupo de edad	PAN VPH PCR			
	Negativo		Positivo	
	n	%	n	%
18-24 años	344	79,4%	89	20,6%
25-29 años	342	84,7%	62	15,3%
30-34 años	433	87,7%	61	12,3%
35-39 años	432	92,1%	37	7,9%
40-44 años	323	89,2%	39	10,8%
45-49 años	290	90,9%	29	9,1%
50-54 años	290	93,9%	19	6,1%
55-59 años	234	94,4%	14	5,6%
60-64 años	183	90,1%	20	9,9%
Total	2.871	88,6%	370	11,4%

Tabla 23. Distribución de PAN VPH PCR según grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Este incremento final puede apreciarse claramente en la figura 58, que muestra la distribución por grupos de edad de los casos positivos.

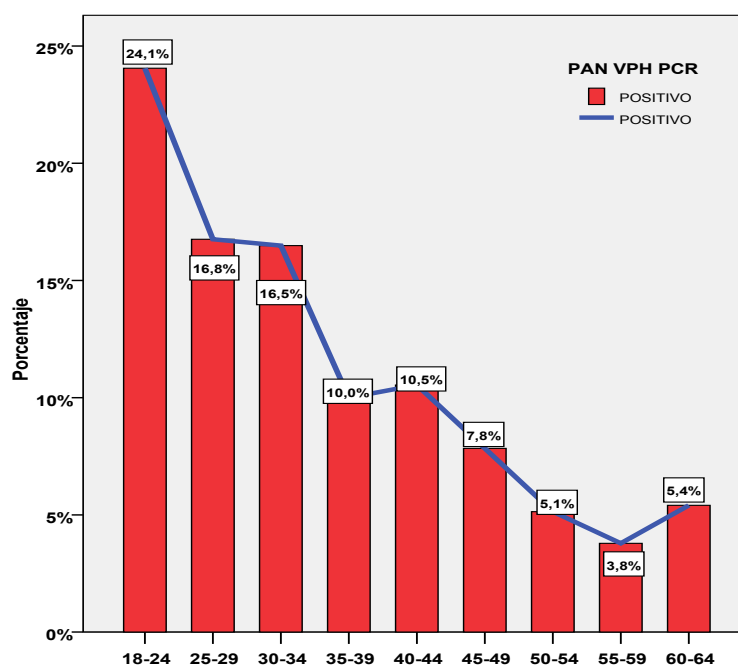


Figura 58. Distribución de casos positivos para VPH según grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

La distribución por **áreas geográficas** no es homogénea, ya que el 60,7% de todas las pacientes positivas para VPH se dan en el área de la capital y esto marca diferencias estadísticamente significativas con el resto de áreas (Figura 59).

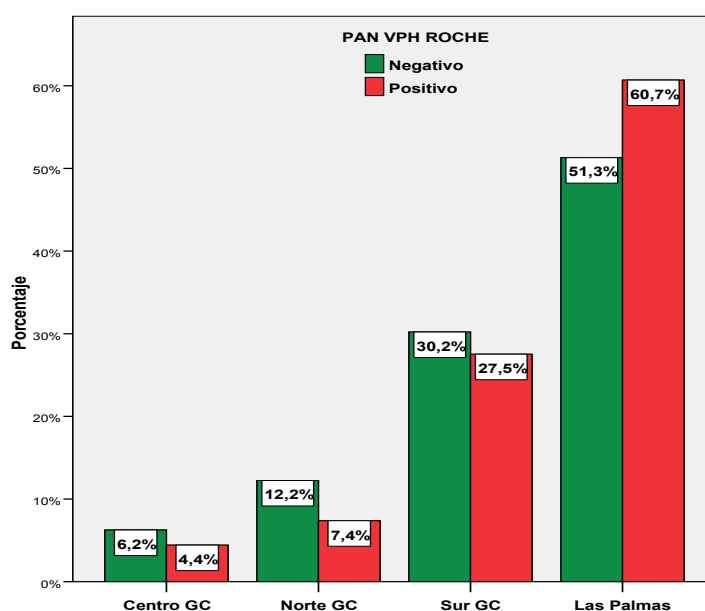


Figura 59. Distribución de VPH entre áreas geográficas. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Los porcentajes de positividad son del 13,2% para Las Palmas, 10,7% para el área Sur, 8,2% para el área Centro y 6,6% para el área Norte ($\chi^2=16,48$; $p=0,001$) (Tabla 24).

Área Geográfica		PAN VPH PCR		Total
		NEGATIVO	POSITIVO	
Las Palmas	n	1.476	225	1.701
	% de Área	86,8%	13,2%	100,0%
Centro GC	n	179	16	195
	% de Área	91,8%	8,2%	100,0%
Norte GC	n	352	25	377
	% de Área	93,4%	6,6%	100,0%
Sur GC	n	864	104	968
	% de Área	89,3%	10,7%	100,0%
Total	n	2.871	370	3.241
	% de Área	88,6%	11,4%	100,0%

Tabla 24. Distribución de PAN VPH PCR según área geográfica. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Al considerar la **nacionalidad** (agrupada por continentes y España) de las participantes encontramos diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=15,5$; $p=0,004$) presentando las de América un 25% de pacientes positivas y Europa un 23,8%, frente a España con un 11,1%. Las otras dos áreas tienen un tamaño muestral muy pequeño y cuando estudiamos estas diferencias con las tres primeras áreas encontramos también significación estadística ($\chi^2=15,22$; $p<0,001$) (Tabla 25).

PAN VPH PCR	Nacionalidad					
	España		Europa		América	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	2.787	88,9%	16	76,2%	48	75,0%
Positivo	347	11,1%	5	23,8%	16	25,0%
Total	3.134	100,0%	21	100,0%	64	100,0%

Tabla 25. Distribución de PAN VPH PCR según nacionalidad (agrupada por continente). Grupo “Estudio Gran Canaria”.

El **nivel académico** alcanzado también está relacionado con la positividad para el VPH ($\chi^2=18,77$; $p=0,05$). Cuando los agrupamos en dos categorías (ninguno-preescolar-primaria vs secundaria-diplomatura-licenciatura) se mantiene esta significación encontrando mayor porcentaje en el segundo de los grupos ($\chi^2=17,22$; $p<0,001$) (Tabla 26).

PAN VPH PCR	Estudios					
	Ninguno-Primaria		Secundaria-Licenciatura		Total	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	1.719	90,5%	1.122	85,8%	2.841	88,6%
Positivo	180	9,5%	186	14,2%	366	11,4%
Total	1.899	100,0%	1.308	100,0%	3.207	100,0%

Tabla 26. Distribución de PAN VPH PCR según estudios. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Relaciones en el mismo sentido se han encontrado con la existencia o no de **embarazos** ($\chi^2=24,49$; $p<0,001$) con un 9,8% frente a un 16,2% y con el **estado civil** ($\chi^2=87,22$; $p<0,001$), donde las solteras (19,5%) y divorciadas (17,4%) presentan valores superiores a los de casadas (7,7%) y viudas (13,2%).

Con el uso de **anticonceptivos en el momento del estudio** se siguen dando relaciones estadísticamente significativas ($\chi^2=15,08$; $p=0,005$) destacando sobre los demás el grupo de pacientes que toma anticonceptivos orales (Figura 60).

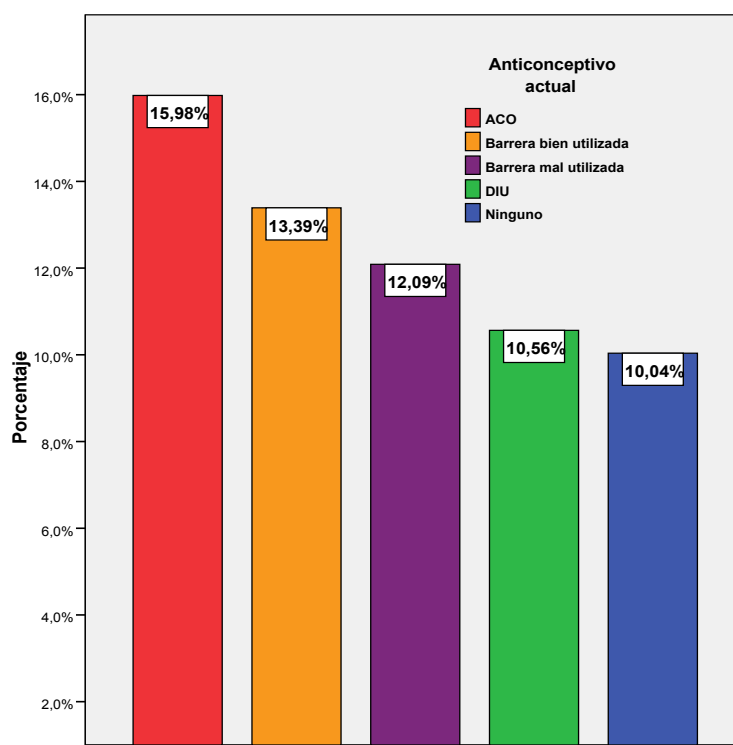


Figura 60. Distribución de VPH positivo según método anticonceptivo utilizado. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Cuando se estudia el uso de éstos y otros métodos anticonceptivos durante toda la vida de la paciente, se obtienen los siguientes resultados (*Tabla 27*):

Método anticonceptivo		PAN VPH PCR				
		NEGATIVO		POSITIVO		Total
		n	%	n	%	χ^2 ; p
Ha usado alguna vez en su vida ACO ?	Sí	2.185	76,9%	305	82,4%	5,79; p=0,016
	No	657	23,1%	65	17,6%	
	Total	2.842	100,0%	370	100,0%	
¿Ha usado alguna vez en su vida DIU ?	Sí	537	18,7%	61	16,5%	NS
	No	2.334	81,3%	309	83,5%	
	Total	2.871	100,0%	370	100,0%	
¿Ha usado alguna vez en su vida preservativo ?	Sí	2.022	70,4%	297	80,3%	15,60; p<0,0001
	No	849	29,6%	73	19,7%	
	Total	2.871	100,0%	370	100,0%	
¿Ha usado alguna vez en su vida ogino ?	Sí	1.385	48,2%	191	51,6%	NS
	No	1.486	51,8%	179	48,4%	
	Total	2.871	100,0%	370	100,0%	
¿Ha usado alguna vez en su vida diafragma ?	Sí	123	4,3%	14	3,8%	NS
	No	2.748	95,7%	356	96,2%	
	Total	2.871	100,0%	370	100,0%	
¿Ha usado alguna vez en su vida implante ?	Sí	139	4,8%	21	5,7%	NS
	No	2.732	95,2%	349	94,3%	
	Total	2.871	100,0%	370	100,0%	
¿Ha usado alguna vez en su vida ligadura de trompas ?	Sí	399	13,9%	34	9,2%	6,28; p=0,012
	No	2.472	86,1%	336	90,8%	
	Total	2.871	100,0%	370	100,0%	

Tabla 27. Distribución de PAN VPH PCR según métodos anticonceptivos. Grupo "Estudio Gran Canaria".

El uso de ACO vuelve a tener significación estadística, junto con el uso del preservativo y de la ligadura de trompas (en este último caso en sentido contrario, con menor proporción de positivos en las pacientes sometidas a esterilización quirúrgica).

De los **antecedentes ginecológicos** y en concreto con el hecho de haber padecido alguna ITS, sólo se obtiene relación significativa con haber tenido condilomas o infección previa por VPH ($\chi^2=5,63$; $p=0,018$).

Las características de la **actividad sexual** guardan relación con la infección por el VPH. Así, a menor **edad del primer coito**, mayor porcentaje de positividad para la infección; el grupo infectado tiene una edad media de 18,76 años (IC 95%: 18,38-19,14) frente al grupo no infectado, con 19,91 años (IC 95%: 19,77-20,06) cuya diferencia es estadísticamente significativa ($F=56,18$; $p<0,0001$). El compañero sexual juega un importante papel epidemiológico en la infección por el VPH. Al estudiar el **número de compañeros sexuales antes de los 20 años** vemos que el grupo infectado tiene una media de $1,49\pm 0,06$ compañeros frente al grupo no infectado con $1,26\pm 0,02$ compañeros, con diferencia también estadísticamente significativa ($t=3,74$; $p<0,0001$). Al considerar tanto la **edad del varón de la primer relación sexual** ($\chi^2=27,41$; $p<0,0001$) así como el **número de compañeros sexuales durante toda su vida** la significación vuelve a observarse ($\chi^2=173,77$; $p<0,0001$) (Tabla 28).

Variables del compañero sexual		PAN VPH PCR					
		NEGATIVO		POSITIVO		Total	
		n	%	n	%	χ^2	p
Edad varón primer coito	<15 años	18	72,0%	7	28,0%	27,41	<0,0001
	15-18 años	427	83,2%	86	16,8%		
	19-25 años	1676	89,1%	204	10,9%		
	26-40 años	675	91,3%	64	8,7%		
	>40 años	36	87,8%	5	12,2%		
	Total	2832	88,6%	366	11,4%		
Número de compañeros sexuales en toda su vida	1	1863	93,9%	121	6,1%	173,77	<0,0001
	2-3	633	83,5%	125	16,5%		
	4-5	199	79,3%	52	20,7%		
	6-10	122	70,1%	52	29,9%		
	11-20	36	73,5%	13	26,5%		
	>20	13	68,4%	6	31,6%		
	Total	2866	88,6%	369	11,4%		

Tabla 28. Infección por PAN VPH PCR y variables del compañero sexual. Grupo "Estudio Gran Canaria".

De los antecedentes de ETS de los compañeros sexuales sólo aparece relación con la infección de las pacientes en la existencia previa de condilomas y/o infección por el VPH ($\chi^2=5,99$; $p=0,014$).

En cuanto los hábitos tóxicos, encontramos relación de la infección con el tabaco pero no con el uso de drogas intravenosas, presentando una relación estadísticamente significativa para las pacientes infectadas ($\chi^2=26,79$; $p<0,0001$) (Tabla 29, Figura 61).

PAN VPH PCR	Tabaquismo							
	Nunca		Exfumadora		Fumadora		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Negativo	1.747	90,8%	399	87,7%	725	84,1%	26,79	<0,0001
Positivo	177	9,2%	56	12,3%	137	15,9%		
Total	1.924	100,0%	455	100,0%	862	100,0%	3.241	100,0%

Tabla 29. Hábito tabáquico e infección por PAN VPH PCR. Grupo "Estudio Gran Canaria".

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

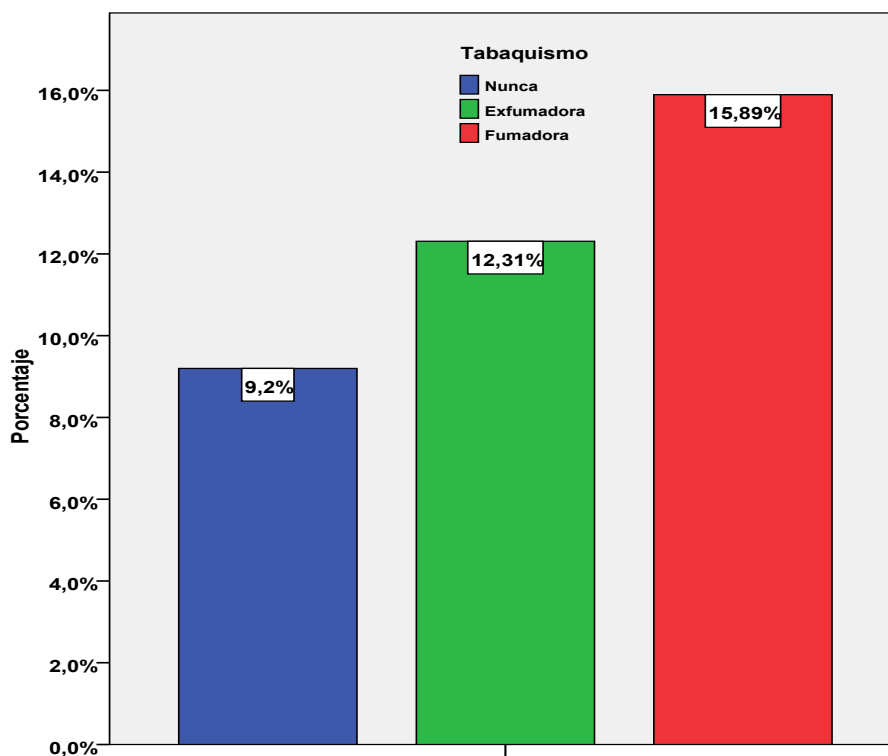


Figura 61. Hábito tabáquico e infección por VPH. Grupo "Estudio Gran Canaria".

2.1.2. Detección de infección por el VPH por sistemas de diagnóstico validados.

Como se comentó en el apartado de Pacientes, 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. Los dos sistemas son Linnear 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 es de **12,56% (IC 95%: 11%-14%)**.

Al comparar los resultados de nuestras detecciones del VPH mediante técnicas propias (PAN VPH PCR) encontramos que hay 38 casos falsos negativos con PAN VPH PCR, que fueron positivos con PAN VPH ROCHE ($X^2=2890,44$; $p<0,0001$) frente a un solo caso en la situación inversa (*Tabla 30*).

PAN VPH ROCHE	PAN VPH PCR								
	Negativo			Positivo			Total		
	n	%	%	n	%	%	n	%	%
Negativo	2.833	100,0%	98,7%	1	0,0%	0,3%	2.834	100,0%	87,4%
Positivo	38	9,3%	1,3%	369	90,7%	99,7%	407	100,0%	12,6%
Total	2.871	88,6%	100,0%	370	11,4%	100,0%	3.241	100,0%	100,0%

Tabla 30. Comparación entre las dos técnicas empleadas. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Con este método, el porcentaje de la infección por el VPH en esta población es del 12,6%. La curva ROC da un área por debajo de la curva de 0,953 (IC 95%: 0,937-0,970) lo que puede catalogarse como un resultado muy bueno (*Figura 62*).

Área bajo la curva	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
0,953	0,008	0,000	0,937	0,970

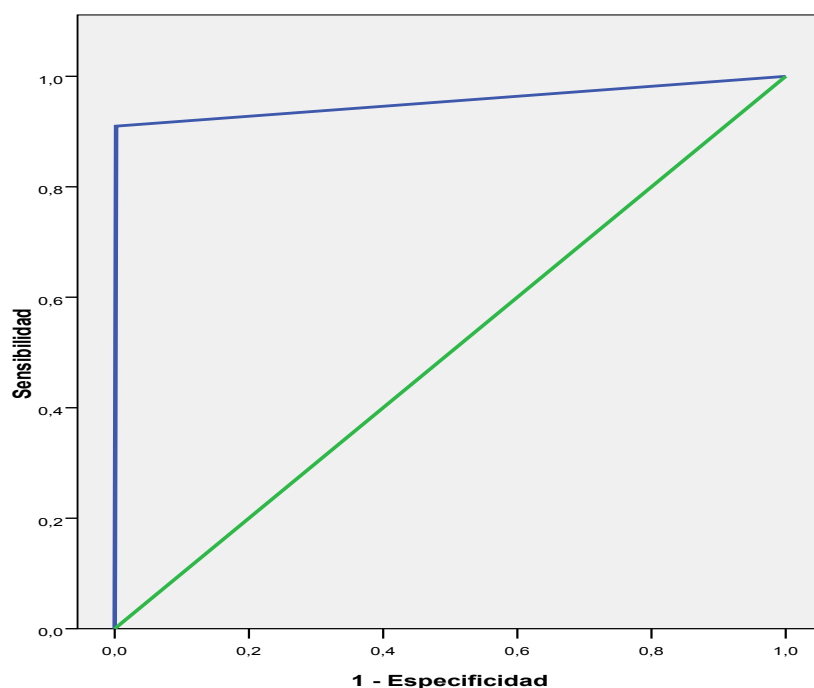


Figura 62. Curva ROC PAN VPH PCR vs PAN VPH ROCHE.

La distribución de resultados de PAN VPH ROCHE en función de los **resultados citopatológicos** son estadísticamente significativos ($\chi^2 = 226,29$; $p < 0,0001$) (Tabla 31).

PAN VPH ROCHE	CITOLOGÍA											
	Normal		Inflamatoria		ASCUS		LSIL		HSIL		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativo	2.642	90,2%	138	90,8%	47	41,6%	6	14,3%	0	,0%	2.833	87,5%
Positivo	288	9,8%	14	9,2%	66	58,4%	36	85,7%	2	100,0%	406	12,5%
Total	2.930	100,0%	152	100,0%	113	100,0%	42	100,0%	2	100,0%	3.239	100,0%

Tabla 31. Distribución de PAN VPH ROCHE según alteraciones citológicas. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Se puede comprobar que se produce un incremento en la positividad de todos los grupos con patología en relación con las positividades obtenidas con PAN VPH PCR.

Quizá el dato más significativo es el incremento de positividad para el grupo de ASCUS que pasa del 32,7% al 58,4% y el de LSIL que pasa del 66,7% al 85,7% (Figura 63).

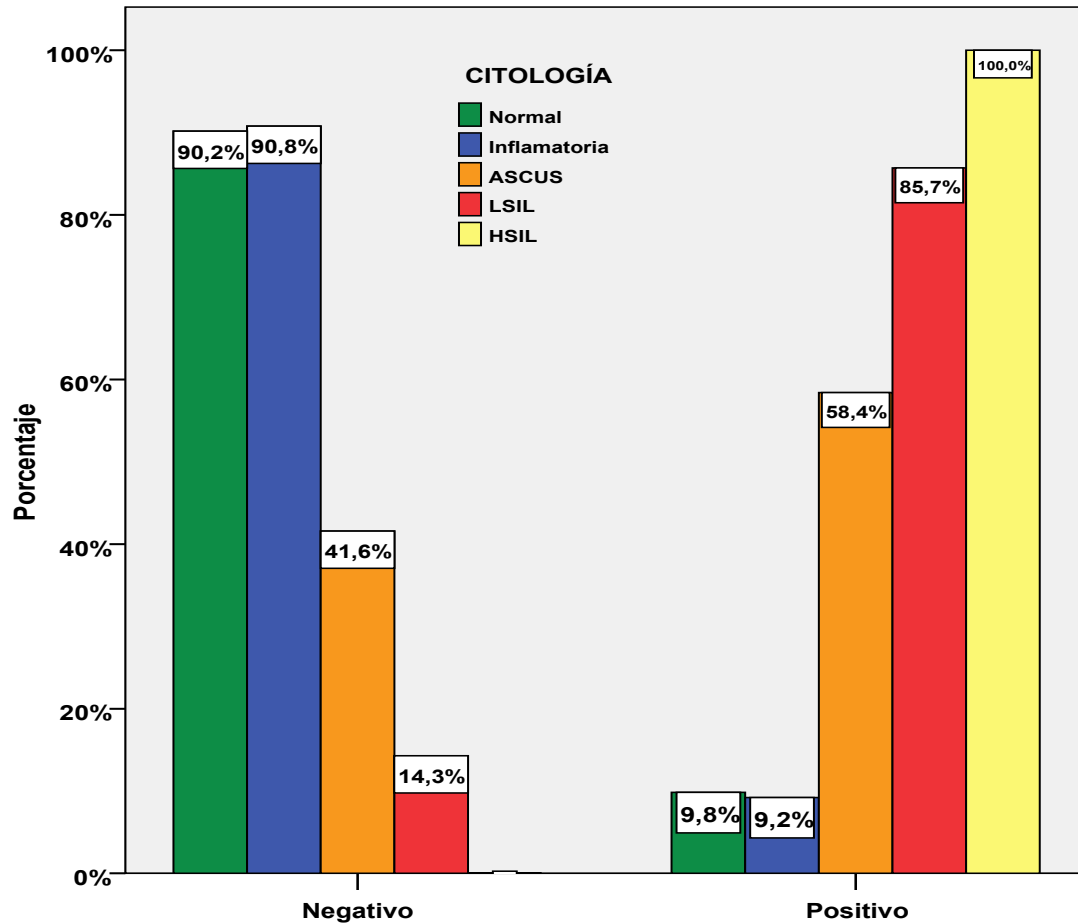


Figura 63. Distribución PAN VPH ROCHE según alteraciones citológicas.

La distribución en función de los **grupos de edad**, sigue presentado una clara y significativa tendencia decreciente con el aumento de la edad para los casos positivos para VPH ($X^2=76,55$; $p< 0,001$), salvo en el último grupo de edad (60-64 años) donde se da un repunte alcanzando el 10,8% y casi duplica al grupo anterior (55-59 años) que presenta un 6,0% (Tabla 32).

Grupo de edad	PAN VPH ROCHE			
	Negativo		Positivo	
	n	%	n	%
18-24 años	335	77,4%	98	22,6%
25-29 años	334	82,7%	70	17,3%
30-34 años	426	86,2%	68	13,8%
35-39 años	429	91,5%	40	8,5%
40-44 años	321	88,7%	41	11,3%
45-49 años	290	90,9%	29	9,1%
50-54 años	285	92,2%	24	7,8%
55-59 años	233	94,0%	15	6,0%
60-64 años	181	89,2%	22	10,8%
Total	2834	87,4%	407	12,6%

Tabla 32. Distribución de PAN VPH ROCHE según grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Los porcentajes por **áreas** de positividad son del 14,5% para Las Palmas, 11,6% para el área Sur, 9,2% para el área Centro y 8% para el área Norte ($\chi^2=16,06$; $p=0,001$) (Tabla 33).

Área Geográfica		PAN VPH ROCHE		Total
		NEGATIVO	POSITIVO	
Las Palmas	n	1.454	247	1.701
	% de Área	85,5%	14,5%	100,0%
Centro GC	n	177	18	195
	% de Área	90,8%	9,2%	100,0%
Norte GC	n	347	30	377
	% de Área	92%	8%	100,0%
Sur GC	n	856	112	968
	% de Área	88,4%	11,6%	100,0%
Total	n	2.834	407	3.241
	% de Área	88,6%	11,4%	100,0%

Tabla 33. Distribución de PAN VPH ROCHE según área geográfica. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Aunque se da un incremento en el número de positividad por **áreas geográficas** estudiadas se siguen manteniendo las mismas diferencias comentadas con el test PAN VPH PCR (Figura 64).

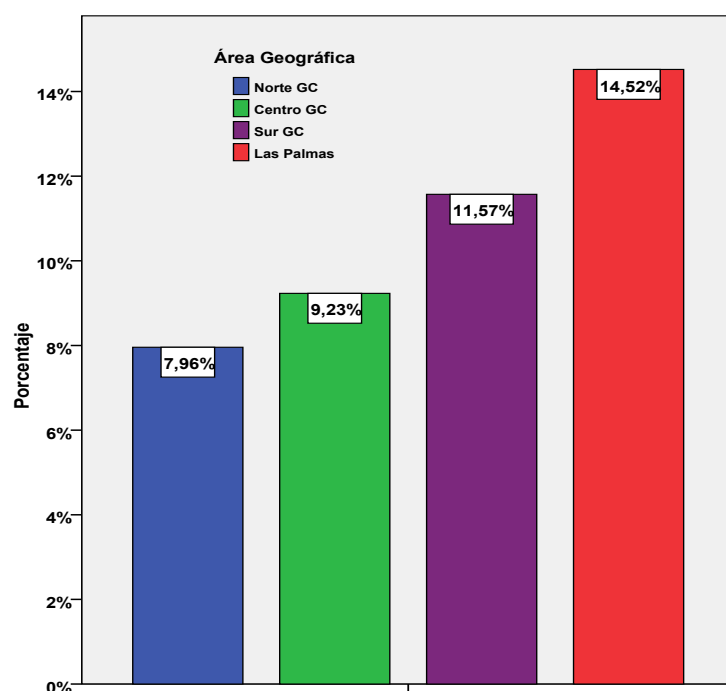


Figura 64. Positividad para PAN VPH ROCHE según áreas geográficas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Cuando estudiamos los centros de salud dentro del área Las Palmas, estas diferencias desaparecen aunque las diferencias entre centros son muy evidentes (Figura 65).

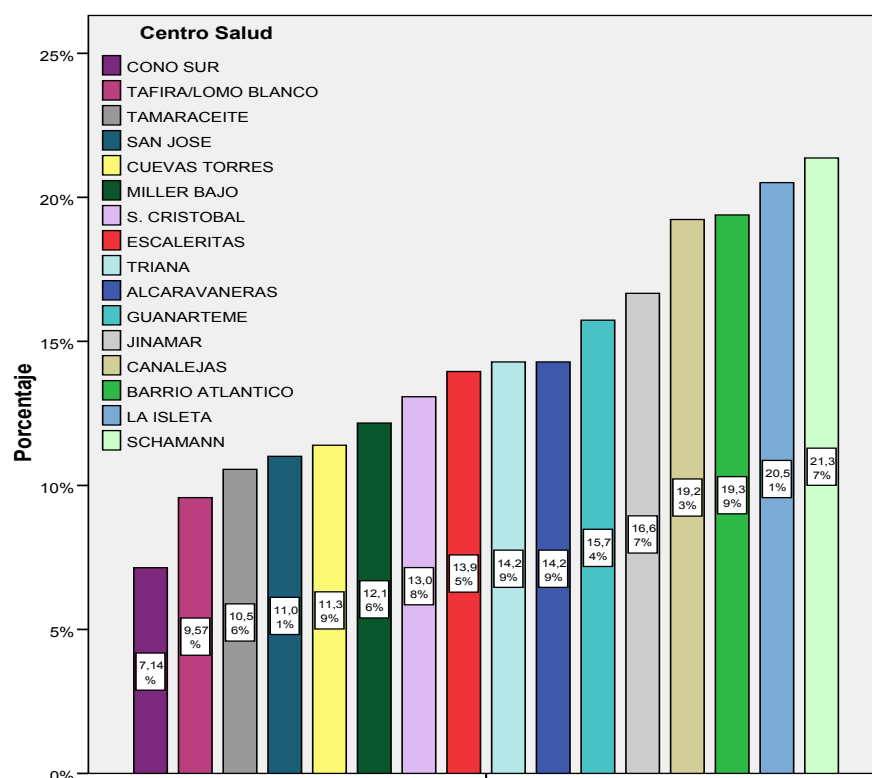


Figura 65. Positividad para PAN VPH ROCHE. Área de Las Palmas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Cuando estudiamos los **centros de salud** de toda la isla si que obtenemos diferencias significativas ($\chi^2=56,49$; $p=0,021$) con los siguientes resultados (Tabla 34):

CENTRO DE SALUD	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		Total	
	n	%	n	%	n	%
TEJEDA	5	71,40%	2	28,60%	7	100,00%
SCHAMANN	92	78,60%	25	21,40%	117	100,00%
VALSEQUILLO	20	80,00%	5	20,00%	25	100,00%
LA ISLETA	66	80,50%	16	19,50%	82	100,00%
BARRIO ATLANTICO	79	80,60%	19	19,40%	98	100,00%
CANALEJAS	84	80,80%	20	19,20%	104	100,00%
MASPALOMAS	81	81,80%	18	18,20%	99	100,00%
TELDE SAN JUAN	30	83,30%	6	16,70%	36	100,00%
EL CALERO	50	83,30%	10	16,70%	60	100,00%
GUANARTEME	166	84,30%	31	15,70%	197	100,00%
SAN CRISTOBAL	125	84,50%	23	15,50%	148	100,00%
AGÜIMES	59	85,50%	10	14,50%	69	100,00%
ALCARAVANERAS	90	85,70%	15	14,30%	105	100,00%
TRIANA	79	85,90%	13	14,10%	92	100,00%
ESCALERITAS	112	86,20%	18	13,80%	130	100,00%
JINAMAR	63	86,30%	10	13,70%	73	100,00%
TELDE SAN GREGORIO	34	87,20%	5	12,80%	39	100,00%
AGAETE	21	87,50%	3	12,50%	24	100,00%
MILLER BAJO	130	87,80%	18	12,20%	148	100,00%
CUEVAS TORRES	70	88,60%	9	11,40%	79	100,00%
SAN JOSE	99	89,20%	12	10,80%	111	100,00%
TAMARACEITE	161	89,40%	19	10,60%	180	100,00%
TELDE CALERO	27	90,00%	3	10,00%	30	100,00%
TAFIRA/LOMO BLANCO	85	90,40%	9	9,60%	94	100,00%
GALDAR	87	90,60%	9	9,40%	96	100,00%
VECINDARIO	282	90,70%	29	9,30%	311	100,00%
ARUCAS	113	91,10%	11	8,90%	124	100,00%
TEROR	55	91,70%	5	8,30%	60	100,00%
INGENIO	175	92,10%	15	7,90%	190	100,00%
SANTA BRIGIDA	63	92,60%	5	7,40%	68	100,00%
CONO SUR	13	92,90%	1	7,10%	14	100,00%
LAS REMUDAS	54	93,10%	4	6,90%	58	100,00%
VALLESECO	14	93,30%	1	6,70%	15	100,00%
SANTA MARIA DE GUIA	72	93,50%	5	6,50%	77	100,00%
SAN MATEO	19	95,00%	1	5,00%	20	100,00%
MOYA	43	95,60%	2	4,40%	45	100,00%
FIRGAS	15	100,00%	0	0,00%	15	100,00%

Tabla 34. Distribución de PAN VPH ROCHE por centros de salud. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

El **estado civil** de las mujeres estudiadas ($\chi^2=98,53$; $p<0,001$) presenta diferencias estadísticamente significativas, de modo que las solteras (21,5%) y divorciadas (19,4%) presentan valores superiores a los de casadas (8,5%) y viudas (14,2%), al igual que la **nacionalidad** (agrupada por continentes y España) encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=19,86$; $p=0,001$) con un 28,6% en Europa y en América un 28,1% de pacientes positivas, frente a España con un 12,2% (*Tabla 35*).

PAN VPH ROCHE	Nacionalidad					
	España		Europa		América	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	2.753	87,8%	15	71,4%	46	71,9%
Positivo	381	12,2%	6	28,6%	18	28,1%
Total	3.134	100,0%	21	100,0%	64	100,0%

Tabla 35. Distribución de PAN VPH ROCHE según nacionalidad agrupada por continente. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Las otras dos áreas geográficas tienen un tamaño muestral muy pequeño y cuando estudiamos estas diferencias con las tres primeras áreas encontramos también significación estadística ($\chi^2=19,45$; $p<0,0001$).

El **nivel académico** alcanzado también está relacionado con la positividad para el VPH ($\chi^2=16,75$; $p=0,01$). Cuando agrupamos en dos categorías (ninguno-preescolar-primaria vs secundaria-diplomatura-licenciatura) se mantiene esta significación encontrando mayor porcentaje en el segundo de los grupos ($\chi^2=14,92$; $p<0,0001$) (*Tabla 36*).

PAN VPH ROCHE	Estudios					
	Ninguno-Primaria		Secundaria-Licenciatura		Total	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	1.696	89,3%	1.108	84,7%	2.804	87,4%
Positivo	203	10,7%	200	15,3%	403	12,6%
Total	1.899	100,0%	1.308	100,0%	3.207	100,0%

Tabla 36. Distribución de PAN VPH ROCHE según estudios. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Con el **uso de anticonceptivos en el momento del estudio** se siguen dando relaciones estadísticamente significativas ($X^2=25,08$; $p<0,001$) destacando sobre los demás el grupo de pacientes que toma anticonceptivos orales (18,6%), al que le sigue el que usa métodos de barrera correctamente (14,5%).

Cuando se estudia el uso de éstos y otros **métodos anticonceptivos durante toda la vida** de la paciente, se obtienen los siguientes resultados (Tabla 37):

Uso de anticonceptivos		PAN VPH ROCHE				
		NEGATIVO		POSITIVO		Total
		n	%	n	%	X^2 ; p
Ha usado alguna vez en su vida ACO ?	Sí	2153	76,8%	337	82,8%	5,45; p=0,006
	No	652	23,2%	70	17,2%	
	Total	2805	100,0%	407	100,0%	
Ha usado alguna vez en su vida preservativo ?	Sí	1989	70,2%	330	81,1%	20,76; p<0,0001
	No	845	29,8%	77	18,9%	
	Total	2834	100,0%	407	100,0%	
Ha usado alguna vez en su vida ligadura de trompa ?	Sí	393	13,9%	40	9,8%	5,07; p=0,025
	No	2441	86,1%	367	90,2%	
	Total	2834	100,0%	407	100,0%	

Tabla 37. Distribución de PAN VPH ROCHE según métodos anticonceptivos. Grupo "Estudio Gran Canaria".

El uso de ACO vuelve a tener significación, junto con el uso del preservativo (más frecuente en pacientes infectadas) y de la ligadura de trompas (en este grupo menos porcentaje de positividad).

Relaciones en el mismo sentido se ha encontrado con la existencia o no de **embarazos** ($X^2=28,45$; $p<0,001$) con un 10,8% frente a un 17,9%; con el **número de hijos nacido vivos** ($t=4,74$; $p<0,001$; diferencias de medias 0,345, IC 95%: 0,207-0,500) donde las pacientes positivas tienen menor número de nacidos vivos ($1,27\pm0,069$) que las pacientes no infectadas ($1,63\pm0,026$).

En cuanto al **antecedente ginecológico** de haber padecido alguna ITS, sólo se obtiene relación significativa con haber tenido condilomas o infección previa por VPH ($X^2=8,36$; $p=0,004$).

El compañero sexual juega un importante papel epidemiológico en la infección por el VPH. En nuestra muestra encontramos que al considerar tanto la **edad del varón en la primera relación sexual** ($X^2=24,83$; $p<0,0001$) como el **número de compañeros sexuales durante toda la vida**, la significación estadística vuelve a aparecer ($X^2=171,82$; $p<0,0001$) (Tabla 38).

Características compañero sexual		PAN VPH PCR					
		NEGATIVO		POSITIVO		Total	
		n	%	n	%	X^2	p
Edad varón primer coito	<15 años	18	72,0%	7	28,0%	24,83	<0,0001
	15-18 años	18	72,0%	92	17,9%		
	19-25 años	1.654	88,0%	226	12,0%		
	26-40 años	667	90,3%	72	9,7%		
	>40 años	35	85,4%	6	14,6%		
	Total	2.795	87,4%	403	12,6%		
Número de compañeros sexuales en toda la vida	1	1.845	93,0%	139	7,0%	171,8	<0,0001
	2-3	622	82,1%	136	17,9%		
	4-5	194	77,3%	57	22,7%		
	6-10	119	68,4%	55	31,6%		
	11-20	36	73,5%	13	26,5%		
	>20	13	68,4%	6	31,6%		
	Total	2.829	87,4%	406	12,6	3.235	100,0%

Tabla 38. Infección por PAN VPH ROCHE y variables del compañero sexual. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Además, a menor **edad del primer coito**, mayor porcentaje de positividad para la infección; el grupo infectado tenía una edad media de 18,90 años (IC 95%: 18,53-19,26) frente al grupo no infectado, con 19,91 años (IC 95%: 19,76-20,05), cuya diferencia es estadísticamente significativa ($F=23,06$; $p<0,0001$).

