

Original

Sara García
Marta Domínguez-Gil
Jorge Gayete
Manolo Blanco
José M^a Eiros
Mónica de Frutos
Luis López-Urrutia
Lourdes Viñuela
Carmen Ramos
José M^a Jiménez

Prevalencia de virus de papiloma humano en mujeres de un programa de cribado poblacional

Hospital Universitario "Rio Hortega". Valladolid.

RESUMEN

Introducción. El virus del papiloma humano (VPH), es causa necesaria para que una mujer desarrolle cáncer de cuello uterino. El objetivo del estudio es estimar la prevalencia, de mujeres con infección de VPH, pertenecientes al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León.

Material y métodos. Se analizaron las muestras de las mujeres incluidas en el programa de cribado poblacional. Incluyendo un total de 120.326 muestras de frotis de cérvix, recogidas en el periodo comprendido de enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados. Se han obtenido 12.183 muestras positivas, obteniendo una prevalencia de 9,6‰, en la población femenina, con un intervalo de confianza (IC) 95,0% entre 9,48 y 9,82. La prevalencia experimenta un descenso lineal a medida que aumenta la edad de la mujer. Y al estudiar la prevalencia de los diferentes genotipos en función del riesgo de transformación celular es mayor en los genotipos de alto riesgo que en los de bajo riesgo.

Conclusiones. El sistema de cribado de cáncer de cérvix en Castilla y León es el único programa de cribado poblacional implantado en España, que incluye la detección de VPH, por lo que los resultados del estudio adquieren gran relevancia para futuros estudios de prevalencia de la infección y su evolución.

Palabras clave: Infecciones por *Papillomavirus*, cáncer de cuello de útero, cribado, prevalencia, Infecciones tumorales por virus.

Prevalence of human papilloma virus in women in a population screening program

ABSTRACT

Introduction. The human papillomavirus (HPV), is necessary to cause a woman developing cervical cancer. The aim of the study is to estimate the prevalence of women with HPV infection, belonging to the program of prevention and early detection of cervical cancer of Castilla y León (Spain).

Material and methods. Samples of women included in the screening program were analyzed. Including a total of 120,326 cervical swab samples, collected in the period from January 2012 to December 2014.

Results. A total of 12,183 positive samples were obtained, showing a prevalence of 9.6 ‰, in the female population, with 95.0% confidence interval (CI) between 9.48 and 9.82. The prevalence undergoes a linear decrease with increasing age of women. And by studying the prevalence of different genotypes depending on the risk of cell transformation it is higher in high-risk genotypes at low risk.

Conclusions. The screening system for cervical cancer in Castilla y León is the only screening program implemented in Spain, including the detection of HPV, so that the study results are of great significance for future studies of prevalence of infection and evolution.

Keywords: *Papillomavirus* Infections, Uterine Cervical Neoplasms, Straining, Prevalence, Tumor Virus Infections.

INTRODUCCIÓN

La relación del cáncer de cérvix (CC) con el virus del papiloma humano (VPH), no necesita ser enfatizada. Resulta difícil conocer la frecuencia real de la infección genital por VPH debido a que no se notifican los casos diagnosticados y, además, como la mayoría de infecciones son asintomáticas y autolimi-

Correspondencia:
Sara García.
Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Rio Hortega.
Calle Dulzaina nº2. Valladolid. España.
E-mail: sagarvi87@hotmail.com

tadas, gran cantidad de pacientes no se diagnostican¹.

La infección por VPH es la de transmisión sexual más frecuente, calculándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algún momento de su vida¹.

En España, se estima que 2.103 mujeres son diagnosticadas de CC anualmente, es el séptimo 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, produciéndose por esta causa 739 muertes al año². El 55,8% de los casos de CC en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH².

En líneas generales, el genotipo 16 de VPH es el más frecuentemente aislado en los estudios de muestras cervicales.

