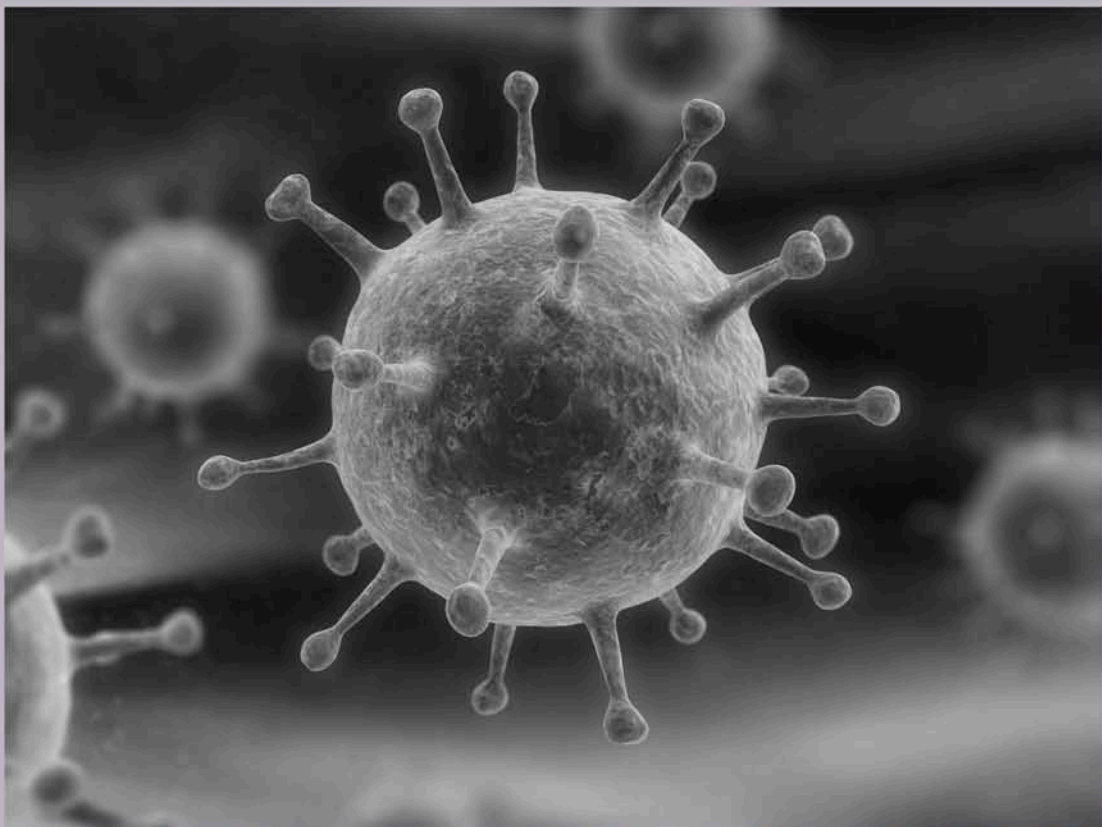


TIPO DE RESPUESTA SEGÚN EL GENOTIPADO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO SEGÚN COBAS 4800 EN LAS LESIONES ASC-US HPV POSITIVAS

Nadwa Kanjou Augé



Dirigida por:

Profesor Ramón Carreras Collado

Profesor Francesc Alameda Quitllet

Profesora Gemma Mancebo Moreno

TESIS DOCTORAL

TIPO DE RESPUESTA SEGÚN EL GENOTIPADO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO SEGÚN COBAS 4800® EN LAS LESIONES ASC-US HPV POSITIVAS

Autor: Nadwa Kanjou Augé

Bajo la dirección de:

Profesor Ramón Carreras Collado

Profesor Francesc Alameda Quitllet

Profesora Gemma Mancebo Moreno

**Departamento de Pediatría, Obstetricia, y Ginecología, y
Medicina Preventiva.**

Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, 2015

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

**TIPO DE RESPUESTA SEGÚN EL GENOTIPADO
DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO SEGÚN
COBAS 4800® EN LAS LESIONES ASC-US HPV
POSITIVAS**

Tesis Doctoral presentada por

**Doña Nadwa Kanjou Augé, para optar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía.**

Barcelona, Noviembre 2015

Dedicado,

A David, por ser el mejor compañero de este viaje que es la vida. Gracias por hacerlo todo fácil, por quererme, apoyarme y respetarme siempre.