Al estudiar el **número de compañeros sexuales antes de los 20 años**, vemos que el grupo infectado tenía una media de $1,47 \pm 0,05$ compañeros frente al grupo no infectado con 1,26 compañeros siendo esta diferencia también estadísticamente significativa ($F=45,47$; $p<0,0001$).

De los **antecedentes de ETS de los compañeros sexuales** sólo aparece relación con la existencia previa de condilomas y/o infección por el VPH ($X^2=7,06$; $p=0,008$).

En cuanto a los **hábitos tóxicos** encuestados, encontramos relación de la infección con el tabaco, pero no con el uso de drogas intravenosas, presentando el hábito tabáquico una relación estadísticamente significativa con las pacientes infectadas ($X^2=25,97$; $p<0,0001$) (Tabla 39).

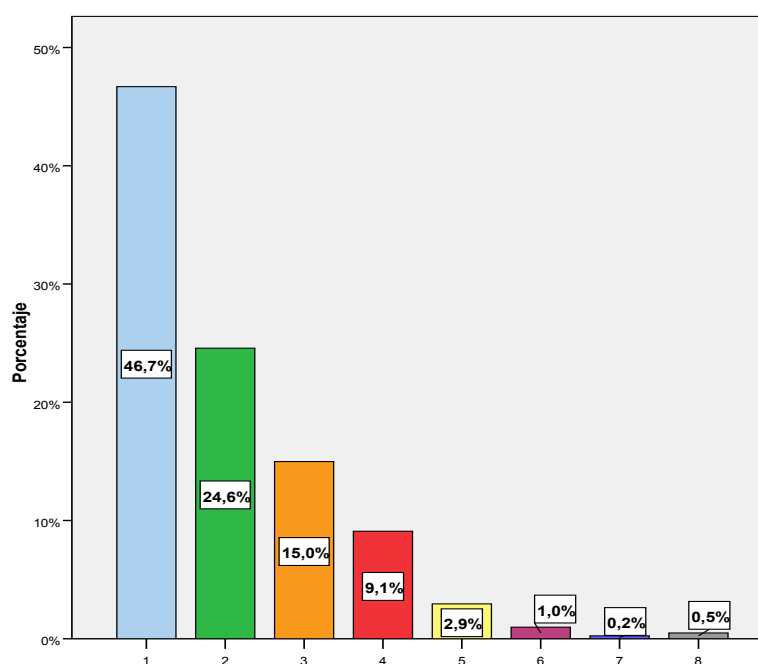
PAN VPH ROCHE	Tabaquismo							X ²	p
	Nunca		Exfumadora		Fumadora				
	n	%	n	%	n	%			
Negativo	1.727	89,8%	392	86,2%	715	82,9%	25,97	<0,0001	
Positivo	197	10,2%	63	13,8%	147	17,1%			
Total	1.924	100,0%	455	100,0%	862	100,0%	3.241	100,0%	

Tabla 39. Estatus tabáquico e infección por PAN VPH ROCHE. Grupo "Estudio Gran Canaria".

2.2. Genotipado de la infección por VPH en el grupo "Estudio Gran Canaria".

Se han detectado un total de 407 casos positivos para algún tipo de VPH de las cuales, el número de infecciones únicas es de 190 (46,7%) y el de infecciones por más de un virus (infección múltiples) es de 217 (53,3%). La distribución de los casos en función del número de tipos virales que contienen aparece en la figura 66.

Figura 66. Porcentaje de casos según su número de tipos virales. Grupo "Estudio Gran Canaria".

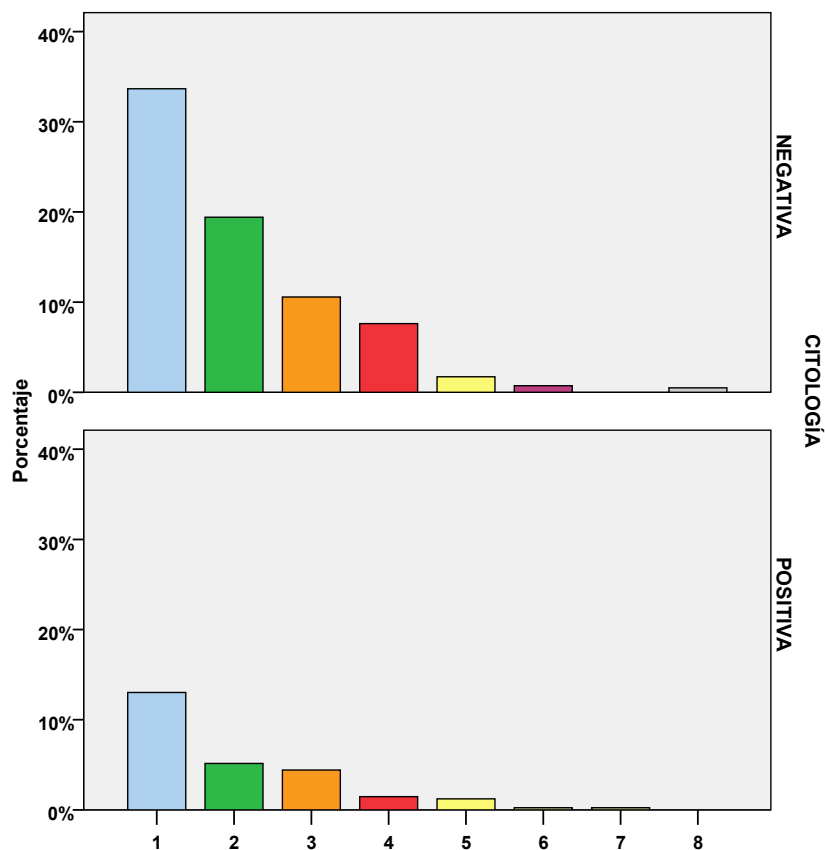


Cuando se analiza la distribución de estas infecciones entre citologías positivas y negativas no se obtienen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 40 y Figura 67).

Nº TIPOS VPH	CITOLOGÍA					
	NEGATIVA		POSITIVA		Total	
	n	%	n	%	n	%
1	137	45,4%	53	50,5%	190	46,7%
2	79	26,2%	21	20,0%	100	24,6%
3	43	14,2%	18	17,1%	61	15,0%
4	31	10,3%	6	5,7%	37	9,1%
5	7	2,3%	5	4,8%	12	2,9%
6	3	1,0%	1	1,0%	4	1,0%
7	0	0,0%	1	1,0%	1	0,2%
8	2	0,7%	0	0,0%	2	0,5%
Total	302	100,0%	105	100,0%	407	100,0%

Tabla 40. Distribución del número de tipos virales en función de la citopatología. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Figura 67.
Distribución del
número de tipos
virales según
citopatología. Grupo
"Estudio Gran
Canaria".



Se han realizado un total de 839 genotipados con la siguiente distribución mostrada en la figura 68 y tabla 41 .

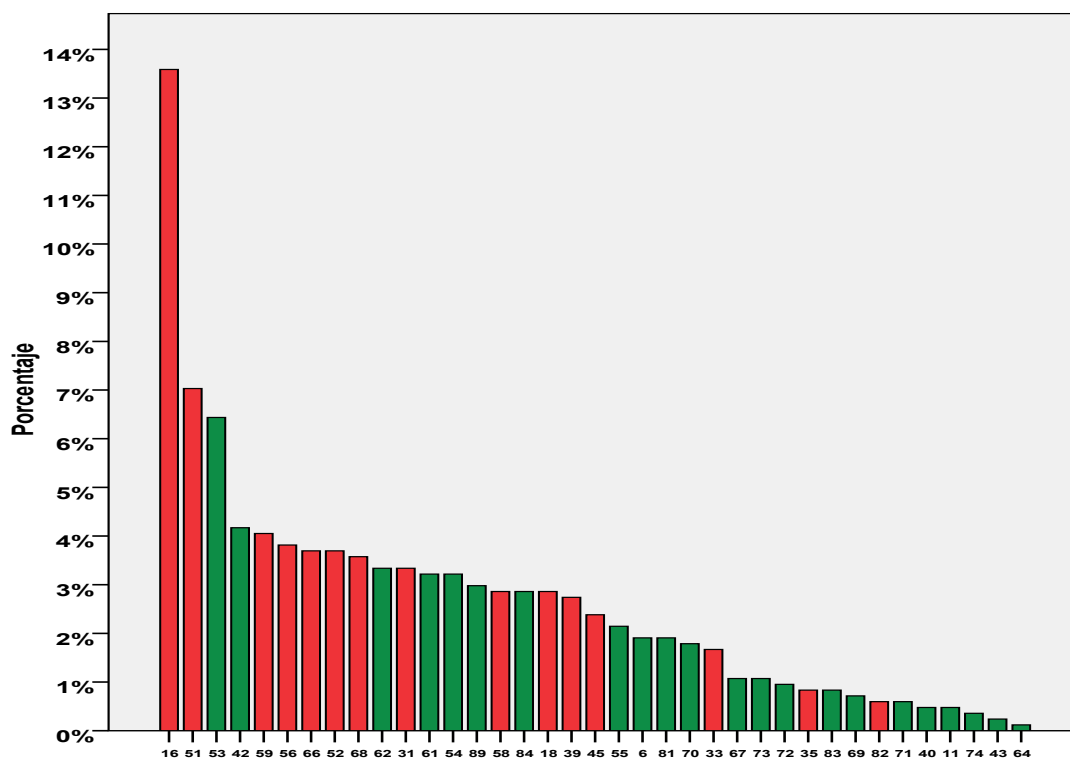


Figura 68. Distribución los tipos virales. Grupo "Estudio Gran Canaria".

Aquellos casos en los que se detectó la presencia de algún VPH pero no fue posible su tipificación se clasifican como tipo X.

Tabla 41. Distribución de los tipos virales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Tipo	n	%
16	114	13,6%
51	59	7,0%
53	54	6,4%
42	35	4,2%
59	34	4,1%
56	32	3,8%
66	31	3,7%
52	31	3,7%
68	30	3,6%
62	28	3,3%
31	28	3,3%
61	27	3,2%
54	27	3,2%
89	25	3,0%
84	24	2,9%
58	24	2,9%
18	24	2,9%
39	23	2,7%
45	20	2,4%
X	20	2,4%
55	18	2,1%
81	16	1,9%
6	16	1,9%
70	15	1,8%
33	14	1,7%
73	9	1,1%
67	9	1,1%
72	8	1,0%
83	7	0,8%
35	7	0,8%
69	6	0,7%
82	5	0,6%
71	5	0,6%
40	4	0,5%
11	4	0,5%
74	3	0,4%
43	2	0,2%
64	1	0,1%
Total	839	100,0%

Agrupando los tipos virales en Bajo Riesgo (BR) y Alto Riesgo (AR) se han encontrado 310 de BR y 499 de AR con la distribución por grupos de edad que aparece en la figura 69 y que presenta diferencias estadísticamente significativas.

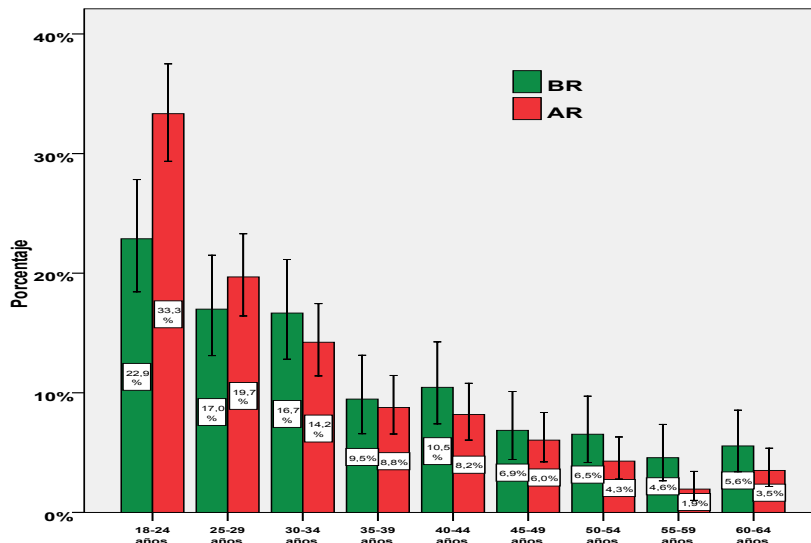


Figura 69. Distribución de tipos de Bajo Riesgo (BR) y Alto Riesgo (AR) entre grupos de edad.

Grupo "Estudio Gran Canaria".

Como puede apreciarse, se da un descenso para ambos tipos conforme aumenta la edad de las pacientes, nuevamente con un ligero repunte en el grupo de 60-64 años.

La sumatoria de los tipos encontrados en relación con los tipos que cubren las vacunas administradas en este momento (VPH 6, 11, 16 y 18) es de un 19%. Asumiendo la implementación de este tipo de vacuna con el nuevo diseño de nueve tipos (VPH 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) se alcanza un 32,8% de cobertura.

La distribución de los tipos virales en los distintos grupos de edad presenta variaciones que se describen a continuación, agrupando estos en 18-34 años frente a 35-64 años. Dentro de los diez de alto riesgo más prevalentes mostraremos la relación de cada uno de ellos con los distintos grupos de edad.

- Tipo VPH16 (Figura 70):

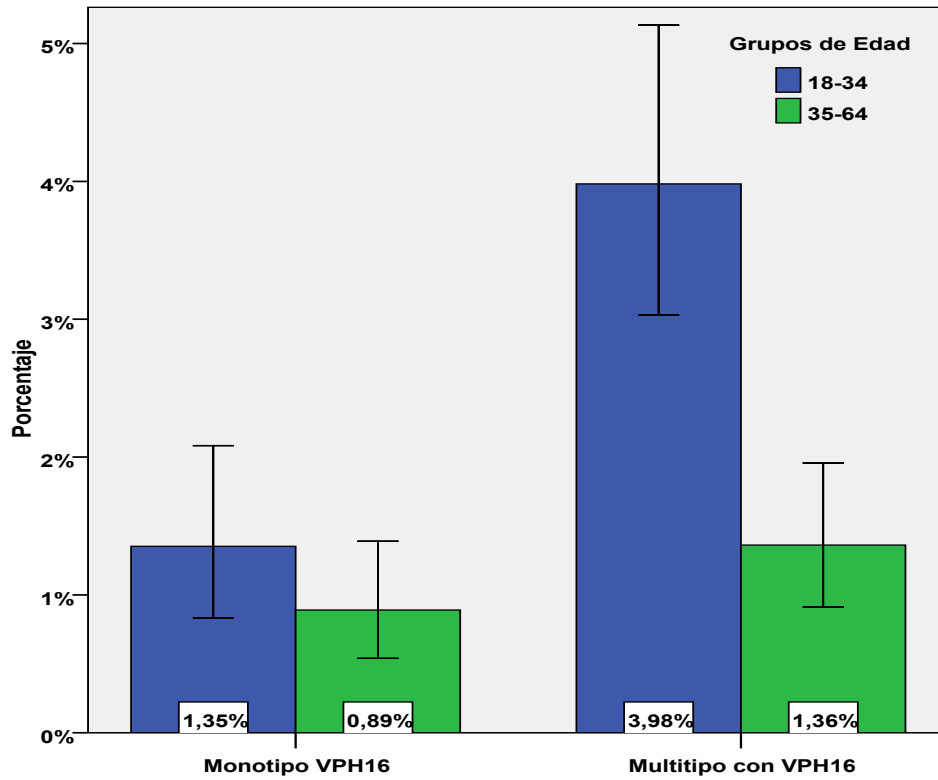


Figura 70. Distribución de VPH 16 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

- Tipo VPH51 (Figura 71):

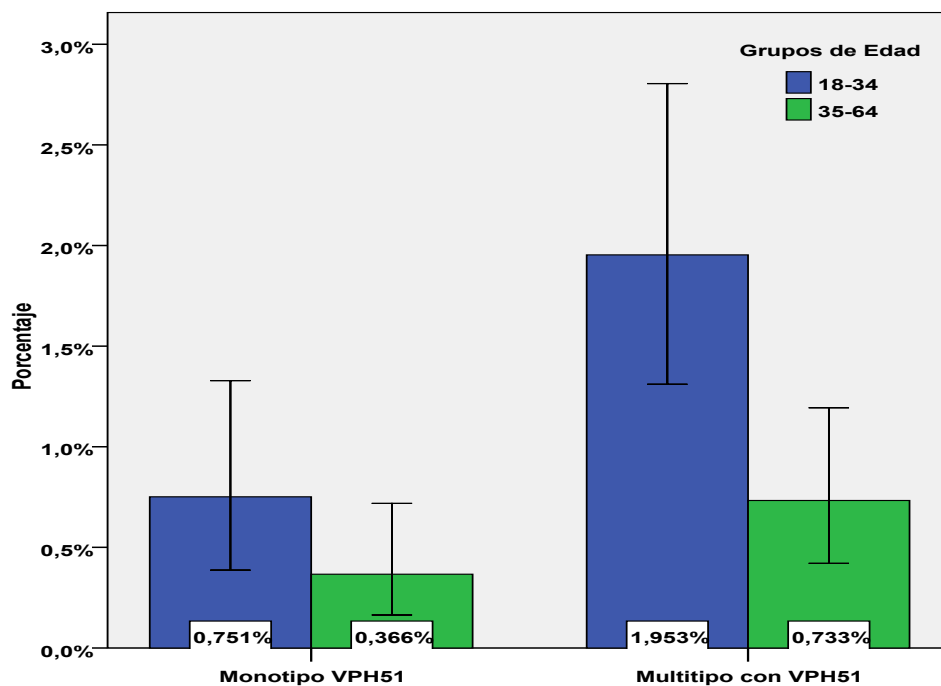


Figura 71. Distribución de VPH 51 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

- Tipo VPH59 (Figura 72):

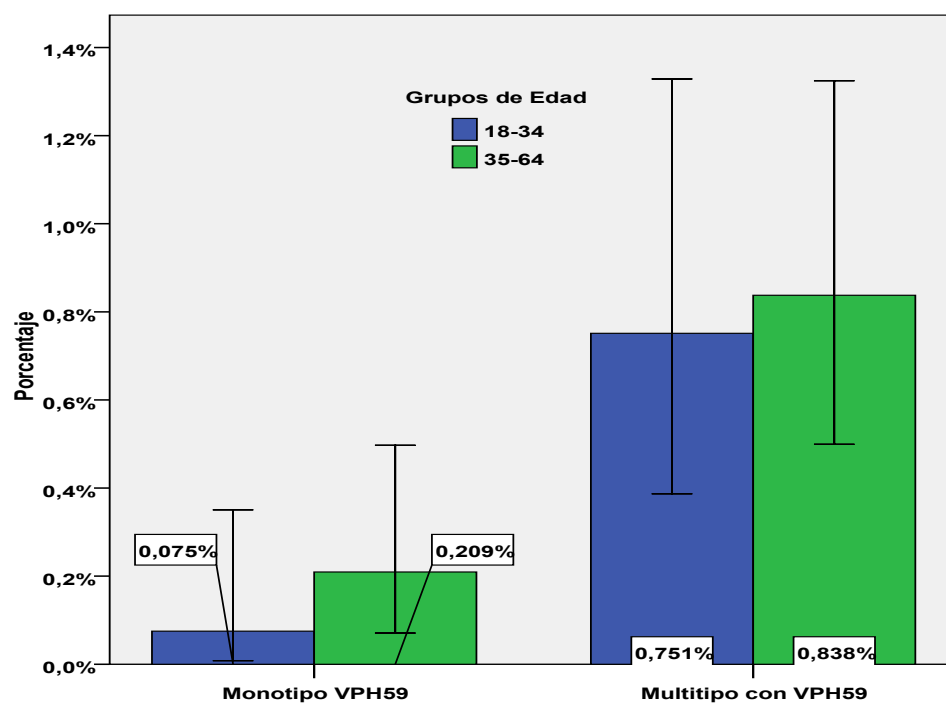


Figura 72. Distribución de VPH 59 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

- Tipo VPH56 (Figura 73):

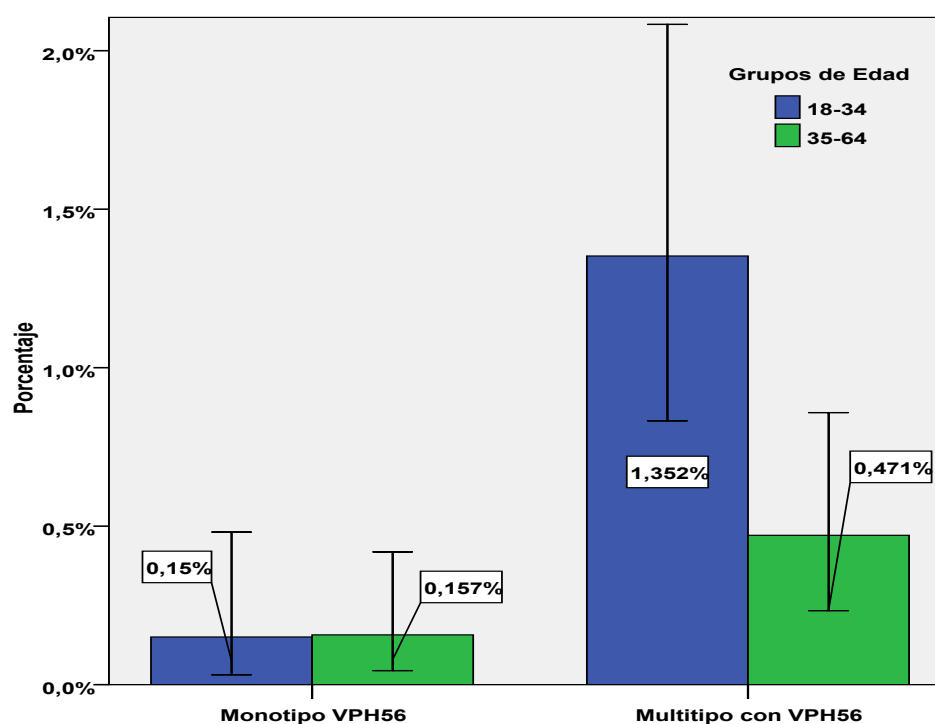


Figura 73. Distribución de VPH 56 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

- Tipo VPH68 (Figura 74):

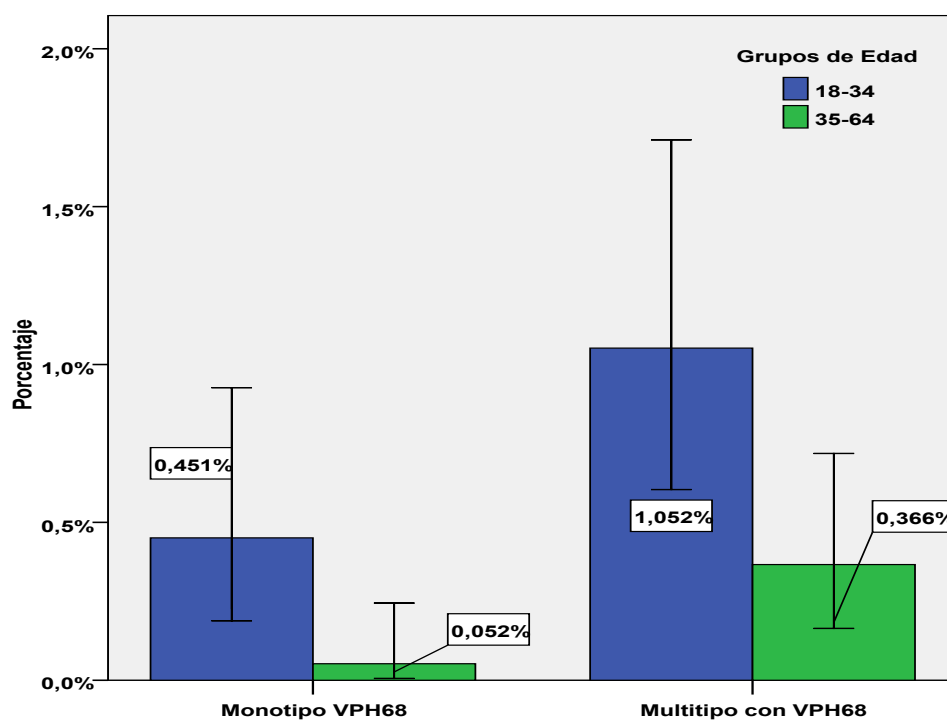


Figura 74. Distribución de VPH 68 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

- Tipo VPH66 (Figura 75):

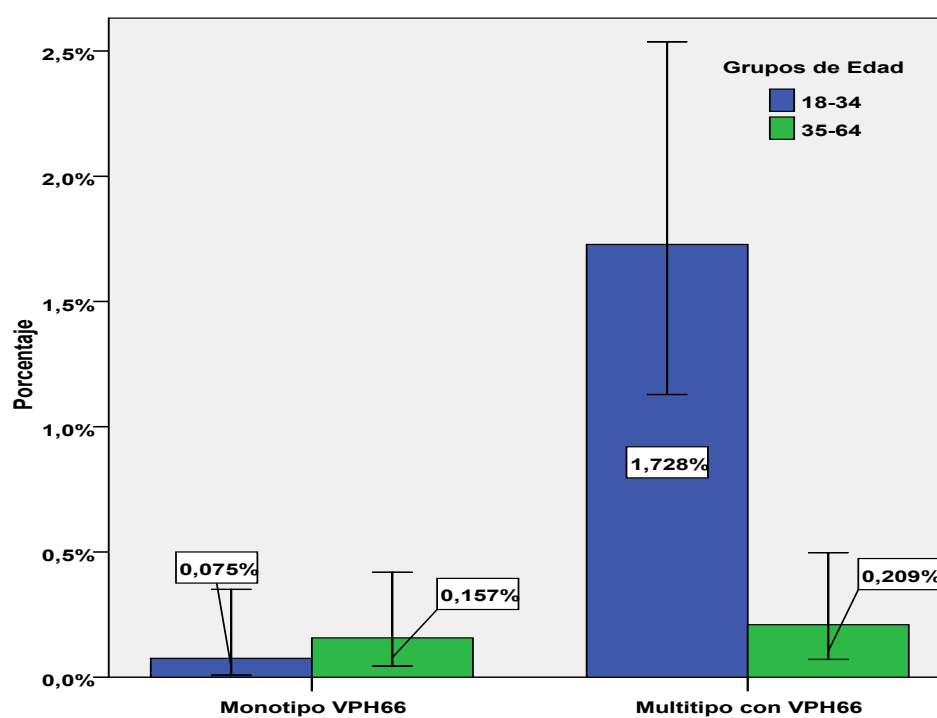


Figura 75. Distribución de VPH 66 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

- Tipo VPH52 (Figura 76):

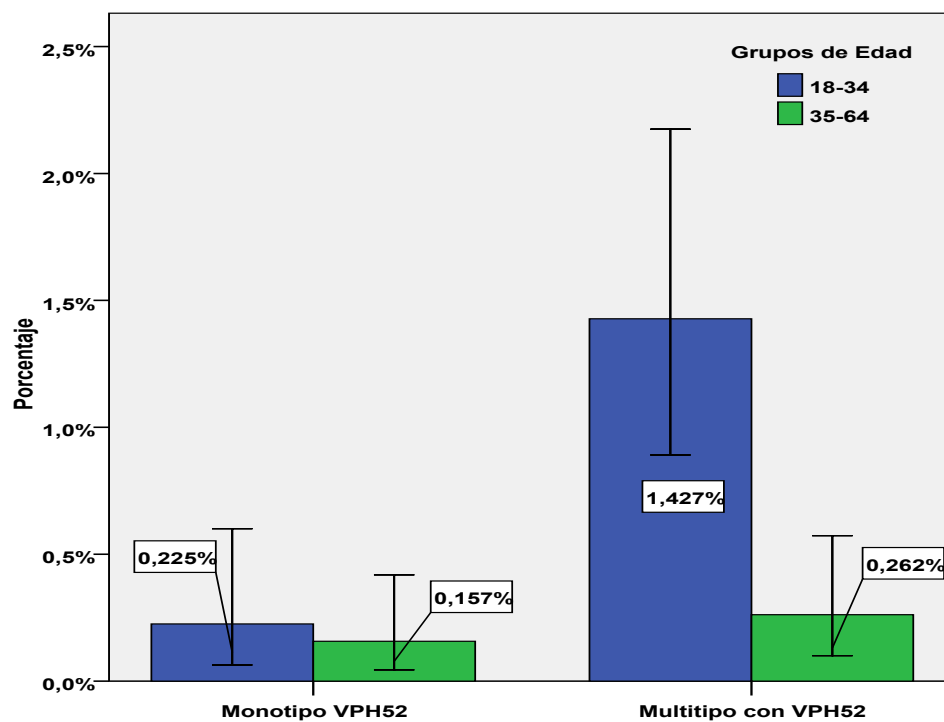


Figura 76. Distribución de VPH 52 por grupos de edad. Grupo "Estudio Gran Canaria".

La distribución de los siete tipos de alto riesgo más frecuentes de nuestro estudio se resume en la tabla 42:

Tipo viral		Grupos de Edad					
		18-34 años		35-64 años		Total	
		n	%	n	%	n	%
VPH16	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH16	18	1,4%	17	0,9%	35	1,1%
	Multitipo con VPH16	53	4,0%	26	1,4%	79	2,4%
	Positivo excepto VPH16	165	12,4%	128	6,7%	293	9,0%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%
VPH51	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH51	10	0,8%	7	0,4%	17	0,5%
	Multitipo con VPH51	26	2,0%	14	0,7%	40	1,2%
	Positivo excepto VPH51	200	15,0%	150	7,9%	350	10,8%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%
VPH59	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH59	1	0,1%	4	0,2%	5	0,2%
	Multitipo con VPH59	10	0,8%	16	0,8%	26	0,8%
	Positivo excepto VPH59	225	16,9%	151	7,9%	376	11,6%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%
VPH56	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH56	2	0,2%	3	0,2%	5	0,2%
	Multitipo con VPH56	18	1,4%	9	0,5%	27	0,8%
	Positivo excepto VPH56	216	16,2%	159	8,3%	375	11,6%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%
VPH68	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH68	6	0,5%	1	0,1%	7	0,2%
	Multitipo con VPH68	14	1,1%	7	0,4%	21	0,6%
	Positivo excepto VPH68	216	16,2%	163	8,5%	379	11,7%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%
VPH66	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH66	1	0,1%	3	0,2%	4	0,1%
	Multitipo con VPH66	23	1,7%	4	0,2%	27	0,8%
	Positivo excepto VPH66	212	15,9%	164	8,6%	376	11,6%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%
VPH52	Negativo	1.095	82,3%	1.739	91,0%	2.834	87,4%
	Monotipo VPH52	3	0,2%	3	0,2%	6	0,2%
	Multitipo con VPH52	19	1,4%	5	0,3%	24	0,7%
	Positivo excepto VPH52	214	16,1%	163	8,5%	377	11,6%
Total		1.331	100,0%	1.910	100,0%	3.241	100,0%

Tabla 42. Distribución de tipos en infecciones únicas o múltiples por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Un aspecto muy interesante del genotipado es su estudio y distribución en las citologías negativas. En nuestra serie hay 302 casos lo que supone el 9,8% de todas las citologías estudiadas (donde se agrupan las citologías sin alteraciones y las inflamatorias) (Figura 77).

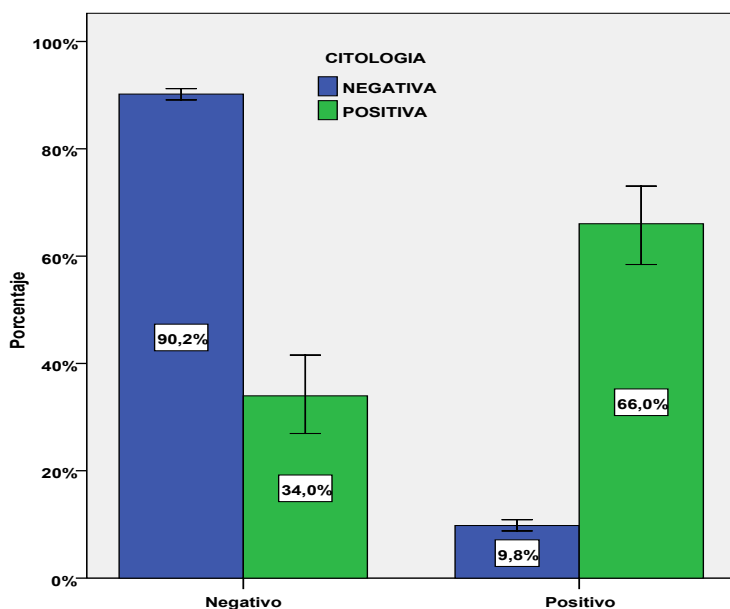


Figura 77. Positividades PAN VPH ROCHE según citología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

En estas citologías se han detectado 600 tipos virales con la siguiente distribución (Figura 78):

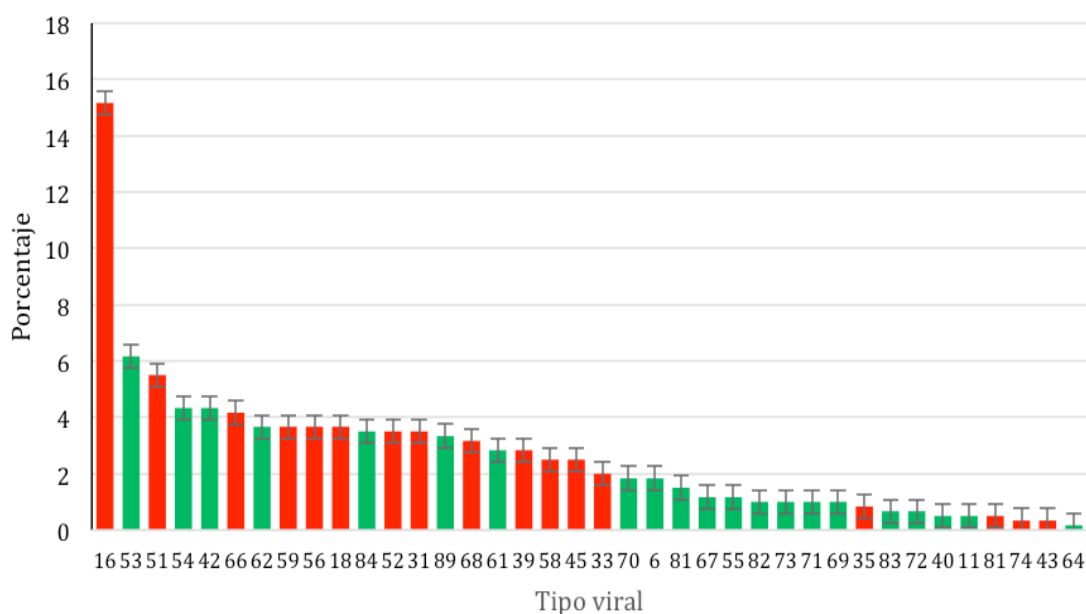


Figura 78. Distribución de los tipos virales en mujeres con citología negativa. Grupo “Estudio Gran Canaria”.

Vuelve a aparecer el VPH16 como el más prevalente con un 15,17%, al que le siguen VPH53 con un 6,17%, VPH51 con un 5,5%, VPH42 con un 4,33%, VPH54 con un 4,33%, VPH66 con un 4,17%, VPH18, VPH56, VPH59 y VPH62 con un 3,67%.

Agrupándolos en bajo riesgo y alto riesgo encontramos un 57,83% de alto riesgo y un 42,17% de bajo riesgo.

3. RESULTADOS DEL OBJETIVO Nº 3: Comprobar si existen diferencias de prevalencia en la infección por el virus del papiloma humano (VPH) entre la población seleccionada al azar y el grupo de voluntarias.

3.1. Descripción del grupo “Voluntarias Gran Canaria”.

Como se comentó en el capítulo de “Pacientes, material y métodos”, este grupo “Voluntarias Gran Canaria” (en adelante VGC) se formó por la demanda espontánea de muchas mujeres que tuvieron conocimiento de la realización del estudio. El **tamaño muestral** de este grupo alcanzó el número de 669 pacientes, con una **edad** media de 41,08 años y una mediana de 40 años (mínimo de 18 y un máximo 80 años). En este sentido y en comparación con el grupo Estudio Gran Canaria (en adelante EGC), no se observan diferencias significativas ($t=0,694$; $p=0,488$).

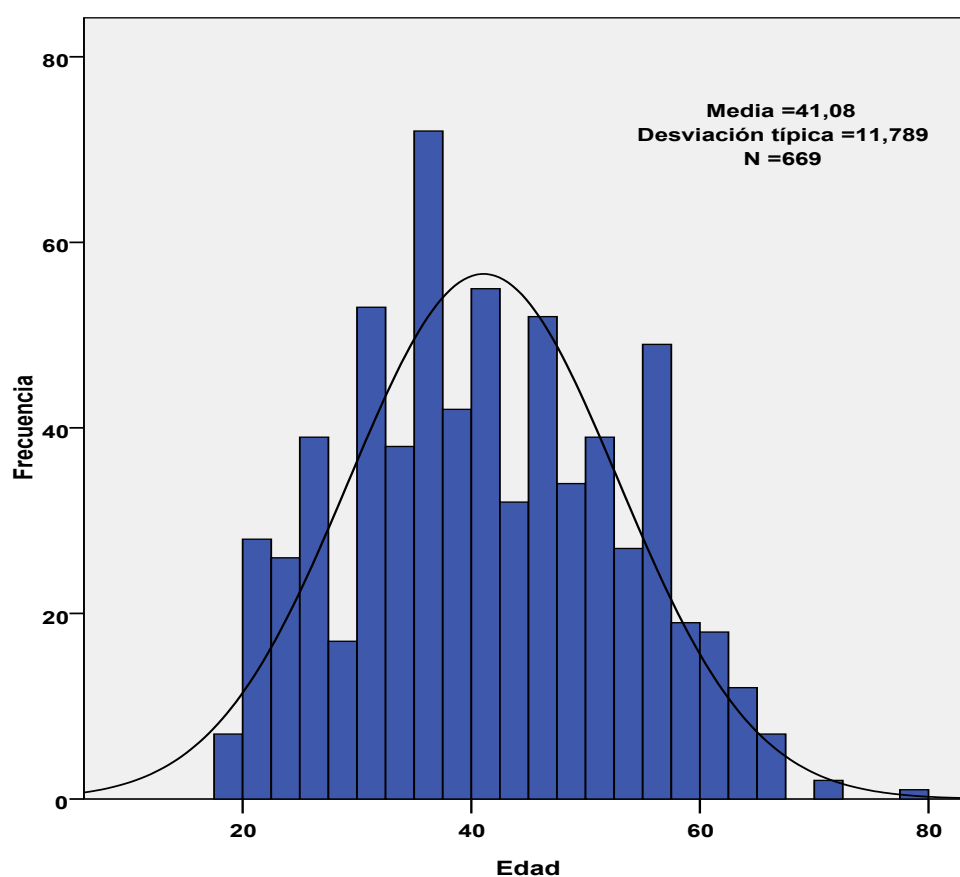


Figura 79. Histograma de edades en el grupo “Voluntarias Gran Canaria”.

