Zubía 36 197-212 Logroño 2018

PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN MUJERES ENTRE 35 Y 65 AÑOS CON CRIBADO INADECUADO DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO EN LA RIOJA*

CATALINA RENATA ELIZALDE[1],
JUANA HERNÁNDEZ[1],
MARÍA JOSÉ PUENTE[1],
JOSÉ ANTONIO OTEO[2]

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. El objetivo del presente trabajo fue conocer la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH en mujeres que no han realizado un cribado citológico adecuado para cáncer de cuello de útero (CCU) en las consultas de ginecología de la Comunidad Autónoma de La Rioja (España). Se han evaluado los resultados del análisis de VPH en las muestras de mujeres con cribado inadecuado de cáncer de cuello de útero (CCU). El estudio incluye un total de 1000 muestras de frotis de cérvix, recogidas entre noviembre 2014 y noviembre de 2015 en las consultas de ginecología del Hospital San Pedro (HSP). Se incluyeron a aquellas pacientes que acudieron a las consultas del programa de "Mujer Sana" (consultas de CCC) del Servicio Riojano de Salud, así como a las derivadas desde Atención Primaria, siempre y cuando cumplieran las condiciones de entrada en el estudio: edad entre 35 años y 65 años y sin citología previa durante 3 o más años (cribado inadecuado de CCU). Se analizaron 1.000 muestras con detección positiva de ADN de VPH para 130 de ellas, correspondiendo a una prevalencia de 13% en la población femenina de entre 35 y 65 años con cribado incadecuado de CCU. Según su capacidad oncogénica se subclasificaron en virus de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), virus de riesgo intermedio (VPH-RI) y virus de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR). En este sentido, de las 130 muestras con de-

* Registrado el 11 de septiembre de 2018. Aprobado el 4 de diciembre de 2018.

1. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Pedro, Logroño (La Rioja). Email: renata.elizalde.martinezpenuela@navarra.es.
2. Departamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño (La Rioja).

tección positiva, 102 lo eran para VPH-AR, 49 para VPH-BR y 11 para VPH-RI. En cuanto al estudio por genotipos del VPH, el más frecuente, independientemente del tipo de lesión, fue el VPH 16 seguido del 33, 6, 45, 18, 35, 39, 52, 58, 11, 53, 68, 31, 66, 56, 83, 51, 84, 42, 61, 70, 72, 59, 44, 64, 89, 40, 62, 71, 81, 85, 82. Estratificando la muestra por genotipos de riesgo, el 16, 33, 45 y 18 resultaron ser los genotipos que con más frecuencia se amplificaron. Los VPH asociados a un alto riesgo de transformación celular se encuentran en mayor proporción que los de intermedio-bajo riesgo. La prevalencia estuvo inversamente relacionada con la edad de las mujeres del cribado. La presencia de infecciones multiples de VPH se demostró en dos tercios de las mujeres portadoras del VPH. El 62,30% de las pacientes presentaron infección por múltiples genotipos de VPH mientras que el 37,7% restante tenían infecciones por un solo genotipo. El número de genotipos medio en las pacientes con infección por múltiples genotipos fue de 1,95 genotipos. De las 81 pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH, el 95,06% de ellas fueron infecciones con predominancia del genotipo VPH-AR. Estos resultados son los primeros realizados en pacientes con cribado inadecuado en España y dentro del ámbito de implantación de un cribado poblacional estructurado. Pueden servir como referencia para futuros estudios y para medir el impacto futuro de la vacunación.

Palabras clave: virus del papiloma humano (VPH), neoplasia cervical intraepitelial, cáncer de cuello de útero, infecciones por VPH, cribado VPH, prevalencia VPH, infecciones tumorales por virus, epidemiología.

The human papillomavirus (HPV) is necessary to cause a woman developing cervical cancer. The aim of the study was to estimate the prevalence of cervical HPV infection and HPV type-specific distribution among women who have not performed an adequate cytological screening for cervical cancer in the Autonomous Community of La Rioja (Spain). The results of the HPV analysis have been evaluated in the samples of women with inadequate screening for cervical cancer (CCU). The study includes a total of 1000 samples of cervical smears, collected in the period between November 2014 and November 2015 in the gynecological consultations of the San Pedro Hospital (HSP). Patients who attended the consultations of the "Healthy Woman" program (CCC consultations) of the Rioja Health Service, as well as those derived from Primary Care, were included as long as they fulfilled the conditions of entry into the study: to be older than 35 years and under 65 and without previous cytology for 3 or more years (inadequate screening of CCU). Liquid-based cervical samples were collected and analyzed for cytology, HPV detection and genotyping. HPV genotyping was determined using CLART 2 (Genomics). 1.000 samples were analyzed and 130 of them resulted positive for HPV, corresponding to a prevalence of 13% in the female population. According to their oncogenic capacity, they were subclassified into high-risk oncogenic viruses (HPV-AR), intermediate-risk viruses (HPV-IR) and low-risk oncogenic viruses (HPV-BR). Of these 130

positive samples, 102 were positive for HPV-AR, 49 for HPV-BR and 11 for HPV-IR. Regarding the study by genotypes of HPV, the most frequent type of HPV was the 16 followed by 33, 6, 45, 18, 35, 39, 52, 58, 11, 53, 68, 31, 66, 56, 83, 51, 84, 42, 61, 70, 72, 59, 44, 64, 89, 40, 62, 71, 81, 85, 82. Stratifying the sample by risk genotypes, 16, 33, 45 and 18 were the genotypes that were most frequently amplified. HPVs associated with a high risk of cell transformation were found in greater proportion than those of intermediate-low risk. The prevalence was inversely related to the age of the women in the screening. The presence of multiple HPV infections was demonstrated in two thirds of the women who carry HPV. 62.30% of the patients presented infection by multiple genotypes of HPV while the remaining 37.7% had infections by a single genotype. The average of genotypes in patients with multiple infection was 1.95 genotypes. The 95.06% of patients with multiple infection were infections with predominance of the HPV-HR genotype. Our data are the first obtained in Spanish in patients with inadequate screening for cervical cancer found within the scope of implementation of a structured population screening. These results would serve as a reference for future prevalence studies and to evaluate the future impact of HPV vaccination campaigns.