A mis padres por su amor incondicional, por hacer realidad mis sueños, por la vida que me han regalado. Os lo debo todo.

A mi hermano Imad, por ser mi mejor ejemplo, por su amor e ilusión en todos mis proyectos. A Arrate y a los peques Xavi y Sofía.

A toda mi familia, a los que están cerca y a los que ya no están.

A mis amigos, a mi "grupo Masilla", porque son los mejores y siempre están ahí.

A todos aquéllos que en algún momento se han cruzado en mi camino y se han quedado para siempre.

Y finalmente, un recuerdo muy especial a mi familia de Siria, con los que he compartido muchos de los mejores momentos de mi vida y a los que ahora echo mucho de menos.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Ramón Carreras Collado, Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital del Mar, por su labor en la dirección de esta tesis doctoral, por su apoyo y su estímulo constante en la realización de este trabajo.

A la Dra. Gemma Mancebo por su cariño, por su dedicación y esfuerzo, por su inestimable ayuda en la realización de esta tesis.

Al Profesor Francesc Alameda, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar, por su especial motivación en todos mis trabajos desde mi incorporación al Hospital del Mar.

A Montse mi auxiliar en el CAP Barceloneta, por ser la mejor compañera y por su empeño en que realizara esta tesis.

A la Dra. Maite López-Yarto por su amistad, por nuestros momentos de trabajo y de ideación de nuevos proyectos.

A la Dra. Elena Ferriols, por motivarme siempre a que hiciera esta tesis.

Al Dr. Josep María Solé, por estar siempre dispuesto a ayudarme.

A mis compañeros del PASSIR y del CAP Barceloneta, por su importante trabajo sin el cual este estudio no hubiera sido posible.

A todos mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar, desde auxiliares, enfermeras, comadronas, médicos, a todos, por dejarme formar parte de esta gran familia.

A mis residentes, los que aún lo son y los que ya son adjuntos, por dejarme aprender de ellos.

Al Dr. Isidro Boyuna y a M^a Carmen, por ser el mejor ejemplo. Por hacerlo todo fácil. Por dejarme aprender a su lado.

A la Dra. Cecilia Escayola, por sus consejos, por hacerme disfrutar trabajando, por enseñarme tantas cosas .

A la Dra. Maite Cusidó y a la Dra. Sonia Baulies. Por estar ahí.

A todos mis compañeros del Institut Universitari Dexeus, donde aprendí a querer mi profesión.

A David, mi estadístico, por trabajar a horas intempestivas para que pudiera tener mis resultados a tiempo.

A todos los que han hecho posible que hoy esté aquí.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	17
1. CÁNCER DE CÉRVIX	19
2. LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO	23
2.1. DIAGNÓSTICOS CITOLÓGICOS	26
2.1.1. LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)	27
2.1.2. HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)	28
2.1.3. ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) y ASCH (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL)	28
2.2. DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS	29
2.3. HISTORIA NATURAL DE LAS DISPLASIAS CERVICALES	32
3. INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)	37
3.1. ESTRUCTURA Y GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.	37
3.2. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HPV	39
3.3. GENOTIPOS DE HPV Y RELACIÓN CON LAS DISPLASIAS CERVICALES Y EL CÁNCER DE CÉRVIX	41
3.4. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN Y GENOTIPADO DEL HPV	51
3.4.1. Métodos por amplificación de señal.	52
3.4.2. Técnicas de PCR	54
4. MÉTODOS DE CRIBADO	58
5. MANEJO CLINICO DE LAS DIPLASIAS CERVICALES	64
5.1. ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INCIERTO. ASC-US	64
5.2. ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS QUE NO PUEDE DE CARTAR LESIÓN DE ALTO GRADO. ASC-H.	66
5.3. LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO O LSIL	67
5.4. LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO O HSIL.	69
5.5. COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DIRIGIDA	71
6. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES HSIL	77
6.1. TRATAMIENTOS ESCISIONALES	78
6.1.1. Técnica con asa diatérmica	78
6.1.2. Conización con láser	78
6.1.3. Conización con bisturí	78
6.2. TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS	79
6.3. TRATAMIENTO SIN BIOPSIA. VER Y TRATAR	79
6.4. HISTERECTOMÍA	79
6.5. OBSERVACIÓN SIN TRATAMIENTO	80