Se atendieron en todos los centros de salud en los que se recibieron a las participantes del EGC. El Hospital Materno Infantil atendió a 127 mujeres (19%), Guanarteme a 43 (6,43%), Arucas a 39 (5,83%), Tamaraceite a 33 mujeres (4,93%) y así hasta el centro de Artenara que recibió a una sola participante.

La distribución por **áreas geográficas** y grupos de edad se muestra en la siguiente tabla (Tabla 43). El 61,6% proceden del área Las Palmas, 19% del área Sur, 14,3% del área Norte y 5,1% del área Centro.

Grupo de edad	Área Geográfica									
	Centro GC		Norte GC		Sur GC		Las Palmas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
18-24	1	2,9%	6	6,3%	12	9,4%	44	10,7%	63	9,4%
25-29	4	11,8%	10	10,4%	13	10,2%	39	9,5%	66	9,9%
30-34	6	17,6%	20	20,8%	13	10,2%	50	12,1%	89	13,3%
35-39	3	8,8%	17	17,7%	24	18,9%	68	16,5%	112	16,7%
40-44	8	23,5%	8	8,3%	20	15,7%	52	12,6%	88	13,2%
45-49	3	8,8%	14	14,6%	14	11,0%	52	12,6%	83	12,4%
50-54	1	2,9%	10	10,4%	15	11,8%	38	9,2%	64	9,6%
55-59	3	8,8%	8	8,3%	11	8,7%	44	10,7%	66	9,9%
60-64	5	14,7%	3	3,1%	5	3,9%	25	6,1%	38	5,7%
Total	34	100,0%	96	100,0%	127	100,0%	412	100,0%	669	100,0%

Tabla 43. Distribución de grupos de edad y área geográfica. Grupo VGC.

En lo relativo al **lugar de nacimiento** 636 señoras (95,1%) son españolas, 24 (3,6%) centro y sudamericanas, 7 (1%) africanas, 1 del resto de Europa y 1 asiática.

El **estado civil** del 61,1% es casada, 22,3% soltera, 13,5% divorciada y el 3,1% viuda.

Respecto al **nivel académico** de las participantes el 1,7% manifiestan no tener ningún tipo de estudio, el 3,6% estudios preescolares, el 45,4% de primaria, el 28,4% de secundaria, el 13,8% diplomaturas y el 6,3 % licenciaturas. Hay un 0,8% de mujeres con otros tipos de estudios no especificados.

En cuanto a los **antecedentes ginecológicos**, cabe destacar que la menarquia se da a una edad media de 12,36 años con rango entre los 8 y 18 años; la edad con la que se casaron por primera vez tiene una media de 22,59 años con un rango entre 14 y 48 años. Otros antecedentes ginecológicos se presentan en la siguiente tabla en comparación con el grupo EGC (*Tabla 44*):

Antecedentes ginecológicos		Grupo					
		GC Estudio		GC Voluntarias		Estadísticos	
		n	%	n	%	X ²	p
Anticonceptivo actual	ACO	607	22,8%	106	20,1%	139,48	p<0,001
	DIU	142	5,3%	22	4,2%		
	Barrera bien utilizada	463	17,4%	98	18,6%		
	Barrera mal utilizada	91	3,4%	25	4,7%		
	Ninguno	1355	51,0%	277	52,5%		
	Total	2.658	100,0%	528	100,0%		
Sífilis	Sí	13	0,4%	3	0,4%		
	No	3.228	99,6%	666	99,6%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Herpes genital	Sí	28	0,9%	7	1,0%		
	No	3.213	99,1%	662	99,0%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Gonorrea	Sí	3	0,1%	4	0,6%		
	No	3.238	99,9%	665	99,4%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
VIH	Sí	0	0,0%	0	0,0%		
	No	3.241	100,0%	669	100,0%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Condilomas-VPH	Sí	50	1,5%	23	3,4%	10,87	<0,001
	No	3.191	98,5%	646	96,6%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Clamidia	Sí	15	0,5%	4	0,6%		
	No	3.226	99,5%	665	99,4%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Úlceras genitales	Sí	6	0,2%	1	0,1%		
	No	3.235	99,8%	668	99,9%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Tabaquismo	Nunca	1.924	59,4%	379	56,7%	7,24	0,027
	Exfumadora	455	14,0%	121	18,1%		
	Fumadora	862	26,6%	169	25,3%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Drogas IV	Nunca	3.222	99,4%	665	99,4%	6,21	0,013
	Ex-usuaria	14	0,4%	3	0,4%		
	Usuaria	5	0,2%	1	0,1%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		

Tabla 44. Antecedentes ginecológicos y hábitos tóxicos. Grupo VGC.

Se observan diferencias significativas entre ambos grupos para el uso de ACO ($X^2=139,48$; $p<0,001$), antecedentes de Gonorrea ($X^2=7,92$; $p=0,005$), condilomas-VPH ($X^2=6,21$; $p=0,013$), tabaquismo ($X^2=7,24$; $p=0,027$) y el uso de drogas ($X^2=6,71$; $p=0,035$), dándose valores superiores en VGC.

Sobre el conocimiento del cribado del cáncer de cérvix y antecedentes de patología cervical, y comparando con el grupo EGC, se obtienen los siguientes resultados (*Tabla 45 y Tabla 46*):

Conocimiento del cribado y antecedente de patología cervical		Grupo					
		GC Estudio		GC Voluntarias		Estadísticos	
		n	%	n	%	X^2	p
Sabe qué es citología	Sí	2.746	84,7%	618	92,4%	27,01	<0,0001
	No	495	15,3%	51	7,6%		
	NS/NC	0	0,0%	0	0,0%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Sabe la utilidad de la citología	Sí	2.441	75,3%	545	81,5%	111,62	0,001
	No	800	24,7%	124	18,5%		
	NS/NC	0	0,0%	0	0,0%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Citologías anteriores	1	280	8,6%	34	5,1%	12,70	0,026
	2-3	596	18,4%	140	20,9%		
	4-5	411	12,7%	77	11,5%		
	>5	1.723	53,2%	371	55,5%		
	0	86	2,7%	21	3,1%		
	NS/NC	145	4,5%	26	3,9%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		

Tabla 45. Conocimiento y cumplimiento del programa de cribado. Grupo VGC.

Hay que destacar el mayor conocimiento en el grupo VGC sobre qué es una citología y su utilidad, y junto a esto y de forma algo paradójica, que este grupo tiene menor

porcentaje de pacientes con una citológica realizada al menos en su vida, que el grupo de EGC; para el resto de intervalo de citologías, el grupo VGC es ligeramente superior aunque no de forma significativa. Para el resto de apartados no hay diferencias significativas.

Antecedente de patología cervical		Grupo					
		GC Estudio		GC Voluntarias		Estadísticos	
		n	%	n	%	χ^2	p
Citologías patológicas previas	Sí	188	5,8%	46	6,9%	NS	
	No	2.711	83,6%	549	82,1%		
	NS/NC	342	10,6%	74	11,1%		
	Total	3.241	100,0%	669	100,0%		
Resultado citología patológica previa	ASCUS	19	10,1%	4	8,9%	NS	
	LIP BG	49	26,1%	15	33,3%		
	LIP AG	16	8,5%	0	0,0%		
	AGUS	0	0,0%	0	0,0%		
	Adenocarcinoma	0	0,0%	1	2,2%		
	Carcinoma	4	2,1%	0	0,0%		
	NS/NC	100	53,2%	25	55,6%		
	Total	188	100,0%	45	100,0%		
Biopsias anteriores	Sí	102	3,2%	26	3,9%	NS	
	No	3.129	96,8%	641	96,1%		
	NS/NC	0	0,0%	0	0,0%		
	Total	3.231	100,0%	667	100,0%		
Resultados biopsias anteriores	Negativa	59	56,7%	14	51,9%	NS	
	CIN I	11	10,6%	2	7,4%		
	CIN II	9	8,7%	4	14,8%		
	CIN III	5	4,8%	1	3,7%		
	Cáncer	1	1,0%	0	0,0%		
	NS/NC	19	18,3%	6	22,2%		
	Total	104	100,0%	27	100,0%		

Tabla 46. Antecedente de patología cervical. Grupo VGC.

En lo que respecta a la **actividad sexual** de las participantes, la **edad al primer coito** tiene una media de 19,49 años con un rango de 12 a 48 años. La **edad del compañero de la primera relación** está en el grupo de 19-25 años casi en un 61,2% de las participantes. El 39,6% de las pacientes no han tenido **compañero sexual antes de los 20 años**, un 49,4% sólo habían tenido uno, y el número de estos para el resto (aproximadamente un 11,2%) fue de dos o más. Por otra parte, en cuanto al número de **compañeros sexuales en toda su vida**, las pacientes manifiestan haber tenido sólo uno en el 57,6% de los casos. Ninguno de estos apartados presenta diferencias estadísticamente significativas con el grupo EGC, aunque el porcentaje de participantes que declaran haber tenido entre 4-5 compañeros en el grupo de VGC (10,2%) es superior al grupo EGC (7,8%).

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 12 casos (2,0%). Le siguen los antecedentes de gonorrea con siete casos (1,2%), sífilis seis casos (1%), cinco casos de herpes genital y úlceras genitales y cuatro casos de secreción del pene y de VIH. Ninguna de estas variables presenta diferencias estadísticamente significativas con el grupo EGC.

Por último, el cuestionario recogía información sobre **métodos anticonceptivos utilizados a lo largo de la vida**. El 77,9% utilizaron ACO, el 74,1% el preservativo, el método Ogino fue utilizado por el 52,8%, el DIU un 23,0%, la ligadura de trompa se dio en un 14,3% a la mediana de edad de 35 años y la vasectomía del su compañero en un 12,7% a una mediana de edad de 37 años. En este bloque se encuentran diferencias significativas para el uso de DIU donde VGC es mayor que EGC ($X^2=7,45$; $p=0,006$) y para el uso del condón con compañeros regulares ($X^2=10,21$; $p<0,001$) y ocasionales ($X^2=5,91$; $p=0,015$), donde la respuesta “siempre” es menor en VGC que en EGC.

3.2. Hallazgos citopatológicos del grupo “Voluntarias Gran Canaria”.

De las 669 citologías estudiadas tenemos 594 (88,8%) dentro de los límites de la normalidad, 30 (4,5%) inflamatorias, 30 (4,5%) de ASCUS, 12 (1,8%) de LSIL (donde se agrupan los signos por infección por VPH y el CIN I), dos (0,3%) de HSIL y un caso de carcinoma (0,1%) (Figura 80).

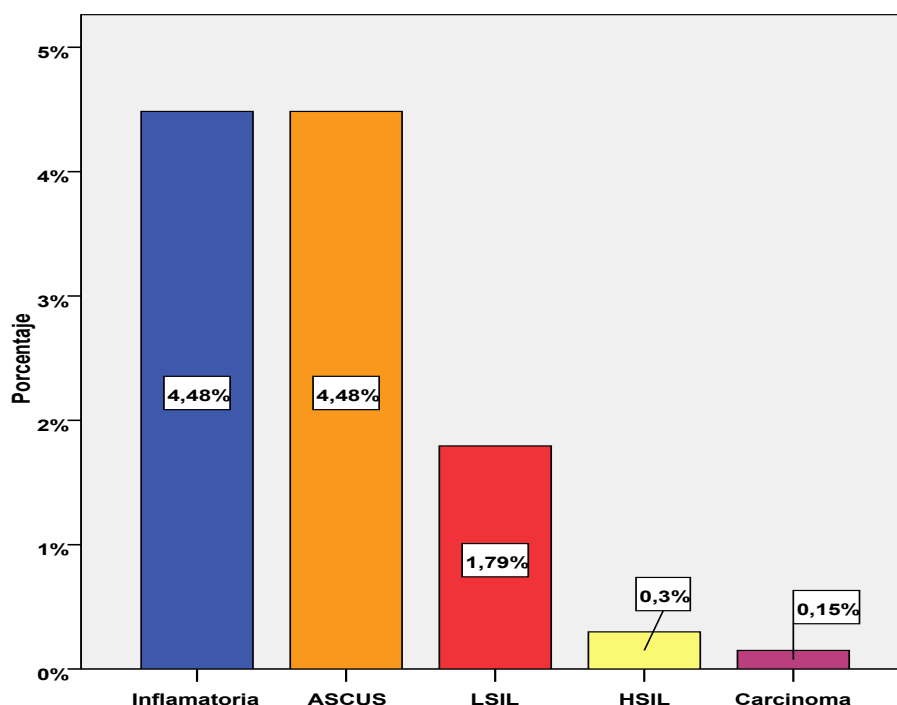


Figura 80. Alteraciones citológicas en el grupo VGC.

Cuando agrupamos negativas con inflamatorias bajo la categoría de “Negativas” frente al resto “Positivas” encontramos los siguientes datos (Tabla 47):

Citología	Grupo					
	GC Estudio		GC Voluntarias		Total	
	n	%	n	%	X ²	p
NEGATIVA	3.082	95,1%	624	93,3%	3,71	0,054
POSITIVA	159	4,9%	45	6,7%		
Total	3.241	100,0%	669	100,0%		

Tabla 47. Distribución de los hallazgos citopatológicos en EGC vs VGC.

Aunque se da un porcentaje mayor de citologías positivas en VGC respecto a EGC y se aproxima a la significación estadística, no se alcanza suficientemente.

La distribución por grupos de edad se expresa en la siguiente figura (Figura 81 y Figura 82):

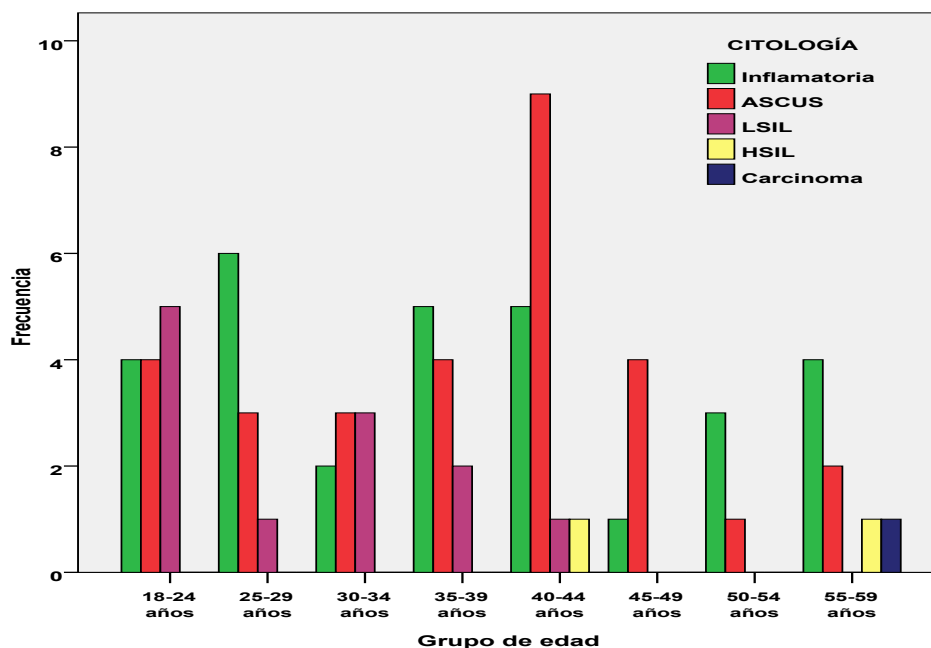


Figura 81. Distribución de citopatología por grupos de edad de VGC.

A diferencia del grupo EGC donde aparecieron dos adenocarcinomas, el grupo VGC presenta un solo diagnóstico de malignidad: un carcinoma.

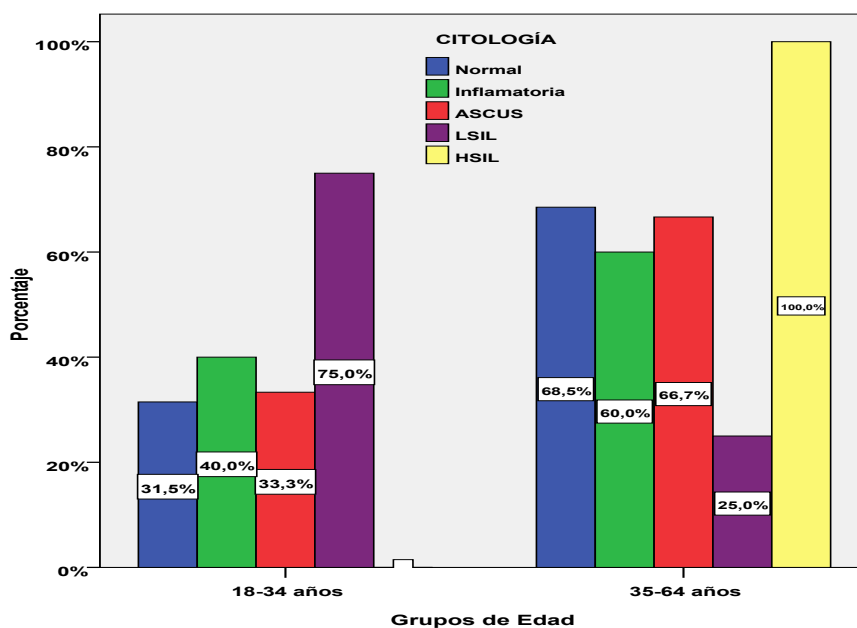


Figura 82. Distribución de citopatología por edades agrupadas en VGC.

En resumen podemos decir que el porcentaje de citologías patológicas para el grupo **VGC es de 6,7%. (IC 95%: 5%-9%).**

La distribución de alteraciones citológicas en las cuatro **áreas geográficas** no presenta significación estadística.

Al considerar el estado civil de este grupo, se encuentran diferencias estadísticamente significativas de forma similar a lo recogido en el EGC, ya que el porcentaje de LSIL en las casadas es menor que el encontrado entre las solteras ($\chi^2=33,25$; $p=0,04$) (*Tabla 48*).

Citología	Estado Civil									
	Soltera		Casada		Divorciada		Viuda		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	127	85,2%	363	89,0%	85	94,4%	18	85,7%	593	88,8%
Inflamatoria	7	4,7%	22	5,4%	0	0,0%	1	4,8%	30	4,5%
ASCUS	8	5,4%	18	4,4%	3	3,3%	1	4,8%	30	4,5%
LSIL	7	4,7%	4	1,0%	1	1,1%	0	0,0%	12	1,8%
HSIL	0	0,0%	0	0,0%	1	1,1%	1	4,8%	2	0,3%
Carcinoma	0	0,0%	1	0,2%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,1%
Total	149	100,0%	408	100,0%	90	100,0%	21	100,0%	668	100,0%

Tabla 48. Distribución de citopatología por estado civil en VGC.

Para el **consumo de tabaco** no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a las alteraciones citológicas a diferencia de los que ocurría en el grupo EGC. Tampoco hay diferencias para el **número de cigarrillos** consumidos.

Ni la **edad del primer coito**, ni la **edad de su primer matrimonio**, ni de la **edad de su primera citología** presentan diferencias significativas entre citologías positivas y negativas.

Tampoco aparecen en lo referido al **número de compañeros sexuales antes de los 20 años**, a la **edad del primer compañero**, ni al **número de compañeros sexuales en toda su vida**.

Los aspectos relacionados con el seguimiento del cribado citológico del cáncer de cérvix y los resultados citopatológicos guardan significación estadística para la **existencia de citologías patológicas previas** que presentan un porcentaje mayor de alteraciones citológicas ($X^2=15,23$; $p<0,001$) en el momento del estudio.

3.3. Hallazgos moleculares de infección por el VPH del grupo “Voluntarias Gran Canaria”.

3.3.1. Detección de la infección por VPH por sistemas de diagnóstico validados.

La distribución de resultados de los test de PCR (My09/11 y Gp5-Gp6+) según el tipo de **alteraciones citológicas** se muestra en la siguiente tabla (*Tabla 49*).

Citología	My09/11				Gp5/Gp6+			
	NEGATIVO		POSITIVO		NEGATIVO		POSITIVO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	545	91,8%	49	8,2%	547	92,1%	47	7,9%
Inflamatoria	27	90,0%	3	10,0%	26	86,7%	4	13,3%
ASCUS	25	83,3%	5	16,7%	20	66,7%	10	33,3%
LSIL	4	33,3%	8	66,7%	4	33,3%	8	66,7%
HSIL	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
Carcinoma	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%
Total	601	89,8%	68	10,2%	597	89,2%	72	10,8%

Tabla 49. Positividades para My09/11 y Gp5-Gp6+ según citopatología en grupo VGC.

De manera similar al grupo EGC los porcentajes de positividad aumentan conforme lo hace la severidad de las lesiones. Los test muestran una concordancia muy buena y la única diferencia significativa es la detección de positividades en la categoría ASCUS para Gp5-Gp6+.

El porcentaje para My09/11 es de 10% (IC 95%: 8%-12%), para Gp5-Gp6+ es de 11% (IC 95%: 8%-13%), para la variable conjunta PAN VPH PCR es de 13% (IC 95%: 11%-16%) y para PAN VPH ROCHE es de 14,5% (IC 95%: 12%-17%). Cuando comparamos estos porcentajes con los del grupo EGC no se observan diferencias estadísticamente significativas, aunque el porcentaje de VGC es superior al de EGC (*Figura 83*).

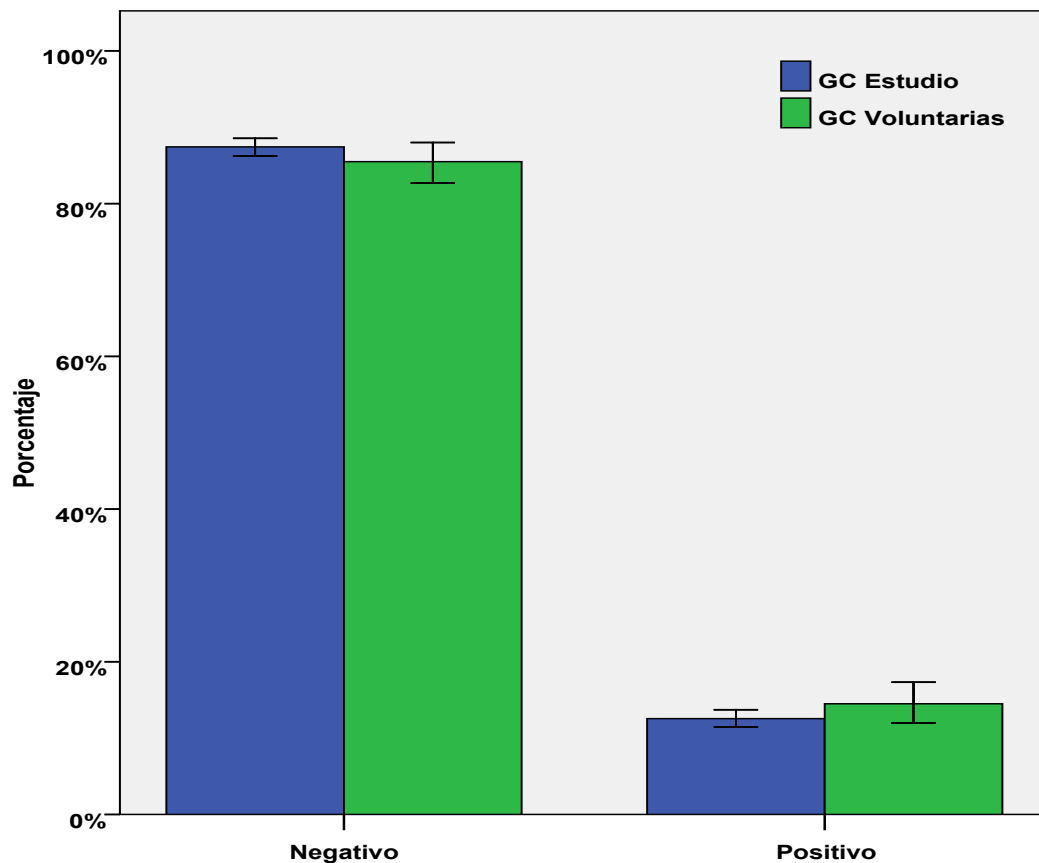


Figura 83. Porcentajes de positividad para PAN VPH PCR.

Cuando consideramos el test de PAN VPH ROCHE, los resultados según citopatología son los siguientes (*Tabla 50 y Figura 84*):

Citología	PAN VPH ROCHE				$\chi^2=133,63$ $p<0,0001$
	Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	
Normal	533	89,7%	61	10,3%	
Inflamatoria	25	83,3%	5	16,7%	
ASCUS	14	46,7%	16	53,3%	
LSIL	0	0,0%	12	100,0%	
HSIL	0	0,0%	2	100,0%	
Carcinoma	0	0,0%	1	100,0%	
Total	572	85,5%	97	14,5%	

Tabla 50. Distribución de PAN VPH ROCHE según citopatología. Grupo VGC.

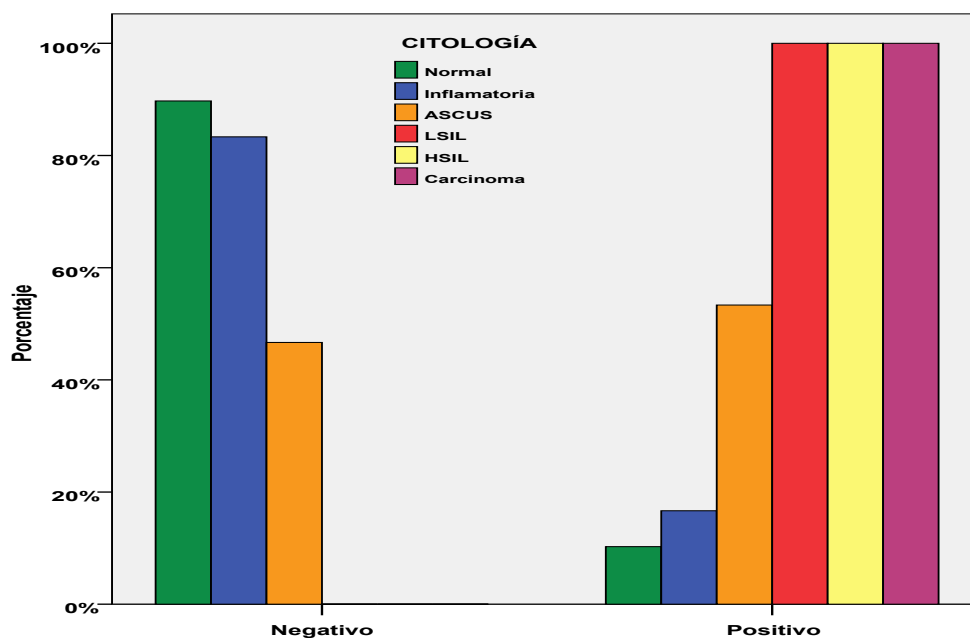


Figura 84. Distribución de positividad para PAN VPH ROCHE según citopatología. Grupo VGC.

En lo que respecta a la distribución por grupos etarios, sí que encontramos diferencias significativas para el grupo de 35-39 años que presenta en EGC de 8,5% frente al 15,2% del grupo VGC ($\chi^2=4,52$; $p=0,034$) (Figura 85).

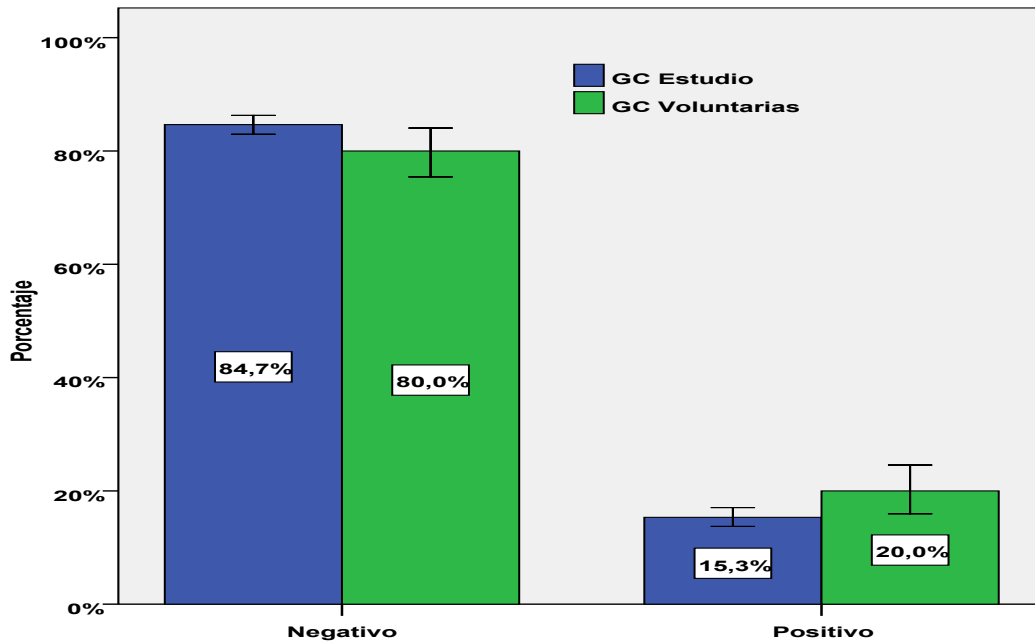


Figura 85. Positividad de PAN VPH ROCHE entre grupos para las edades 18-39 años.

No se encuentran diferencias significativas, a diferencia del grupo EGC, entre **zonas geográficas** ($\chi^2=3,45$; $p=0,327$).

El **grado de estudios** alcanzado vuelve a estar relacionado con la positividad para el VPH, como lo hiciera en el grupo EGC, y cuando agrupamos en dos categorías (ninguno-preescolar-primaria vs secundaria-diplomatura-licenciatura) se mantiene esta significación encontrando mayor porcentaje en el segundo de los grupos ($\chi^2=8,36$; $p=0,004$).

Relaciones en el mismo sentido se han encontrado nuevamente con la existencia o no de **embarazos** ($\chi^2=13,50$; $p<0,001$) con un 11,7% frente a un 23,3%, con el **número de hijos nacido vivos** ($t=4,22$; $p>0,001$; diferencias de medias $0,651$, IC 95%: $0,348-0,953$) donde las pacientes positivas tienen menor número de nacidos vivos ($1,06\pm0,140$) que las pacientes no infectadas ($1,71\pm0,059$). Y en igual sentido con el **estado civil** ($\chi^2=24,82$; $p<0,001$) donde las solteras (24,8%) y divorciadas (21,1%) presentan valores superiores a los de casadas (9,3%) y viudas (14,3%). Todas estas relaciones se mantienen con los encontrados en el grupo EGC.

De los **antecedentes obstétricos y ginecológicos** podemos destacar que a diferencia del grupo EGC donde se encontró asociación estadísticamente significativa de la positividad para VPH con los anticonceptivos orales y métodos barrera bien utilizada, en este grupo, VGC, no encontramos estas asociaciones. De forma similar, si en EGC había significación con haber usado en algún momento de su vida los ACO, el preservativo o haber tenido ligadura de trompas, en VGC no encontramos dicha significación. De los antecedentes de haber padecido alguna **ITS**, se obtiene relación significativa, como encontramos en el grupo EGC, con haber tenido condilomas o infección previa por VPH ($X^2=16,32$; $p<0,001$).

El **número de compañeros sexuales durante toda su vida** vuelve a dar significación estadística ($X^2=63,17$; $p<0,001$), lo mismo que el **número de compañeros antes de los 20 años** teniendo el grupo infectado una media de $1,42\pm 0,12$ compañeros frente al grupo no infectado con media de $1,22\pm 0,04$ compañeros, cuya diferencia es estadísticamente significativa ($t=2,05$; $p=0,04$) al igual que en el grupo EGC, pero no se da la relación que sí aparecía en EGC con la **edad del primer compañero sexual**.

Por último, la relación con los hábitos tóxicos demuestra significación estadística con el consumo de tabaco, presentando las exfumadoras una positividad significativamente superior al grupo que nunca ha fumado (*Tabla 51*).

Hábito tabáquico	PAN VPH ROCHE					
	Negativo		Positivo		Estadísticos	
	n	%	n	%	X^2	p
Nunca	339	89,4%	40	10,6%	12,61; =0,002	
Exfumadora	94	77,7%	27	22,3%		
Fumadora	139	82,2%	30	17,8%		
Total	572	85,5%	97	14,5%		

Tabla 51. Hábito tabáquico y positividad para VPH.

3.3.2. Genotipado de la infección por VPH.

De las 669 pacientes hemos encontrado un total de 97 casos positivos para algún tipo de VPH. El número de genotipos es de 209 con las siguientes frecuencias (*Figura 86 y Tabla 52*):

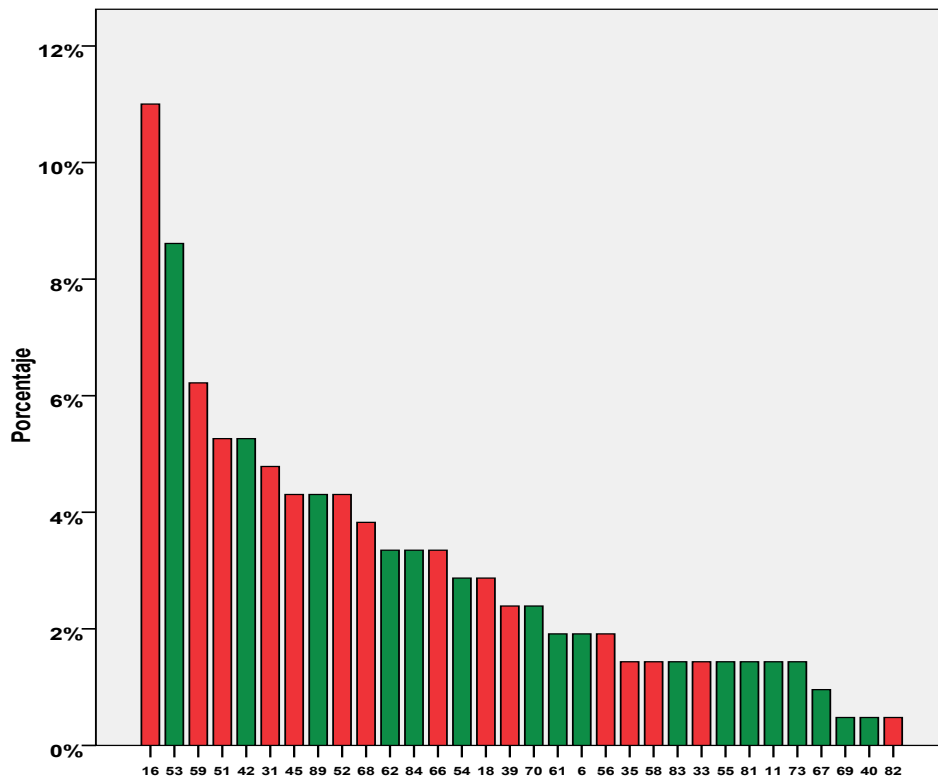


Figura 86. Distribución de genotipos en el grupo VGC.

Tipo	n	%
16	23	11,0%
53	18	8,6%
59	13	6,2%
51	11	5,3%
42	11	5,3%
31	10	4,8%
89	9	4,3%
52	9	4,3%
45	9	4,3%
68	8	3,8%
84	7	3,3%
66	7	3,3%
62	7	3,3%
54	6	2,9%
18	6	2,9%
70	5	2,4%
39	5	2,4%
61	4	1,9%
56	4	1,9%
6	4	1,9%
X	4	1,9%
83	3	1,4%
81	3	1,4%
73	3	1,4%
58	3	1,4%
55	3	1,4%
35	3	1,4%
33	3	1,4%
11	3	1,4%
67	2	1,0%
82	1	0,5%
69	1	0,5%
40	1	0,5%
Total	209	100,0%

Tabla 52. Distribución de genotipos en el grupo VGC.

No se observan diferencias significativas con el grupo EGC. Se sigue dando como más prevalente el VPH16 y una de las diferencias la encontramos respecto a EGC en que el segundo más prevalente en VGC es el VPH53 de bajo riesgo frente al VPH51 del primero.

El número de infecciones únicas es de 48 pacientes (7,2%) y el de infecciones por más de un virus (infección múltiples) es de 49 (7,3%). La distribución de los casos en función del número de tipos virales que contienen y su comparación con el grupo EGC aparece en la siguiente figura. No hay diferencias significativas ($\chi^2=6,75$; $p=0,563$) (Figuras 87 y 88).

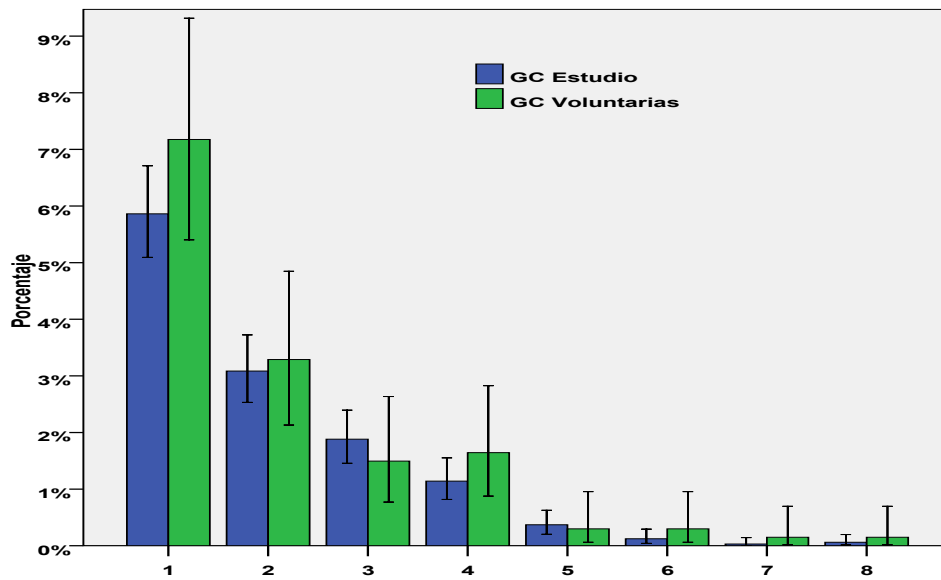


Figura 87. Número de tipos virales en ambos grupos.