Key words: *human papillomavirus (HPV), cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer, HPV infections, HPV screening, HPV prevalence, tumoral viral infections, epidemiology.*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix o cuello uterino (CCU) es la tercera neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial. En los últimos años se ha logrado definir en gran medida la etiología del CCU, identificándose al virus del papiloma humano (VPH) como el agente etiológico necesario para su desarrollo (CDC, 2004, Ferlay 2005). La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente, calculándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algun momento de su vida (CDC 2004).

El genotipo del VPH es conocido como un factor crítico para la progresión de la infección al CCU (Schiffman, 2007). De los 150 genotipos de VPH conocidos en la actualidad, la *Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer* (IARC) concluye que existe evidencia científica suficiente para confirmar la carcinogenicidad en el cuello del útero de 12 de ellos, concretamente de los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Sólo dos de estos genotipos de alto riesgo oncogénico, el 16 y 18, provocan aproximadamente el 70% de los casos de cáncer asociado a VPH en el mundo. Los genotipos 6 y 11 se consideran de bajo riesgo y se relacionan con el 95% de los casos de verrugas genitales. Actualmente se han incorporado nuevos genotipos a los diferentes grupos de riesgo. Los cinco tipos de VPH más prevalentes en todo el mundo son VPH 16, 18, 52, 31, 58. El resto de tipos tie-

nen una prevalencia de 0,6% o inferior, incluyendo el genotipo 45, así como los tipos 6 y 11, asociados a las verrugas genitales. En Europa, el VPH 16 supone el 66% de los casos de CCU, seguidos del VPH 18 y VPH 33, con el 7% y el 6% respectivamente.

Sin embargo, la infección por los diferentes genotipos del VPH presenta una prevalencia diferente según la población estudiada, lo cual podría influir de manera importante en los resultados de la prevención del CCU con las vacunas que actualmente disponemos. La presencia de factores endógenos, es decir, los relacionados con el húesped (hormonas endógenas, factores genéticos e inmunológicos) y los factores propios del virus (el tipo de VPH, las coinfecciones con otros tipos de VPH, la carga viral o la integración viral) probablemente estén relacionados, aunque son necesarios más estudios. Por otro lado, también resulta difícil conocer la prevalencia real de la infección genital por VPH debido a que no se notifican los casos diagnosticados dado que la mayoría de las infecciones son asintomáticas y autolimitadas (CDC, 2004). En la actualidad no existen datos a nivel nacional de la mayoría de los indicadores de carga de enfermedad asociada al VPH. Las estimaciones nacionales del número de casos en los distintos estadios de la historia natural de la infección por VPH y su progresión a CCU se ha obtenido estandarizando a la población española las tasas específicas por edad de los distintos estudios y registros de cáncer de datos regionales o locales. En general, en nuestro país se diagnostican anualmente a 2.103 mujeres de cáncer de cérvix, siendo el séptimo cáncer más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país, y el segundo si nos circunscribimos al rango de edad entre los 15 y los 44 años. Se producen por esta causa 739 muertes al año (Ferlay, 2005). El 55,8% de los casos de cáncer de cérvix en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH (Ferlay, 2005). Los resultados del estudio Cleopatra mostraron que la prevalencia de la infección por el VPH en una población de 3.261 mujeres en España es del 14,3% (IC 95%: 13,1-15,5). La prevalencia de los genotipos de alto riesgo entre el total de la muestra fue de 12,2% (IC 95%: 11,1-13,4), representando el 84,0% de las muestras HPV-positivas. Se advirtieron ciertas diferencias en la prevalencia por grupos de edad, ya que el valor fue superior en mujeres de entre 18 y 25 años (28,8%; IC 95%: 26,6-31,1), que en mujeres de edades más avanzadas (entre 56 y 65 años, la prevalencia fue del 7%).

La demostración del papel etiológico del VPH permite establecer nuevas estrategias para la prevención primaria y secundaria (Joura EA, 2000). La prevención del cáncer de cérvix se basa en la detección y tratamiento precoz de las lesiones cervicales. Tradicionalmente, los métodos de citología del epitelio de transición cervical han sido la base de los programas de prevención poblacionales estructurados. Los programas de cribado poblacionales mediante frotis de Papanicolaou han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino, mortalidad y años de vida perdidos (IARC, 2005, Van der Aa MA 2008). Además, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las lesiones en las fases no invasivas,

puede reducir la carga de enfermedades y los costes de la atención sanitaria (Blade 2010). Sin embargo, los aspectos negativos del cribado, tales como las consecuencias psicológicas sobre todo de los falsos positivos, el sobretratamiento y las reacciones adversas de la vacunación, deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar programas fomentando la adhesión a las guías de práctica clínica (IARC, 2005).