7.CONSIDERACIONES FINALES	82
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO	87
III. OBJETIVOS	91
1.OBJETIVO PRINCIPAL	93
2.OBJETIVOS SECUNDARIOS	93
IV. MATERIAL Y MÉTODO	95
1.POBLACIÓN A ESTUDIO	97
2.DESCRIPCION DE VARIABLES	99
3.DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	100
4.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	100
V. RESULTADOS	103
1.ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	105
2. PATOLOGÍA CERVICAL PREVIA.	108
3.DATOS DEL EPISODIO DE DIAGNÓSTICO.	110
4.DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA Y TIPIFICACIÓN DE HPV DE ALTO RIESGO	111
4.1.RESULTADOS GLOBALES	111
4.2.ANÁLISIS POR GRUPOS DE EDAD	112
5.RESULTADOS DE LA COLPOSCOPIA Y LA BIOPSIA	118
5.1 RESULTADOS GLOBALES	118
5.2.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL HPV SEGÚN EL RESULTADO DE LA COLPOSCOPIA/BIOPSIA EN LAS PACIENTES ASC-US HPV POSITIVAS	120
6. INFLUENCIA DEL TABACO, EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO Y LA PARIDAD EN LA EXISTENCIA DE PATOLOGÍA SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HPV +	129
6.1.ANÁLISIS SEGÚN EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO	129
6.2.ANÁLISIS SEGÚN EL HÁBITO TABÁQUICO	130
6.3 ANÁLISIS SEGÚN LA PARIDAD	132
7.RIESGO DE LOS DISTINTOS GENOTIPOS PARA PATOLOGÍA SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HPV POSITIVAS.	133
7.1.RIESGOS ABSOLUTOS	133
7.1.1.Riesgos absolutos. Resultados globales	133
7.1.2.Riesgos absolutos de CIN2+ subyacente en pacientes ASCUS-HPV positivas según genotipo agrupados por edad.	134
7.2.RIESGOS RELATIVOS DE LESIÓN SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HPV + SEGÚN EL GENOTIPO DE HPV	137
7.2.1.Riesgo relativo de lesión subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-USHPV16+	137

7.2.2. Riesgo relativo de lesión subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-USHPV18+	138
7.2.3. Riesgo relativo de lesión subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-US HPVno16no18	138
7.3.RIESGOS RELATIVOS DE LESION SUBYACENTE AGRUPADOS POR EDAD SEGÚN EL GENOTIPO CAUSAL	140
7.3.1.RR en pacientes menores de 40 años para cada genotipo de HPV	140
7.3.1.1. RR en paciente HPV16+ menor de 40 años	140
7.3.1.2. RR en paciente HPV18+ menor de 40 años	141
7.3.1.3. RR en paciente HPVno16no18 menor de 40 años	141
7.3.2.RR en pacientes mayores de 40 años para cada genotipo de HPV	142
7.3.2.1. RR en paciente HPV16 mayor de 40 años	142
7.3.2.2.RR en paciente HPV18+ mayor 40 años	143
7.3.2.3.RR en paciente HPVno16no18 mayor de 40 años	144
7.3.3.RR en pacientes menores de 30 años para cada genotipo de HPV	144
7.3.3.1.RR en paciente HPV16+ menor de 30 años	144
7.3.3.2.RR en paciente HPV18+ menor de 30 años	145
7.3.3.3.RR en paciente HPVno16no18 menor de 30 años	145
7.3.4.RR en pacientes mayores de 30 años para cada genotipo de HPV	146
7.3.4.1.RR en paciente HPV16+ mayor de 30 años	146
7.3.4.2 RR en paciente HPV18+ mayor de 30 años	147
7.3.4.3.RR en paciente HPVno16no18 mayor de 30 años	148
VI.DISCUSIÓN	151
1.LA MUESTRA	154
1.1PREVALENCIA DE HR-HPV POSITIVO EN LAS PACIENTES ASC-US	154
1.2.INFLUENCIA DEL TABACO, LA PARIDAD Y EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO EN LA PREVALENCIA DE LESIÓN SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HR-HPV+	155
1.3. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES ASC-US HPV AR+	157
1.4.PREVALENCIA DE PATOLOGÍA SUBYACENTE EN ASC-US HPV HR +	158
2.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV EN LAS PACIENTES ASC-US	160
2.1.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV POR EDAD EN LAS PACIENTES ASC-US	162
2.2.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV EN LAS PACIENTES ASC-US SEGÚN LA LESIÓN SUBYACENTE.	167
3.RIESGO ABSOLUTO EN LAS PACIENTES ASC-US HPV POSITIVAS DE LESIÓN SUBYACENTE SEGÚN EL GENOTIPO	170