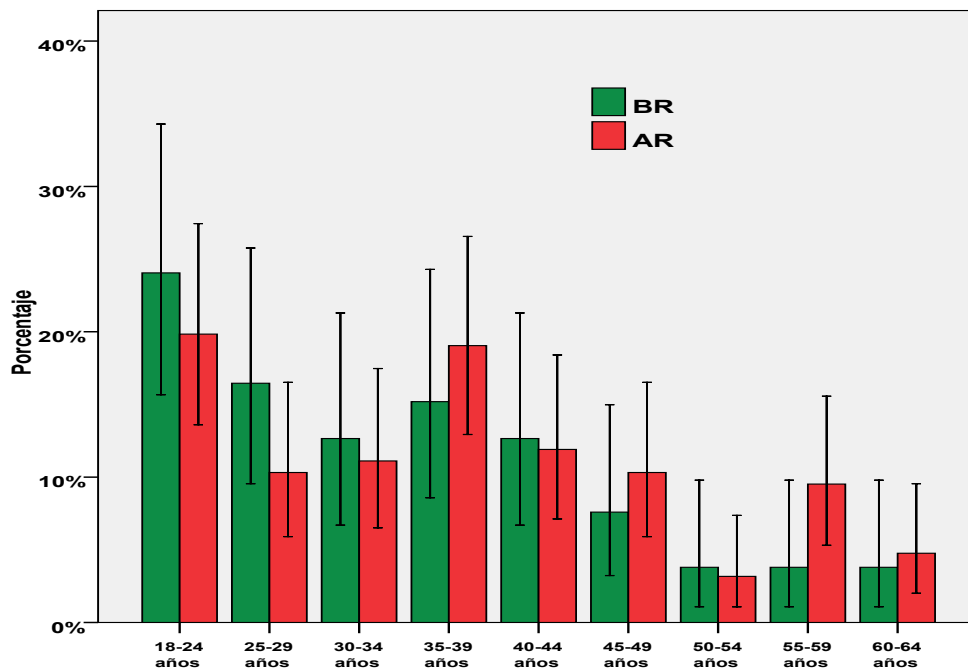


Figura 88. Distribución de tipos virales de bajo riesgo (BR) y alto riesgo (AR) según grupo de edad en VGC.

4. RESULTADOS DEL OBJETIVO Nº 4: Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población estudiada y detectar los factores de riesgo asociados a la misma.

Para cumplir con este objetivo se ha aplicado 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) en el grupo estudio. El modelo aporta las variables significativas que se exponen en la tabla 53.

La primera de estas variables es la **edad**, sobre todo el grupo de mujeres de 18-34 años que tiene la mayor probabilidad de presentar a la infección con una $OR > 1,16$. Tomando como referencia la categoría de “Casada” de la variable “**Estado Civil**”, encontramos que las solteras, divorciadas y viudas tienen una OR de estar infectadas $> 1,14$, $1,07$ y $1,03$ respectivamente.

Son muy significativas las OR para el número de **compañeros sexuales** durante toda la vida; el grupo que mayor OR tiene es el de >20 ($OR > 1,93$) al que le sigue el de 11-20 parejas ($OR > 1,71$), observándose un incremento para el grupo de 6-10 ($OR > 2,70$); el resto de categorías siguen teniendo una OR significativa que se mantiene incluso con el último de los grupos.

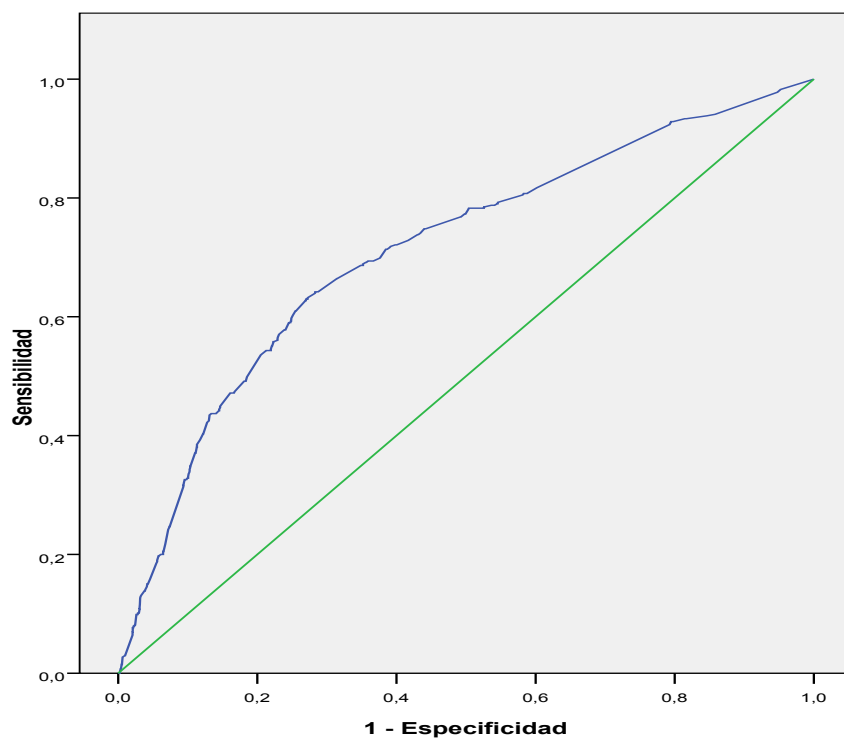
No se ha encontrado relación significativa con el **número de compañeros sexuales antes de los 20 años** ni con el **hábito tabáquico**.

Variable	b	E.E.	OR (IC 95%)	p
EDAD 18-34 años	0,414	0,134	1,513 (1,164- 1,966)	0,002
ESTADO CIVIL				
Casada			1 (ref.)	
Soltera	0,411	0,143	1,509 (1,140-1,996)	0,004
Divorciada	0,444	0,193	1,559 (1,067-2,277)	0,022
Viuda	0,616	0,300	1,851 (1,028-3,333)	0,040
ÁREA GEOGRÁFICA				
Norte			1 (ref.)	
Las Palmas	0,584	0,208	1,793 (1,193-2,695)	0,005
Sur	0,246	0,223	1,279 (0,827-1,978)	NS
Centro	0,278	0,322	1,321 (0,702-2,484)	NS
Nº COMPAÑEROS SEXUALES DURANTE TODA LA VIDA				
1			1 (ref.)	
> 20	1,659	0,510	5,252 (1,933-14,266)	0,001
11-20	1,219	0,347	3,385 (1,713-6,688)	<0,001
6-10	1,386	0,200	4,000 (2,703-5,921)	<0,001
4-5	1,000	0,187	2,718 (1,884-3,923)	<0,001
2-3	0,823	0,139	2,277 (1,734-2,990)	<0,001
CITOLOGÍAS PATOLÓGICAS PREVIAS				
No			1 (ref.)	
Sí	0,552	0,251	1,737 (1,063-2,840)	0,028
Constante	-3,257	0,269		

Tabla 53. Factores independientes asociados con la positividad para la infección por VPH.

Al aplicar las probabilidades de cada paciente al modelo antes descrito se obtiene que éste consigue clasificar adecuadamente al 87,3% de los casos de los inicialmente considerados que alcanzan el número de 3.230.

Cuando los valores de probabilidad asignados a cada caso se enfrentan a los valores del test empleado para cada uno de los casos de obtiene una curva ROC cuya área por debajo de la curva es de 0,707 (*Figura 89*).



Área	E. T.	p	IC asintótico al 95%
0,710	0,014	< 0,001	0,682 - 0,739

Figura 89. Curva ROC entre la probabilidad de clasificación de los pacientes según el modelo antes citado y los valores de VPH PAN ROCHE.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DEL OBJETIVO Nº 1: Determinar la prevalencia de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino en la población femenina de Gran Canaria mediante el estudio citológico convencional.

Este trabajo de Tesis Doctoral se enmarca fundamentalmente en un proyecto de investigación financiado por la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) titulado “Cribado del cáncer de cérvix e infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina de Canarias. Estudio de prevalencia y de coste-beneficio”. Hasta donde tenemos noticias es el primer estudio sobre esta materia en nuestra comunidad y uno de los que presenta un mayor tamaño muestral de nuestro país.

En el diseño y la logística del mismo han participado un gran número de colaboradores que de forma totalmente desinteresada prestaron su atención y profesionalidad a las participantes del mismo que eran recibidas en los distintos centros sanitarios de la isla de Gran Canaria.

En cuanto al procedimiento de captación se incorporaron las recomendaciones del trabajo publicado por Forbes et al¹¹⁹. contenido que ha sido actualizado por Everett et al. en 2011¹³², y según el que hay evidencia que apoya el uso de cartas de invitación para aumentar la captación de pacientes para el cribado del cáncer de cérvix.

En cuanto al **tamaño muestral y la representatividad de la muestra**, consideramos que la respuesta de las mujeres a la convocatoria ha sido satisfactoria, puesto que se ha logrado superar en 965 casos el número inicialmente estimado para alcanzar la potencia estadística que nos proponíamos. No obstante, resultó más dificultoso conseguir una adecuada captación del grupo de mujeres más jóvenes, y como consecuencia se produjo una reducción de 6,3 puntos porcentuales (15 pacientes) del grupo de 18-24 años y de 2,2% en el de 25-29 años (en este último caso se redujo el porcentaje establecido, pero se disponía de 69 mujeres más que lo estimado). Esto

supone que el porcentaje de mujeres menores de 30 años que debería suponer el 34,4% de la muestra finalmente representa al 25,7%, existiendo una desviación hacia edades superiores de la curva de normalidad en la edad de la población estudiada. Si que se consiguió una adecuada distribución geográfica de las pacientes manteniendo la proporcionalidad con la población existente en cada una de las áreas de la isla.

Para comentar los datos referentes al **nivel de estudios** que presentaron las pacientes, citaremos la última encuesta sobre indicadores de calidad de vida elaborada y publicada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en nuestro país¹³³. En ella se agrupan los distintos niveles de estudios de la población según la Clasificación Nacional de Educación (CNED-2000) y se ofrecen datos del año 2013 y sus comparativas con los años anteriores. Los niveles 0 a 2 corresponden a educación preescolar, primaria y primera etapa de educación secundaria. 3 y 4 a segunda etapa de educación secundaria y postsecundaria no superior. Finalmente los niveles 5 y 6 incluyen 1º y 2º ciclo de educación superior y los estudios de doctorado. Según esto, en nuestra muestra los niveles 0-2 estarían formados por un 58,7% de las mujeres, el 3-4 por un 24,1% y 5-6 por el 16,4% de la muestra. Comparando estos datos con los ofrecidos por el INE, las pacientes estudiadas presentan en mayor proporción estudios de niveles 0-2 (44,5% para mujeres en el conjunto del estado y 50,2% para ambos sexos en nuestra comunidad autónoma) y menor de niveles 5-6 (28,5% para ambos sexos en la Unión Europea, 35,4% para mujeres en España y 27,3% también en ambos sexos de la comunidad canaria).

En cuanto al **estado civil** de las participantes en el estudio, el Barómetro del Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) de febrero del año 2014¹³⁴ publica una tasa de personas solteras del 32,4%, casadas el 53,1%, separadas o divorciadas del 4,9% y viudas 7% entre los encuestados. En nuestra muestra estas cifras han sido: 23,4%, 65,7%, 7,6% y 3,3% respectivamente. Llama la atención la alta tasa de mujeres casadas y separadas o divorciadas superiores a las publicadas. El menor número de mujeres viudas puede deberse a la no existencia en nuestro estudio de pacientes menores de 65 años. No obstante, no podemos olvidar que los datos del CIS incluyen a personas de ambos sexos.

Analizando los **antecedentes obstétricos** de las mujeres estudiadas, el 75,1% de ellas habían tenido embarazos, dato que prácticamente coincide con los publicados por el CIS en una encuesta realizada en la Comunidad Autónoma Canaria en 2006¹³⁵, en la que encontraron que el 70,6% de las encuestadas habían tenido hijos. La pequeña diferencia encontrada puede deberse a que el estudio del CIS no incluía a las mujeres que habían tenido gestaciones finalizadas en abortos. En un estudio llevado a cabo en el año 2008 en nuestro país en el que se incluyó a casi 5.900 mujeres a las que se remitió un cuestionario vía postal que incluía aspectos sociodemográficos y relacionados con el cumplimiento de los programas de cribado (estudio AFRODITA⁶⁹) este porcentaje de mujeres con alguna gestación era también similar (73%).

En los **antecedentes ginecológicos**, y en primer lugar centrándonos en el **uso de anticonceptivos** por su relación como factor de riesgo con la infección por el VPH, llama la atención que el 41,8% de las mujeres no usaba ningún método y el 2,8% hacía un mal uso de los métodos de barrera. Esto supone que casi el 45% de la población no estaba protegida frente a embarazos no deseados y tampoco frente a ITS. Si bien hay que tener en cuenta que parte de estas pacientes podrían no usar métodos anticonceptivos por estar buscando una gestación o por no mantener relaciones sexuales, es una cifra que consideramos importante. Aunque la población estudiada presentaba un nivel cultural inferior a la población española, este hecho podría representar un fracaso de las campañas informativas sobre prevención de ITS y embarazos no deseados. En la encuesta del CIS que anteriormente hemos citado sobre “Fecundidad y valores en la España del Siglo XXI” que ofrece datos de la población canaria realizada en el año

	%	(N)
Esterilización de la entrevistada (ligadura de trompas)	10.2	(15)
Esterilización del hombre (vasectomía)	8.2	(12)
Píldoras, pastillas	39.5	(58)
DIU	7.5	(11)
Inyecciones	1.4	(2)
Preservativo	30.6	(45)
Píldora del día siguiente	0.7	(1)
Diafragma	2.0	(3)
Crema, espumas espermicidas, esponja	0.0	(0)
Abstinencia periódica (OGINO)	0.0	(0)
Retirada (coitus interruptus)	4.8	(7)
Cualquier otro método	0.0	(0)
No contesta	0.7	(1)
TOTAL	100.0	(147)

Figura 90. Último método anticonceptivo utilizado.
Encuesta “Fecundidad y valores en la España del siglo XXI”. CIS¹³⁵.

2006¹³⁵, el 24,3% de las encuestadas afirmaba no usar ningún método anticonceptivo. De las pacientes que si lo hacían, el 30,6% utilizaba el preservativo pero no se ofrecen datos sobre si se realizaba un uso correcto del mismo, mientras que un 39,5% de las mujeres utilizaban ACHOs (*Figura 90*). En nuestra muestra, estos grupos son comparables, representando a un 31,5% y un 34,8% respectivamente de las pacientes que si tomaban alguna precaución al respecto. En el año 2014 la Sociedad Española de Contracepción realizó y publicó una encuesta sobre el uso de métodos anticonceptivos en mujeres de entre 15 y 49 años¹³⁶, en la que la cifra de mujeres que no lo hacía era equiparable a la ofrecida por el CIS y también mucho menor que la de la población objeto de nuestro estudio (27,3% frente al 41,8%) (*Figura 91*). En cuanto a los métodos utilizados (*Figura 92*), el porcentaje de consumidoras de anticonceptivos hormonales era similar (21,6%), pero llama poderosamente la atención un uso muy inferior del preservativo (17,1% vs 31,3%) en los casos que forman parte de nuestro trabajo.

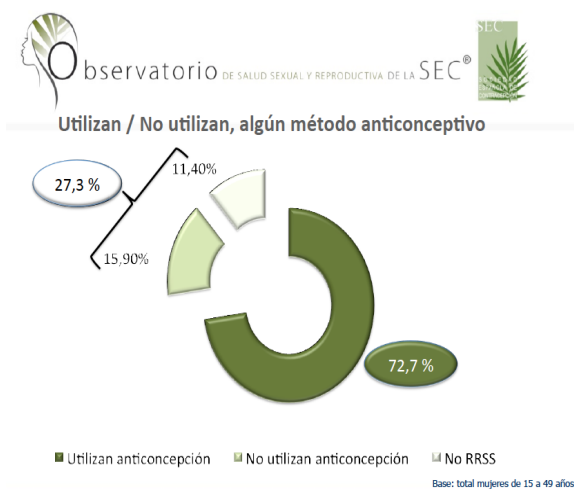


Figura 91. Mujeres que utilizan algún método anticonceptivo. Encuesta SEC 2014¹³⁶.

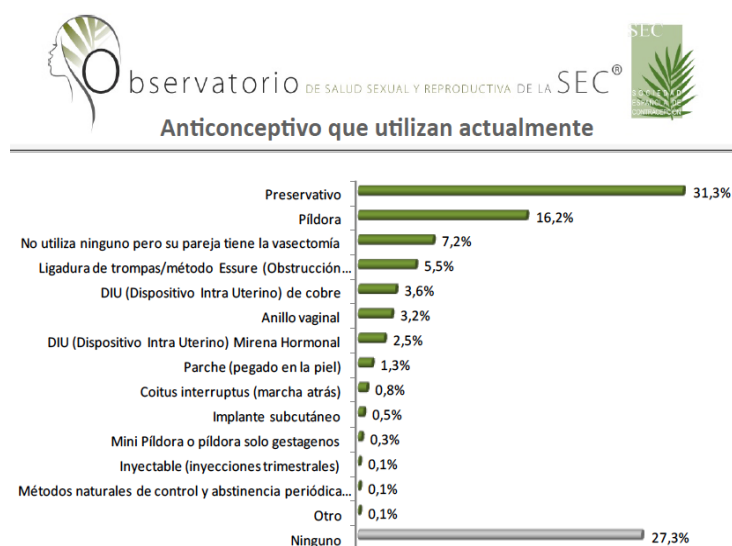
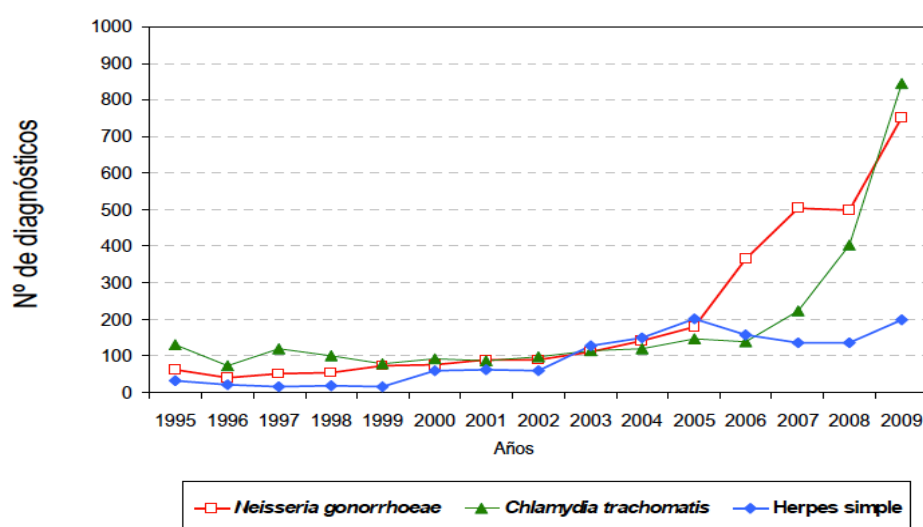


Figura 92. Métodos anticonceptivos utilizados. Encuesta SEC 2014¹³⁶.

Estos datos coinciden además con los publicados en la conocida encuesta del equipo “Daphne” de contracepción elaborada y publicada por laboratorios Bayer¹³⁷. En la última realizada en 2011, un 25% de las encuestadas no utilizaba ningún método anticonceptivo y de las que si lo hacían en un 37% de casos se decantaban por el preservativo y el 18% eran usuarias de métodos hormonales.

En cuanto a los **métodos contraceptivos utilizados a lo largo de la vida**, comparando nuestros resultados con los ofrecidos por el estudio AFRODITA⁶⁹, encontramos un porcentaje mayor de mujeres que habían usado anticonceptivos hormonales (76,8% vs 57,5%), DIU (18,5% vs 13,6%) y ligadura bilateral de trompas (13,4 vs 6,3%), mientras que las pacientes que en algún momento habían sido usuarias de preservativo eran similares en ambos grupos (71,6% vs 69,9%).

En lo referente a las **infecciones de transmisión sexual**, las que más frecuentemente habían padecido las mujeres de nuestra muestra eran las verrugas genitales (1,5%), el herpes genital (0,9%) y la infección por Chlamydia (0,5%). El último Boletín de Vigilancia epidemiológica de las ITS publicado por el Ministerio de Sanidad español en 2009¹³⁸, manifiesta una tendencia ascendente desde el año 1995 y especialmente importante a partir de 2005 sobre todo de los casos de infección por Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae y herpes genital (*Figura 93*). También se ha observado este fenómeno para la sífilis.



Fuente: Sistema de Información Microbiológica.
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Figura 93. Diagnósticos microbiológicos de infecciones de transmisión sexual. España.

1995-2005¹³⁸.

Centrándonos en los aspectos referentes a los **programas de cribado**, y en cuanto al cumplimiento de los mismos, llama la atención que un alto porcentaje de mujeres se habían realizado alguna citología previamente, en relación con los datos publicados para nuestro país. Esta cifra alcanzó el 92,9% en la muestra estudiada y el 84,7% de ellas tenían alguna citología realizada en los últimos tres años. El INE en la Encuesta Europea de Salud en España del año 2009¹³⁹ afirma que el 55,2% de las mujeres de 20 o más años se habían realizado una citología vaginal en los últimos cinco años, porcentaje que se elevaba al 81,2% en el grupo de edad de 35 a 54 años. El estudio “AFRODITA”⁶⁹, publica una cifra de mujeres que tenían una citología hecha alguna vez en su vida del 86% (en el último año 46,7%, en los últimos tres años 75,6%, en los último 5 años 80,4% y anteriormente el 5,6%), siendo nuestra comunidad autónoma la que mayor cobertura presentaba con un 86% de pacientes que se la habían realizado en los último tres años (*Figura 29*). Si consideramos que este es el intervalo establecido en los programas de cribado actualmente vigentes, podemos concluir que la cobertura en nuestra región supera a la observada a nivel nacional (75,6%).

Encontraron como determinantes estadísticamente significativos para haberse realizado una citología de cribado en los último tres años: el haber tenido alguna gestación, inicio de las relaciones sexuales a edad temprana, mayor número de parejas sexuales, historia de ITS, tener conocimientos sobre el cáncer de cérvix, su prevención y riesgo o sobre el VPH y, por último, el haber usado ACHO, DIU, preservativos o ligadura de trompas.

Ricardo-Rodrigues et al. en un artículo publicado en 2015¹⁴⁰, analizaron las características sociodemográficas de 7022 mujeres residentes en España que fueron encuestadas entre los años 2011 y 2012 sobre distintos aspectos relacionados con el acceso al cribado del cáncer de cérvix. Encontraron que el 70,2% de las mujeres entre 25 y 65 años se habían realizado una citología en los últimos 3 años, existiendo una relación positiva para el cumplimiento del cribado para mujeres con las siguientes características: edad entre 25 y 39 años, nacionalidad española, estudios universitarios, residencia en una ciudad de más de 20.000 habitantes, padecimiento de enfermedades crónicas, usuarias de aseguradoras privadas, con consumo de alcohol en las dos semanas previas, físicamente activas y con un índice de masa corporal inferior a 30 kg/m². Además señalan que este porcentaje se había incrementado en un

2,7% con respecto a la anterior Encuesta Nacional de Salud en España del año 2006 (70,2 vs 67,5%).

Cabe destacar en nuestra muestra el elevado número de mujeres que se habían realizado 5 o más citologías (más de la mitad de las mujeres). Teniendo en cuenta la edad media de la población estudiada (41 años), esto podría suponer un uso inadecuado del cribado con la realización de más test de los necesarios.

Llama la atención el alto grado de desconocimiento que tenían las pacientes sobre los programas de cribado, puesto que algo más de un 15% no sabía qué era una citología y la cuarta parte de la muestra desconocía su utilidad. Además, de las pacientes que habían tenido una citología patológica, más de la mitad (el 53,2%) ignoraba cual era la alteración encontrada, y de las que habían sido sometidas a una biopsia, un 18,3% no conocía su diagnóstico. El anteriormente mencionado estudio “AFRODITA”⁶⁹ habla de un 74,4% de mujeres que no sabían para qué sirve la citología. Un 55,2% no conocían los factores asociados con el cáncer de cuello uterino y un 91% no sabían de la existencia del VPH y sus efectos, o sólo eran conscientes de su existencia. Sólo un 9% de las mujeres tenían esta información. A la luz de los datos anteriores, se hace necesaria una reflexión sobre la eficacia de las campañas informativas que deben acompañar a los programas de cribado para concienciar a la población de su importancia e implementar un mejor uso de los mismos. Además, se pone en evidencia un déficit importante en la información que se ha dado en las consultas médicas a las pacientes que han tenido test diagnósticos patológicos que también habría de ser revisado por los profesionales sanitarios implicados.

En cuanto a la distribución de las alteraciones citológicas que presentaban las pacientes que habían tenido alguna citología con resultado de patología preneoplásica, el resultado más frecuentemente encontrado fue el LIP-BG (26,1% de las citologías patológicas previas, 1,63% de todas las pacientes que tenían citologías realizadas anteriormente), seguido del ASCUS (10,1% de los test patológicos, 0,63% de todas las pacientes con citología previa), el LIP-AG (8,5% de las patológicas, 0,53% del global) y finalmente, en 4 casos (2,1% de las citologías positivas, 0,13% de mujeres con citología previa) el diagnóstico citológico fue de carcinoma. Castellsagué et al. en un estudio en el que analizaban mujeres cribadas para el cáncer de cérvix entre los años 2007 y 2008 en España, encontraban un porcentaje de citologías positivas para ASCUS del 1,2%,

LIP-BG 0,8%, LIP-AG 0,1% y AGUS del 0,8%³³. Esto supone que la población estudiada por nosotros presentaba con mayor frecuencia el antecedente de haber tenido un diagnóstico de LIP-BG o LIP-AG, si bien hay que tener en cuenta que en el trabajo publicado por Castellsagué las mujeres analizadas lo eran dentro del contexto de programas de cribado en su gran mayoría oportunistas, y por otra parte, que en nuestra muestra algo más de la mitad de las mujeres que habían tenido una citología patológica no fueron capaces de especificar que tipo de alteración había sido encontrada. De las 188 mujeres que tenían el antecedente de una citología patológica, algo más de la mitad (102, 54,3%) manifestaban haber sido sometidas a una biopsia de cérvix y casi la quinta parte (un 18,3%) desconocían el resultado de la misma.

Respecto a los **hábitos tóxicos**, la presencia de mujeres con antecedente de ser usuarias de drogas por vía parenteral fue anecdótica. Sin embargo, analizando un importante cofactor para la aparición y progresión de la patología preneoplásica del cérvix como es el uso del tabaco, encontramos que algo más de la cuarta parte de las mujeres eran fumadoras (26,6%), con un elevado consumo medio de cigarrillos al día (14). En este sentido, los últimos datos publicados en nuestro país por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad conjuntamente con el Instituto Nacional de Estadística en la Encuesta Nacional de Salud de 2011-2012¹⁴¹ (*Figura 94*), arrojan un porcentaje de mujeres fumadoras similar entre los 25 y los 64 años, pero aproximándose más al 30% en edades comprendidas entre los 25 y los 54 y disminuyendo casi a la mitad por encima de los 55. Podríamos concluir que la mayor proporción de mujeres fumadoras se encuentra en los grupos etarios de mayor prevalencia de esta patología.

Encuesta Nacional de Salud 2011-2012	
Determinantes de la salud. Cifras relativas	
Consumo de tabaco según sexo y grupo de edad. Población de 15 y más años.	
Unidades: porcentajes	
	Fumador diario
MUJERES	
De 25 a 34 años	28,26
De 35 a 44 años	28,25
De 45 a 54 años	29,97
De 55 a 64 años	15,35

Figura 94. Porcentaje de mujeres que fuman a diario por grupos de edad. ENSE 2011-2012¹⁴¹.

Otro de los aspectos analizados que tiene una estrecha relación con la infección por el VPH es la **actividad sexual** de las participantes. En los datos encuestados encontramos una edad media de inicio de las relaciones sexuales de 19,78 años, estando la edad de la pareja sexual en este momento por debajo de los 25 años en un 75,6% de los casos. Únicamente el 8,5% de las mujeres manifestaban haber tenido relaciones sexuales con dos o más personas antes de los 20 años y menos del 1% (0,8%) las habían tenido con más de cinco parejas. Para analizar estos datos, comentaremos los resultados publicados por el INE en la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales de 2003¹⁴², la última publicada en el momento de inicio de este estudio.

En cuanto al primer dato mencionado, la **edad media del inicio de las relaciones sexuales** ha sido ligeramente superior en nuestra muestra (19,78 años) con respecto a la media del Estado que se sitúa en 19,1 y a la media para Canarias (18,2). Como se puede observar en la siguiente imagen (*Figura 95*), esta edad es superior en grupos etarios mayores. El hecho de que las mujeres encuestadas tengan como máximo 49 años y en nuestra muestra lleguen a los 65, podría explicar esta mayor edad de inicio de la actividad sexual.

	Ambos sexos			Varones			Mujeres		
	Media	Mediana	Percentil (10, 90)	Media	Mediana	Percentil (10, 90)	Media	Mediana	Percentil (10, 90)
TOTAL	18,6	18	15, 23	18,1	18	15, 22	19,1	18	16, 23
18-29 años	17,8	18	15, 21	17,5	17	15, 21	18,2	18	15, 22
30-39 años	18,8	18	15, 23	18,2	18	15, 23	19,4	18	16, 24
40-49 años	19,3	19	16, 24	18,8	18	15, 24	19,8	19	16, 24

* Población: personas de 18 a 49 años que han tenido relaciones sexuales alguna vez en la vida

Figura 95. Edad media de inicio de las relaciones sexuales según edad y sexo¹⁴².

En nuestro país la edad de inicio de las relaciones sexuales, a pesar de su disminución paulatina, seguía siendo en el momento de la recogida de datos para este estudio superior a la media Europea, observándose una mayor precocidad en los países del norte del continente.

Un dato muy interesante y relevante desde el punto de vista de las políticas informativas y educativas sanitarias aportado por este estudio es la proporción de mujeres que han tenido su primera relación sexual a edad muy precoz (por debajo de los 16 años). Este porcentaje es del 8,1% de las encuestadas. Es inferior al de varones y va aumentando a medida que disminuye a la edad de la interrogada, de manera que se

ha duplicado pasando del 5,7% en las de 40-49 años al 11,4% en las más jóvenes. Además, se ha observado una mayor precocidad en el inicio de las relaciones sexuales a medida que disminuye el nivel estudios (*Figura 96*).

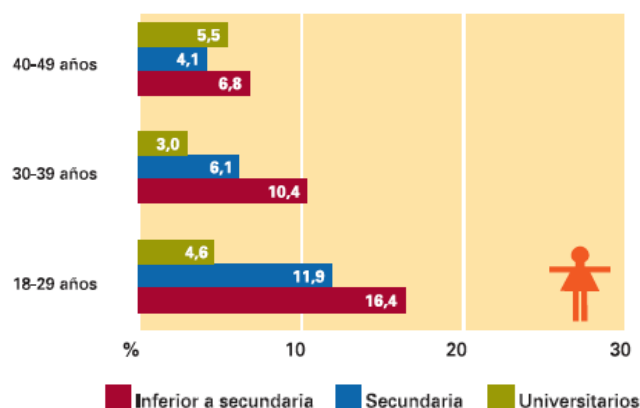


Figura 96. Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales antes de los 16 años por nivel de estudios¹⁴².

Canarias y Baleares son las dos Comunidades Autónomas en las que un mayor porcentaje de mujeres iniciaron muy precozmente su actividad sexual (12,9% y 13,9% antes de los 16 años) (*Figura 97*).

El estudio AFRODITA⁶⁹, encuentra un 7,6% de mujeres que tuvieron su primera relación por debajo de los 16 años y un 65,1% que las iniciaron antes de los 22 años.

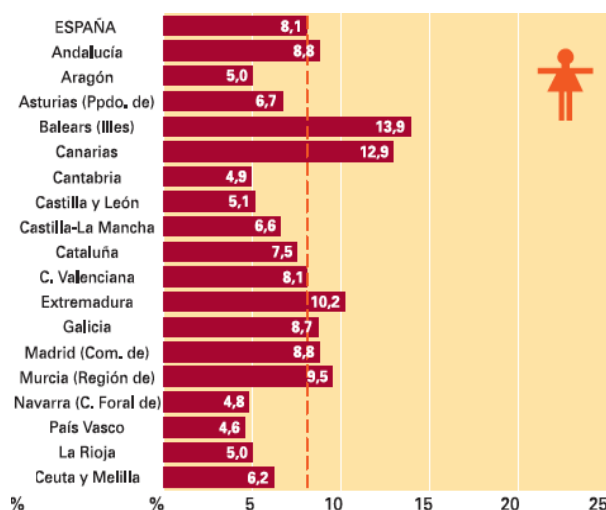


Figura 97. Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales antes de los 16 años por Comunidad Autónoma¹⁴².

En cuanto a la **edad del primer compañero sexual**, en la mayor parte de las mujeres de nuestra muestra se sitúa en el mismo intervalo etario de la media de inicio de relaciones para la mujer (recordemos que en el 75,6% de los casos el varón tenía

menos de 25 años). Según los datos de esta encuesta del INE¹⁴², el 20,7% de las mujeres tienen su primera relación sexual con una pareja cinco o más años mayor que ella y por tanto también habitualmente más experimentada, y sólo el 2,2% la tienen con una pareja menor que ella. El porcentaje de las que tienen su primera relación con una pareja cinco o más años mayor va disminuyendo a medida que desciende la edad. Se observa por tanto un comportamiento similar de nuestra población en este sentido.

Otro aspecto muy relevante es el **número de parejas sexuales durante toda la vida**. En nuestro estudio el 61,3% de las mujeres habían tenido una única pareja, 23,4% manifestaban haber tenido 2 ó 3, un 7,8% 4-5, de 6 a 10 parejas el 5,4%, el 1,5% entre 11 y 20 y un 0,6% más de 20. En el estudio AFRODITA⁶⁹, el 69% sólo habían tenido un compañero sexual y el 6,9% más de cinco. Los datos ofrecidos por el INE¹⁴² muestran que la monogamia es la opción señalada por más de la mitad de las mujeres (51,9%). El número de parejas a lo largo de la vida refleja tanto la conducta sexual reciente como la pasada y está relacionada con el número de años de actividad sexual. Por lo tanto, cabría esperar un aumento de parejas al aumentar la edad de las mujeres. Sin embargo, debido al cambio generacional que se ha producido en nuestro país y la modificación de los hábitos sexuales producida tras la década de los años 70 del siglo pasado, se observa que el porcentaje de las mismas que ha tenido una única pareja ha descendido del 65,2% en las de 40 a 49 años al 43% en las de 18 a 29 años. Es posible que la inclusión de grupos etarios mayores (hasta 65 años) en nuestra muestra haga que el porcentaje de mujeres con una única pareja a lo largo de la vida sea diez puntos porcentuales superior. A esto también puede contribuir el hecho de que, como se observa en el estudio del INE, la monogamia es más frecuente entre aquellas que tienen un menor nivel de estudios (recordemos que nosotros habíamos constatado un porcentaje superior de pacientes con bajo nivel académico) (*Figura 98*). Además, existe una desigual distribución de las relaciones monógamas a lo largo de la vida según el tamaño de municipio, ya que son más frecuentes en las mujeres que residen en localidades pequeñas que en las que viven en grandes ciudades (*Figura 99*). 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.

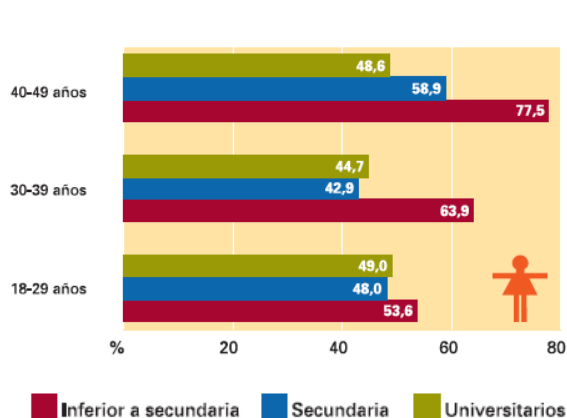


Figura 98. Porcentaje de mujeres que han tenido una sola pareja sexual por edad y nivel de estudios¹⁴².

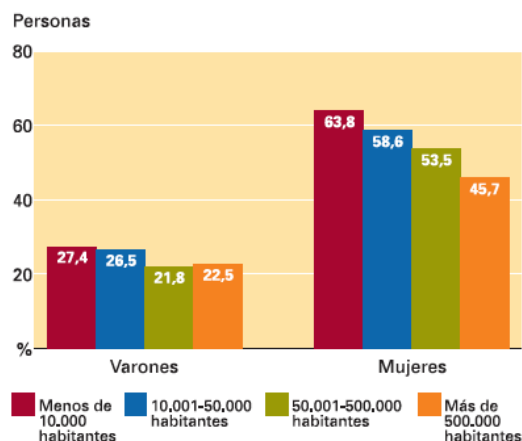


Figura 99. Porcentaje de personas que han tenido una sola pareja sexual por tamaño del municipio de residencia¹⁴².

En sentido contrario, en el grupo de mujeres estudiado por nosotros, un 2,1% de ellas afirmaba haber tenido más de diez compañeros sexuales. Los datos de INE¹⁴² informan de un 4,10% para el conjunto del estado y un 4,53% en la Comunidad Canaria, como reseñábamos anteriormente, en mujeres de 18 a 49 años.

Pese a los cambios generacionales que acabamos referir, en España la proporción de personas que refieren diez o más parejas en la vida es más baja que la obtenida otras encuestas europeas (Figura 100).

	Varones	Mujeres
<i>Países Bajos, 1989¹</i>	30,7	7,8
<i>Noruega, 1992¹</i>	33,0	16,8
<i>Francia, 1992¹</i>	39,7	11,4
<i>Reino Unido, 1990¹¹</i>	27,2	8,0
<i>Reino Unido, 2000²¹</i>	34,6	19,4
<i>ESHS. España, 2003</i>	20,4	3,8

Población: personas entrevistadas

Figura 100. Porcentaje de personas que refieren 10 o más parejas sexuales a lo largo de la vida¹⁴².