Actualmente en España no existe una política común de cribado del CCU sino que existen estrategias de Salud Pública diferentes en cada una de las 17 Comunidades Autónomas. Mayoritariamente, los programas de cribado de CCU son oportunistas, con coberturas no óptimas y con déficits en la equidad y en la eficiencia. Se estima que más del 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado. Establecer una política de cribado poblacional para el cáncer de cuello uterino, tanto en España como en el resto de países europeos, debería ser una prioridad tal como se expone en las *"European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening"*.

Por ello, los últimos avances en el conocimiento sobre las pruebas de cribado, su eficacia, pautas y criterios de aplicación y conducta ante resultados anormales, justificaron la elaboración en 2014 de la "Guía de Prevención del Cáncer de Cuello de Útero". La progresiva convergencia de mujeres vacunadas frente al VPH (prevención primaria) que deberá seguir realizándose cribado del cáncer de cérvix (prevención secundaria) en los años siguientes, obliga a incorporar pruebas más sensibles y eficaces. Para ello se deberán emplear indicadores que permitan evaluar el proceso y aportar el máximo beneficio (coste-eficacia) dado que, en caso contrario, la existencia de coberturas subóptimas tanto en la prevención primaria como en el cribado y la utilización de pruebas y pautas de cribado no adecuadas pueden conducir a un incremento del coste sin una reducción de la incidencia y mortalidad por CCU en España. Estos cambios en las estrategias de prevención primaria y secundaria condicionan nuevos escenarios, que obligan a plantear diferentes pautas de actitud clínica en mujeres con pruebas de cribado anormales (por ejemplo, en mujeres con VPH positiva y citología negativa).

Por todo lo aquí expuesto, el objetivo de este estudio preliminar fue estimar la prevalencia de la infección de VPH en mujeres de entre 35 y 65 años con cribado inadecuado de CCU. La gran mayoría de las Comunidades Autónomas españolas no han implementado totalmente el cribado poblacional por lo que los resultados preliminares del programa de La Rioja en mujeres con cribado inadecuado adquieren gran relevancia para futuros programas de prevención y para el impacto que las nuevas vacunas de VPH pueden ofrecer. En comparación con el estudio Cleopatra se pretende caracterizar y describir una población de mayor riesgo de infección por el VPH como son las mujeres con cribado inadecuado.

2. MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio descriptivo transversal sobre 1.000 mujeres asintomáticas, entre 35 y 65 años, sin citología previa durante 3 o más años (cribado inadecuado de CCU) atendidas en el ámbito del Servicio Riojano de Salud (SERIS) de forma oportunista.

El sistema de cribado de cáncer de cérvix en La Rioja aprovechó la base de datos del Programa de Cribado de Cáncer de Mama y se amplió incluyendo las mujeres de 25 a 65 años. Con esta información se hicieron listados por TSI (Tarjeta Sanitaria Individual) de las mujeres riojanas comprendidas en ese grupo etario. Se redactó un folleto informativo que se repartió por todos los Centros de Salud y los Hospitales de La Rioja, iniciándose el envío de cartas a las pacientes el 17 de noviembre de 2005. En febrero de 2011 ya se había contactado con toda la población de mujeres comprendida entre los 25 y los 65 años. Para la realización del presente trabajo se incluyeron entre noviembre de 2014 y noviembre de 2015 a aquellas pacientes que acudieron a las consultas del programa de "Mujer Sana" (consultas de CCC), así como a las derivadas desde Atención Primaria, siempre y cuando cumplieran las condiciones de entrada en el estudio (en este caso de 35-65 años).

A todas las pacientes se les sometió a una anamnesis con recogida de antecedentes ginecológicos y de comorbilidades. Se solicitó la firma de un consentimiento informado que se adjuntó a la recogida de datos.

Se tomaron muestras endocervicales y exocervicales mediante torunda según técnicas habituales que se enviaron al laboratorio de Anatomía Patológica para estudio citológico y al laboratorio externo de microbiología GENÓMICA SAU para el estudio de la presencia de VPH y genotipado. Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital San Pedro mediante estudio citológico con tinción de Papanicolaou, empleando la terminología de la tercera edición de Bethesda 2014. En las mujeres con lesiones frontera entre alto o bajo grado se utilizó la determinación inmunohistoquímica de p16INK4a que se detecta cuando la pRb (proteína del gen del retinoblastoma) está mutada, deleccionada o inactivada.

El estudio de la presencia de VPH en la muestra endo y exocervical se realizó en el Laboratorio Genómica SAU ubicado en Madrid mediante la técnica CLART® HPV2 de GENÓMICA SAU. Se trata de una tecnología de biología molecular basada en microarrays, que detecta e identifica 35 genotipos de VPH, incluidos todos los de alto y bajo riesgo incluidos en las vacunas profilácticas. Todos los reactivos así como el equipamiento para realizar la técnica de genotipado serán cedidos por GENÓMICA SAU al Hospital durante el período de estudio. Una vez tomadas e identificadas las muestras se refrigeraron hasta el momento de su recogida por personal del laboratorio.

Los criterios de exclusión del programa fueron permanentes o temporales. Un criterio permanente de exclusión fue la histerectomía total de la mu-

jer y como criterios temporales, las mujeres sin relaciones sexuales o mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

En el presente estudio no se recogieron datos del comportamiento sexual de las participantes debido a que no es el objetivo principal del estudio, dejando abierta la posibilidad de realizar un estudio en el futuro. Los factores de riesgo más comúnmente asociados a la adquisición del VPH según la evidencia científica se pueden resumir en: inicio precoz de las RRSS, adquisición de un nuevo compañero sexual, intervalo corto entre compañeros sexuales, número de compañeros sexuales (a mayor número, mayor riesgo), compañero sexual masculino de riesgo (antecedentes de sexo con hombres, frecuentación de prostitutas, no estar circuncidado), el uso sistemático de preservativos, la presencia de otras ETS y el genotipo viral. Los tres últimos serán analizados en el estudio.