4.RIESGO RELATIVO EN LAS PACIENTES ASC-US HPV HR+ DE LESIÓN SUBYACENTE SEGÚN EL GENOTIPO	171
VII. CONCLUSIONES	175
VIII. BIBLIOGRAFÍA	179
IX. ANEXOS	197
ÍNDICE DE TABLAS	199
ÍNDICE GRÁFICOS	204
ÍNDICE FIGURAS	206
ÍNDICE IMÁGENES	207

ABREVIATURAS

ACO: Anticonceptivos Orales

ADN/DNA: Ácido Desoxiribonucleico.

AECC: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia

AGC: Atipia de Células Glandulares

AGUS: Atipia de Células Glandulares de Significado Incierto

AHO: Anticonceptivos Hormonales Orales

AIS: Adenocarcinoma endocervical in situ

ALTS: Estudio para el triage de las lesiones ASC-US LSIL (ASC-US LSIL Triage Study)

ARC: Agencia para la investigación del cáncer (Agency Research of Cancer)

ARN/RNA: Ácido Ribonucleico

ASC-H: células escamosas atípicas sugestivas de lesión de alto grado (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL).

ASC-US: Atipia de Células Escamosas de Significado incierto (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

ASCCP: Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (American Society for Colposcopy and Cervical Patology)

ATHENA: Adreesing The Need for advanced HPV Diagnosis

BX: biopsia

CC: citología convencional.

CD4: cúmulo de diferenciación 4

CIN: neoplasia intraepithelial cervical (cervical intraepithelial neoplasia)

CIN1:neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (cervical intraepithelial neoplasia 1)

CIN2: neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (cervical intraepithelial neoplasia 2)

CIN2+: neoplasia intraepitelial cervical grado dos o superior

CIN3: neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (cervical intraepithelial neoplasia)

CIN3+: neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o superior

CIS: Carcinoma In Situ

CLEAR: Clinical Evaluation of APTIMA mRNA

CO2: dióxido de carbono

CUU: Cáncer de cérvix o cuello uterino

DIU: Dispositivo Intrauterino

E6: gen de expresión temprana número 6 del virus del papiloma humano

E7: gen de expresión temprana número 7 del virus del papiloma humano

EFC: European Federation Of Colposcopy

FDA: Agencia de drogas y alimentos (Food and Drug Administration)

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

HC2: captura de Híbridos 2 (Hybrid Capture 2)

HPV: Virus del Papiloma Humano

HPV-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo.

HR-HPV: virus del papiloma humano de alto riesgo (High-risk human papillomavirus)

HSIL: lesión intraepitelial de alto grado (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

IC: Intervalo de Confianza

IFCPC: federación internacional de patología cervical y colposcopia. (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy)

IMAS: Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria de Barcelona

Ki-67: proteína Ki-67

L1: gen de expresión tardía número 1 del virus del papiloma humano

L2: gen de expresión tardía número 2 del virus del papiloma humano.

LAST: Lower anogenital squamous terminology

LEEP: large loop electro-excision procedure

LLETZ: large loop excision of transformation zone

LR-HPV: virus del papiloma humano de bajo riesgo (low-risk human papillomavirus)

LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (Low-Grade Squamous intraepithelial Lesion)

m-RNA: ácido ribonucleico mensajero (message Ribonucleic Acid)

NPCM: Negativo Para Células Malignas

OMS: Organización Mundial de la Salud

p16: proteína p16. Inhibidor 2A dependiente de ciclina o CDKN2A

p53: proteína 53

PASSIR: Programa d'Atenció Sanitària a la Salut Sexual i Reproductiva

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction)

pRb: proteína del Retinoblastoma

RR: Riesgo Relativo

SCC: Cáncer de células escamosas (squamous cell cancer)

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica

SEC: Sociedad Española de Citología

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SIL: lesiones intraepiteliales

UEC: unión escamoso-cilíndrica

VIH/HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

VPH: virus del papiloma humano

VPP : valor predictivo positivo

ZT: zona de transformación

I. INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix uterino (CUU) es la tercera neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial (1).