En cuanto al **antecedente de ITS en el compañero sexual**, en nuestra muestra se dio en el 4,01% de los casos. En la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales¹⁴² que hemos venido revisando, el 5,9% de los hombres afirmó haber sido diagnosticado de alguna de estas patologías. Esta prevalencia aumenta con la edad, ya que las personas mayores han podido exponerse al riesgo durante más años. En comparación con otros países europeos, la proporción de personas que

manifiestan haber sido diagnosticadas de alguna ITS en España es muy inferior a la encontrada en Noruega y Finlandia y algo menor que en el resto (*Figura 101*).

Por patologías, el porcentaje del antecedente en el varón de sífilis y condilomas fue mayor en nuestra muestra (0,6% vs 0,4% y 1,1% vs 0,2% respectivamente), sobre todo y de manera más llamativa por la relación con el objeto de nuestro estudio en el caso de los condilomas; y menor para la infección gonocócica y el herpes genital (0,4% vs 1,2% y 0,6% vs 1,0% respectivamente). Si bien, es importante destacar que en la interpretación de las prevalencias autonotificadas influyen otros factores, como el conocimiento general de los nombres de las ITS en la población y la implantación de programas de diagnóstico precoz y de cribado en las distintas poblaciones.

En resumen, comparando los datos que arroja nuestro estudio con los ofrecidos por la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales de 2003 publicada por el INE¹⁴², la población seleccionada por nosotros ha tenido como hechos destacables una edad media al inicio de las relaciones sexuales mayor, un mayor porcentaje de mujeres que sólo habían tenido una pareja sexual y un porcentaje de pacientes con diez o más parejas sexuales menor.

Posteriormente, se ha llevado a cabo por parte del Observatorio de Salud de la Mujer (OSM) y la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) en colaboración con el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS), la Encuesta de Salud Sexual del año 2009¹⁴³. En cuanto a los parámetros estudiados por nosotros, esta encuesta sólo ofrece información sobre la edad de inicio

	Varones
<i>Países Bajos, 1989¹</i>	8,8
<i>Alemania (República Democrática), 1990¹</i>	7,0
<i>Alemania (República Federal), 1990¹</i>	8,6
<i>Noruega, 1992¹</i>	20,5
<i>Finlandia, 1992¹</i>	17,3
<i>Reino Unido, 2000¹⁸</i>	10,8
<i>España, 2003</i>	5,9

Figura 101. Porcentaje de varones que refieren antecedente de ITS¹⁴².

de las relaciones sexuales. En este caso, la mayor parte de las mujeres interrogadas iniciaban las relaciones a los 17-18 años, reflejando la tendencia a la disminución de esta edad que mencionamos anteriormente. En cambio, la segunda respuesta más frecuente fue 20-25 años en un 20,8% de los casos (*Figura 102*).

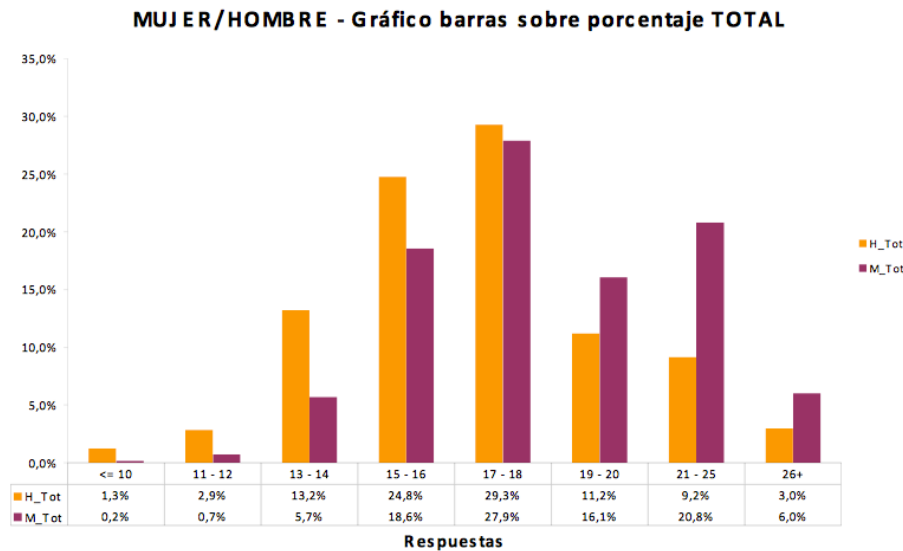


Figura 102. Edad de inicio de las relaciones sexuales¹⁴³.

En cuanto a las alteraciones citopatológicas encontradas en el grupo “Estudio Gran Canaria” y comparándolos con los publicados en la literatura consultada, el número de citologías normales es similar, pero podemos afirmar en general que en nuestra muestra aparecen con mayor frecuencia las atipias escamosas de significado incierto y por el contrario el porcentaje de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado es menor. Ogilvie et al. publicaron en 2012 un trabajo realizado sobre pacientes del ensayo FOCAL (el primer ensayo controlado randomizado que comparó la determinación de VPH con la citología en medio líquido para el cribado del cáncer de cervix)¹⁴⁴. En 6.115 mujeres de la Colombia Británica (Canadá) encontraron un 96,1% de citologías normales, un 1% de ASCUS y un 2,7% de LSIL o superior. En Europa, el estudio POBASCAM¹¹⁴ (un ensayo controlado y randomizado de base poblacional para implementar la introducción del test de VPH en el cribado del cáncer de cervix realizado en Amsterdam) publicado en 2004, encontró sobre 44.938 que fueron aleatorizadas para la realización de citología (grupo control) o citología y determinación de VPH (grupo estudio), una prevalencia y distribución de las alteraciones citológicas similar en ambos grupos. El porcentaje de citologías normales

fue del 96,5% y 96,5% respectivamente, con un 2,4% y 2,5% de ASCUS-LSIL y un 0,8% de HSIL. En los países de nuestro entorno más próximo, dos estudios (uno francés y otro portugués) han descrito la prevalencia de alteraciones citológicas encontrada en mujeres reclutadas mediante programas de cribado oportunistas. Heard et al. en Francia¹⁴⁵ publicaron en 2013 sobre 3023 muestras citológicas una prevalencia extraordinariamente alta de patología citológica, con sólo un 48,8% normales. Un 17,3% presentaban ASCUS, el 19% LSIL, HSIL en el 14% y un 0,8% de ellas presentaban alteraciones compatibles con carcinomas (*Figura 103*).

El estudio portugués³⁰, en 2.315 muestras de citología vaginal, encontró un 93,8% de resultados normales, un 3,2% de LSIL, 2,5% de ASCUS y 0,2% de HSIL.

Por último, en nuestro país, el estudio CLEOPATRE español³³ también en muestras obtenidas a través de programas de cribado oportunistas publica de 3.217 citologías, un 97,9% de normalidad con la siguiente distribución de la patología encontrada: ASCUS, ASC-H, AGC o AGC-N en 1,2%, LSIL en 0,8% y HSIL en 0,1% de los casos. Previamente, de Sanjosé et al. habían realizado un estudio de base poblacional⁴² en Barcelona pero con un tamaño muestral mucho menor (973 mujeres) en el que describían un 3,4% de ASCUS, 2,5% de LSIL y 0,7% de HSIL.

Los resultados anteriormente descritos son comparados por los encontrados en nuestro trabajo en la siguiente tabla (*Tabla 54*):

	n = 6 189	Median Age (interquartile range)
Region:		
Alsace	1563	36.3 (28.3–45.9)
Auvergne	1363	39 (29.3–48.8)
Centre - Pays de Loire	1610	38.9 (30.3–49.9)
Ile de France	1535	35.8 (28.2–45.6)
Vauduse	118	36.2 (25.9–43.6)
Cytology grade:		
Normal	3023	40.1 (30.3–51.1)
ASC-US	1070	35.2 (26.9–44.1)
LSIL	1179	32.1 (26.1–42.6)
HSIL	867	37.1 (30.6–45.7)
Cancer	50	48.2 (37.2–61.7)

HR HPV, High Risk HPV; ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined significance; LSIL, Low grade Squamous Intra-epithelial Lesion; HSIL, High grade Squamous Intra-epithelial Lesion.
doi:10.1371/journal.pone.0079372.t001

Figura 103. Localización geográfica de las participantes y grado citológico de las muestras¹⁴⁵.

Estudio	Resultados			
	Normal	ASCUS	LSIL	HSIL
Ogilvie et al (FOCAL) ¹⁴³ .	96,1%	1%	2,7%	
Bulkmans et al (POBASCAM) ¹¹⁴ .	96,5%-96,6%	2,4%-2,5%		0,8%
Heard et al ¹⁴⁴ .	48,8%	17,2%	19,0%	14,0%
Pista et al (CLEOPATRE) ³⁰ .	93,8%	2,5%	3,2%	0,2%
Castellsagué et al. (CLEOPATRE) ³³ .	97,9	1,2%	0,8%	0,1%
de Sanjosé et al ⁴² .	93,4%	3,4%	2,5%	0,7%
Grupo "Estudio Gran Canaria"	95,2%	3,5%	1,3%	0,1%

Tabla 54. Alteraciones citológicas del grupo "Estudio Gran Canaria" en relación con la literatura.

Con respecto a los métodos de laboratorio, cabe comentar que 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 la citología en medio líquido facilita 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 toma 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 necesaria la realización de alguna muestra puntual por deterioro de la inicial.

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 necesaria una extracción de ADN adicional. Nuevamente este método de extracción de ADN se aleja de los formatos de kits comerciales sensiblemente más caros para los presupuestos del estudio.

2. DISCUSIÓN DEL OBJETIVO Nº 2: Determinar la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina de Gran Canaria mediante el estudio molecular.

En cuanto a la prevalencia de la infección por el VPH, la positividad global fue del 11-13% (**11,4%** para PAN VPH PCR y **12,56%** para PAN VPH ROCHE), con unos niveles superiores de detección para PAN VPH ROCHE en todos los subanálisis realizados. A estos resultados referiremos la discusión a partir de este momento.

Estratificando la muestra por **edades**, cabe destacar que el porcentaje de mujeres infectadas disminuía a medida que la edad aumentaba, encontrándose un repunte en el grupo de 60 a 64 años en el que casi duplicaba al del intervalo etario anterior. Dicho hallazgo se constató con ambas técnicas (9,9% vs 5,6% y 10,8% vs 6%). Esta mayor prevalencia encontrada en las mujeres más jóvenes es consistente con los resultados publicados en todo el mundo, conformándose el grupo de mujeres de menor edad como el de mayor riesgo para la presencia de la infección. El aumento posterior de los porcentajes de pacientes infectadas en los intervalos de mayores de 60 años si que ha sido observado de forma irregular en los distintos estudios. Además, en la mayoría de los realizados fuera de nuestro país se describe una prevalencia global de la infección superior a la encontrada por nosotros.

En una revisión sistemática publicada en 2008 de 375 estudios con una muestra de casi 350.000 mujeres de todo el mundo¹⁴⁶, de manera consistente en todos ellos la prevalencia de la infección disminuye con el incremento de la edad desde un pico en las menores de 25 años. En las de mediana edad (35 a 50 años), la prevalencia máxima encontrada difiere según la región estudiada: en África en torno al 20%, Asia/Australia 15%, América Central y del Sur 20%, América del Norte 20%, Europa del Sur y del Este 15% y Europa del Norte alrededor del 15%. Se han encontrado distintas tendencias en mujeres de más de 50 años, con una disminución o plateau en la mayoría de estudios, mientras que otros muestran un incremento a partir de estas edades.

Esta fracción prevalente de mujeres se interpreta como una medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, y del grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. Dado el número menor de primoinfecciones en los grupos de mayor edad, el segundo pico podría reflejar la reactivación de una infección latente que hubiera pasado indetectable en el curso de las edades intermedias y que se hace aparente de forma asociada a la reducción fisiológica de la inmunidad natural en las mujeres de edad avanzada.

Cabe recalcar que la mayor parte de los estudios de prevalencia publicados están basados en muestras de pacientes seleccionadas a través de programas de cribado oportunista, y esto es un hecho a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados por los importantes sesgos de selección que acarrearán.

Un trabajo con base poblacional realizado en Argentina por Matos et al¹⁴⁷. encontró una cifra global del 16,6% de infectadas, con el pico de prevalencia por debajo de los 25 años (25,2%) y decreciendo progresivamente hasta un mínimo de 9,1% en el grupo de edad de ≥ 65 años. En los Estados Unidos de Norteamérica otro estudio con un muestreo no oportunista encuentra cifras de positividad mayores (del 26,8% para todos los grupos de edad). La prevalencia de la infección fue mayor entre mujeres de 20 a 24 años (44,8%) con una tendencia creciente desde los 14 para luego seguirse de una disminución gradual que rozaba la significación estadística hasta los 59 años¹⁴⁸. En Costa Rica, Herrero et al. publican en un estudio poblacional con un gran tamaño muestral (más de nueve mil mujeres) un 16% de mujeres positivas para algún tipo de VPH¹⁴⁹.

En cuanto a los grupos de edad de mayor prevalencia, es importante citar el estudio PATRICIA³⁴, que encontró en 16.782 mujeres de Asia, América del Norte, América del Sur y Europa y que tenían entre 15 y 25

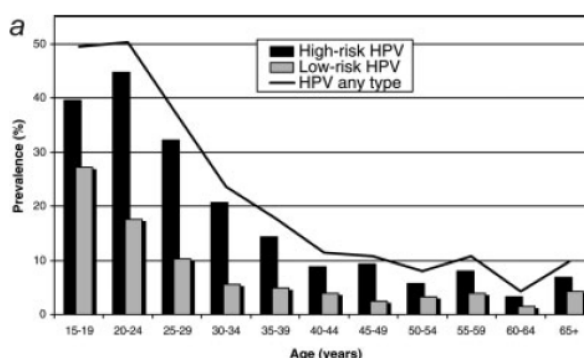


Figura 104. Prevalencia (%) de los tipos de VPH de alto y bajo riesgo de acuerdo a la edad en mujeres de 15 a 93 años¹⁵⁰.

años una prevalencia de la infección del 24,2%, siendo más frecuente entre las de 16 y 17 años.

En nuestro continente, Kjaer et al publican en Dinamarca (año 2008)¹⁵⁰ un pico de prevalencia para todos los tipos del VPH en las mujeres de 20 a 24 años (50,2%), para decrecer rápidamente hasta los 40. Posteriormente no se observan cambios con el incremento de la edad. El porcentaje global de positivities es alto (26,4%) (*Figura 104*). Los autores clasifican este trabajo como un estudio de base poblacional, pero reconocen que en el grupo de mujeres inferior a 23 años fueron cribadas a menudo de manera oportunista. En Bélgica Arbyn et al¹⁵¹. encuentran en 2009 un 16,4% de muestras positivas entre algo más de 9.000 estudiadas obtenidas en el contexto del programa de cribado vigente en este país. También en este país Baay et al¹⁵². se centraron en analizar la prevalencia de la infección en mujeres mayores de 50 años, que era del 5,6%. Observaron al igual que en nuestra muestra un repunte de los casos positivos a medida que se incrementaba la edad, que era incluso más importante en las pacientes con citología normal. Esta tendencia en cambio no fue estadísticamente significativa.

Centrándonos en los países de nuestro entorno en el Sur de Europa, Monsonego et al¹⁵³. en Francia (2012) encontraron un porcentaje de positividad global para algún tipo de VPH del 16,1%. Esta cifra disminuía con la edad desde un 25% en menores de 25 años hasta llegar a estabilizarse en torno al 9-10% en mujeres de 45 o más años. No observaron un segundo pico en mujeres de mayor edad. El estudio CLEOPATRE portugués³⁰ da una prevalencia global entre las mujeres estudiadas del 19,4% con una relación estadísticamente significativa entre la prevalencia y la edad, siendo mayor en los grupos de 18 a 19 y de 20 a 24 años. Decrece marcadamente en edades superiores, llegando al 5,7% en 50 a 59 y 5,6% en 60 a 64 años. No se observó tampoco en este caso un segundo pico de prevalencia. La extrapolación de los resultados encontrados en la muestra a la población general, da una prevalencia estimada para las mujeres de entre 18 y 64 años del 12,7%, con una distribución por grupos etarios similar.

Los estudios publicados en España han mostrado una prevalencia de la infección entre el 3 y el 17%.

de Sanjosé et al. en su estudio de base poblacional realizado en Barcelona⁴² encuentran una prevalencia global muy baja (2,98%), también con diferencias significativas en relación con la edad de las pacientes. En este caso si que se observa un ligero repunte de la proporción de mujeres positivas para VPH en las mayores de 65 años (*Figura 105*).

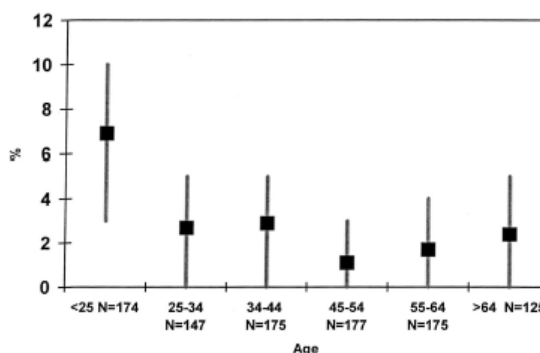


Figura 105. Prevalencia de la infección por VPH según grupos de edad en la población femenina de Barcelona⁴².

Posteriormente, González et al. en un estudio realizado en Alicante y publicado en 2006⁴⁵ comunica un 10% de positividad global, sin que encontraran diferencias significativas en cuanto al riesgo para presentar la infección en los distintos grupos de edad. Martorell et al. en 2010¹⁵⁴ en mujeres de la costa Este de España refiere un 12,99% de prevalencia global.

El estudio CLEOPATRE español³³ publicado en 2012 fue el primero realizado a gran escala en todo el país para estimar la prevalencia de la infección y la distribución de los distintos genotipos. No obstante, la selección de las pacientes se realizó dentro del contexto de programas de cribado oportunistas. Arroja datos similares a los portugueses, y publica una prevalencia global de positividad para VPH del 19,3% (estandarizada por edad del 14,3%). A pesar de que los autores insisten en que su trabajo no tenía la suficiente potencia estadística para estimar con precisión la prevalencia por comunidades autónomas, las cifras de positividad encontradas no llegan al 10% en Cantabria, Castilla y León y Asturias y superan el 20% en La Rioja y Murcia. Este porcentaje es mayor entre los 18 y los 25 años (28,8%) y decrece con la edad. No se observa el fenómeno del aumento de prevalencia en edades superiores a 60 años. Llama poderosamente la atención el hecho de que estas cifras son superiores a las que se habían publicado en estudios previos realizados hasta ese momento en nuestro país.

Como conclusión, si comparamos nuestros datos con los publicados en estudios realizados fuera de España con base poblacional y con el estudio CLEOPATRE español³³, encontramos una menor prevalencia de infección por VPH, pero si tomamos como referencia el trabajo de 2003 publicado por de Sanjosé et al⁴². (el único realizado en nuestro país con base poblacional y en ese sentido similar al que presentamos), esta prevalencia de la infección es significativamente más elevada con un tamaño muestral mayor. Hay que tener en cuenta que la recogida de datos en nuestro caso se inició tres años tras finalizar la de este estudio catalán, pero no parece un periodo de tiempo suficiente como para que se hayan producido cambios en los factores de riesgo (fundamentalmente relacionados con los hábitos sexuales) de las mujeres que pudieran aumentar el porcentaje de infectadas.

En cuanto a la distribución de los resultados positivos para el VPH según las **alteraciones citopatológicas**, nuestros resultados coinciden con lo publicado al encontrar un mayor porcentaje de infecciones conforme aumenta la gravedad de la lesión citológica diagnosticada. De esta manera, las tasas de positividad van desde el 58,4% para los ASCUS al 100% encontrado en las lesiones de alto grado. Para el LSIL hallamos un 85,7% de test positivos.

El estudio CLEOPATRE español³³ comunica positivities mucho mayores: 80,9% para ASCUS/ASC-H/AGC/AGC-N, un 93% para LSIL y al igual que en nuestra muestra, todas las mujeres que presentaron una lesión de alto grado estaban infectadas por el VPH. Si bien esta mayor presencia del virus en las muestras citológicas alteradas podría deberse al distinto modo de captación de las participantes en el estudio, hecho en el que hemos insistido previamente, debemos tener en cuenta que ellos encuentran una proporción de citologías patológicas que supone algo menos de la mitad de la hallada por nosotros (2,1% frente a 4,9% de citologías patológicas respectivamente), y los propios autores apuntan en su discusión que el número de muestras cervicales con anomalías citológicas en su muestra fue muy pequeño para ofrecer un reflejo certero de la distribución de estas anomalías o de los VPH implicados en ellas. En el trabajo anteriormente mencionado publicado por de Sanjosé et al⁴². el porcentaje de muestras citológicas alteradas con positividad para el virus del papiloma humano fue mucho

menor, con un 15,2% en los ASCUS, un 16,7% en LSIL y un 85,7% en HSIL. En este caso los autores mencionan que aunque esta detección del ADN del virus fue menor de la esperada, sobre todo en las pacientes con ASCUS y LSIL, la presencia de cualquier tipo de VPH estaba fuertemente relacionada con las anomalías citológicas, con OR muy significativos.

Es interesante mencionar los resultados del estudio CLEOPATRE portugués³⁰, que presentaba un mayor porcentaje de citologías patológicas que el realizado en España (6,2%). Además, realizan una estimación de la prevalencia para el conjunto del país a partir de la encontrada en su muestra, de modo que para los ASCUS el 42,1% fue positivo (prevalencia estimada de la infección del 25,9%), LSIL el 81,1% (estimada del 57,6%) y HSIL del 100% (Figura 106); siendo estos datos más similares a los encontrados en nuestro estudio poblacional.

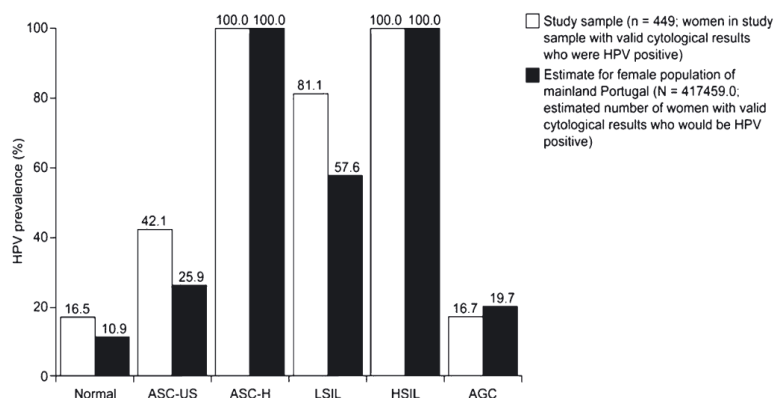


Figura 106. Prevalencia de la infección por el VPH según los resultados citopatológicos en la muestra estudiada y prevalencia estimada para la población general femenina de Portugal de entre 18 y 64 años³⁰.

En los estudios poblacionales de otros países como el realizado en la población de Guanacaste (Costa Rica) anteriormente mencionado¹⁴⁹, se encuentra una prevalencia del 20% en las pacientes con ASCUS, 73% en LSIL y 89% en HSIL.

Un aspecto muy interesante es la presencia del virus en las muestras de pacientes con una citología considerada normal. En nuestra serie encontramos 302 casos positivos con estudio citológico dentro de la normalidad, lo que supone un 9,8% de todas las citología estudiadas.

En cuanto a la prevalencia de la infección cuando estratificamos a las pacientes según los **otros posibles factores de riesgo** estudiados y para resumir los hechos estadísticamente significativos encontrados en nuestro trabajo, podemos destacar:

- Mayor porcentaje de positividad en las mujeres del área metropolitana (Las Palmas) y la zona sur de la isla. En el primer caso y como comentaremos posteriormente, existen numerosos trabajos que describen una menor prevalencia de la infección en las zonas rurales. En cuanto a la zona sur de Gran Canaria, hay que tener en cuenta que en ella se concentra mayor proporción de población extranjera (que además veremos que es otro de los grupos cuyo número de infecciones es estadísticamente superior) y con un modo de subsistencia basado en la actividad turística, lo cual conlleva unos hábitos de vida que podrían hacer más frecuente la presencia de conductas de riesgo, así como de población residente más joven.
- Mayor porcentaje de positividad en mujeres solteras y divorciadas.
- Mayor porcentaje de positividad en mujeres procedentes del resto de Europa y de América.
- Infección más frecuente en mujeres con un nivel académico superior.
- Las usuarias en el momento del estudio de anticonceptivos hormonales tenían mayor proporción de positivos para el VPH, así como las que los habían consumido con anterioridad o las que habían usado métodos barrera. Esta proporción era inferior en las pacientes que tenían una esterilización quirúrgica definitiva.
- El embarazo parecía tener un efecto protector, que además aumentaba con el número de hijos.
- Las únicas ITS que se asociaban con un mayor porcentaje de test positivos tanto en la paciente como en su pareja eran la infección previa por VPH o los condilomas.
- En cuanto a los hábitos sexuales, se encontraron más casos de infecciones en pacientes de los menores grupos de edad, en las que habían tenido una primera pareja sexual más joven y en las que habían tenido mayor número de

parejas sexuales antes de los 20 años y durante toda la vida (el porcentaje superaba el 25% en las que habían tenido más de seis).

- Por último, se encontró un mayor número de mujeres infectadas entre las fumadoras.

Estos resultados serán analizados y comentados más en profundidad junto con los del objetivo número cuatro, que tenía como fin detectar los factores de riesgo significativos para la infección en nuestra población mediante modelos de regresión logística.

En cuanto al procedimiento de laboratorio realizado para el análisis de los distintos tipos del virus encontrados, las dos **técnicas empleadas en el genotipado** están orientadas cada una de ellas a un tipo de material distinto.

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 y su reproducibilidad tipo-específico es buena aunque no perfecta¹⁵⁵, con una concordancia para tipos específicos individuales en un 99,4% con un kappa=0.915. En el protocolo del ensayo facilitado 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 autores¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, 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^{159,160}, 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 pb¹⁶¹ y de 150 pb^{162,163}. En este estudio se ha utilizado la segunda de las versiones del sistema LIPA que se ha mostrado según algunos autores, equivalente¹⁶⁴ o con una ligera menor sensibilidad analítica que la primera de las versiones denominada SPF10 LiPA25¹⁶⁵.

La automatización en el proceso de hibridación de ambas técnicas ha sido un factor clave para conseguir uniformidad en los procedimientos, disminuyendo en lo posible la variabilidad interensayo. Es por ello que en la mayoría de la literatura más moderna^{157,166,167} 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)¹⁶⁶ y Linear Array Image Analysis Software LAIAS¹⁵⁷. En nuestro caso sólo hemos contado con el primero.

Los estudios comparativos entre los dos métodos aportan en general una buena concordancia^{168,169,170} 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 monoinfecciones de algunos tipos que LIPA^{168,169,171}.

En el **análisis de los distintos genotipos**, en nuestra serie encontramos que de las 407 infecciones detectadas algo menos de la mitad (46,7%) fueron **únicas** y el 53,3% **múltiples**. Esta proporción se mantenía independientemente del resultado de la citología.

De los 809 tipos detectados en el total de las muestras el 61,6% eran virus de alto riesgo (un 15,4% de mujeres con infección por algún oncogénicos) y el 38% de bajo potencial oncogénico (un 9,5% de las pacientes). Los ocho tipos más prevalentes fueron 16, 51, 53, 42, 59, 56, 66 y 52. Entre los diez más frecuentes, siete eran de alto riesgo y 3 de bajo riesgo.

Los virus de bajo riesgo más detectados fueron 53, 42, 62, 61, 54, 89, 84 y 55.

Los tipos de alto riesgo más prevalentes eran 16, 51, 59, 56, 66, 52, 68 y 31. Por grupos de edad, los tipos con alto potencial oncogénico eran más frecuentes en el grupo de mujeres de entre 18 y 24 años (33,3%) que en el de 25 a 29 (19,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

A partir de los 30 años eran más frecuentes los de bajo riesgo. Con la edad se produce una disminución de la frecuencia de todos los tipos, pero con un repunte en el intervalo etario de 60-64 años.

Además, se observó que dentro de los diez tipos de alto riesgo más frecuente y agrupando a las pacientes según fuesen menores de 35 años o con edad igual o superior a 35 encontramos: que el tipo 59 era más frecuente en las mujeres de más edad, tanto en infección única como múltiple; que los tipos 56 y 66 como infección única eran más frecuentes en pacientes mayores y en las menores de 35 aparecía con más frecuencia asociado a otros; y por último que el resto de tipos de alto riesgo aparecía de forma más frecuente en jóvenes, tanto en infección única como múltiple.

Un grupo a considerar es el de las pacientes que presentaban una citología normal con una determinación positiva para el VPH. Esto sucedió en el 9,8% de los casos, y se observó que la proporción de infecciones por tipos de alto riesgo fue inferior al global de la muestra (57,8% vs 61,6%). En este grupo además cambiaba la distribución de los distintos genotipos, encontrándose entre los diez más frecuentes 6 de alto y 4 de bajo riesgo. Los ocho con mayor potencial oncogénico más frecuentes fueron 16, 51, 66, 59, 56, 18, 52 y 31 en cuanto a los de alto riesgo, apareciendo entre los más prevalentes el 18 en este grupo. En cuanto a los de bajo riesgo se encontró mayor número de infecciones por 53, 54, 42, 62, 84, 89, 61 y 70.

Es interesante reseñar para comentar el porcentaje de infecciones múltiples, el artículo publicado por Vaccarella et al. en 2010 y realizado bajo el auspicio de la IARC¹⁷². En él fueron seleccionados estudios de base poblacional realizados en cuatro continentes (Hanoi y Ciudad Ho Chi Ming en Vietnam; Lampang y Songkla en Tailandia; Corea; Shanxi, Shenzhen y Shenyang en China; Mongolia; Argentina; Chile; Colombia; Nigeria; España; y Polonia) entre 1993 y 2007 en los que se utilizó un protocolo común. Se alcanzó un tamaño muestral de 13.961 mujeres en la que la prevalencia global fue del 12,3%, con un rango entre 1,3% en Hanoi y 28,9% en Mongolia. Las infecciones múltiples se encontraron en el 32,2% de las mujeres, con un mínimo de 18,5% en Corea y un máximo de 40,6% en Argentina. El VPH 16 fue el más frecuentemente encontrado 58,5% en infección única, mientras que los tipos 33, 35 y 45 aparecían en

más del 70% de las mujeres infectadas en combinación con otros tipos. En relación con nuestros resultados, llama la atención que el porcentaje de infecciones múltiples fue menor en casi todas las zonas geográficas analizadas, con un patrón similar al nuestro (con casi la mitad de las infecciones múltiples) en Argentina y Ciudad Ho Chi Ming (Figuras 107 y 108).

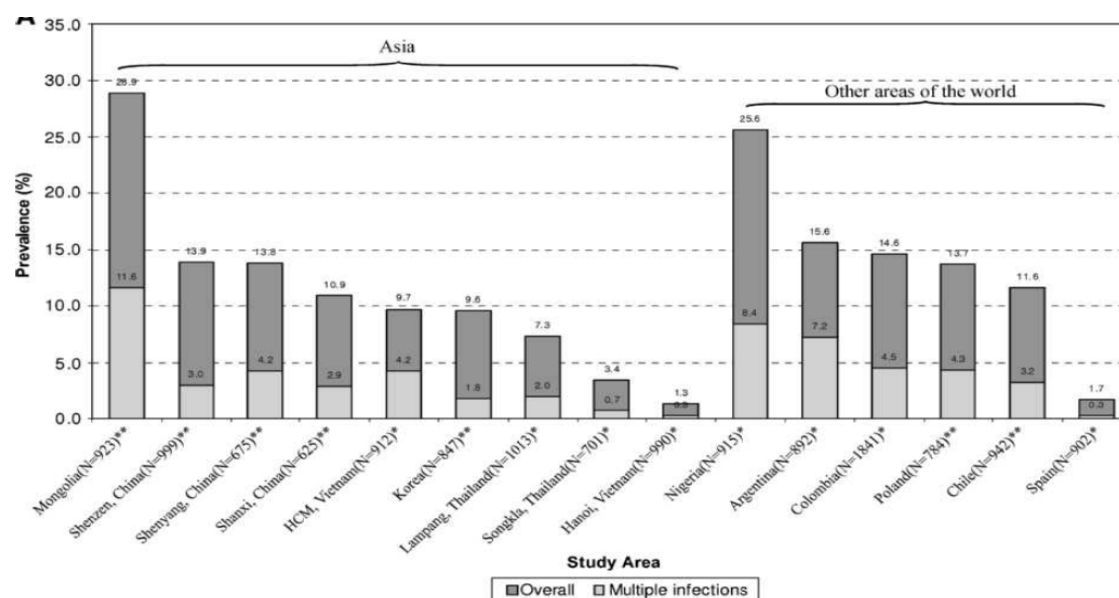


Figura 107. Prevalencia de todos los tipos de VPH entre 13.961 mujeres por área estudiada¹⁷².

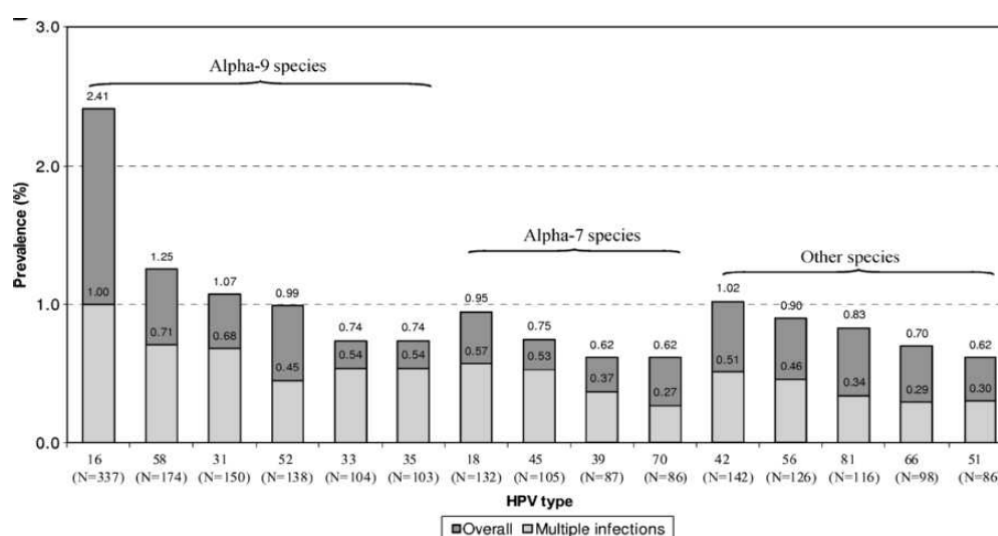


Figura 108. Prevalencia por tipos de VPH entre 13.961 mujeres¹⁷².

En cuanto a la literatura publicada sobre la distribución de los distintos genotipos del virus, en el año 2012 Guan et al¹⁷³. dieron a conocer los resultados de un meta-análisis que incluyó 423 estudios con un total de 115.789 mujeres que tenían un resultado positivo para el VPH. No encontraron grandes diferencias en la distribución de los tipos virales entre las pacientes que tenían citologías normales, ASCUS, LSIL o CIN1. Sin embargo, la positividad para el VPH 16 (que fue el tipo de alto riesgo más frecuente para todos los grados cito-histológicos) se incrementaba progresivamente desde estas (20-28%) a CIN2/LSIL (40-47%) y hasta llegar a un 58-63% para el CIN3 y el carcinoma invasor. La positividad para VPH 18 variaba muy poco entre las citologías normales y los CIN3, pero se incrementaba significativamente en el carcinoma invasor. el VPH 45 fue el tercero más comúnmente encontrado (*Figura 109*). Ninguno de estos dos últimos fue encontrado entre los más frecuentes en nuestra muestra.

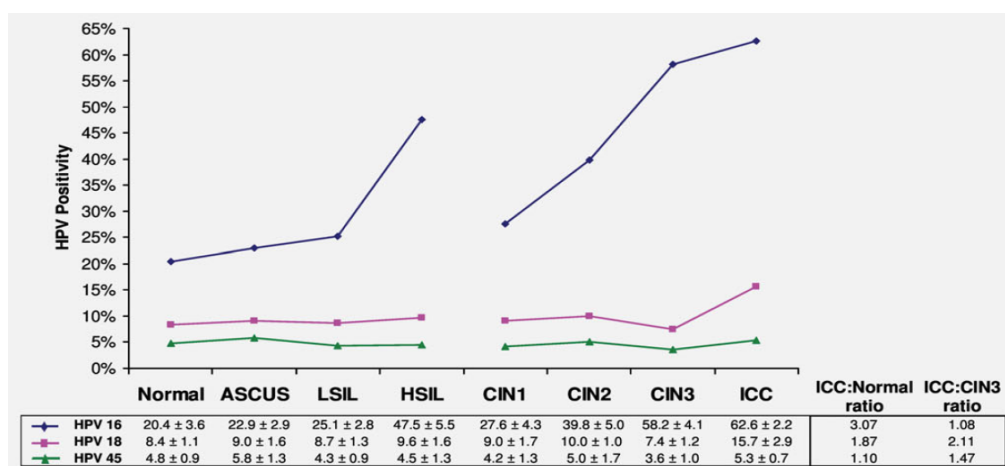


Figura 109. Proporción de muestras positivas para VPH 16, 18 y 45 por severidad de la lesión cervical¹⁷³.