A nivel mundial, los genotipos de VPH 16 y 18, contribuyen al 70% del total de los casos de CC, entre el 41-67% de las lesiones de alto grado y entre el 16 y 32% de las lesiones de bajo grado. Tras los genotipos VPH 16 y 18, los seis tipos más comunes, son los mismos en casi todas las áreas geográficas del planeta, siendo el 31, 33, 35, 45, 52 y 58, que entre ellos contribuyen al 20% de los casos de CC³.

La prevalencia de unos y otros genotipos en mujeres, también sufre variaciones según la localización geográfica. A nivel mundial los genotipos 16 y 18 son los más frecuentes, en contraste con lo que ocurre en el Sur de Europa y en España, donde el genotipo 18 es menos frecuente y lo son más el 31, el 33 y el 66^{2,4}.

El objetivo de nuestro estudio es estimar la prevalencia, de mujeres con infección de VPH, pertenecientes al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León y describir la prevalencia de infección múltiple por VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluye a las mujeres pertenecientes al Sistema de Salud de Castilla y León, incluidas en el programa de prevención de cáncer de cérvix de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, con edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad.

El periodo de estudio comprende desde el 1 de enero de 2012, al 31 de diciembre de 2014. Durante este periodo las muestras analizadas han sido 120.326 correspondientes a mujeres incluidas en el programa.

El programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino, fue instaurado en la Comunidad en 1986, y su última actualización data del 5 noviembre de 2012. Se caracteriza por⁵:

- Ser un proceso continuo.
- Ser un programa integral.
- Ser ofertado a la población diana dentro de un marco de salud pública, protocolizado y con adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados.

- Ser un proceso organizado e integrado.
- Presentar una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas de cribado e intervalo de las mismas.

Como criterios de inclusión en el Programa, las mujeres deben de residir en Castilla y León, tener una edad comprendida entre 25 y 64 años, haber mantenido relaciones sexuales y no presentar sintomatología ginecológica.

Como criterios de exclusión, éstos pueden ser permanentes o temporales. Como criterio permanente se encuentran las mujeres con histerectomía total, y como criterios temporales, las mujeres sin relaciones sexuales o mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

Los intervalos y pruebas de cribado se realizan a:

- Mujeres de 25 a 34 años: Citología cervical convencional, cada 3 años (las dos primeras citologías con un intervalo de 12 meses).
- Mujeres de 35 a 64 años: Co-test. Citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional tienen su base en la clasificación *Bethesda* 2001⁵

Los resultados de la determinación de VPH, tienen su base en el diagnóstico molecular para el genotipado de los genotipos de VPH 16 y 18, y la detección de los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico: 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82.

La detección y el genotipado del VPH, en el programa de prevención y detección precoz del cáncer del cuello de útero en Castilla y León, se realiza mediante una técnica molecular basadas en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la técnica CLART® HPV2, comercializada por GENOMICA. detecta la presencia de los 35 virus de VPH (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89). La detección se lleva a cabo mediante la amplificación de un fragmento de unos 450 pb dentro de la región L1 del VPH. La detección del producto amplificado por PCR, mediante la plataforma tecnológica basada en *microarrays* de baja densidad: CLART® (*Clinical Array Technology*)

Las variables incluidas en el estudio han sido: fecha de recogida de la muestra, edad de la mujer, menopausia como variable dicotómica, área y zona de salud donde tiene lugar la recogida de la muestra, diferenciando el tipo de zona de salud (urbana, semiurbana o rural), zona geográfica de procedencia de la mujer, estudio morfológico de la muestra, estudio microbiológico, presencia de VPH y genotipado.

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel. Los datos han sido revisados por el programa de cáncer de cérvix. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 5% en una determinada variable será informada y considerada como un posible sesgo del estudio.

El nivel de significación para todas las pruebas, se conside-

rá para una $p \leq 0,05$.

Para el cálculo de la prevalencia global, por edades, por áreas de salud, de VPH se utilizará como denominador la población de Castilla y León.

Los datos han sido facilitados por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, quien abriendo una vía administrativa ha procedido a la cesión de los datos procedentes del fichero denominado "Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas", pertenecientes al Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León.