Las estimaciones de la incidencia y de la prevalencia se llevaron a cabo presentando un valor puntual y su intervalo de confianza al 95%. La descripción de variables cualitativas se realizó expresando el número absoluto y su frecuencia relativa y las variables cuantitativas fueron descritas con su media y su desviación estándar. Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideraron como significativos valores de p menores a 0,05. Los cálculos se llevaron a cabo con ayuda del programa SPSS versión 21.0.

3. RESULTADOS

3.1. Características de la población a estudio

Durante el periodo de desarrollo de este trabajo se estudiaron 1.000 mujeres de las que se obtuvieron 1.000 muestras. De éstas, se consideraron válidas para el estudio 997 al no obtenerse de la muestra cervical suficiente ADN para la amplificación del VPH en 3 pacientes.

En cuanto a las características demográficas de la población encontramos que la edad media del total de mujeres incluidas en el estudio fue de 47,36 años. El 86,9% de las pacientes son del centro, norte o sur de Europa, el 3,2% de América del Sur, el 6,5% Europa del Este, el 2,5% de África, un 0,1% de América del norte y un 0,8% de Asia. El 17,7% son nulíparas, mientras que un 82,3% de ellas ha tenido uno o más hijos. Entre las que han tenido algún hijo la paridad media es de 1,89 hijos. El 33,5% de las pacientes eran menopáusicas y la edad media de la menarquia fue de 11,7 años. El 29,9% empleaban preservativo, el 24,5% no empleaban ningún método anticonceptivo, el 12,9% utilizaban anticonceptivos hormonales orales, el 7,1% empleaban doble método, el 4,1% DIU, el 4% vasectomía, 3,6% ligadura tubárica, 4% el parche anticonceptivo y 1,1% el implante subcutáneo. Un 67,8% de ellas son fumadoras, un 26,4% no fumadoras y un 5,8% exfumadoras. El 61,3% vive en medio urbano (96,9% en Logroño y 3,1% en Calahorra) mientras que el 38,7% proceden del medio rural, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

3.2. Prevalencia de infección por los diferentes genotipos de VPH

De las 997 muestras estudiadas, 130 (13%) resultaron positivas para ADN del VPH. De ellas, 102, lo eran para VPH-AR, 49 para VPH-BR y 11 para VPH-RI. En la tabla 1 se resumen los datos encontrados indicándose los porcentajes de infección por VPH con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Así mismo, en la última columna se indican los porcentajes de infección por VPH respecto al total de la muestras del estudio. En este sentido se podría decir que si la muestra del estudio es representativa de la población de La Rioja, se pueden extrapolar los datos y decir que la prevalencia poblacional de infecciones por VPH-AR es del 79,2% y su IC al 95% 71,5-85,3. Del mismo modo, la prevalencia de VPH-RI sería del 8,5% (IC al 95% 4,8-14,7) y la de VPH-BR sería del 38,5% (IC al 95% 30,5.47).

Tabla 1.
Prevalencia de infección por VPH

VPH	VPH+	VPH-	SIN ADN	% +	IC 95%	% TOTAL
RIESGO ALTO	102			79,2	71,5-85,3	10,3
RR INTERMEDIO	11			8,5	4,8-14,7	1,1
RIESGO BAJO	49			38,5	30,5.47	5,0
TOTAL	130	867	3			13 %

En cuanto al estudio por genotipos del VPH el más frecuente, independientemente del tipo de lesión, es el VPH 16 seguido del 33, 6, 45, 18, 35, 39, 52, 58, 11, 53, 68, 31, 66, 56, 83, 51, 84, 42, 61, 70, 72, 59, 44, 64, 89, 40, 62, 71, 81, 85, 82 (figura 1). Estratificando la muestra por genotipos de riesgo, el 16, 33, 45 y 18 resultaron ser los genotipos que con más frecuencia se amplificaron. Se detectaron un total de 32 genotipos diferentes (14 de AR, 16 de BR y 2 de RI).

El 62,30% de las pacientes presentaron infección por múltiples genotipos de VPH mientras que el 37,7% restante tenían infecciones por un solo genotipo (figura 2). De las pacientes con infección por múltiples genotipos, el 56% de las mujeres tenían infección por dos genotipos, el 12% tenían infección por tres, el 10% por cuatro, el 2% por cinco y una paciente tuvo infección por 6 genotipos de VPH. De las 81 pacientes con infección por múltiples genotipos de VPH, el 95,06% de ellas fueron infecciones con predominancia del genotipo VPH-AR (figura 2). Hay que tener en cuenta que una misma paciente puede ser positiva para diferentes genotipos al mismo tiempo, por lo tanto, el total de pacientes no es el sumatorio de los valores positivos para cada categoría de riesgo genotípico. En este sentido, cuando existe infección múltiple, se asignó el valor con mayor riesgo, encontrando un total de VPH-AR de 102 (79,2%), 25 VPH-BR (19,2%) y 3 VPH-RI (2,3%).