Fuera de Europa en países desarrollados, cabe mencionar los resultados encontrados en un meta-análisis canadiense con 9.620 mujeres, en el que la prevalencia de infecciones múltiples fue mucho menor que la presente en nuestra población, con sólo un 17,1%. Las infecciones por virus de alto riesgo suponían el 27,1% con los tipos 16 y 18 como más prevalentes. No obstante, los artículos incluidos en el mismo mostraban una gran heterogeneidad en cuanto a su diseño y se detectaron porcentajes de prevalencia muy dispares entre las distintas muestras estudiadas¹⁷⁴. Por otra parte, en los Estados Unidos de Norteamérica, Monsonego et al¹⁷⁵. entre algo más de cuarenta mil mujeres reclutadas en programas de cribado en el marco del estudio ATHENA, detectan un porcentaje aún menor de infecciones por virus oncogénicos (10,3%). Esta

cifra disminuye con la edad como hemos visto anteriormente desde un 17,8% en el intervalo de 25 a 29 años hasta un 6,5% en mujeres mayores de 50 años, grupo a partir del cual se estabiliza el número de infectadas. Los tipos 16 y 52 (1,6% y 1%) fueron los más frecuentes en todos los intervalos etarios para las infecciones únicas que eran un 13,4% . También en Estados Unidos, un estudio de base poblacional con un tamaño muestral de 1.921 pacientes¹⁴⁸, describió una prevalencia global de tipos de alto y bajo riesgo del 15,2% y 17,8% respectivamente. Las prevalencias de ambos grupos eran mayores entre los 20 y 24 años. Era estadísticamente significativa una mayor frecuencia de los tipos oncogénicos en el grupo de 14 a 19 años y de los no oncogénicos en el de 50 a 59. El porcentaje de los virus de alto riesgo disminuía a de los 20 a los 29 años y la de los de bajo riesgo se estabilizaba de los 30 a los 39. En cuanto a la distribución por tipos, coincide con la encontrada por nosotros en seis de los de alto riesgo situados entre los ocho más frecuentes pero en distinto orden, siendo además el más prevalente el tipo 53 que no se hallaba en nuestra muestra en estos primeros puestos. De los de bajo riesgo en cinco casos coincide la distribución con los encontrados entre los ocho primeros en los datos del grupo “Estudio Gran Canaria”. El más frecuente de estos fue el 62 que para nosotros ocupaba el cuarto lugar (*Figuras 110 y 111*).

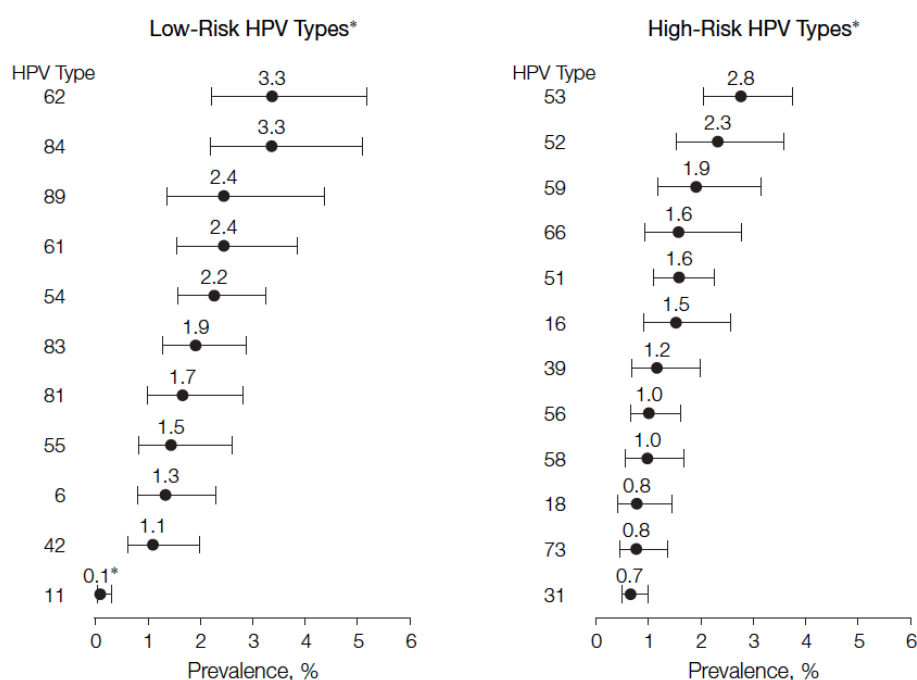


Figura 110. Prevalencia de los tipos de VPH más frecuentes entre mujeres de 14 a 59 años¹⁴⁸.

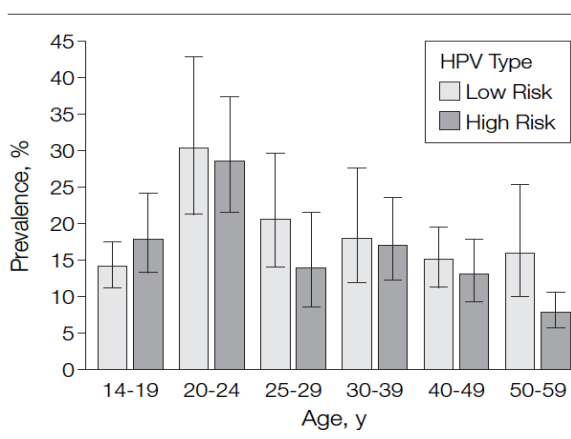


Figura 111.
Prevalencia de tipos
de VPH de alto y bajo
riesgo entre mujeres
de 14 a 59 años¹⁴⁸.

Para comentar los datos relativos a nuestro continente, nos remitiremos a un interesante artículo de revisión publicado en el año 2009 por De Vuyst et al¹⁷⁶, en el que analiza los datos publicados en 18 trabajos realizados en países de la Unión Europea y Suiza entre 1990 y 2008, y que fueron seleccionados según la base de “la mejor evidencia disponible”. Algunos de ellos han sido o serán citados en otras partes de esta tesis doctoral (*Figura 112*).

Los resultados obtenidos confirman que la carga de la infección por los VPH de alto riesgo en este continente es de baja a intermedia si consideramos las cifras mundiales. Todas las poblaciones Europeas estudiadas mostraban picos de prevalencia en las mujeres jóvenes con unas cifras relativamente bajas entre mujeres de mediana edad (*Figura 113*).

Por países, se encuentran porcentajes variables entre los distintos países, siendo relativamente bajos (<5% en España, Grecia y Holanda) y alcanzando los mayores niveles de infección en Dinamarca, Reino Unido, Francia y Bélgica (<10%) (*Figura 114*).

En cuanto a la distribución de los distintos genotipos, los autores describen una mayor presencia del VPH 16 en todas las alteraciones cito-histológicas, seguido por los tipos 31, 33, 35, 58 y 52 con la excepción del 18 que es el segundo encontrado en los LSIL. Además tanto en LSIL como en CIN1 existe una mayor frecuencia de infecciones por el VPH de bajo riesgo genotipo 6 (*Figura 115*).

Recordemos por una parte, que tanto la prevalencia global de la infección por todos los tipos del VPH como la de VPH de alto potencial oncogénico encontrada en la población analizada en nuestro estudio es superior a la descrita en esta revisión, si bien, hay que tener en cuenta que el dato ofrecido para España (1,7% en la gráfica de

la figura 114) sólo incluye a mujeres mayores de 30 años. Además, en la distribución de los genotipos sólo aparecen en nuestra muestra de los anteriormente citados los VPH de alto riesgo 31 y 52, y entre los de bajo riesgo no encontrabámos al 6 en los de mayor prevalencia.

Country, study (Location)	Study period	Age range (mean age)	Population source (exclusion criteria)	Women screened (N)	HPV test	HPV prevalence		
						HR HPV %	HPV16 % of HR-pos	HPV18 % of HR-pos
United Kingdom, ARTISTIC (Manchester) ¹⁰	2001–2003	20–64 (40)	Screening trial	24,470	HC2 ^b	15.5	31.2	12.3
United Kingdom, HART (5 cities) ³¹	1998–2001	30–60 (42)	Screening trial	10,358	HC2	7.6	–	–
United Kingdom (South Wales) ¹⁴	2004	20–65 (38)	Organised screening	9079	GP5+/6+	11.2	31.4	21.7
United Kingdom (Edinburgh) ¹⁹	2000	16–78 (37)	Organised screening	3444	GP5+/6+	15.7	41.1	14.3
Ireland (Dublin) ³⁴	2004–2005	16–72 (35)	Opportunistic screening	996	MY09/11	19.8*	–	–
Finland (nine municipalities) ⁶	2003–2004	25–65 (45)	Screening trial	16,895	HC2	7.5	–	–
Denmark (Copenhagen) ⁹	1991–1993	20–29/40–50	Screening trial	10,544/1,443	HC2 ^c	17.9/4.4	29.0/19.0	11.9/0.0
Denmark (Copenhagen) ¹²	2004–2005	15–93 (36)	Organised screening	11,600	HC2 ^c	22.8	26.2	11.9
Sweden (five cities) ^{11–35}	1997	32–38	Screening trial	6089	GP5+/6+	7.1	30.9	8.5
Netherlands, POBASCAM (Amsterdam) ⁵	1999–2002	18–65 (43)	Screening trial	45,362	GP5+/6+	5.6	32.5	9.9
Germany (Hanover/Tubingen) ³⁶	1998–2000	>30 (42.7)	Opportunistic screening	8101	HC2 ^b	6.4	31.4	9.0
France (Reims) ³⁷	1997–2001	15–76 (34 median)	Opportunistic screening	7932	HC2	15.3	–	–
Belgium (Antwerp) ¹³	2006	14–97 (42)	Opportunistic screening	9297	Multiplex RT-PCR ^d	15.2	24.4	10.2
Switzerland (three cantons) ³⁸	2001–2002	13–96 (42)	Opportunistic screening	7254	HC2	11.4	–	–
Italy, NTCC (nine cities) ⁸	2003–2004	25–60 (42 median)	Screening trial	46,900	HC2	8.4	–	–
Spain (Barcelona) ¹⁵	1998–2000	14–74 (43 median)	Population-based sample	973	GP5+/6+	2.2	42.9	0.0
Greece (North) ²⁰	2000–2001	17–67 (43)	Opportunistic screening	1296	PGMY09/11	2.5*	18.7	–
Poland (Warsaw) ⁷	2006	18–59	Population-based sample	897	GP5+/6+	11.3	33.0	6.4

a Overall HPV prevalence, as it was not possible to separate low-risk from high-risk HPV infections.
b Genotyping on all HC2-positive samples using PGMY09/11.
c As in footnote b., but with LIPA.
d Multiplex TaqMan-based real-time quantitative PCR; Abbreviations: CIN: cervical intraepithelial neoplasia; HC2: hybrid capture 2; HPV: human papillomavirus; HR: high-risk; pos: positive.

Figura 112. Características y resultados de los estudios de prevalencia seleccionados de la Unión Europea Y Suiza¹⁷⁶.

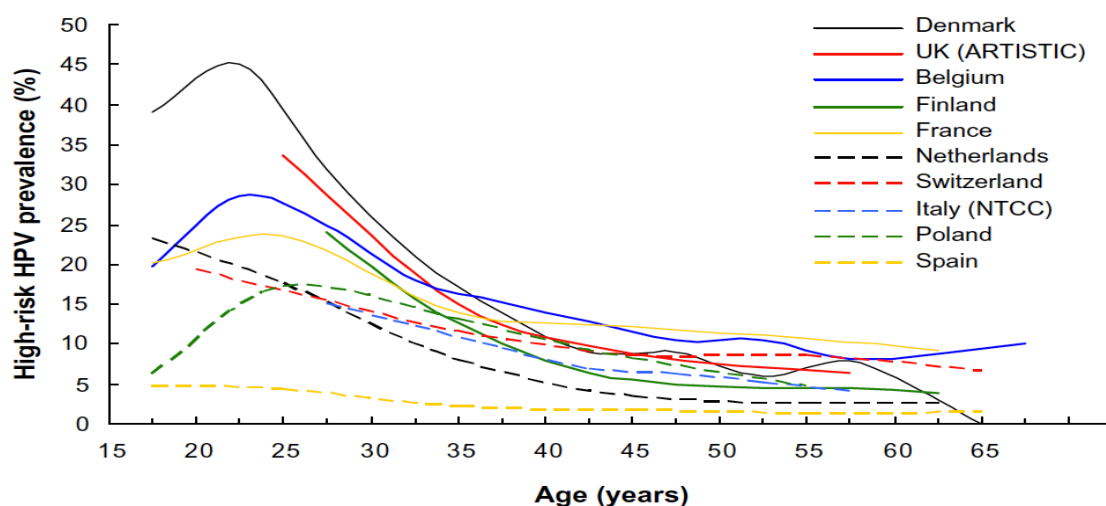


Figura 113. Prevalencia por edad de los VPH de alto riesgo en nueve países de la Unión Europea y Suiza¹⁷⁶.

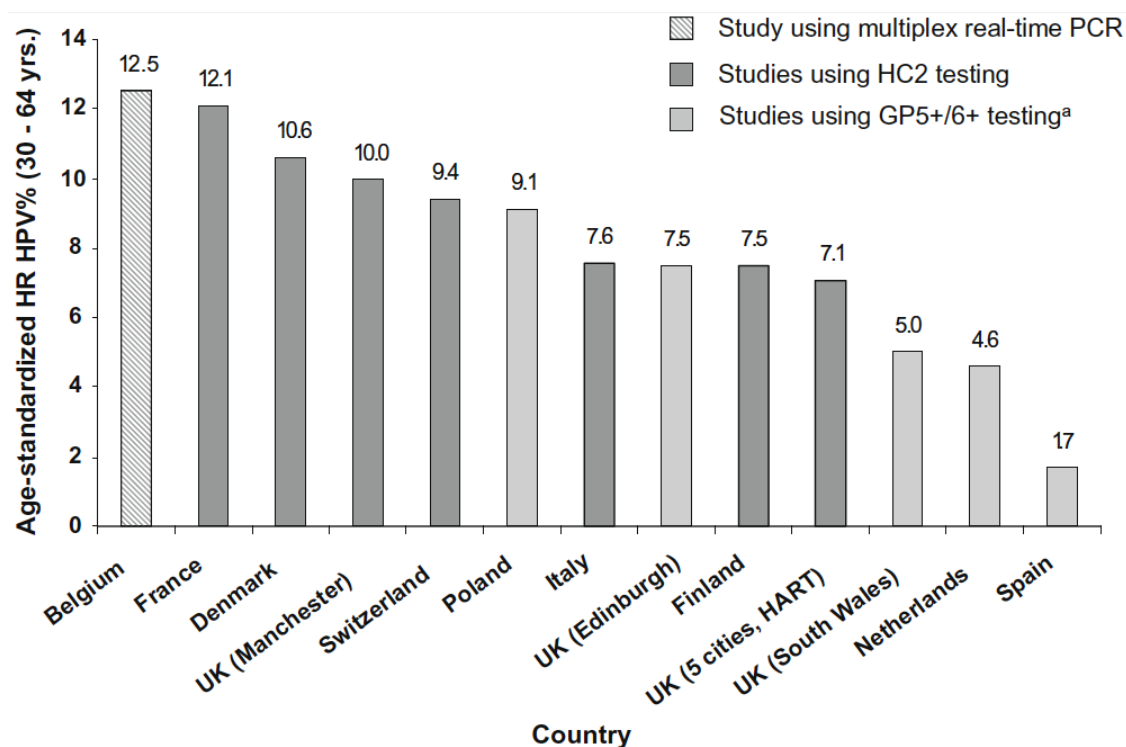


Figura 114. Prevalencia estandarizada por edad por edad de los VPH de alto riesgo en diez países de la Unión Europea y Suiza, para mujeres entre 30 y 64 años.¹⁷⁶

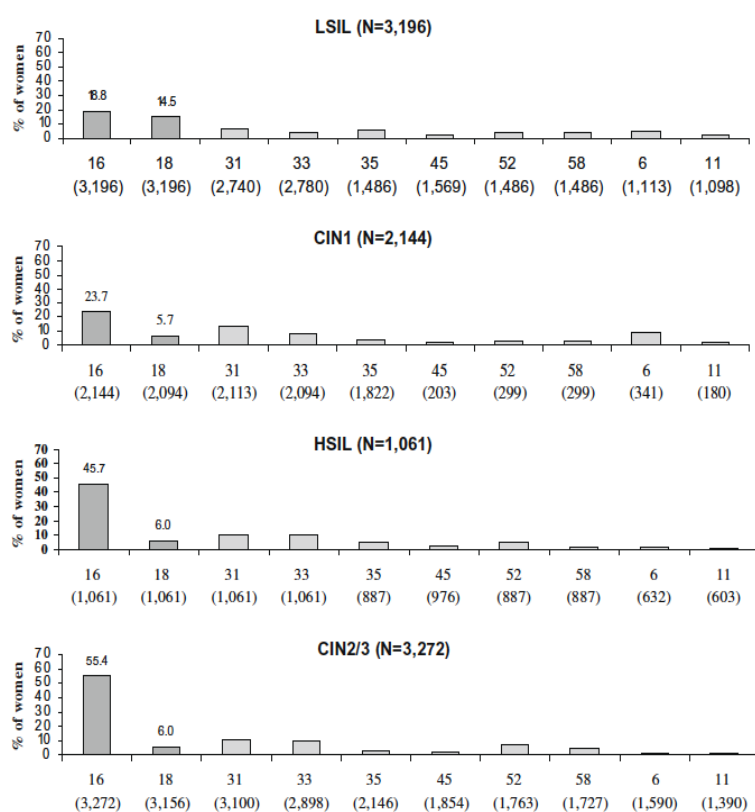


Figura 115. Prevalencia de ocho tipos de VPH de alto riesgo y de VPH 6 y 11 según presencia de lesiones cito-histológicas en Europa¹⁷⁶.

En cuanto a España, los estudios publicados que describen la prevalencia de la infección son detallados en el apartado “Introducción”⁴⁰⁻⁴⁵ (ver página 19) y resumidos en la siguiente tabla (*Figura 116*):

Autores	Muestreo y ámbito	n	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
Múgica-Van Herckenrode et al, 1992	Mujeres con citología normal en CPF ¹ País Vasco	1178	Slot-blot hybridization y PCR	17%	ND ²	6, 11, 16, 18
Muñoz et al, 1996	Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas	810	PCR	4,9%	-Infección por Clamydias -Nivel socio-económico -Nº parejas sexuales	ND ²
De Sanjosé et al, 2003	Muestreo aleatorio de población general de Barcelona	973	PCR	3%	- País de origen -Estar divorciada -Tener más de una pareja sexual -Fumar cannabis o derivados	16, 31, 35
Font et al, 2004	Muestreo sistemático de CPF ¹ Barcelona	1383	Captura de híbridos II y PCR	8,3-9,2%	-Estado civil -Compañeros sexuales -Paridad -Resultado citológico	ND ²
Puig et al, 2005	Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cervix y consulta de anticoncepción en Zaragoza	298	PCR	10,6%	-Nº parejas sexuales/mes en el último año -Frecuencia de relaciones sexuales vía vaginal/mes en el último año	ND ²
González et al, 2006	Muestreo consecutivo de CPF ¹ de Alicante	1011	Captura de híbridos II y PCR	10%	-País de origen -Nº parejas sexuales -Resultado citológico	16, 18

¹ Centro de Planificación Familiar

² ND: No disponible

Figura 116. Estudios de prevalencia de VPH realizados en población general en España. Tomado de Virus del Papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Grupo de trabajo de la ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas. 20 de febrero de 2007.

Posteriormente a estos, en Madrid, Martín et al¹⁷⁷. entre 2.461 mujeres controladas en el Hospital Universitario Puerta del Hierro por haber tenido una citología previa alterada, encontraron en el siguiente control realizado un 43,2% de muestras positivas para VPH con un 32,7% de anomalías citológicas. El genotipo más común fue el 16, seguido por el 53 y el 31. La tasa de coinfecciones fue del 34%. Delgado et al¹⁷⁸. en el País Vasco entre muestras de citologías patológicas encuentran como cabe esperar un alto porcentaje de positividades para VPH (69,8%), destacándose de este estudio la distribución de los genotipos con el 16 como más frecuente, seguido de 51, 53, 42, 52, 39, 18, 58 y 66. Esta distribución es más similar con la encontrada por nosotros, con los VPH 16 y 51 como más prevalentes. También se aproxima a la nuestra la tasa de coinfecciones encontradas, que fue del 58,1% de las positivas. En el año 2014 en un estudio con 1703 mujeres voluntarias en Galicia¹⁷⁹, Trigo-Daporta et al. describen una prevalencia para VPH del alto riesgo del 10,1%, con el tipo 16 como más frecuente. En 2015 Paz-Zulueta et al¹⁸⁰. en Cantabria en muestras de mujeres que acudían a realizar

citología de cribado (oportunistas) encuentran un porcentaje de muestras positivas del 2,71%. La prevalencia de genotipos de alto riesgo oncogénico fue del 2,26%. El genotipo más frecuente fue el 16. Más de la mitad de las mujeres fueron positivas para algún genotipo de alto riesgo no vacunable (51, 58, 68 o 31).

Como conclusión, la prevalencia de la infección por VPH en nuestra muestra ha sido algo superior a la publicada para nuestro país en la literatura (2,7-10,6%). El virus de alto riesgo oncogénico más frecuente el genotipo 16 al igual que en lo publicado, pero la distribución del resto de ellos es muy variable, sin que aparezca entre los ocho más frecuentes en nuestras pacientes el tipo 18, que si lo hace en la mayoría de los artículos revisados.

3. DISCUSIÓN DEL OBJETIVO Nº 3: Comprobar si existen diferencias de prevalencia en la infección por el virus del papiloma humano (VPH) entre la población seleccionada al azar y el grupo de voluntarias.

En este estudio se analizaron también los resultados de 669 mujeres que participaron de manera voluntaria en el mismo, sin haber sido reclutadas aleatoriamente.

En cuanto a la descripción de las características de esta muestra, la **edad media** de las pacientes fue similar a la del grupo EGC (41,08 vs 41,46). También lo fue el porcentaje de mujeres de **procedencia** española, encontrándose en cambio entre las de origen extranjero un aumento de las pacientes centro y sudamericanas (3,6% vs 2%) y africanas (1% vs 0,4%), a expensas de menos pacientes procedentes del resto de Europa básicamente. Este hecho podría tener importancia dada la mayor prevalencia de infecciones por el VPH descritas en las áreas geográficas que aumentan su representatividad en este grupo de pacientes. Destacar también con respecto al **estado civil**, un mayor número de solteras y divorciadas (35,8% vs 31% en el grupo EGC). Este grupo de voluntarias presentaba un mayor **nivel académico** (niveles de la CNED-2000 0-2 50,7% vs 58,7% del grupo EGC; 3-4 28,4% vs 24,1% y 5-6 20,1% vs 16,4%) que las del grupo EGC, pero que seguía siendo inferior a los datos publicados por el INE¹³³. Este hecho puede tener trascendencia puesto que hemos encontrado mayor número de infecciones entre mujeres con niveles de estudios más altos en el grupo seleccionado aleatoriamente. Entre los **antecedentes ginecoobstétricos** únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de mujeres que había usado con anterioridad anticonceptivos hormonales (mayor en el grupo VGC) y preservativo (menor en el grupo VGC), así como en el antecedente de haber tenido gonorrea, condilomas o infección por el VPH (algo más del doble que en el grupo EGC en las dos últimas infecciones). Paradójicamente, a pesar de que las voluntarias tenían un mejor conocimiento sobre las técnicas y programas de **cribado del cáncer de cérvix uterino**, se encontró un menor número de pacientes que tenían una citología realizada previamente. Había entre ellas menor número de **fumadoras** y de mujeres que habían consumido otras **drogas** de forma también estadísticamente

significativa. En cuanto a los hábitos sexuales de las pacientes del grupo VGC, únicamente detectamos un mayor porcentaje de las que habían tenido 4-5 parejas sexuales, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa.

Por tanto, podemos concluir cuando comparamos las características de ambas muestras, que el grupo de voluntarias presentaba una mayor proporción de mujeres con características que les conferían riesgo superior para la infección del VPH según los factores de riesgo descritos en la literatura, como son: el lugar de procedencia, el nivel académico, el estado civil, el uso de anticonceptivos hormonales y el antecedente de infección por el VPH.

Analizando las **alteraciones citopatológicas** encontradas en este grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el grupo Estudio Gran Canaria en su prevalencia ni en la distribución de la patología encontrada, aunque el porcentaje de citologías patológicas fue mayor entre las mujeres voluntarias (6,7% vs 4,8%). Por **edad** se observó entre ellas que los ASCUS disminuían con la edad con un repunte a partir de los 55. Igual comportamiento inicial se detectaba con los LSIL, pero sin encontrarse ningún caso en mayores de 55. En cambio, las lesiones de alto grado aumentaban por encima de los 40, sin que se detectara en ninguna paciente menor de esta edad. No se encontraron diferencias significativas entre las distintas **áreas geográficas** de la isla estudiadas. Para el **estado civil** estas diferencias eran similares a las encontradas en el grupo EGC con un mayor porcentaje de LSIL en las pacientes solteras. Llama la atención que (al contrario que en el grupo seleccionado aleatoriamente) no hubo más alteraciones citológicas (de forma estadísticamente significativa) entre las pacientes **fumadoras**, aunque si que las hubo entre las que tenían el antecedente de una **citología patológica previa**.

Introduciéndonos en el porcentaje de **positividades** encontradas para el VPH, la cifra global para este grupo fue algo superior que para el de voluntarias (14,5% vs 12,56%). Por **alteraciones citológicas** llama la atención que todas las pacientes con LSIL fueron positivas para el virus. En el análisis por **edad**, entre las pacientes menores de 40 años hubo significativamente más infecciones en el grupo Voluntarias Gran Canaria (20% vs

15,3%). A diferencia que en el grupo Estudio Gran Canaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por **áreas geográficas**, sin que observáramos en este caso el aumento de prevalencia entre las pacientes de zonas urbanas o metropolitanas. Si que las hubo, al igual que entre la muestra con selección de base poblacional, encontrándose mayor número de test positivos entre las pacientes con mayor **nivel de estudios** y las que no tenían **hijos** o tenían un número menor de hijos, así como entre las pacientes **solteras y divorciadas**.

A destacar en este grupo el hecho de que no se encontrara asociación entre el uso actual o anterior de **anticonceptivos** hormonales o de barrera ni en el uso anterior del DIU (en este caso en sentido negativo) y la infección por el VPH, de modo contrario a lo que sucedía en el grupo EGC. Si que se mantiene la asociación con el antecedente de infecciones por VPH o condilomas y de los **hábitos sexuales** con el número de parejas en toda la vida y antes de los 20 años, pero no con la edad de la primera pareja sexual. También se ve esta relación con el hábito tabáquico.

En cuanto al **genotipado de la infección**, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las distribución de genotipos (salvo entre los de bajo riesgo, siendo en el grupo de voluntarias el segundo más frecuentemente encontrado el 53 en lugar del 51 que lo fue en el grupo aleatorio). Tampoco las hubo en el número o proporción de infecciones múltiples ni en la distribución de tipos virales de alto y bajo riesgo por grupos de edad.

Las diferencias encontradas entre los dos grupos estudiados, ponen el foco en la importancia del diseño de los estudios para determinar la prevalencia de la infección por el Virus de Papiloma Humano, fundamentalmente en cuanto a su carácter poblacional versus oportunista, y como consecuencia en el modo de captación de las pacientes en los programas de cribado. Además, cabe analizar en este apartado la evidencia disponible sobre las distintas estrategias para aumentar el coste-efectividad de estos programas, tanto en cuanto a la mejora de la cobertura alcanzada, como a la implementación de técnicas como la determinación por métodos moleculares de la infección por el VPH y a la minimización del número de lesiones citológicas tratadas que podrían regresar de manera espontánea.

En relación a este último aspecto, se han estudiado varias indicaciones para la introducción del test del VPH en los programas de cribado: como técnica de triage de las citologías con ASCUS, en forma de cotest realizando a todas las pacientes citología y determinación del virus y como cribado primario utilizando únicamente esta prueba de entrada. Algunos estudios realizados en Europa han mostrado que el cotest oferta un mínimo incremento de la protección frente a la progresión de las lesiones comparándolo con el cribado primario^{100,181,182,183}. En cuanto a la introducción de la determinación del VPH como técnica de cribado primario (sin realización de estudio citológico de entrada), todavía hay determinadas cuestiones en discusión y la más importante es el desarrollo de una estrategia efectiva para determinar qué pacientes positivas para el virus deben ser remitidas para colposcopia y una eventual intervención terapéutica posterior. A pesar de esto, algunos países como Australia y Holanda en base a los resultados publicados y a análisis de modelos de costo-efectividad han decidido adoptar el cribado primario con determinación de VPH en sus programas nacionales de prevención del cáncer de cérvix.

Ogilvie et al. en 2012 publicaron los resultados de la fase I del estudio FOCAL realizado en Canadá¹⁴⁴, citado anteriormente en este trabajo. Se trataba del primer estudio randomizado controlado realizado en Norteamérica comparando la determinación del VPH frente a la citología en medio líquido para el cribado del cáncer de cérvix. Distribuyeron a las pacientes incluídas en tres grupos con una “n” algo superior a 6.000 en cada uno de ellos: grupo control, grupo de intervención y grupo para control de seguridad. A las pacientes del grupo control les realizaban citología en medio líquido. Si se detectaba patología igual o superior a LSIL se remitían para colposcopia. Si se diagnosticaba un ASCUS se realizaba determinación de VPH de alto riesgo y aquellas pacientes negativas se cribaban de nuevo tras un año con citología líquida. Las pacientes positivas se remitían para colposcopia. A las pacientes del grupo de intervención se les realizaba determinación inicial de VPH de alto riesgo con citología líquida sólo para los casos positivos. Las pacientes con citología negativa eran rescatadas tras un año para nueva determinación de VPH de alto riesgo y citología, y remitidas para colposcopia si alguna de las dos pruebas era patológica. Encontraron que en el grupo control, el porcentaje de alteraciones histológicas no aumentaba en el segundo control si las pacientes habían sido negativas para virus de alto riesgo. En

cambio, en el grupo de intervención, los porcentajes de CIN2 y CIN3 se duplicaban en las pacientes que habían tenido un VPH de alto riesgo aunque el resultado de la citología hubiese sido negativo (de 9,2/1000 CIN2 y 4,8/1000 CIN3 hasta 16,1/1000 y 8/1000 respectivamente en la segunda ronda del cribado). Los autores concluyen que los beneficios potenciales de la detección de los virus de alto riesgo de forma primaria en los programas de cribado van en aumento, sin embargo, la alta tasa de infecciones sin relevancia clínica, especialmente en mujeres por debajo de 35 años ha sido un impedimento para su uso potencial. En este estudio, el uso de la citología en las pacientes positivas para el virus podría reducir el número de intervenciones innecesarias.

Los resultados del recientemente publicado estudio ATHENA en Estados Unidos¹¹³ (el primer estudio prospectivo con un gran tamaño muestral que evalúa los resultados del cribado primario con test de VPH), confirman que este tipo de estrategia aumenta la sensibilidad cuando se compara con la citología y que el cotest incrementa mínimamente la protección frente al desarrollo de CIN2 o CIN3 en comparación con el cribado primario con VPH (Figura 117) . Los autores concluyen que en mujeres de edad igual o superior a los 25 años es tan efectivo como un programa con citología entre los 25 y los 29 y cotest por encima de los 30 años. Sin

Strategy	Performance measure (95% CI)	CIN2+	CIN3+
<i>Women ≥25 years</i>			
Cytology	Sensitivity	40.6 (36.1–45.1)	47.8 (41.6–54.1)
	Specificity	97.3 (97.1–97.5)	97.1 (96.9–97.2)
	Positive Predictive Value	24.8 (22.3–27.4)	17.0 (14.7–19.2)
	Negative Predictive Value	98.7 (98.5–98.9)	99.3 (99.2–99.5)
	Positive Likelihood Ratio	15.1 (13.7–16.7)	16.3 (14.6–18.1)
	Negative Likelihood Ratio	0.6 (0.6–0.6)	0.5 (0.5–0.6)
Hybrid strategy	Sensitivity	55.5 (50.4–60.5)	61.7 (56.0–67.5)
	Specificity	95.0 (94.8–95.2)	94.6 (94.4–94.8)
	Positive Predictive Value	19.5 (17.6–21.4)	12.6 (11.2–13.9)
	Negative Predictive Value	99.0 (98.8–99.2)	99.5 (99.4–99.6)
	Positive Likelihood Ratio	11.1 (10.3–11.9)	11.4 (10.6–12.4)
	Negative Likelihood Ratio	0.5 (0.4–0.5)	0.4 (0.4–0.5)
HPV primary	Sensitivity	69.1 (63.7–74.4)	76.1 (70.3–81.8)
	Specificity	94.0 (93.8–94.3)	93.5 (93.3–93.8)
	Positive Predictive Value	20.2 (18.3–22.0)	12.9 (11.6–14.2)
	Negative Predictive Value	99.3 (99.1–99.5)	99.7 (99.6–99.8)
	Positive Likelihood Ratio	11.5 (10.9–12.2)	11.8 (11.1–12.5)
	Negative Likelihood Ratio	0.3 (0.3–0.4)	0.3 (0.2–0.3)
<i>Women ≥30 years</i>			
Cytology	Sensitivity	40.3 (34.6–46.0)	48.0 (40.6–55.4)
	Specificity	97.9 (97.7–98.0)	97.7 (97.5–97.8)
	Positive Predictive Value	23.9 (21.0–26.8)	16.7 (13.9–19.5)
	Negative Predictive Value	99.0 (98.8–99.2)	99.5 (99.4–99.6)
	Positive Likelihood Ratio	18.8 (16.6–21.2)	20.6 (18.0–23.5)
	Negative Likelihood Ratio	0.6 (0.6–0.7)	0.5 (0.5–0.6)
Hybrid strategy	Sensitivity	63.4 (56.7–70.1)	69.3 (61.7–76.9)
	Specificity	95.1 (94.8–95.3)	94.7 (94.5–95.0)
	Positive Predictive Value	17.8 (15.8–19.8)	11.4 (9.8–13.0)
	Negative Predictive Value	99.4 (99.2–99.5)	99.7 (99.6–99.8)
	Positive Likelihood Ratio	12.9 (11.9–14.0)	13.2 (12.1–14.4)
	Negative Likelihood Ratio	0.4 (0.4–0.4)	0.3 (0.3–0.4)
HPV primary	Sensitivity	64.8 (58.4–71.1)	72.3 (65.0–79.6)
	Specificity	95.2 (95.0–95.5)	94.9 (94.6–95.1)
	Positive Predictive Value	18.5 (16.4–20.6)	12.1 (10.4–13.8)
	Negative Predictive Value	99.4 (99.2–99.5)	99.7 (99.6–99.8)
	Positive Likelihood Ratio	13.5 (12.5–14.6)	14.1 (13.0–15.3)
	Negative Likelihood Ratio	0.4 (0.3–0.4)	0.3 (0.3–0.4)

Figura 117. Rendimiento ajustado para cada una las estrategias para la detección de la enfermedad cervical en menores y mayores de 30 años¹¹³ .

embargo, el cribado primario con VPH reduce el número de pruebas complementarias al disminuir el número de colposcopias a realizar.

En Europa, Dillner et al⁹⁹. en un estudio multinacional de cohortes analizaron siete programas de cribado primario con VPH en seis países incluyendo a 24.295 mujeres y encontraron que la incidencia acumulada de CIN3 o superior después de seis años de seguimiento fue considerablemente menor entre mujeres negativas para el VPH al inicio del cribado que entre aquellas que tenían resultados negativos para la citología (0,27% vs 0,97%). Además, la tasa de incidencia acumulada para mujeres con citología negativa a los intervalos más comúnmente recomendados para el cribado en Europa (tres años) fue 0,51% entre mujeres con citología negativa que eran positivas para VPH. Esta incidencia se incrementaba con el tiempo, alcanzando el 10% a los seis años, mientras que en mujeres que tenían citologías patológicas con VPH negativo permanecía por debajo del 3%. Los autores concluyen que esta baja incidencia acumulada de CIN3 tras seis años de seguimiento, sugiere que las estrategias para el cribado primario con VPH del cáncer de cervix cada seis años son seguras y efectivas (Figura 118).

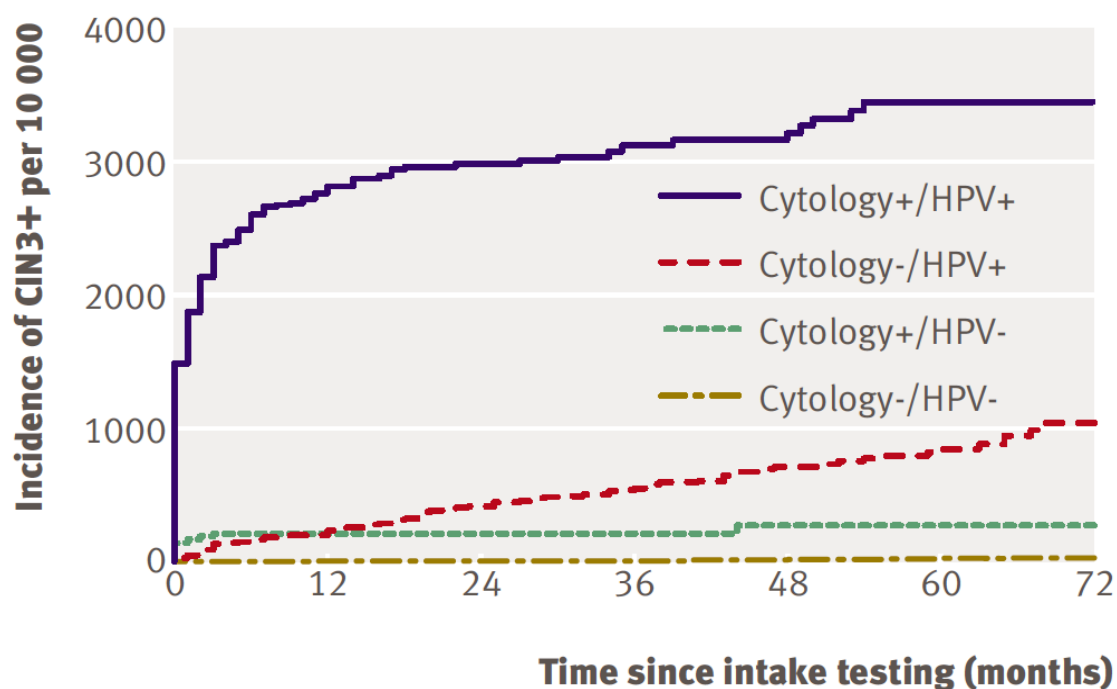


Figura 118. Curvas de Kaplan-Meier para la tasa acumulada de incidencia de CIN3 según los resultados basales de los test en los primeros 72 meses de seguimiento⁹⁹.

En 2014 Ronco et al¹¹⁵. revisaron los resultados de cuatro grandes estudios aleatorizados europeos que comparaban programas de cribado basados en la determinación del VPH con los basados en la citología cervical (estudios Swedescreen, POBASCAM, ARTISTIC y NTCC). Concluyen que las estrategias basadas en la determinación de VPH ofrecen un 60-70% más de protección frente a los carcinomas invasores que los basados en la citología. Los datos revisados apoyan la realización de este tipo de cribados a partir de los 30 años y a intervalos de al menos 5 años.