Su incidencia varía significativamente de un país a otro, siendo la neoplasia más frecuente entre las mujeres de 39 de los 184 países en todo el mundo y es la causa que lidera las muertes por cáncer en las mujeres de 45 países, principalmente América del Sur y Centroamérica.

Las tasas de incidencia más bajas las encontramos en los países de Europa occidental, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda y en los países del este del Mediterráneo.

Se estima que en el mundo se diagnostican cada año aproximadamente 500.000 casos nuevos de este cáncer, de los cuales el 83% (410.000) se dan en países en vías de desarrollo (2,3) (gráfico 1).

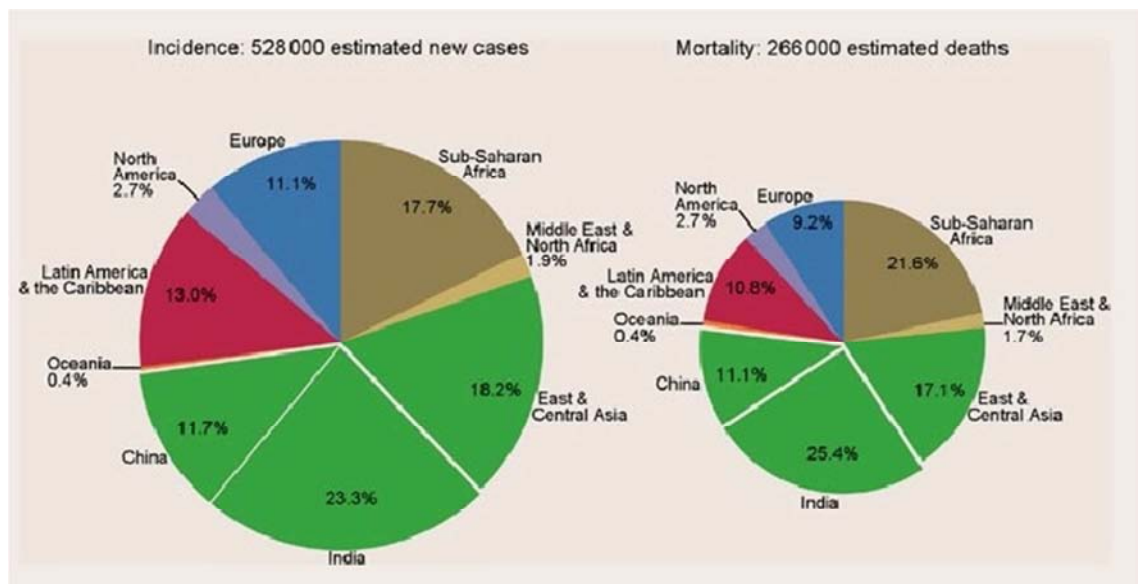


Gráfico 1. incidencia y mortalidad del CUU a nivel mundial. GLOBCAN.<http://globocan.iarc.fr/>

En la unión Europea se diagnostican anualmente 34.000 nuevos casos, y más de 16.000 muertes son secundarias a esta neoplasia(4).

La baja incidencia en los países desarrollados se debe a la implementación de programas de cribado que han conseguido la detección de lesiones pre-invasoras en estadios precoces (con una tasa de supervivencia del 92% a los 5 años)(5) y a la detección y tratamiento de sus lesiones precursoras, reduciendo por tanto su incidencia y mortalidad en un 70-80%. (gráfico 2)