Núm. 36 (2018), pp. 197-212
ISSN 0213-4306 | *Zubía*

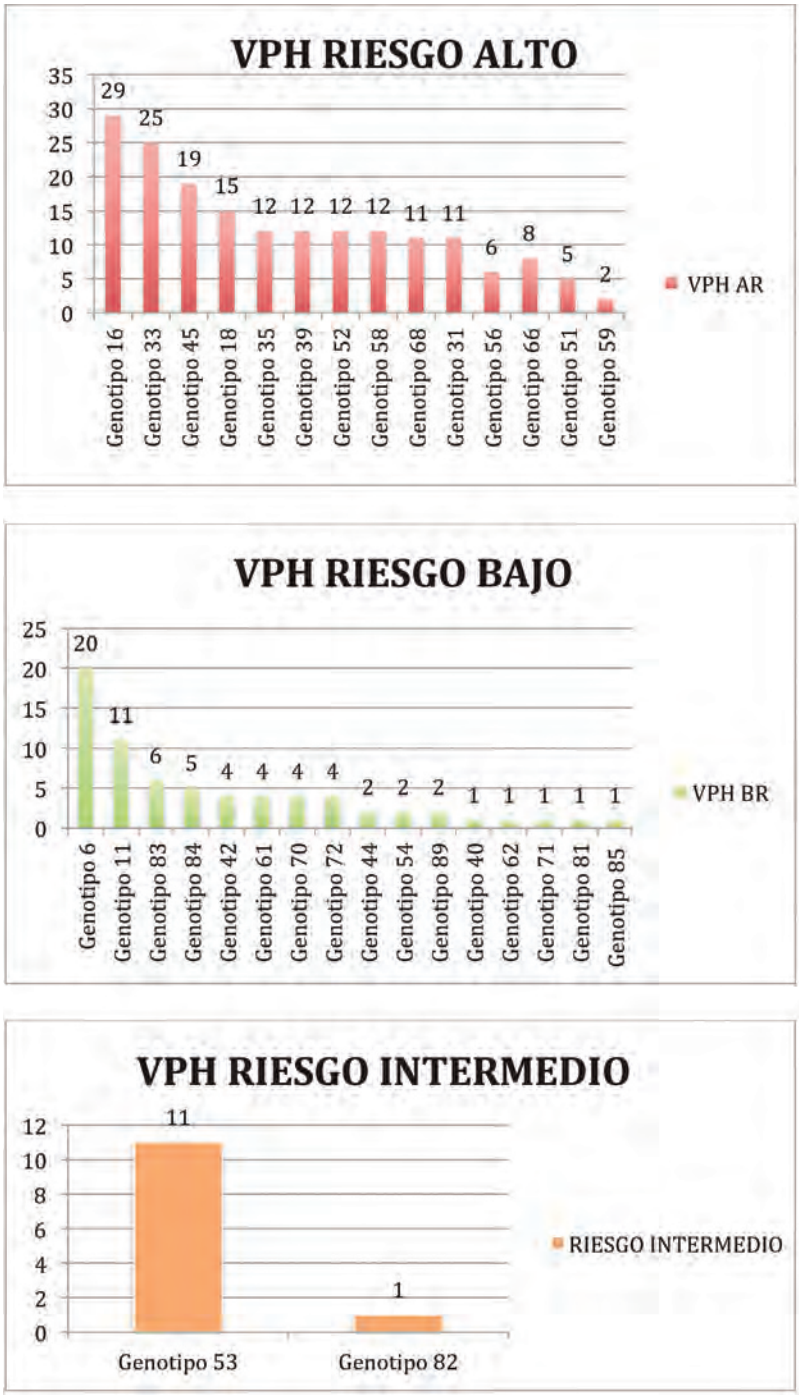

Figura 1. Prevalencia de infección por el VPH según genotipo.

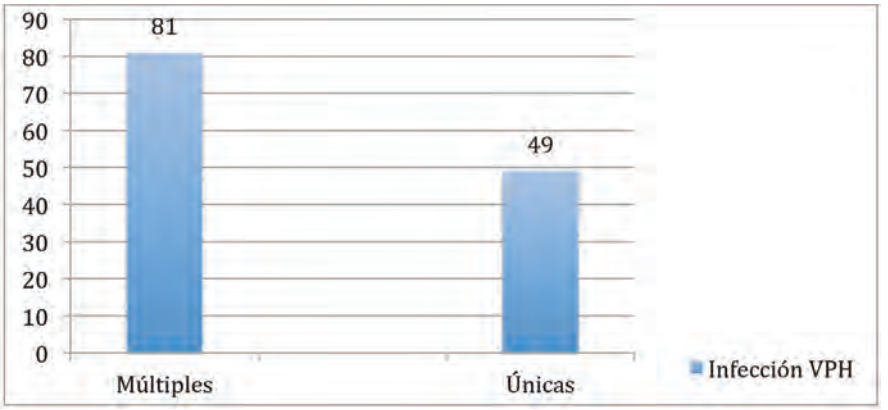

Figura 2. Infecciones únicas y múltiples por VPH.

La prevalencia de alteraciones citológicas en cualquiera de sus grados fue del 4,2% en las muestras estudiadas. Todas ellas estaban infectadas por el VPH excepto 3 pacientes con ASCUS citológico. Así, nuestros datos muestran 16,7% ASCUS (células escamosas atípicas de significado incierto), 56,8% LSIL (lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado), 21,4% HSIL (lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado); y 7,1% CCI (Cáncer de Cuello Invasor). El Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) han establecido una nueva terminología histopatológica denominada LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), quienes homologan la nomenclatura citológica e histológica en una clasificación dual y paralela e involucra a las lesiones ano-genitales, representada por los términos: HSIL Y LSIL. Este abordaje dual intenta reflejar el comportamiento biológico de las lesiones y, ha sido recogido en la última clasificación de la O.M.S para las neoplasias del tracto genital femenino publicada en 2014.