Los datos objeto de la solicitud, en los cuales no es posible identificar a un afectado o interesado, pertenecen a la categoría de datos disociados.

RESULTADOS

En este trabajo, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, se han procesado para la detección de VPH, 120.326 muestras de frotis de cérvix.

Se ha calculado la prevalencia de VPH, teniendo en cuenta los datos de población obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), con fecha 1 de enero del 2014.

Durante el periodo estudiado del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cérvix de la Junta de Castilla y León, se han obtenido 12.183 muestras positivas. La población de mujeres en Castilla y León a 1 de enero del 2014 es de 1.262.540, obteniendo una prevalencia de 9,6‰, en la población femenina, con un IC 95,0% entre 9,48 y 9,82.

La prevalencia ha sido estudiada en cada una de las nueve provincias pertenecientes a la comunidad. Valladolid es la provincia con mayor prevalencia de VPH, con un 11,83‰, con un IC 95% 11,42 -12,24, seguidas de León y Palencia, con prevalencias de 10,65‰ y 10,47‰ respectivamente, siendo la pro-

vincia con menor prevalencia Soria, con un 6,75‰, (IC 95% 5,98 - 7,51), y Burgos con una prevalencia de 7,70‰ (tabla 1).

Prevalencia de VPH según edad. La prevalencia del VPH en las mujeres de Castilla y León ha sido calculada según los tramos de edad descritos.

En las mujeres entre los 35 y 64 años, edades en las que se realiza la detección de VPH en el programa de cribado, la prevalencia es mayor.

El grupo de edad en la que se ha obtenido la máxima prevalencia, es el grupo de mujeres entre los 35 y 39 años, en Castilla y León hay 91.320 mujeres en ese rango de edad, en el estudio se ha realizado la prueba de detección de VPH a 22.367 de ellas, obteniendo 3.899 muestras VPH positivas, siendo la prevalencia del 42,70‰ con un IC 95% 41,38 - 44,01. A partir de este rango de edad, la prevalencia experimenta un descenso lineal a medida que aumenta la edad de la mujer, llegando a una prevalencia de 8,94‰, en las mujeres entre 60 y 64 años, como podemos observar en la figura 1.

Se ha estudiado la prevalencia de los diferentes genotipos, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de Castilla y León.

Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH en función del riesgo de transformación celular. La distribución del perfil de riesgo resulta ser de 7.489 muestras infectadas por VPH por genotipos de Alto Riesgo (AR) de transformación celular, que representan el 63,56% del total de determinaciones VPH positivas. 2.810 muestras son VPH de Bajo Riesgo (BR), en concreto el 23,85% y se ha obtenido que 1.483 determinaciones, el 12,59% presentaban genotipos de VPH AR y BR simultáneamente

La prevalencia de VPH-AR en las mujeres de Castilla y León de 5,93‰ (IC 95% 5,8-6,07). La prevalencia de VPH-BR

Tabla 1 Distribución de la población, muestras y positividad de las mismas, en función de las provincias estudiadas.

Provincia	Población mujeres CyL	Nº muestras procesadas de VPH	Nº muestras positivas del programa	Prevalencia ‰	IC 95,0 %
Ávila	83.017	7.785	754	9,08	8,43 - 9,73
Burgos	183.018	14.612	1.409	7,70	7,30 - 8,10
León	248.157	21.818	2.644	10,65	10,25 - 11,06
Palencia	84.612	9.404	886	10,47	9,78 - 11,16
Salamanca	175.398	15.862	1.433	8,17	7,75 - 8,59
Segovia	78.987	6.736	655	8,29	7,65 - 8,93
Soria	45.498	3.685	307	6,75	5,98 - 7,51
Valladolid	270.292	29.086	3.197	11,83	11,42 - 12,24
Zamora	93.561	8.787	898	9,60	8,97 - 10,23

CYL (Castilla y León), IC (Intervalo de Confianza)