En cuanto a los estudios de coste-efectividad realizados, en nuestro país Georgalis et al¹⁸⁴. publicaron en 2015 un estudio en el que hacían (mediante modelos de Markov) una comparación de la efectividad y costo-efectividad de las diferentes estrategias de prevención del cáncer cervical. Encuentran que una política de determinación de VPH quinquenal tiene la misma efectividad pero mayor eficiencia que la realización de una citología trianual. El cribado solo y la vacunación asociada al cribado con citología son superados por la vacunación seguida por un cribado primario con VPH cada cinco años con citología de triage de los casos positivos.

Haciendo hincapié en la importancia del diseño poblacional de los programas de cribado, la Unión Europea publicó en 2003 una directiva sobre políticas de cribado del cáncer en Europa precisando que para garantizar la equidad, cobertura, eficacia y eficiencia, las pruebas de detección deberían ofrecerse en el ámbito de programas de cribado poblacional⁷⁶. Existen evidencias de la beneficencia de este tipo de diseños. Diferentes estudios realizados a principios de los años setenta del siglo pasado en los países nórdicos han demostrado que la reducción en la incidencia y mortalidad del carcinoma de cérvix está relacionada directamente con la cobertura alcanzada, asociándose los déficits en la consecución del objetivo de los cribados con la falta de inclusión en los mismos de parte de la población diana. Promover la participación de estas mujeres que no acuden a los programas de prevención es más coste-efectivo que incrementar la frecuencia de las citologías o el intervalo de edades¹⁸⁵. Las *“European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening”* de 2010¹⁸⁶ también recomiendan los programas de tipo poblacional, con un bajo nivel de instauración actualmente en los países de la Unión Europea, así como en los Estados Unidos de Norteamérica. Es muy ilustrativo en este sentido el estudio realizado por Habbema et al. y publicado en 2012 en el que comparaba el impacto de dos programas de cribado

en Estados Unidos (oportunist) y Holanda (poblacional) sobre las cifras de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Encontraba que, a pesar de que en Estados Unidos el número de citologías practicadas a una mujer durante su vida era superior y con un intervalo etario también más grande, las cifras de mortalidad eran muy similares. Esto refleja que la política de cribado poblacional instaurada en este país europeo es tan eficaz como la norteamericana, pero más eficiente al disminuir el número de test necesarios para conseguir el mismo objetivo¹⁸⁷.

La instauración de programas de cribado poblacional en Europa, en sustitución de las políticas de cribado oportunista actuales, es una tarea ardua y compleja que requiere la inversión de largos periodos de tiempo, aceptación social, disponibilidad de recursos y coordinación para aplicar las mejores técnicas de cribado, y todo ello sobre la base de la evidencia disponible⁷⁶.

La Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España de 2014⁷⁶ recomienda para mujeres entre 15 y 30 años la realización de citología cada tres años, contraindicando el uso del cribado primario con test de VPH en este grupo dado que aproximadamente un tercio de las mujeres son portadoras de infecciones transitorias por virus de alto riesgo a estas edades. La opción preferente entre los 30 y 65 años es el cribado primario con test de VPH cada cinco años, dejando la estrategia con citología cada tres años como opción aceptable.

4. DISCUSIÓN DEL OBJETIVO Nº 4: Conocer la relación de este tipo de infección con las características clínico-epidemiológicas de la población estudiada y detectar los factores de riesgo asociados a la misma.

En el análisis de regresión logística realizado, en nuestra población podemos establecer como factores de riesgo para la infección:

- La edad entre 18 y 34 años.
- El estado civil soltera, divorciada o viuda.
- El área geográfica: Las Palmas.
- El número de parejas sexuales mayor a uno.

Llaman la atención hechos como el que a pesar de la alta prevalencia encontrada en la zona sur de la isla, en la regresión logística el OR no sea significativo, al igual que el uso de anticonceptivos hormonales o preservativo y el hábito tabáquico que si han sido descritos en la literatura como factores de riesgo. El número de parejas igual o superior a dos es significativo en todos los grupos pero con un aumento del OR más importante a partir de 6. En este sentido es importante distinguir en aquellos hechos que han sido considerados factores de riesgo para la adquisición de la infección, y los cofactores que hacen que sea posible y probable la persistencia y la progresión de las alteraciones citológicas que esta conlleva.

En el estudio poblacional realizado por de Sanjosé et al en 2003⁴², se encontró en la regresión logística, asociación de la infección con el lugar de nacimiento fuera de España, el número de parejas sexuales igual o superior a seis y el estado civil divorciada. Al igual que en nuestra muestra, tampoco son significativas las relaciones con la edad de la primera relación, el nivel académico, el haber tenido hijos, el uso de anticonceptivos hormonales o preservativos ni el hábito tabáquico (*Figura 119*).

González et al. en Alicante⁴⁵ determinaron como factores de riesgo para la infección en un análisis univariante y multivariante: el país de procedencia cuando era Colombia o Ecuador, el número de parejas sexuales igual o superior a tres y el haberse realizado un test de HIV previamente. No encontraron diferencias en cuanto a la edad, edad de la primera relación sexual, nivel académico o estado civil en esta muestra.

	HPV DNA			
	N+/N-	%*	PORa	PORb (95% CI)
Place of birth				
Spain	26/925	2.7	1	1
Abroad	3/18	14.3	5.5 (1.5–20.1)	8.1 (1.9–33.5)
Education level				
None	5/187	2.6	1.4 (0.4–6.1)	1.9 (0.4–9.6)
Primary	12/469	2.5	1	1
Secondary and higher	10/214	4.5	1 (0.4–2.3)	0.6 (0.2–1.4)
Marital status				
Single	14/192	6.8	5.8 (1.5–22.6)	2.5 (0.5–12.6)
Married	9/664	1.3	1	1
Divorced	5/31	13.9	12.0 (3.8–38.1)	6.7 (1.9–24.3)
Widowed	1/57	1.7	1.2 (0.2–10.5)	0.2 (0.02–2.7)
Age at first sexual intercourse (y)				
≤18	18/287	5.9	2.9 (0.8–10.9)	2.7 (0.6–11.4)
19–21	5/280	1.7	0.9 (0.2–3.7)	1.1 (0.2–4.3)
22–23	2/138	1.4	0.8 (0.1–4.6)	1.1 (0.2–6.7)
≥24	4/239	1.6	1	1
Total no. of sexual partners				
1	11/731	1.5	1	1
2–5	14/196	6.7	4.0 (1.7–9.5)	
≥6	4/17	19.0	12.9 (3.6–46.4)	{ 2.6 (1.0–6.5) *
Husband's sexual contacts with prostitutes before marriage				
No	13/596	2.1	1	1
Yes	5/70	6.7	4.4 (1.5–13.1)	3.0 (0.9–9.5)
No. of pregnancies				
None	12/214	5.3	1	1
1	6/120	4.8	1.1 (0.4–3.4)	2.0 (0.5–7.9)
2	4/283	1.4	0.4 (0.1–1.5)	0.9 (0.2–5.5)
≥3	7/325	2.1	0.6 (0.2–2.7)	1.8 (0.3–10.3)
Ever use oral contraceptives				
No	9/381	2.3	1	1
Yes	16/467	3.3	0.9 (0.4–2.0)	0.8 (0.3–2.2)
Ever use condoms				
No	11/387	2.8	1	1
Yes	18/544	3.2	0.5 (0.2–1.4)	0.4 (0.1–1.3)
Frequency of condom use with regular partners				
Never	3/17	15.0	1	1
Occasionally	6/107	5.3		
Always	1/158	0.6	{ 0.2 (0.4–1.0)*	0.14 (0.02–1.0)
Regular smoker				
No	10/601	1.6	1	1
Tobacco	14/320	4.2	2.3 (0.8–6.4)	1.2 (0.4–3.4)
Other	5/23	17.8	11.0 (2.6–45.9)	5.2 (1.2–21.7)

Missing values excluded in the analysis.

PORa adjusted for age.

PORb adjusted for age, place of birth, number of sexual partners, marital status, smoking habit, and husband's sexual contact with prostitutes.

*Categories were combined to avoid large confidence intervals.

Figura 119. Odds Ratios de prevalencia para la detección del ADN del VPH asociado con características conductuales y sociodemográficas⁴².

Roura et al. en las más de 3.000 pacientes del estudio CLEOPATRE español reclutadas a través de programas de cribado en las 17 comunidades autónomas¹⁸⁸, realizan un análisis multivariable y encuentran que las que confieren de forma estadísticamente significativa un mayor riesgo para la infección por VPH son: la edad entre 18 y 25 años, vivir en zonas urbanas, el país de nacimiento distinto de España, el estado civil distinto de casada, el número de parejas sexuales superior a uno, el hábito tabáquico y la historia de verrugas genitales (*Figura 120*). El factor más fuertemente asociado fue el tener más de una pareja sexual, especialmente si el número de compañeros sexuales es superior a cuatro, cuadruplicándose el riesgo de infección.

Además, describen que los factores de riesgo para la infección por VPH de alta capacidad oncogénica fueron los mismos que los descritos para el global de los virus.

En cambio, los descriptos para los virus de bajo riesgo fueron: historia de verrugas genitales, número alto de parejas sexuales, ser soltera y como factor protector el uso de preservativos. Analizando ambos grupos virales, los siguientes factores estaban asociados con la infección por virus de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo: nacer en otros países distintos de España, uso de preservativo (en sentido protector) y la historia de lesiones cervicales previas. Para la presencia de infecciones múltiples se detectaron los mismos factores de riesgo con excepción del área de residencia.

	No. of tested samples	Adjusted model ¹			No. of tested samples	Adjusted model ¹	
		POR	95% CI			POR	95% CI
Age group (years)				Ex or current user	2505	0.9	0.6–1.1
18	308	1.7	1.1–3.1	Systematic condom use in last 12 months*			
19	339	2.2	1.4–3.7	No	1947	1	reference
20–21	452	2.1	1.3–3.4	Yes	1031	0.8	0.6–1.0
22–25	471	1.9	1.2–3.2	Unknown	12	-	-
26–35	319	1.1	0.7–1.9	Lifetime number of sexual partners			
26–45	326	0.7	0.4–1.2	1	1560	1	reference
46–55	486	0.8	0.5–1.3	2	577	1.5	1.1–2.1
56–65	454	1	reference	3	397	3.3	2.5–4.5
<i>P-value for trend</i>		<0.001		≥4	609	4.1	3.1–5.4
Residential area				Unknown	12	-	-
Rural	329	1	reference	<i>P-value for trend</i>		<0.001	
Suburban	393	1.3	0.8–2.1	Age at first sexual intercourse (years)			
Urban	2428	1.5	1.0–2.2	≤14	125	0.5	0.2–1.2
Unknown	5	-	-	15–16	685	0.6	0.3–1.2
<i>P-value for trend</i>		0.03		17–18	1097	0.7	0.3–1.4
Country of birth				19–20	492	0.8	0.4–1.6
Spain	2886	1	reference	21–25	595	1.0	0.5–2.1
Other countries	269	1.7	1.3–2.4	≥26	145	1	reference
Marital status				Unknown	16	-	-
Married	1158	1	reference	<i>P-value for trend</i>		0.003	
Single	1259	2.1	1.4–3.1	Current partner circumcised			
Cohabiting	549	1.8	1.2–2.6	No	2366	1	reference
Divorced/Separated	127	2.3	1.4–3.4	Yes	369	0.8	0.6–1.1
Widowed	62	3.7	1.7–7.7	Unknown	420	-	-
Level of education attainment				History of genital warts			
No formal education	178	1	reference	No	3061	1	reference
Primary completed	648	0.9	0.5–1.5	Yes	87	3.2	2.0–5.2
Secondary completed	1286	0.9	0.5–1.4	Unknown	7	-	-
University or higher	1040	0.7	0.4–1.1				
Unknown	3	-	-				
<i>P-value for trend</i>		0.02					
Tobacco smoking status							
Never smoked	1599	1	reference				
Ex-smoker	439	1.0	0.7–1.3				
Current smoker	1116	1.6	1.3–1.9				
Unknown	1	-	-				
<i>P-value for trend</i>		<0.001					
Ever use of condoms							
Never used	650	1	reference				

Figura 120. Análisis multivariante entre la infección por el VPH y las características de las pacientes¹⁸⁸.

En estudios realizados en otros países los factores de riesgo son más o menos similares a los encontrados en España. En Francia, Monsonegro et al¹⁵³. describen un OR significativo para el alto número de parejas sexuales, el antecedente de patología cervical, la edad joven y el hábito tabáquico. En los Estados Unidos de Norteamérica, Dunne et al¹⁴⁸. encuentran que las variables asociadas mediante análisis bivariante con la infección son: la edad, la raza, el nivel académico, el estado civil y los hábitos sexuales.

5. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO:

Las **fortalezas** del presente estudio radican en los siguientes apartados:

- Oportunidad: en el momento de redactar esta tesis doctoral no conocemos 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. Como se comenta en los resultados se superó ampliamente el tamaño muestral inicialmente fijado lo que asegura y consolida los resultados obtenidos.
- Método de captación: siguiendo las recomendaciones de la literatura, el protocolo de captación de las participantes se siguió mediante un desarrollo informático 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 Gran Canaria 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 estudios citopatológicos, donde una única observadora realizó la totalidad de ellos.
- La obtención del grupo de participantes voluntarias de forma sobrevenida en el transcurso del estudio nos ha permitido valorar adecuadamente las diferencias y similitudes que pueden presentarse entre dos poblaciones distintas ante una

oferta sanitaria como es un cribado de cáncer de cérvix, lo que complementa el estudio de forma efectiva.

- Aunque el método de cribado molecular se realizó con técnicas no presentadas en kit comercial de diagnóstico cerrado, 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 pudiera 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 aporta homogeneidad y reproducibilidad al 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 varios problemas. El primero se dio en la primera anualidad donde se decidió cambiar el tipo de colaboradores que recibirían a las participantes; esto provocó un enlentecimiento significativo que tuvo su fin al terminar esa primera anualidad. En la segunda y tercera acertamos con el tipo de colaboradores y el proceso se desarrolló en mejores condiciones que las previstas. Otro de los problemas que aconteció en la misma época referida anteriormente, fue de índole presupuestario, 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, obtenidas finalmente, permitieron la conclusión del estudio.

- En lo referente al tamaño muestral se constata una ligera desviación de lo inicialmente previsto para las señoras menores de 30 años que debería haber sido del 34,4% y acabó siendo del 25,7%.
- 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 basado 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 baratos 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

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino en la población estudiada fue del 4,9% (IC 95%: 4%-6%), con un 0,06% de adenocarcinomas endometrioides diagnosticados. Su distribución fue: 3,49% de ASCUS, 1,3% de LSIL y 0,06% de HSIL.
2. La prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en la población estudiada mediante estudio molecular con sistemas de diagnóstico validados fue del 12,56% (IC 95%: 11%-14%).
3. La prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en el grupo de voluntarias fue superior a la del seleccionado al azar (14,5%, IC95%:12%-17%, vs 12,56%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.
4. Los factores de riesgo independientes detectados para la infección por el virus del papiloma humano fueron: la edad menor de 34 años (OR 1,513, IC95%: 1,165-1,966), el estado civil “soltera” (OR 1,509 IC95%: 1,140-1,996), “divorciada” (OR 1,559, IC95% 1,067-2,277) o “viuda” (OR: 1,851, IC95%: 1,028-3,333), el domicilio en el área de Las Palmas (OR 1,793, IC95% 1,193-2,695) y el haber tenido más de un compañero sexual durante toda la vida con los siguientes OR: 2-3 parejas 2,277 (IC95%: 1,734-2,990), 4-5 parejas 2,728 (IC95%: 1,884-3,923), 6-10 parejas 4,000 (IC95%: 2,703-5,921), 11-20 parejas 3,385 (IC95%: 1,713-6,688) y >20 parejas 5,252 (IC95%: 1,933-14,266).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> , consultado el 20/06/2015.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013 Mar 1;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
3. A. Cabanes, B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, M. Pollán, G. López-Abente. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. Consultado el 20/06/2015. Disponible en [www. http://publicaciones.isciii.es](http://publicaciones.isciii.es).
4. Registro poblacional del cáncer de Canarias. www3.gobiernodecanarias.org. Canarias: Gobierno de Canarias; actualizado en 2004. Disponible en <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/organica.jsp?idCarpeta=b25ca6dc-a9a4-11dd-b574-dd4e320f085c> . Consultado el 25/06/2015.
5. Kamal Morshed, Dorota Polz-Gruszka, Marcin Szymański, Malgorzata Polz-Dacewicz. Human Papillomavirus (HPV) – Structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngol Pol* 2014;68:213-219.
6. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to Papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-1278.
7. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:506-511.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
9. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:750-758.
10. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
11. Bosch FX, Castellsague X, Muñoz N, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1060-1067.

12. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000;82:1332-1338.
13. Rafael Comino Delgado, Montserrat Cararach Tur, Javier Cortés Bordoy, Santiago Dexeus Trias de Bes, Guillermo López García, Luis M. Puig-Tintoré, Aureli Torné Bladé, Rafael Torrejón Cardoso, José A. Vidart Aragón. Documentos De Consenso S.E.G.O. Prevención del Cáncer de Cérvix Uterino. Madrid: Meditex y Grupo Saned; 2006.
14. Park TW, Richart RM, Sun XW, Wright TC Jr. Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:355-358.
15. Cosette Marie Wheeler. Natural History of Human Papillomavirus Infections, Cytologic and Histologic Abnormalities and Cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008;35:519-536.
16. Evelio J. Perea. Etiología de la infección VPH. En: Virgilio Palacio López, editor. Infección VPH en el área genital. Clínica, diagnóstico y tratamiento. España: 3M;2000. p.25-33.
17. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Sosa Ferreyra CF, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, Vega Malagón G. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. *GAMO* 2011;10(5):288-294.
18. Bouvard V, Baan R, Satif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens – Part B: Biological agents. *The Lancet Oncology* 2009;10(4):321-322.
19. Guess JC, McCance Dj. Decreased migration of Langerhans precursor-like cells in response to human keratinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reduced macrophage inflammatory protein-3alpha production. *J Virol* 2005;79(23):14.852-14.862.
20. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002;89:191-199.
21. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating de natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24S3:42-51.
22. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical displasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:386-393.
23. McIndoe WA, McLean Mr, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-458.
24. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-192.
25. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of displasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-258.

26. de Sanjosé S, Quint W, Alemany L, Geraets D, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-1056.
27. Alemany L, Pérez C, Tous S, Llombart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol* 2012;124:512-517.
28. Poljak M, Seme K, Maver P, Kocjan B, Cuschieri K, Rogovskaya S, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine* 2013;31S:H59-H70.
29. Kjær 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.
30. 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(6):1150-1158.
31. 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.
32. Clifford G, Franceschi S, Díaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24S3:S26-S34.
33. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjær S, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol* 2012;84:947-956.
34. Bahmanyar ER, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol Oncol* 2012;127:440-450.
35. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89(1): 101-105.
36. Smith JS, 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(3):621-632.
37. Clifford GM, Gallus S, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PTH, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the

- International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-998.
38. de Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-459.
39. Bruni L, Díaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):000-000.
40. Múgica-Van Herckenrode C, Malcolm AD, Coleman DV. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in Basque Country women using slot-blot hybridization: a survey of women at low risk of developing cervical cancer. *Int J Cancer* 1992;51:581-586.
41. 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;23:504-510.
42. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical Human Papillomavirus Infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003;30(10):788-793.
43. 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(13):11-148.
44. Puig F, Echavarren V, Yago T, Crespo R, Montañés P, Palacios M, et al. Prevalence of human papillomavirus in a random sample of an urban population in the city of Zaragoza (Spain). *Prog Obstet Gynecol* 2005;48:172-178.
45. 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.
46. Poten J, Adami H-O, Bergström R, et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995;60:1-26.
47. Kitchener HC, Castle PE, Cox T. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006;24(3):S67-S75.
48. Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976;17:602-612.
49. Lynge E. Regional trends in incidence of cervical cancer in Denmark in relation to local smear-taking activity. *Int J Epidemiol* 1983;12:405-413.

50. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: associations with organized screening programmes. *Lancet* 1987;1(8544):1247-1249.
51. Sasieni P, Cuzick J, Farmery E. Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. *Lancet* 1995;346:1566-1567.
52. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904-908.
53. Sigurdsson K. Cervical cancer, Pap smear and HPV testing: an update of the role of organized Pap smear screening and HPV testing. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:467-477.
54. Nieminen P, Kalliio M, Anttila A, Hakama M. Organized vs spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1999;83:55-58.
55. Aristizabal N, Cuello C, Correa P. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risks in Cali, Colombia. *Int J Cancer* 1984;34:5-9.
56. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21:1050-1056.
57. Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, et al. Duration of relative protection of screening for cervical cancer. *Prev Med* 1989;18:411-422.
58. International Agency for Research on Cancer Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes: Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *BMJ* 1986;293:659-664.
59. Kleinman JC, Kopstein A: Who is being screened for cervical cancer? *Am J Pub Health* 1981;71:73-76.
60. Herbert A. Is cervical screening working? A cytopathologist's view from the United Kingdom. *Hum Pathol* 1997;28:120-126.
61. Sutton G. The cervical screening muddle. *Lancet* 1998;351:1129.
62. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:35.
63. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. *BMJ* 1999;318:356-360.
64. Nathalie Brouet (lead). WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, 2013.

65. Screening for cervical cancer. Practice Bulletin No. 131. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:1222-1238.
66. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, 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.
67. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156(12):880-891.
68. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organization of programmes. *Eur J Cancer* 2015;51:950-968.
69. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, de Sanjosé S, Cortés, et al. Estudio Afrodita: Encuesta poblacional sobre cribado de cáncer de cérvix en España y factores relacionados. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12(2):82-89.
70. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005;48(1):228-230.
71. 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.
72. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191-2199.
73. Luengo MS, Muñoz VA. Uso de la citología de cérvix y factores relacionados con el uso de la prueba en España. *Aten Primaria* 2004;33:229-236.
74. 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):1-43.
75. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Detección Precoz del cáncer de cuello de útero. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales. Madrid 2010. Consultado el 11 de octubre de 2015.
Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
76. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2014. Consultado el 11 de octubre de 2015. Disponible en:
http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Prevencion_2014.pdf

77. Recomendaciones clínico asistenciales. Cribado oportunista del cáncer de cérvix. Servicio Canario de la Salud. Gobierno de Canarias. Canarias 2013. Consultado el 11 de octubre de 2015. Disponible en:
http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/c140a779-960c-11e2-8322-abfbca94030c/N3_Cuello_uterio.pdf
78. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):945-951.
79. Fahey MT, Irwig LM, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-689.
80. 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.
81. Solomon D, Frable WJ, Vooijs P, Wilbur DC, Amma S, Collins RJ, et al. ASCUS and AGUS criteria: IAC task force summary. *Acta Cytol* 1998;42:16-24.
82. Meijer CJLM, Walboomers JMM. Cervical cytology after 2000: where to go? *J Clin Pathol* 2000;53:41-43.
83. Mango LJ, Radensky PW. Interactive neural network-assisted screening. *Acta Cytol* 1998;42:233-245.
84. Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. *JAMA* 1999; 281:347-353.
85. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening programme. *Lancet* 1995;345:1533-1536.
86. Sherman ME, Mendoza M, Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, et al. Performance of liquid-based, thin layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol* 1998;11:837-843.
87. Howell LP, Belk T, Agdigos R, Davis R, Lowe J. AutoCyte Interactive Screening System. Experience at a university hospital cytology laboratory. *Acta Cytol* 1999;43:58-64.
88. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81:554-558.
89. Davey E, D'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of Reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ* 2007;335:31
90. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, 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. Arch Pathol Lab Med 2012;136(10):1266-1297.
91. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy A, Herrington S, Kim KR, et al. Tumours of the uterine cervix. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4ª ed. Lyon: International Agency of Research on Cancer (IARC);2014. p.169-206.
 92. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. Evaluating cervical cancer screening programmes for developing countries. Int J Cancer 1997;72:210-216.
 93. Khanna N, Brooks SE, Chen TT, Simsir A, Gordon NJ, Taylor G. Human papillomavirus absence predicts normal cervical histopathologic findings with abnormal Papanicolaou smears: a study of a university-based inner city population. J Hum Virol 2001;4:283-287.
 94. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. JAMA 2001;286:3106-3114.
 95. Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Int J Cancer 2002;98:435-439.
 96. Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Paull G, Svare EI, Sherman ME, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicators of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in Young women: population based prospective follow up study. B Med J 2002;325:1-7.
 97. Carozzi F, Ronco G, Confortini M, Noferini D, Maddau C, Ciatto S, et al. Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing. Br J Cancer 2000;83:1462-1467.
 98. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res 2006;66:10630-10636.
 99. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry K-U, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008;377:a1754.
 100. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30(5): F88-99.
 101. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh A. HPV Sreening for Cervical Cancer in Rural India. N Engl J Med 360;14:1385-1394.

102. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human Papillomavirus DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(10):818-825.
103. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries. *N Engl J Med* 2005;353:2158-2168.
104. Hillemanns P, Kimming R, Huttemann U, Dannecker C, Thaler CJ. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999;354:1970.
105. Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-86.
106. Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinician-directed-biologic concordance and women's preferences. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:365-373.
107. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening – a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2001;104:915-920.
108. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L, et al. New Technologies for Cervical Cancer screening Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:547-555.
109. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou test to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-1597.
110. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1579-1588.
111. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-1772.
112. Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, Naldoni C, Zorzi M, Confortini M, et al. NTCC Working Group. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007;121:2729-2734.

113. Wright T, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189-197.
114. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Sijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44.102 women. *Int J Cancer* 2004;110:94-101.
115. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-532.
116. Davey DD, Armenti CA. HPV primary screening for cervical cancer: more pain than protection. *Diagn Cytopathol* 2000;22:333-335.
117. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006;24(3):S171-S177.
118. Díaz M, de Sanjosé S, Ortendahl J, O'Shea M, Goldie SJ, Bosch FX, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer* 2010;46:2973-2985.
119. Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002834.
120. 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.
121. 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. *J Am Med Assoc* 2002;287:2114–2119.
122. NCI Bethesda System. American Society of cytopathology. Disponible en <http://nih.techriver.net/>.
123. 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.
124. 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.

125. 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.
126. 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.
127. Coutlee F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N, et al. Use of PGMV Primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol* 2002;40:902-907.
128. Castle P, Sadorra M, García 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.
129. Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen 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.
130. 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.
131. 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.
132. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11(5):CD002834. doi: 10.1002/14651858.CD002834.pub2.
133. Indicadores de Calidad de Vida. www.ine.es. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; actualizado en 2013. Disponible en http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INEPublicacion_C&cid=1259937499084&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleGratis. Consultado el 21 de octubre de 2015.
134. Barómetro febrero 2014. Distribuciones marginales. Estudio nº 3013. www.cis.es. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; actualizado en 2014. Disponible en http://www.cis.es/cis/export/sites/default/-Archivos/Marginales/3000_3019/3013/es3013mar.pdf. Consultado el 20 de octubre de 2015.

135. Estudio nº 2.639. Fecundidad y valores en la España del siglo XXI (Canarias). www.cis.es. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; actualizado en 2006. Disponible en http://www.cis.es/cis/opencms/-Archivos/Marginales/2620_2639/2639/Es2639mar_A.pdf. Consultado el 20 de octubre de 2015.
136. Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva de la SEC. Estudio poblacional sobre el uso y la opinión de los métodos anticonceptivos en España. Encuesta anticoncepción SEC 2014^{*}. www.sec.es. Madrid: Sociedad Española de Contracepción; actualizado en 2014. Disponible en: http://sec.es/descargas/EN_Resumida_DMA_2014.pdf. Consultado el 20 de octubre de 2015.
137. Equipo Daphne. VII Encuesta Bayer de anticoncepción en España. www.grupodaphne.com. Madrid: Equipo Daphne; actualizado en 2011. Disponible en <http://www.grupodaphne.com/encuestas.php>. Consultado el 23 de octubre de 2015.
138. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2009. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; actualizado en 2011. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/VigilanciaITS1995_2009.pdf. Consultado el 20 de octubre de 2015.
139. Encuesta Europea de Salud en España. Año 2009. www.ine.es. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; actualizado el 30 de noviembre de 2010. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p420&file=inebase>. Consultado el 20 de octubre de 2015.
140. Ricardo-Rodrigues I, Jiménez-García 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2015.02.021>. Consultado el 24 de marzo de 2015.
141. Encuesta Nacional de Salud en España 2011-2012. Año 2013. www.ine.es. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; actualizado el 14 de marzo de 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>. Consultado el 4 de noviembre de 2015.
142. Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales 2003. Año 2003. www.ine.es. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; actualizado en 2003. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INEPublicacion_C&cid=1259924965002&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleGratis. Consultado el 4 de noviembre de 2015.

143. Encuesta Nacional de Salud Sexual 2009. Año 2009. www.msssi.gob.es. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; actualizado en 2009. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/v5_presentacion_ResultadosENSS_16dic09.pdf. Consultado el 5 de noviembre de 2015.
144. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial – the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012;107(12):1917-1924.
145. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. *PLoS One* 2013;8(11):e79372.
146. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43 S5.e1–S5.e62.
147. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transm Dis* 2003;30(8):593-599.
148. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-819.
149. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Scherman ME, Hutchinson M, Morales J. Population-Based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(6):464-474.
150. Kjaer SK, 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.
151. 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(1):321-330.
152. Baay MFD, Smits E, Tjalma WAA, Lardon F, Weyler J, Van Royen P, et al. Can cervical cancer screening be stopped at 50? The prevalence of HPV in elderly women. *Int J Cancer* 2004;108:258-261.
153. Monsonego J, Zerat L, Syrjänen K, Zerat JC, Smith JS, 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.

154. Martorell M, García-García JA, Ortiz C, Pérez-Vallés A, Calabuig C, Gómez-Cabrero D, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus findings in swabs specimens from gynecology clinics of the east coast of Spain. *Scand J Infect Dis* 2010;42:549-553.
155. Steinau M, Swan DC, Unger ER. Type-specific reproducibility of the Roche linear array HPV genotyping test. *J Clin Virol* 2008;42:412-414.
156. 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.
157. 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.
158. Dobec M, Bannwart F, Kaeppeli 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.
159. Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. van den Brule AJ, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002 Mar;40(3):779-787.

164. 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.
165. 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.
166. Donà 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.
167. Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC, Pearce 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.
168. 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.
169. van Hamont D, van Ham MA, Bakkers JM, Massuger LF, Melchers WJ. Evaluation of the SPF10-INNO LiPA human papillomavirus (HPV) genotyping test and the roche linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol* 2006;44:3122-3129.
170. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:475-487.
171. 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.
172. Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF, Herrero R, Meijer CJLM, Plummer M. Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):503-510.
173. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S et al. Human papillomavirus types in 115.789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012;131:2349-2359.
174. Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:235.

175. Monsonegro J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap PS et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: Data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2015;137:47-54.
176. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632-2639.
177. Martín P, Kilany L, García D, López-García AM, Martín-Azaña MJ, Abaira V, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infect Dis* 2011;11:316.
178. Delgado D, Marín JM, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios JL. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(5).
179. Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernández-Rodríguez E, Guinarte G, et al. High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: prevalence and evaluation of the simple representativeness. *Scand J Infect Dis* 2014 Nov;46(11):737-744.
180. Paz-Zulueta M, Fernández-Feito A, Amparán M, Azofra A, Martín Y, Ojugas S, et al. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de detección precoz de cáncer de cérvix en Cantabria. *Aten Primaria* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.07.006>. Consultado el 13 de noviembre de 2015.
181. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-257.
182. 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;47:864-871.
183. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012;106:975-981.
184. Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Díaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev* 2015;doi:10.1097/CEJ.0000000000000202.

185. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lonnberg S, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014;doi:10.1038/bjc.2014.
186. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol* 2010;21:448-458.
187. Habbema D, De K, Brown ML. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *MilbankQ* 2012;90:5-37.
188. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer S, Bosch FX, Muñoz N. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis* 2012;12:145-158.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists.</i>
ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
AGC	<i>Atypical Glandular Cells.</i> Atipia de células glandulares.
AGC-N	<i>Atypical Glandular Cells favoring Neoplasia.</i> Atipia de células glandulares sospechosa de neoplasia.
AGUS	<i>Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance.</i> Atipia de células glandulares de significado incierto.
ARN	Ácido ribonucleico.
ASC-H	<i>Atypical Squamous Cells with possible High-grade Intraepithelial Lesion.</i> Atipia de células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado.
ASCUS	<i>Atypical Squamous cells of Undetermined Significance.</i> Atipia de células escamosas de significado incierto.
CHUIMIC	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias.
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia.</i> Neoplasia cervical intraepitelial.
CIS	Centro de Investigaciones Sociológicas.
CNED-2000	Clasificación Nacional de Educación.
CQ	Control de calidad.
DIU	Dispositivo intrauterino.
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético.
EGC	Grupo Estudio Gran Canaria.
EGC	Grupo Estudio Gran Canaria.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
ENSE	Encuesta Nacional de Salud en España
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
GC	Gran Canaria.
H-SIL	<i>High grade Squamous Intraepithelial Lesion.</i> Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.
HC	Historia Clínica.
HC2	<i>Hybrid Capture 2.</i>

IARC	<i>International Agency for Research on Cancer.</i>
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%.
INE	Instituto Nacional de Estadística.
INFAP	Informe de Anatomía Patológica.
ITS	Infección de Transmisión Sexual.
L-SIL	<i>Lower grade Squamous Intraepithelial Lesion.</i> Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.
LA	<i>Linear Array.</i>
LAST	<i>Lower Anogenital Squamous Terminology.</i>
LCR	<i>Long Control Region.</i>
LIP-AG	Lesión intraepitelial de alto grado.
LIP-BG	Lesión intraepitelial de bajo grado.
n	Tamaño muestral.
NS/NC	No sabe / No contesta.
OMS	Organización Mundial de La Salud.
OR	Odds Ratio
ORF	<i>Open Reading Frames.</i>
p53	Proteína 53.
PATRICIA	<i>Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults.</i>
pb	Pares de bases.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
POBASCAM	<i>Population Based Screening Study Amsterdam.</i>
pRb	Proteína del retinoblastoma.
SEC	Sociedad Española de Contracepción.
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SIL	<i>Squamous Intraepithelial Lesion.</i>
VGC	Grupo Voluntarias Gran Canaria.
VIA	Inspección cervical con ácido acético.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
VPH	Virus del Papiloma Humano.
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo.