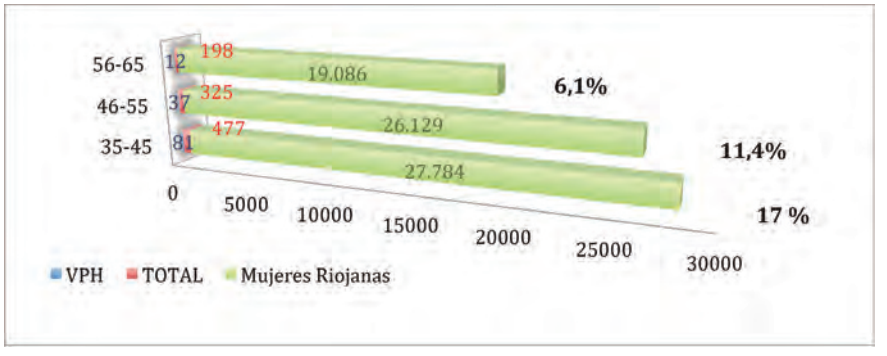

Figura 3. Prevalencia del VPH del estudio sobre la población de mujeres riojanas.

Núm. 36 (2018), pp. 197-212
ISSN 0213-4306 | *Zubía*

3.3. Prevalencia de VPH según grupos de edad

Si relacionamos estos resultados en función de la edad se observó que en mujeres jóvenes existe mayor prevalencia del VPH respecto a mujeres edad avanzada (17% vs 11,4% vs 6,1%) (figura 3).

4. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de prevalencia de VPH en España en población con cribado inadecuado y dentro del ámbito de implantación de un cribado poblacional estructurado. La prevalencia global del 13% obtenida en nuestra Comunidad se sitúa en el rango alto de prevalencias comunicadas por otros estudios similares, tal y como se describirá a continuación. A este respecto, se debe señalar que la mayoría de estudios españoles publicados proceden de cribados oportunistas (no poblacionales ni estructurados) y realizados en la población general (no se lleva a cabo selección de aquellas pacientes con cribado inadecuado que serían precisamente las pacientes de alto riesgo) lo que puede influir en los resultados obtenidos. En este sentido, el presente estudio sobreestima en cierta manera la prevalencia de VPH debido a que nos centramos en una población con cribado inadecuado donde tanto la prevalencia de VPH como de lesiones citológicas suele ser mayor al no haber tenido un seguimiento ni haber recibido recomendaciones.

Tanto en un meta-análisis realizado con 78 trabajos de todo el mundo (De San José, 2007) como en el informe emitido por "*HPV information centre*" en 2014 (Bruni, 2015) se estima que la prevalencia de VPH de las mujeres españolas es del 10,4% (IC 95% 10,2-10,7), y del 10,7% (IC 95% 10-11,5), cifras inferiores que la encontrada en este trabajo. Esta diferencia es probable que sea debida a que las pacientes con cribado inadecuado de La Rioja tienen una mayor prevalencia de infección por VPH al no llevar un seguimiento clínico adecuado.

Centrándonos ya en los estudios llevados a cabo en nuestro país, en un estudio oportunista ocasional y puntual realizado en Galicia, en 1.703 mujeres con edades comprendidas entre los 16 y 64 años procedentes de tres centros ginecológicos y en un centro de planificación familiar del servicio de salud gallego, encontraron una prevalencia de VPH del 10,1% (IC 95% 8,6-11,6) (Trigo-Daporta, M., 2014). Otros estudios llevados a cabo en Zaragoza (Bernal, M. et al. 2008), Madrid (Martín, P. et al. 2011) o en el País Vasco (Delgado, D. et al. 2013), se han realizado en mujeres con un estudio previo patológico, o en mujeres pertenecientes a grupos de riesgo, como son las trabajadoras sexuales (Tozue, 2001, en Oviedo, Del Amo, 2005, en Madrid y Losane, 2005, en Alicante), por lo que los resultados obtenidos en dichos estudios no se podrían comparar con los del presente trabajo dado que las prevalencias son mucho mayores. En este sentido, Bernal, M. et al. (2008) concluye en su estudio de caso-control que existe una asociación fuerte entre la infección por los genotipos 16 y 18 y el CCU, resaltando la importan-