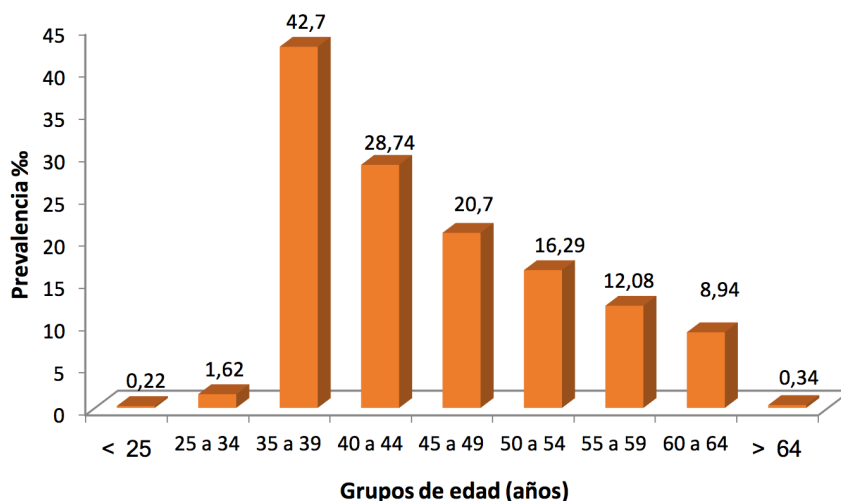


Figura 1 Distribución de la prevalencia de infección por VPH en función de los grupos etarios.

Tabla 2 Categorización en función del riesgo de transformación celular.

	Población mujeres CyL	Nº muestras procesadas en el programa	Prevalencia ‰	IC 95,0%
VPH-AR	1.262.540	120.326	5,93	5,80- 6,07
VPH-BR	1.262.540	120.326	2,23	2,14 - 2,31
VPH AR Y BR	1.262.540	120.326	1,17	1,11 - 1,23

AR (Alto Riesgo), BR (Bajo riesgo), CYL (Castilla y León), IC (Intervalo de Confianza)

en las mujeres de Castilla y León, ha sido de 2,23‰ (IC 95% 2,14-2,31). Y la prevalencia de genotipos de VPH-AR y genotipos de VPH-BR en una misma muestra es de 1,17‰ (IC 95% 1,11-1,23). (tabla 2).

Infección múltiple de VPH. Entre las 12.183 muestras que han sido positivas en VPH, en las edades comprendidas entre los 35 y 64 años de edad, 8.248 muestras presentaban un solo genotipo de VPH, el 67,7% de las determinaciones VPH positivas y 3.935 muestras presentaban infección múltiple de VPH, el 32,3%.

El 30,2% de las determinaciones positivas para el VPH-AR, estaban infectadas por más de un genotipo, frente al 12,41% de las determinaciones positivas para el VPH-BR, que estaban coinfectadas por más de un genotipo, teniendo los genotipos de AR, mayores porcentajes de infecciones múltiples.

DISCUSIÓN

En el informe emitido por "HPV information centre" en

2014³, reseña que la prevalencia de VPH de las mujeres españolas es del 10,7‰ (IC 95% 10-11,5), muy similar a la obtenida en nuestro estudio.

Un meta-análisis realizado por De Sanjosé et al, de 78 trabajos en todo el mundo, estima una prevalencia de la población mundial del 10,4‰ (IC 95% 10,2-10,7)⁶, que también se aproxima a nuestros datos.

Hallazgos similares, se han obtenido en un estudio realizado en Galicia, en 1.703 mujeres, cuyas edades comprendían entre los 16 y 64 años, en tres centros ginecológicos y un centro de planificación familiar del servicio de salud gallego, con una prevalencia de VPH en las mujeres del 10,1‰ (IC 95% 8,6-11,6)⁷.