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Incidencia y mortalidad por los distintos tipos de cáncer en la mujer ¹ .	2
2	Incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en las distintas regiones del planeta ¹ .	2
3	Incidencia estimada de cáncer de cérvix en el mundo en 2012 ¹ .	2
4	Mortalidad estimada por cáncer de cérvix en el mundo en 2012 ¹ .	2
5	Tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes en el periodo 2002-2006 y en las distintas Comunidades Autónomas ³ .	3
6	Progresión del número de pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix desde 2008. CHUIMIC.	4
7	Progresión del número de pacientes con lesiones displásicas desde 2008. CHUIMIC.	4
8	Partículas víricas de VPH vistas al microscopio electrónico procedentes de una verruga vulgar humana. Tinción negativa con fosfotungstato sódico; x250.000 ¹⁶ .	6
9	Mapa del genoma del VPH.	7
10	Funciones de las ORF del VPH.	7
11	Potencial oncogénico de los tipos de VPH según la IARC, 2009 ¹⁸ .	8
12	Distribución regional de los genotipos del VPH en casos de carcinoma invasor de cérvix ²⁶ .	12
13	Contribución relativa acumulativa de los distintos genotipos del VPH, tanto en infecciones únicas como múltiples, al cáncer invasor de cérvix según tipo histológico ²⁶ .	12
14	Distribución global y por diagnóstico histológico de los distintos genotipos entre casos de carcinoma invasor de cérvix positivos para DNA del VPH ²⁷ .	13
15	Prevalencia de los genotipos del VPH en las lesiones epiteliales escamosas de alto grado en los distintos continentes ³⁶ .	15
16	Prevalencia estimada de la infección por VPH en las regiones del mundo ³⁸ .	16
17	Prevalencia por edad de la infección por VPH en mujeres con citología normal en las distintas regiones del mundo ³⁸ .	16
18	Prevalencia ajustada de la infección por VPH por región geográfica y país ³⁹ .	17
19	Prevalencia de la infección por VPH e intervalo de confianza del 95% por región y edad ³⁹ .	18
20	Prevalencia específica de cada genotipo por región geográfica ³⁹ .	19

Figura	Título	Página
21	Prevalencia global y estratificada por edad de la infección por cualquier tipo de VPH, cualquier tipo de VPH de alto riesgo, y únicamente por VPH de bajo riesgo ³³ .	21
22	Prevalencia estratificada por edad de la infección cervical por VPH con cualquier tipo del virus en cada Comunidad Autónoma en España ³³ .	21
23	Distribución de los genotipos del VPH en España ³³ .	22
24	Resumen de las recomendaciones para el cribado y tratamiento de la infección por VPH ⁶⁴ .	26
25	Algoritmo de actuación para el cribado y tratamiento de la infección por VPH ⁶⁴ .	27
26	Resumen de recomendaciones para el cribado del cáncer de cérvix ⁶⁶ .	28
27	Detalle de los programas de cribado en los distintos países de la Unión Europea ⁶⁸ .	30
28	Características de la exploración ginecológica y el cribado citológico ⁶⁹ .	31
29	Porcentaje de mujeres que a las que se había realizado una citología en los tres años previos por Comunidad Autónoma ⁶⁹ .	32
30	Antecedentes reproductivos, comportamiento sexual y otros factores de riesgo asociados ⁶⁹ .	32
31	Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España ⁷⁴ .	34
32	Recomendaciones de cribado. Oncoguía 2014. SEGO ⁷⁶ .	36
33	Algoritmo de actuación clínica en mujeres con prueba de detección del VPH positiva ⁷⁴ .	37
34	Terminología LAST: características histológicas y biológicas de cada categoría ⁷⁶ .	40
35	Pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la infección por VPH en el contexto de programas de cribado. ⁷⁴ .	42
36	Criterios de inclusión.	60
37	Circuitos de atención a pacientes y muestras.	61
38	Material publicitario del estudio.	63
39	Mapa de localización de los centros colaboradores.	63
40	Electroforesis en agarosa de las reacciones de PCR empleadas.	69
41	Tiras de Linear Array.	71
42	Tiras de Inno – Lipa.	73
43	Edad del grupo “Estudio Gran Canaria”.	86
44	Distribución de la población por grupos de edad.	87
45	Tipo de método anticonceptivo usado en el grupo “Estudio Gran Canaria”.	90

Figura	Título	Página
46	Edad del primer coito. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	95
47	Edad del compañero en el primer coito. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	95
48	Número de compañeros sexuales antes de los 20 años. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	96
49	Número de parejas sexuales durante toda la vida. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	96
50	Categorías citopatológicas del grupo “Estudio Gran Canaria”.	98
51	Alteraciones citopatológicas por edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	100
52	Alteraciones citopatológicas en intervalos etarios agrupados. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	101
53	Citologías patológicas según el número de citologías previas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	105
54	Alteraciones citológicas según el número de compañeros sexuales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	106
55	Comparativa de resultados entre My09/11 y Gp5-G6.	109
56	Distribución del VPH según tipos de citología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	111
57	Positividad para VPH y citología agrupada. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	112
58	Distribución de casos positivos para VPH según grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	113
59	Distribución de VPH entre áreas geográficas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	113
60	Distribución de VPH positivo según método anticonceptivo utilizado. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	115
61	Hábito tabáquico e infección por VPH. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	118
62	Curva ROC PAN VPH PCR vs PAN VPH ROCHE.	120
63	Distribución PAN VPH ROCHE según alteraciones citológicas.	121
64	Positividades para PAN VPH ROCHE según áreas geográficas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	123
65	Positividades para PAN VPH ROCHE. Área de Las Palmas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	123
66	Porcentaje de casos según su número de tipos virales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	129
67	Distribución del número de tipos virales según citopatología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	130
68	Distribución los tipos virales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	130

Figura	Título	Página
69	Distribución de tipos de Bajo Riesgo (BR) y Alto Riesgo (AR) entre grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	132
70	Distribución de VPH 16 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	133
71	Distribución de VPH 51 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	133
72	Distribución de VPH 59 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	134
73	Distribución de VPH 56 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	134
74	Distribución de VPH 68 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	135
75	Distribución de VPH 66 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	135
76	Distribución de VPH 52 por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	136
77	Positividades PAN VPH ROCHE según citología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	138
78	Distribución de los tipos virales en mujeres con citología negativa. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	138
79	Histograma de edades en el grupo “Voluntarias Gran Canaria”.	141
80	Alteraciones citológicas en el grupo VGC.	147
81	Distribución de citopatología por grupos de edad de VGC.	148
82	Distribución de citopatología por edades agrupadas en VGC.	148
83	Porcentajes de positividad para PAN VPH PCR.	151
84	Distribución de positividad para PAN VPH ROCHE según citopatología. Grupo VGC.	152
85	Positividad de PAN VPH ROCHE entre grupos para las edades 18-39 años.	153
86	Distribución de genotipos en el grupo VGC.	155
87	Número de tipos virales en ambos grupos.	157
88	Distribución de tipos virales de bajo riesgo (BR) y alto riesgo (AR) según grupo de edad en VGC.	157
89	Curva ROC entre la probabilidad de clasificación de los pacientes según el modelo antes citado y los valores de VPH PAN ROCHE.	161
90	Último método anticonceptivo utilizado. Encuesta “Fecundidad y valores en la España del siglo XXI”. CIS ¹³⁴ .	167
91	Mujeres que utilizan algún método anticonceptivo. Encuesta SEC 2014 ¹³⁵ .	168
92	Métodos anticonceptivos utilizados. Encuesta SEC 2014 ¹³⁵ .	168
93	Diagnósticos microbiológicos de infecciones de transmisión sexual. España. 1995-2005 ¹³⁷ .	169
94	Porcentaje de mujeres que fuman a diario por grupos de edad. ENSE 2011-2012 ¹⁴⁰ .	172

Figura	Título	Página
95	Edad media de inicio de las relaciones sexuales según edad y sexo ¹⁴¹ .	173
96	Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales antes de los 16 años por nivel de estudios ¹⁴¹ .	174
97	Porcentaje de mujeres que iniciaron las relaciones sexuales antes de los 16 años por Comunidad Autónoma ¹⁴¹ .	174
98	Porcentaje de mujeres que han tenido una sola pareja sexual por edad y nivel de estudios ¹⁴¹ .	176
99	Porcentaje de personas que han tenido una sola pareja sexual por tamaño del municipio de residencia ¹⁴¹ .	176
100	Porcentaje de personas que refieren 10 o más parejas sexuales a lo largo de la vida ¹⁴¹ .	176
101	Porcentaje de varones que refieren antecedente de ITS ¹⁴¹ .	177
102	Edad de inicio de las relaciones sexuales ¹⁴² .	178
103	Localización geográfica de las participantes y grado citológico de las muestras ¹⁴⁴ .	179
104	Prevalencia (%) de los tipos de VPH de alto y bajo riesgo de acuerdo a la edad en mujeres de 15 a 93 años ¹⁴⁸ .	182
105	Prevalencia de la infección por VPH según grupos de edad en la población femenina de Barcelona ⁴² .	184
106	Prevalencia de la infección por el VPH según los resultados citopatológicos en la muestra estudiada y prevalencia estimada para la población general femenina de Portugal de entre 18 y 64 años ³⁰ .	186
107	Prevalencia de todos los tipos de VPH entre 13.961 mujeres por área estudiada ¹⁷² .	191
108	Prevalencia por tipos de VPH entre 13.961 mujeres ¹⁷² .	191
109	Proporción de muestras positivas para VPH 16, 18 y 45 por severidad de la lesión cervical ¹⁷³ .	192
110	Prevalencia de los tipos de VPH más frecuentes entre mujeres de 14 a 59 años ¹⁴⁸ .	193
111	Prevalencia de tipos de VPH de alto y bajo riesgo entre mujeres de 14 a 59 años ¹⁴⁸ .	194
112	Características y resultados de los estudios de prevalencia seleccionados de la Unión Europea Y Suiza ¹⁷⁶ .	195
113	Prevalencia por edad de los VPH de alto riesgo en nueve países de la Unión Europea y Suiza ¹⁷⁶ .	195
114	. Prevalencia estandarizada por edad por edad de los VPH de alto riesgo en diez países de la Unión Europea y Suiza, para mujeres entre 30 y 64 años. ¹⁷⁶ .	196

Figura	Título	Página
115	Prevalencia de ocho tipos de VPH de alto riesgo y de VPH 6 y 11 según presencia de lesiones cito-histológicas en Europa ¹⁷⁶	196
116	Estudios de prevalencia de VPH realizados en población general en España. Tomado de Virus del Papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Grupo de trabajo de la ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas. 20 de febrero de 2007.	197
117	Rendimiento ajustado para cada una las estrategias para la detección de la enfermedad cervical en menores y mayores de 30 años ¹¹³ .	203
118	Curvas de Kaplan-Meier para la tasa acumulada de incidencia de CIN3 según los resultados basales de los test en los primeros 72 meses de seguimiento ⁹⁹ .	204
119	Odds Ratios de prevalencia para la detección del ADN del VPH asociado con características conductuales y sociodemográficas ⁴² .	208
120	Análisis multivariante entre la infección por el VPH y las características de las pacientes ¹⁸⁸ .	209

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Título	Página
1	Población femenina de Gran Canaria por grupos de edad. 1996.	57
2	Tamaño muestral por grupos de edad.	59
3	Distribución de la población de “Estudio Gran Canaria” por grupos de edad y áreas geográficas según el texto.	87
4	Comparación de los grupos etarios estimados y obtenidos del grupo “Estudio Gran Canaria”.	88
5	Características sociales del grupo “Estudio Gran Canaria”.	89
6	Antecedentes obstétricos del grupo “Estudio Gran Canaria”.	90
7	Antecedentes ginecológicos del grupo “Estudio Gran Canaria”.	91
8	Conocimientos sobre el programa de cribado del grupo “Estudio Gran Canaria”.	92
9	Cumplimiento y resultados del programa de cribado. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	93
10	Consumo tabáquico y de drogas por vía intravenosa del grupo “Estudio Gran Canaria”.	94
11	Antecedentes de ITS en compañeros sexuales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	97
12	Alteraciones citopatológicas por edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	99
13	Distribución de las alteraciones citológicas según las áreas geográficas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	101
14	Distribución de alteraciones citológicas entre continentes (nacionalidades agrupadas). Grupo “Estudio Gran Canaria”.	102
15	Distribución de alteraciones citológicas según estado civil. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	103
16	Distribución de las alteraciones citológicas según embarazos previos. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	103
17	Distribución de las alteraciones citológicas según el número de citologías previas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	104
18	Distribución de las alteraciones citológicas según el hábito tabáquico. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	105
19	Distribución de las alteraciones citológicas según el hábito tabáquico. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	109
20	Tabla de contingencia My09/11 y Gp5/Gp6+. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	110

Tabla	Título	Página
21	Distribución de la infección por el VPH según alteraciones citológicas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	110
22	Distribución agrupada de infección por PAN VPH PCR y citología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	111
23	Distribución de PAN VPH PCR según grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	112
24	Distribución de PAN VPH PCR según área geográfica. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	114
25	Distribución de PAN VPH PCR según nacionalidad (agrupada por continente). Grupo “Estudio Gran Canaria”.	114
26	Distribución de PAN VPH PCR según estudios. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	115
27	Distribución de PAN VPH PCR según métodos anticonceptivos. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	116
28	Infección por PAN VPH PCR y variables del compañero sexual. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	117
29	Hábito tabáquico e infección por PAN VPH PCR. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	118
30	Comparación entre las dos técnicas empleadas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	119
31	Distribución de PAN VPH ROCHE según alteraciones citológicas. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	120
32	Distribución de PAN VPH ROCHE según grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	122
33	Distribución de PAN VPH ROCHE según área geográfica. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	122
34	Distribución de PAN VPH ROCHE por centros de salud. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	124
35	Distribución de PAN VPH ROCHE según nacionalidad agrupada por continente. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	125
36	Distribución de PAN VPH ROCHE según estudios. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	125
37	Distribución de PAN VPH ROCHE según métodos anticonceptivos. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	126
38	Infección por PAN VPH ROCHE y variables del compañero sexual. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	127
39	Estatus tabáquico e infección por PAN VPH ROCHE. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	128

Tabla	Título	Página
40	Distribución del número de tipos virales en función de la citopatología. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	129
41	Distribución de los tipos virales. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	131
42	Distribución de tipos en infecciones únicas o múltiples por grupos de edad. Grupo “Estudio Gran Canaria”.	137
43	Distribución de grupos de edad y área geográfica. Grupo VGC.	142
44	Antecedentes ginecológicos y hábitos tóxicos. Grupo VGC.	143
45	Conocimiento y cumplimiento del programa de cribado. Grupo VGC.	144
46	Antecedente de patología cervical. Grupo VGC.	145
47	Distribución de los hallazgos citopatológicos en EGC vs VGC.	147
48	Distribución de citopatología por estado civil en VGC.	149
49	Positividades para My09/11 y Gp5-Gp6+ según citopatología en grupo VGC.	150
50	Distribución de PAN VPH ROCHE según citopatología. Grupo VGC.	152
51	Hábito tabáquico y positividad para VPH.	154
52	Distribución de genotipos en el grupo VGC.	156
53	Factores independientes asociados con la positividad para la infección por VPH.	160
54	Alteraciones citológicas del grupo “Estudio Gran Canaria” en relación con la literatura.	180

ANEXOS

ANEXO I. PROCESOS ADMINISTRATIVOS

Procesos Administrativos

Estudio de prevalencia del VPH en
Gran Canaria

Versión 1.2.
2004.

Preguntas frecuentes

Mensaje para el contestador

Este es un mensaje para Dña (nombre de la paciente) La llamamos del Hospital Materno Infantil 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 dicha carta y que son: el 928 ¿? ¿? ¿? 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 hysterectomizada no podemos realizarle esta prueba pues el objeto de la misma es estudiar el cuello del útero (matriz).

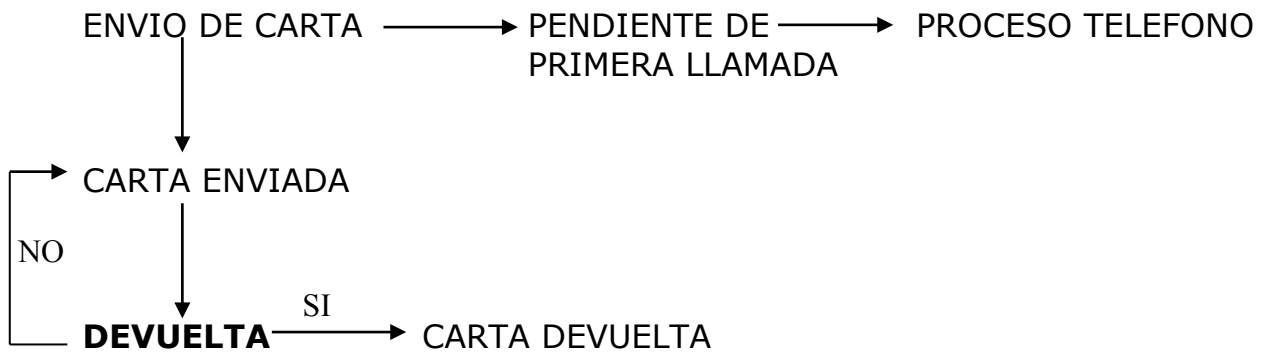
Si no puede asistir por cualquier causa comuníquenoslo para poder citar a otra persona.

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

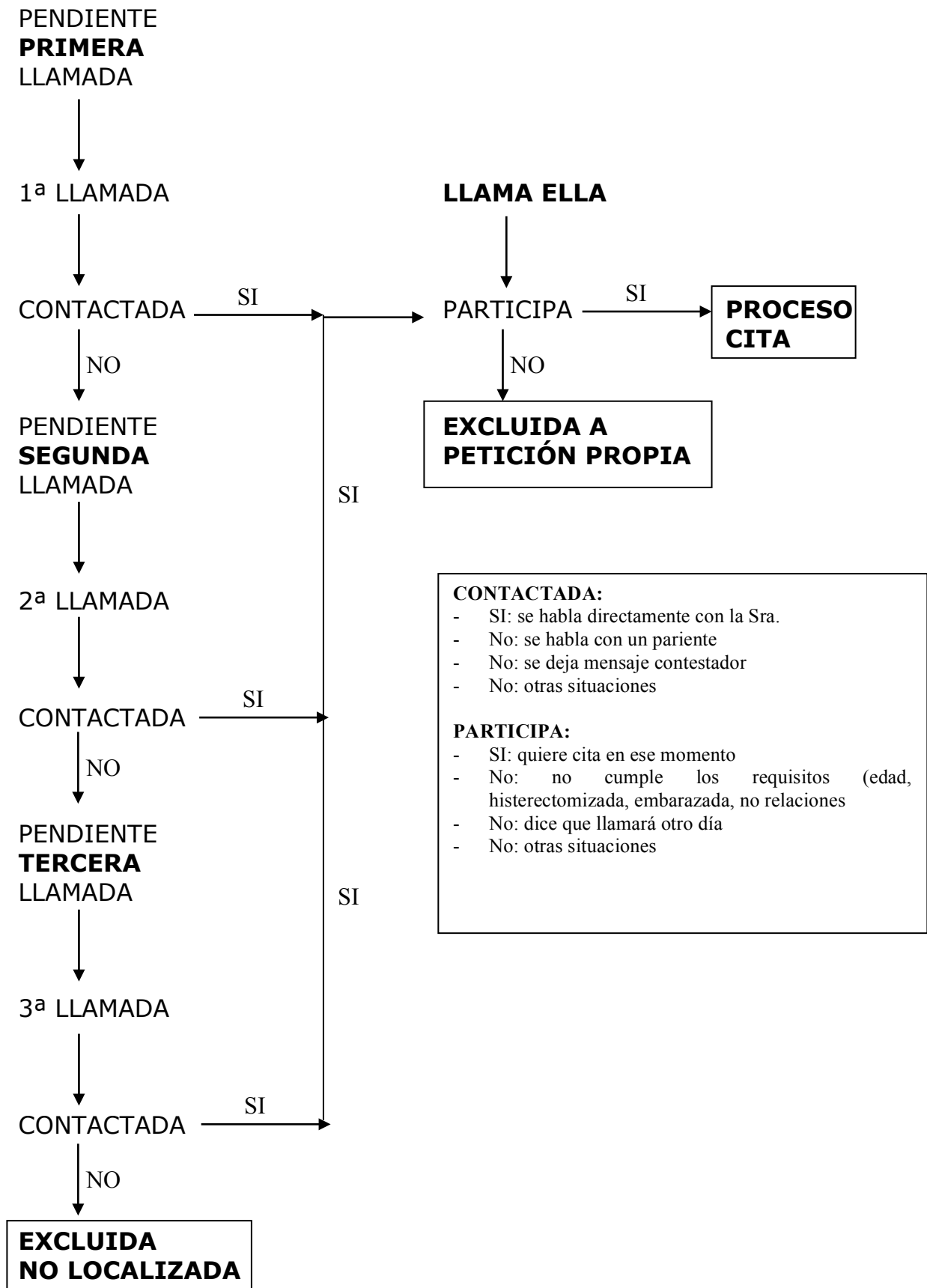
PROCESOS

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:

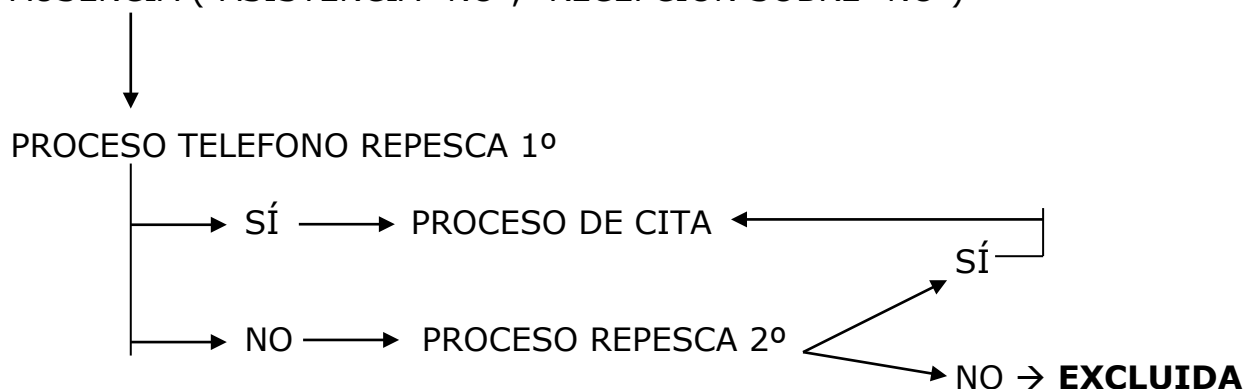
Buscar el sobre. Contactar con la matrona y con el transporte para averiguar si se ha olvidado en algún sitio. Tras 15 días de no aparecer se da por PERDIDA y se pasa a PROCESO DE RECITA POR PÉRDIDA.

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 histerectomizadas 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

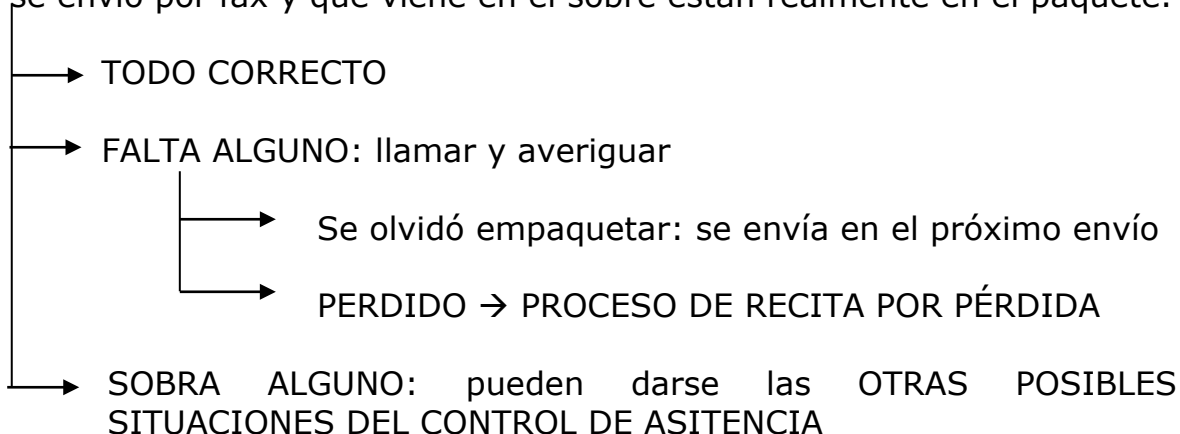
c.- SOBRE=SÍ **SIN** CITA ANTIGUA PERO **NO** CONSTA LA SEÑORA EN LA BASE DE DATOS: CREAR LA CITA: **SITUACIÓN DE VOLUNTARIA**. Se envía el sobre a Las Palmas anotando en el estadillo de envío a mano. En Las Palmas se le da de alto y aparecerá en la base de datos.

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, Tricomonas, Actinomicas) 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 medico 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 → FIN
- NO ACUDE: Se cumplimenta en el Protocolo de Asistencia Hospitalaria el punto 1. Campo: ACUDE → 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 GC

1.- DATOS DE FILIACIÓN

NOMBRE:

APELLIDO 1:

APELLIDO 2:

ID:

Nº TARJETA SANITARIA / DNI:

FECHA DE CONSULTA: ____/____/____

Dra./Dr.

VISITA Nº:

HOSPITAL:

Nº de H.C.:

ACUDE: ☐ (SI/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 CON 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 AL ESTUDIO FUNCIS GC

Version 1.2.
2004.



PROTOCOLO DE ATENCIÓN ADMINISTRATIVA GRAN CANARIA

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 Gran Canaria 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 ocho 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 ocho más, de los ocho 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 GC12345).

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 clínico-epidemiológica. La matrona dirigirá en sobre

específico del estudio tamaño cuartilla los siguientes elementos: tabla de control de citas, 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 al Hospital Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria por correo interno.

2. LA CAPTACIÓN DE PACIENTES.

Para captar a las participantes se hacen los siguientes pasos:

- Se envía 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, 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 en el Dossier de Procesos Administrativos) 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 en entorno Web del estudio. 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 auto-desplegable) 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 al Hospital Materno Infantil los sobres que incluyen: la tabla de control de asistencias, la encuesta, la citología, el vale de petición de citología y el hisopo estéril. Se les ha pedido a las matronas que notifiquen las

faltas a las citas en notas escritas y enviadas con la valija o por medio de teléfono. Una vez lleguen a la oficina del estudio 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 borrará 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.

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 enviará carta a las señoras con sus resultados para que acudan con ellos a su médico de atención primaria.

6. GESTIÓN 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.

Con esos datos patológicos hay que ponerse en contacto con el servicio de Admisión de nuestro centro para asignar una cita. 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 por correo postal ordinario.

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 III. RELACIÓN DE CENTROS Y PERSONAL SANITARIO.

Área_código	Área_descripción	Área_matrona/Facultativos
AG	Agate	Dña. M ^a del Pino Vega Ramos
AM 1	Agüimes 1	Dña. Ana M ^a Arencibia Núñez
AM 2	Agüimes 2	Dña. M ^a José García Bravo
AL	Alcaravaneras	Dña. Laura Herrera
A1	Arucas 1	Dña. Rosario Sánchez
A2	Arucas 2	Dña. Noelia Pérez / Dña. Victoria Bernal
A3	Arucas 3	Dra. Rosaura Hurtado
A4	Arucas 4	Dña. Elisa Díaz Luján
A5	Arucas 5	Dña. Inocencia Duarte
A6	Arucas 6	Dña. M ^a Isabel Armas García
A7	Arucas 7	Dña. Noelia Pérez
A8	Arucas 8	Dña. Victoria Bernal
A9	Arucas 9	Dña. Rosario Sánchez
A10	Arucas 10	Dña. Virgen Valdés
BA	Barrio Atlántico	Dña. M ^a José García Bravo
PG	CAE Prudencio Guzmán	Dña. Teresa Godoy Saavedra
SP	CAE San Pedro Mártir	Dra. Luisa Gutiérrez García
CL 1	El Calero 1	Dra. Dulce Suarez / Dña. Margarita Roldán
CL 2	El Calero 2	Dña. Elvira Santos
CL 3	El Calero 3	Dña. Margarita Roldán
CA 1	Canalejas 1	Dña. Rosario Laseca Bosque
CA 2	Canalejas 2	Dña. Josefa Mendoza Rivero
CR 1	Carrizal 1	Dña. Carmen Marrero García
CR 2	Carrizal 2	Dña. Catalina Gómez
CR 3	Carrizal 3	Dña. Cristina Morales
CR 4	Carrizal 4	Dra. Rosaura Hurtado
CR 5	Carrizal 5	Dña. Isabel Cruz
CS 1	Cono Sur (El Lasso) 1	Dña. Virginia García Domínguez
CS 2	Cono Sur (El Lasso) 2	Dña. M ^a Dolores Navarro
CS 3	Cono Sur (El Lasso) 3	Dña. Virgen Valdés
CS 4	Cueva Torres	Dña. M ^a José García Bravo
TC	Cueva Torres 2	Dña. Francisca Bernaldo de Q./ Dña. Adoración Saiz
ES 1	Escaleritas	Dña. Luisa Celedón Díaz
ES 2	Escaleritas 2	Dña. Mónica Almeida
FI	Firgas	VAN A ARUCAS/MOYA
G1	Galdar 1	Dña. M ^a del Pino Vega Ramos
G2	Galdar 2	Dra. María Ángeles Nieto Naya
GT	Guanarteme 1	Dña. M ^a Ángeles Tadeo López
IG 1	Ingenio	D. Carlos Galván Marrero
IG 2	Ingenio 2	Dña. M ^a Dolores Navarro
IG 3	Ingenio 3	Dña. Ofelia Marrero Marrero
IG 4	Ingenio 4	Dra. Rosaura Hurtado
JN	Jinamar	Dña. Ofelia Marrero Marrero
LB 1	Lomo Blanco 1	Dña. Mónica Hernández
LB 2	Lomo Blanco 2	Dra. Rosaura Hurtado
LB 3	Lomo Blanco 3	Dña. M ^a Jesús Suárez

LB 4	Lomo Blanco 4	Dra. Quesada
MP 1	Maspalomas 1	Dña. Elisabeth Soutto Fernández
MP 2	Maspalomas 2	Dña. Virgen Valdés
MA 1	Materno (Consulta 10)	Dña. Noa Mateos López
MA 2	Materno (Consulta 10)	Dra. Alejandra Torres / Dra. Begoña Vega
MB	Miller Bajo	Dña. Felisa Expósito Mendoza
MY 1	Moya 1	Dña. Elisa Díaz Luján
MY 2	Moya 2	Dña. Esther Salamanca
IS	Puerto - La Isleta	Dña. Mercedes Morales / Dña. Sili Bolaños
RE	Remudas	Dra. Diana Alemán Romero
SG	San Gregorio	Dña. Elena Giménez Capel
SJ	San José	Dña. Dolores Casaña
SM	San Mateo-Artenara	Dr. Iglesias
SR	San Roque	VAN A LOMO BLANCO / MATERNO
SB	Santa Brígida	Dña. Olivia Medina Armas
MG 1	Santa María de Guía	Dña. Elisa Díaz Luján
MG 2	Santa María de Guía	Dña. Esther Salamanca
SC 1	Schamann 1	Dra. Rosa Monzón
SC 2	Schamann 2	Dr. Antonio Rico
TF	Tafira	VAN A LOMO BLANCO / MATERNO
TA 1	Tamaraceite 1	Dña. Guillermina Batista Melo
TA 2	Tamaraceite 2	Dra. Rosaura Hurtado
TA 3	Tamaraceite 3	D. Antonio Ramos Rodríguez
TA 4	Tamaraceite 4	Dra. Gabriela Valido
TA 5	Tamaraceite 5	Dña. Iraya Vega
TA 6	Tamaraceite 6	Dña. María Isabel García
TA 7	Tamaraceite 7	Dña. Vanesa García
TE 1	Teror 1	Dña. Antonia Solanes
TE 2	Teror 2	Dña. Raquel Santana / Dña. Lucia González
TE 3	Teror 3	Dra. Rosaura Hurtado
TE 4	Teror 4	Dña. Lucía Montesdeoca
TR	Triana	VAN A PRUDENCIO GUZMAN / MATERNO
VS 1	Valleseco 1	D. Carmelo Felipe / Dña. Delia Herrera
VS 2	Valleseco 2	Dña. Antonia Solanes
VS 3	Valleseco 3	Dra. Rosaura Hurtado
VA	Valsequillo	Dra. Rosaura Hurtado
V1	Vecindario 1	Dña. M ^a Dolores Navarro Ruiz
V2	Vecindario 2	Dña. Elisa Díaz Luján
V3	Vecindario 3	Dña. Virgen Valdés
V4	Vecindario 4	Dña. Luisa Celedón Díaz
V5	Vecindario 5	Dña. Yurena Pérez (Prevención)



PROCOTOLO DE ACTUACIÓN PARA MATRONAS

Miguel Andújar Sánchez.

RESUMEN PROTOCOLO DE ESTUDIO HP

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 caja de plástico para portaobjetos.
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 éste 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.

Teléfonos/e-mail :

- Citas y Administración: Tlf: 928 444568
- Anatomía Patológica (Dr. Andújar) 928 44 48 10 // 629 05 10 38
- e-mail: mandsan@gobiernodecanarias.org

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

PACIENTE QUE SE NIEGA A FIRMAR EL CONSENTIMIENTO

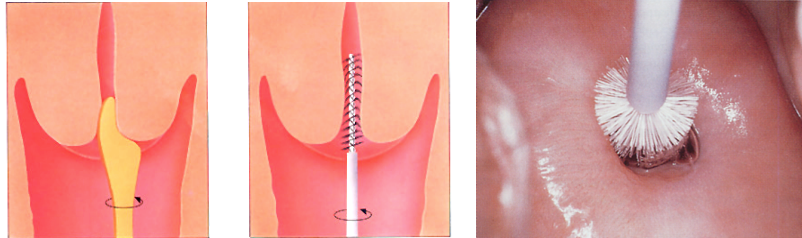
PACIENTE HISTERECTOMIZADA

PACIENTE SIN RELACIONES SEXUALES

La toma inadecuada y la mala preparación de los extendidos, es uno de los factores mas frecuentes que condicionan el error, los falsos negativos y las malas interpretaciones citológicas

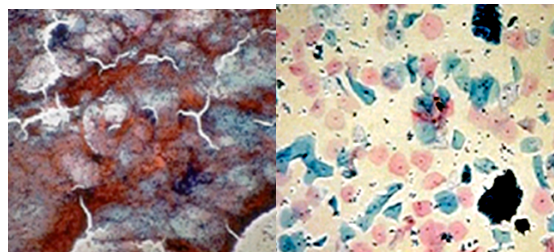
Toda buena toma citologica debe comportar:

- 1.- Una **adecuada visualización** del cérvix y vagina
- 2.- Una **buena representación exocervical**
- 3.- Una toma con **representación endocervical**: la introducción de la escobilla en el endocérnix debe ser lo menos traumática posible para evitar sangrados innecesarios



Problema : Traumatismo celular resultante de toma abrasiva o la falta de delicadeza al realizar el extendido. **El acúmulo excesivo de moco, sangre o placas celulares** . Dificultan la adecuada valoración de los extendidos.

Solución Hacer **extendidos uniformes** de una pasada sin excesiva presión sobre el cristal (no frotar varias veces sobre la misma superficie). Usar primeramente la espátula de madera y luego el cepillo endocervical.



- 4.- Una **extensión delicada** en capa fina evitando acumulaciones celulares y sangre
- 5.- Una **adecuada fijación** (para evitar la desecación del frotis)



MATERIAL DE TRABAJO PARA MATRONAS

1. SOBRE TAMAÑO FOLIO
2. SOBRES TAMAÑO MEDIANO
3. SOBRES TAMAÑO PEQUEÑO
4. ENCUESTAS
5. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS
6. CEPILLOS CERVICALES ESTÉRILES
7. HISOPOS ESTÉRILES
8. ESPÁTULAS DE MADERA
9. CAJA DE PORTAOBJETOS
10. CITOSPRAY
11. ESPÉCULOS
12. HOJAS DE PETICIÓN ESTUDIO CITOLÓGICO
13. INSTRUCCIONES RESUMIDAS
14. PROTOCOLO DEL ESTUDIO ESCRITO

ESTUDIO FUNCIS GC

LISTADO DE PACIENTES. DÍA: ____/____/____

C.S. _____

MATRONA:

HOR A	I. D.	NOMB RE	APELLID O1	APELLID O2	TELEFO NO	ASISTI O	MUESTR AS	EXCLUI DA

(ASISTIÓ: SÍ/NO; MUESTRAS: SÍ/NO; EXCLUIDA: SÍ/NO)

OBSERVACIONES:

A/A: NORITA. Fax: 928444569

ANEXO V. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El estudio "**CRIBADO DEL CANCER DE CÉRVIX E INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN LA POBLACIÓN FEMENINA DE CANARIAS. ESTUDIO DE PREVALENCIA Y DE COSTE-BENEFICIO**", 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

Firma del personal sanitario informante y nº de colegiado



ENCUESTA CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICA

Estudio FUNCIS Gran Canaria

Miguel Andújar Sánchez

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: **HPV-| GC__| -|__|__|__|__|**
Código Centro Número Individual

5.- Motivo de consulta:

- | | |
|---|---|
| ☐ (1) Revisión periódica | ☐ (5) Otras patologías ginecológicas |
| ☐ (2) Control embarazo | ☐ (6) Control Resultados |
| ☐ (3) Patología cervical | ☐ (7) Otros |
| ☐ (4) Patología infecciosa | |

DATOS DE FILIACIÓN

6.- Apellidos..... Nombre

7.- Dirección Número PisoPuerta

Población..... CP: Provincia: Teléfono

8.- Edad |__|

9.- Lugar de nacimiento

10.- ¿Cuál es el grado de estudios más alto alcanzado?

- | | |
|--|---|
| ☐ (1) Ninguno | ☐ (5) Diplomaturas y técnicos |
| ☐ (2) Preescolar, parvulario | ☐ (6) Licenciatura universitaria |
| ☐ (3) Primaria, EGB, Bachiller Elemental | ☐ (7) Otras. Especificar |
| ☐ (4) Secundaria, BUP/COU, Bachiller Superior | |

11.- ¿Cuál es su estado civil en este momento?

- | | |
|---|--|
| ☐ (1) Soltera | ☐ (3) Divorciada/Separada |
| ☐ (2) Casada/Pareja de hecho | ☐ (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:

- ☐ (1) Anticonceptivos orales
☐ (2) DIU
☐ (3) Barrera bien utilizada
☐ (4) Barrera mal utilizada

- ☐ (98) Ninguno
☐ (99) No sabe
☐ (5) Otros. Especificar

¿Ha tenido Usted alguna enfermedad de transmisión sexual ? (1 = Si; 2 = No)

- 24.- ☐ - Sífilis
25.- ☐ - Herpes genital
26.- ☐ - Gonorrea
27.- ☐ - HIV (test positivo)

- 28.- ☐ - Condiloma/verrugas genitales
29.- ☐ - Clamidia
30.- ☐ - Ulceras genitales
31.- ☐ - Otras

HÁBITOS

32.- Tabaquismo:

- ☐ (1) Nunca
☐ (2) Exfumadora
☐ (3) Fumadora actual ¿Cuántos cigarrillos día?

33.- Drogas intravenosas:

- ☐ (1) Nunca
☐ (2) Ex usuaria
☐ (3) Usuaría actual

ESTUDIO CERVICAL

34.- ¿Sabe usted lo que es una citología del cuello uterino?

- ☐ (1) Sí
☐ (2) No
☐ (99) No sabe

35.- ¿Sabe usted para qué sirve el estudio de la citología del cuello uterino?

- ☐ (1) Sí
☐ (2) No
☐ (99) No sabe

36.- Citologías realizadas anteriormente:

- ☐ (1) Una
☐ (2) 2-3
☐ (3) 4-5
☐ (4) >5
☐ (98) Ninguna (Si sí, marcar (4) en nº 38)
☐ (99) No sabe

37.- ¿Qué edad tenía Usted cuando se realizó la primera citología? | _ _ |

38.- Tiempo desde la última citología normal:

- ☐ (1) <2 años
☐ (2) De 2 a 3 años
☐ (3) Más de 3 años
☐ (4) No procede
☐ (99) No sabe

39.- ¿Ha tenido alguna citología patológica?

- ☐ (1) Sí
☐ (2) No
☐ (99) No sabe

40.- Resultado de citología patológica:

- ☐ (1) ASCUS
☐ (2) Lesión (SIL) de bajo grado
☐ (3) Lesión (SIL) de alto grado
☐ (4) AGUS
☐ (5) Adenocarcinoma
☐ (6) Carcinoma epidermoide
☐ (99) No sabe

41.- Tiempo de la 1ª citología patológica

- ☐ (1) <2 años
☐ (2) De 2 a 3 años
☐ (3) Más de 3 años
☐ (99) No sabe

42.- Biopsias anteriores:

- ☐ (1) Sí
☐ (2) No
☐ (99) No sabe

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)

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

edad
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

ANEXO VII. PROTOCOLO TÉCNICA DE PAPANICOLAU.

 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	 Gobierno de Canarias
		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 96°
		Alcohol de 80°
		Alcohol de 70°
		Alcohol de 50°
		Hematoxilina de Harris
		Orange 6
		EA 50
		DPX
		Medidas protectoras / Indumentaria
		Gafas protectoras
		Guantes
		Mascarillas
Fijación y corte		
Fijación en alcohol de 96° El corte no procede.		
Soluciones	Fórmula	Observaciones
Técnica		Observaciones
1	Alcohol de 96° 20 Inmersiones	En este paso comienzan las citologías que están fijadas en alcohol.
2	Alcohol de 96° 20 Inmersiones	
3	Alcohol de 80° 20 Inmersiones	
4	Alcohol de 70° 20 Inmersiones	
5	Alcohol de 50° 20 Inmersiones	
6	Hematoxilina de Harris 2 minutos	En este 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 50° 20 Inmersiones	
9	Alcohol de 70° 20 Inmersiones	
10	Alcohol de 80° 20 Inmersiones	
11	Alcohol de 96° 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 96° 20 inmersiones	
14	Alcohol de 96° 20 inmersiones	
15	EA 50 2 minutos	
16	Alcohol de 96° 20 inmersiones	
17	Alcohol de 96° 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		
-		

ANEXO VII. SISTEMA DE BETHESDA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA CITOLOGÍA CERVICAL.

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