cia de implantar la vacunación frente a estos genotipos para prevenir el CCU. Martin, P. et al. (2011) describe una prevalencia del 43,2% y concluyen que el VPH 16 fue el más frecuente en la región de Madrid, seguidos del VPH 53 y 31, con una menor prevalencia del VPH 18. En este sentido, aunque la vacuna frente al VPH 16 y 18 puede teóricamente prevenir el 50% de lesiones citológicas HSIL, los genotipos no incluidos en la vacuna son frecuentes en su población. Por ello, es preciso conocer la distribución de genotipos para predecir el efecto de las vacunas sobre la incidencia de infección y así evaluar la protección cruzada. Finalmente, el estudio de Delgado et al. (2013) concluye que existe una elevada prevalencia de infección por genotipos de alto riesgo en pacientes con anomalías en la citología siendo la prevalencia global del 69,8%. En un estudio realizado en Valladolid (García, S. et al. 2017) se observa que la prevalencia de VPH se correlaciona inversamente con la edad. Esta pasa desde el 42,7% en el grupo de mujeres de 35 a 39 años al 8,9% en el de 60-64 años. Nuestro estudio confirma dicha relación. Así, la prevalencia oscila del 16,98% en el grupo de mujeres de 35 a 39 años al 6,06% en el de 60-65 años. Este descenso es lineal a partir del grupo de 45-49 años con un descenso aproximado de cinco puntos porcentuales de prevalencia para cada bloque poblacional. Ese hecho unido a la lenta progresión oncogénica de VPH refuerza que el inicio del cribado molecular de VPH se haga a partir de los 30-35 años. La diferencia entre los grupos de edad del estudio (16% vs 11% vs 6%) no es tan importante como la encontrada en la población con cribado de CCU adecuado del Estudio Cleopatra. En este último trabajo se advirtieron diferencias en la prevalencia por grupos de edad, siendo superior en mujeres entre 18 y 25 años (28,8%; IC 95%: 26,6-31,1), que en mujeres de edades más avanzadas (9% en el grupo de 36 a 55 años y 7% en el de 56 a 65 años). Al analizar si hay diferencias significativas entre los grupos de edad respecto al estudio Cleopatra, es decir, si la prevalencia encontrada en 36-45 años en el estudio (17%) es diferente de la prevalencia que hay en Cleopatra (9,5%) y así para cada grupo, las diferencias son:

Grupos edad	Cleopatra	Elizalde, C. R.	p valor
36-45	9,5%	17%	0,006
46-55	8,6%	11,4%	0,004
56-65	7,0%	6,1%	0,64

Es decir, en los grupos de edad más jóvenes (36-45 y 46-55) la prevalencia es mayor en el presente estudio que en el de Cleopatra ($p<0,001$), mientras que no hay diferencias significativas en la prevalencia en el grupo de edad de 56 a 65 años ($p = 0,64$). En este estudio no se ha observado un segundo pico en la década de los cincuenta ni en la de los sesenta como ha sido referido en otros estudios (Myers, E. R., 2000).

Núm. 36 (2018), pp. 197-212
ISSN 0213-4306 | ***Zubía***

En comparación con el estudio Cleopatra, nuestro trabajo pretende caracterizar y describir una población de mayor riesgo de infección por el VPH como son las mujeres con cribado inadecuado, tal y como se ha expuesto anteriormente. En este sentido, ambos estudios no son comparables aunque las cifras de prevalencia de infección por el VPH se asemejan (14,3% Cleopatra). Entre los datos virológicos cabe señalar la baja proporción de VPH de bajo riesgo encontrada. A pesar de ello, en el 38% de las mujeres portadoras de VPH se encontró VPH de bajo riesgo oncogénico lo que supone un tercio de las muestras positivas. En los dos tercios restantes se detectaron VPH de alto riesgo (79,2%) y de riesgo intermedio (11%). Dicha proporciones engloban también las infecciones por más de un genotipo sea de alto, intermedio o bajo riesgo. El 62,30% de las pacientes presentan infección por múltiples genotipos de VPH (81/130) mientras que el 37,7% restante tenían infecciones por un solo genotipo (49/130). La cifra obtenida en nuestro trabajo es el doble con respecto a la cifra obtenida en el estudio Cleopatra (32,8%) que incluyó un total de 3.155 mujeres analizadas (Castellsagué, X., 2010, Roura, E., 2012).

Otros estudios fuera de España refieren cifras mayores de infecciones multiples, hasta un 42,8%, aunque estos estudios se centran en mujeres jóvenes menores de 25 años (Ammatuna, P., 2008) en las que la prevalencia es mayor. Por ello, estas diferencias podrían deberse tanto a la edad y a la conducta sexual de la población estudiada así como a la situación geográfica.

La evidencia científica pone de manifiesto que existen fuertes divergencias en el tipo de virus más frecuente en diferentes zonas del planeta. La mayoría de las estimaciones de la prevalencia realizadas a través de muestras probabilísticas parten de una iniciativa auspiciada por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) en diferentes partes del mundo. Se aprecian diferencias por área geográfica siendo más elevadas en los países estudiados de Latinoamérica –Colombia (15%), Chile (14%), Argentina (17%) y Costa Rica (16%)– y África –Nigeria (28%)– que en Asia –Vietnam (11% y 2%) y Tailandia (6%)–, mostrando los países europeos estudiados las prevalencias más bajas –Suecia (7%) y España (3%)– (Ferlay, J. et al. IARC 2005). Existe una amplia variación en las prevalencias del VPH publicadas en mujeres de la población general de los distintos países del mundo que refleja, además de las diferencias de la epidemiología del VPH, diferencias en las estrategias de muestreo de la población y las técnicas diagnósticas utilizadas. Estos datos pueden ser muy útiles, por tanto, para desarrollar programas de vacunación, o pruebas diagnósticas específicas para cada región. En un metaanálisis se analizaron los datos por regiones y se observó que la presencia de VPH es cinco veces mayor en África subsahariana que en Europa, mientras que Asia y Sudamérica tienen unas tasas intermedias (De San José, S. et al., 2007). La edad temprana de inicio de RRSS con hombres mayores o con hombres que tienen múltiples mujeres, las pobres condiciones higiénicas y la infección por VIH pueden ser algunos de los factores que explican esta alta prevalencia del VPH. No obstante, no sólo a nivel mundial, sino dentro de cada país y región también existen diferencias en cuanto a la prevalencia de VPH. Así, hemos encontrado diferencias estadísticamente sig-

nificativas entre las mujeres que viven en medio urbano y las que proceden del medio rural. Sin embargo, no hay estudios en la literatura que describan resultados según el medio rural *vs* urbano. Por lo tanto, no podemos saber a qué son debidas dichas diferencias con los datos del estudio.