Algunos de los estudios realizados en España en los últimos años, sobre la prevalencia de VPH en Zaragoza⁸, Madrid⁹ o País Vasco¹⁰, se han realizado en mujeres con previo estudio patológico, o mujeres pertenecientes a grupos de riesgo, como son las trabajadoras sexuales, por lo que los resultados obtenidos no se pueden comparar a los de nuestro trabajo.

La prevalencia estudiada en las nueve provincias de la

Comunidad, muestra como Valladolid con 270.292 mujeres, tiene una prevalencia del 11,83‰ (IC 95% 11,42-12-24), se encuentra por encima de la media española y de la prevalencia de la comunidad. La provincia de León, se sitúa la segunda en prevalencia de VPH en las 248.157 mujeres de su población, con una prevalencia de 10,65‰ (IC 95% 10,25-11,06).

Se debe indicar, que la prevalencia de VPH obtenida en las mujeres menores de 35 años y mayores de 64 años de edad, no es adecuada, ya que no se ha realizado detección de VPH a todas las mujeres en estas edades, al no corresponder con el programa, obteniendo prevalencias falsamente bajas.

En España, se estima que la prevalencia es superior en las mujeres jóvenes y experimenta un descenso gradual con la edad, hasta llegar a valores inferiores al 4% en edades perimenopáusicas¹¹.

En cuanto a la prevalencia entre los 35 a 64 años, que si podemos considerar representativa de la población de Castilla y León, experimenta un descenso lineal continuo, conforme avanza la edad. No existiendo un segundo pico en la cincuenta o sesentena.

Todavía no está claro si la infección con múltiples tipos de VPH interfiere, ya sea directamente o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH¹².

En nuestro estudio, en el 32,3% de las determinaciones VPH positivas procesadas, se han detectado más de un genotipo por muestra, cifra muy parecida a la obtenida en el estudio Cleopatra, de 32,8% de infecciones múltiples por VPH^{13,14}. Algo mayor es la cifra de infecciones múltiples, obtenida en un estudio de prevalencia realizado en el sur de Italia, en el que se han obtenido el 42,8% de las determinaciones VPH positivas con infección por múltiples genotipos de VPH, (a tener en cuenta, que este estudio se centra en mujeres jóvenes menores de 25 años)¹⁵.

Una serie de encuestas de prevalencia del VPH basadas en la población, se ha llevado a cabo por la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC), en 15 áreas, en cuatro continentes diferentes, los datos obtenidos se recogen en el denominado estudio "*Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys*", 14.536 mujeres fueron reclutadas en las 15 áreas, con una media de edad de 40,8 años, obtuvieron que el 32,2% de las mujeres con VPH positivo, tenían infección múltiple por VPH¹⁶.

AGRADECIMIENTOS

Se hace constar el agradecimiento al Servicio de Promoción de la Salud de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, por la autorización y acceso a los datos, en especial al Dr. Pedro Ángel Redondo Cerdeña y a la Dra. María Mercedes Sánchez Jacob, quienes facilitaron todo el proceso.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para

la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Report to Congress. 2004.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer Base N° 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2005.
- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php>. [Fecha de consulta 20/09/2016].
- Gomez-Roman JJ EC, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, García-Higuera I, Nicolás Martínez M, et al. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS* 2009; 117: 22-7.
- Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino [Fecha de consulta: 26/09/2016] Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancer-cuello-utero-ca>
- De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz 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 :453-9.
- 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 sample representativeness. *Scand J Infect Dis* 2014; 46:737-744.
- Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: A case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agent Cancer*. 2008; 3: 8. doi: 10.1186/1750-9378-3-8
- Martín P, Kilany L, García D, López-García A.M, Martín M.J, Abraira V. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:316.
- Delgado D, Marín J.M, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios J.L et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:230-5.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. s.l.: *Am J Epidemiol* 2000; 151:1158-71.
- Solares C. La infección del tracto genital femenino. En Alba A. La

infección por VPH. Bypass 3º ed. 2012; 37-56.

13. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, 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: 947-56.
14. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 3-6.
15. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2002-6.
16. Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJ, Herrero R, Meijer CJ, Plummer M. Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:503-10.