Finalmente, es importante mencionar que todavía no está suficientemente dilucidado si la infección con multiples tipos de VPH influye, ya sea directa o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH. En este sentido y en relación con las infecciones multiples por VPH, la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC) llevó a cabo una serie de encuestas de prevalencia del VPH basadas en la población, en 15 áreas de cuatro continentes diferentes (Vaccarella, S., 2010). Los datos obtenidos proceden de 14.536 mujeres reclutadas en las 15 áreas, con una media de edad de 40,8 años, y obtuvieron un porcentaje inferior al observado en La Rioja (32,2%) con respecto a la infección por multiples genotipos VPH. En este sentido, algunos trabajos apuntan a la posible influencia del test utilizado en el cribado (Rebolj, M., 2014) y, que esto, pueda explicar, al menos en parte, los diferentes resultados obtenidos. Además, y tal y como se ha mencionado anteriormente, el hecho de que nuestra población de estudio sea población de alto riesgo debido al cribado inadecuado puede hacer que exista mayor porcentaje de infecciones múltiples así como de alto riesgo.

5. CONCLUSIONES

La prevalencia global de positividad al VPH es del 13% en la población de mujeres riojanas entre 35 y 65 años con cribado inadecuado de CCU. Además, encontramos una prevalencia de VPH-AR mayor que de riesgo bajo o intermedio. La mayoría de las pacientes con infección del VPH positivo presentaron infección por múltiples genotipos. No obstante, será necesario continuar con el análisis de genotipado para desglosar las lesiones y el genotipo viral implicado en cada lesión.

Nuestros resultados son los primeros llevados a cabo en el ámbito de un programa de cribado poblacional y estructurado en mujeres con cribado inadecuado y deben servir como referencia para futuros estudios y para medir el impacto futuro de la vacunación. Este estudio preliminar desarrollado en nuestra comunidad es de gran impacto e interés para diseñar futuros programas de prevención y para analizar el efecto que las nuevas vacunas pueden ofrecer dentro del contexto de reducir la prevalencia del cáncer de cérvix.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ammatuna, P., Giovannelli, L., Matranga, D., Ciriminna, S. & Perino, A. (2008). Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 17, 2002-6.

Bernal, M., Burillo, I., Mayordomo, J. I., Moros, M., Benito, R. & Gil, J. (2008). Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: A case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agent Cancer*, 3, 8, doi: 10.1186/1750-9378-3-8.

Blade, A., Cararach, M., Castro, M., Català-López, F., Pérez-Escolano, I. & de Sanjosé, S. (2010). Clinical management of abnormal cytology test results and costs associated with the prevention of cervical cancer in Spain. *J Low Genit Tract Dis*, 14, 311-8.

Bruni, L., Barrionuevo-Rosas, L., Albero, G., Aldea, M., Serrano, B. & Valencia, S. (2015). (ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report Disponible en: http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php. [Fecha de consulta 20/09/2016].

Castellsague, X., Iftner, T., Roura, E., Vidart, J. A., Kjaer, S. K. & Bosch, F. X. (2012). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. *J Med Virol,* 84, 947-56.

Centers for Disease Control and Prevention (2004). Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection.

Delgado, D., Marín, J. M., de Diego, J., Guerra, S., González, B., Barrios, J. L. *et al.* (2012). Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin,* 30, 230-5.

De Sanjosé, S., Díaz, M., Castellsague, X., Clifford, G., Bruni, L., Munoz, N. *et al.* (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 7, 453-9.

Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. & Parkin, D. M. (2005). GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC cancer Base* No 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press.

García, S., Domínguez-Gil, M., Gayete, J., Rojo, S., Muñoz, J. L., Santos Salas, J. *et al.* (2017). Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacional. *Revista Española de Quimioterapia*, 30(3), 177-82.

International Agency for Research on Cancer (2005). Handbook of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon: IARC.

Martín, P., Kilany, L., García, D., López-García, A. M., Martín, M. J. & Abraira, V. (2011). Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases*, 11, 316.

Myers, E. R., McCrory, D. C., Nanda, K., Bastian, L. & Matchar, D. B. (2000). Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. s.l.: *Am J Epidemiol*, 151, 1158-71.

Rebolj, M., Preisler, S., Ejegod, D. M., Rygaard, C., Lynge, E. & Bonde, J. (2014). Disagreement between Human Papillomavirus Assays: An Unexpected Challenge for the Choice of an Assay in Primary Cervical Screening. *PLoS ONE*, 9(1), e86835.

Roura, E., Iftner, T., Vidart, J. A., Kjaer, S. K., Bosch, F. X., Muñoz, N. *et al.* (2012). Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*, 12, 3-6.

Schiffman, M., Castle, P. E., Jerónimo, J., Rodríguez, A. C. & Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 370(9590), 890-907.

Solares, C. (2012). La infección del tracto genital femenino. En Alba, A. La infección por VPH. *Bypass* 3o ed., 37-56.

Trigo-Daporta, M., García-Campello, M., Pérez-Ríos, M., Santiago-Pérez, M. I., Fernández-Rodríguez, E., Guinarte, G. *et al.* (2014). High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness. *Scand J Infect Dis*, 46, 737-744.

Vaccarella, S., Franceschi, S., Snijders, P. J., Herrero, R., Meijer, C. J. & Plummer, M. (2010). Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 503-10.

Van der Aa, M. A., Pukkala, E., Coebergh, J. W., Anttila, A. & Siesling, S. (2008). Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer,* 122, 1854-8.