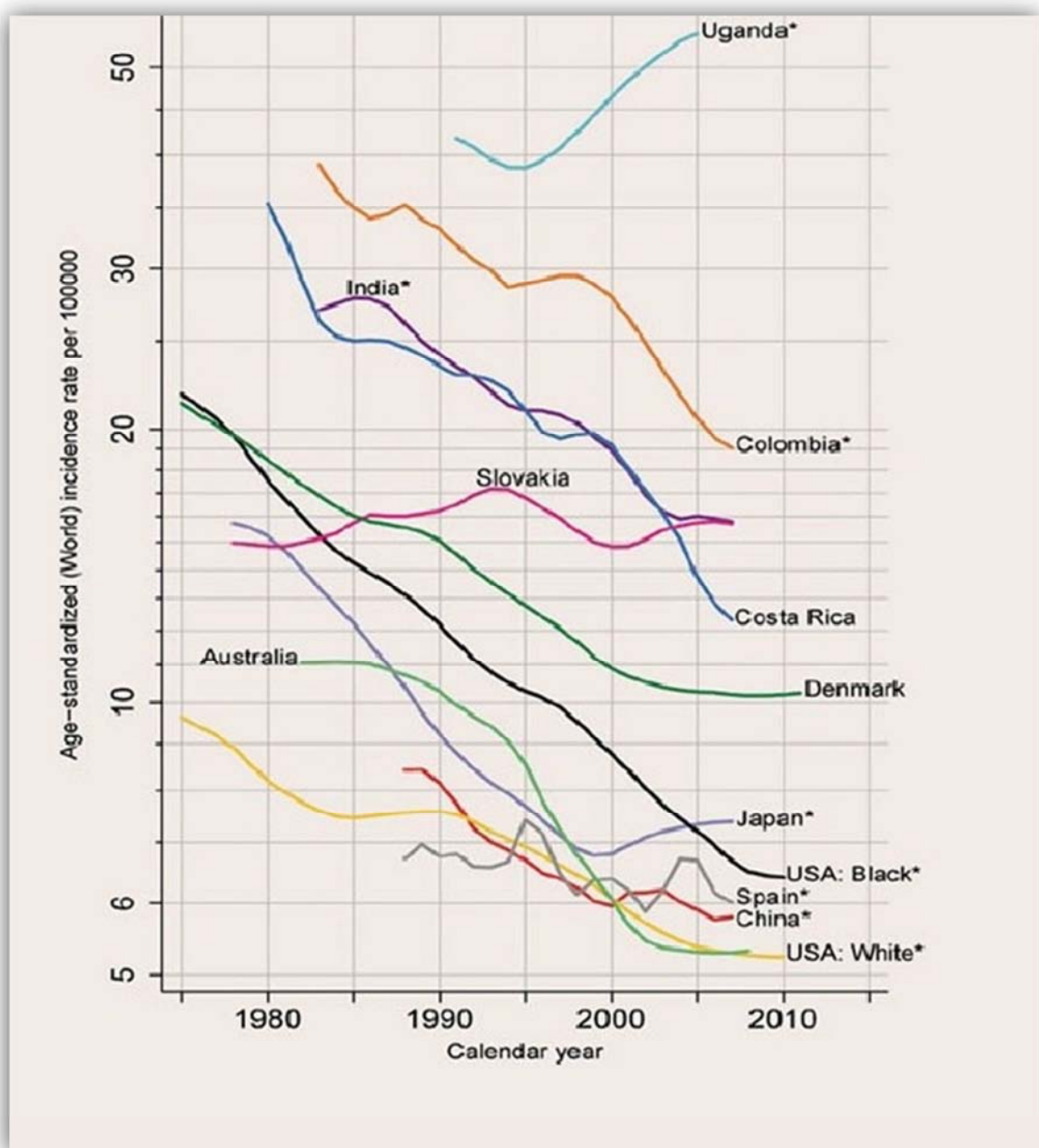


Gráfico 2 Incidencia de CIU a nivel mundial 1975-2012. GLOBCAN <http://globocan.iarc.fr/>

En España, aunque a nivel global el cáncer de cérvix ocupa el décimo primer lugar, en las mujeres entre los 15 y los 44 años es el segundo en frecuencia.

La infección persistente del Virus del Papiloma Humano (HPV) se ha confirmado en las tres última décadas como el agente causal de las neoplasia de cérvix y de sus lesiones precursoras. Se considera el elemento necesario para el desarrollo de una neoplasia cervical de alto grado (CIN 3, adenocarcinoma in situ), y cáncer invasivo de cuello de útero)(6).

Hay que tener en cuenta que de todos los genotipos de los virus de la familia Papiloma, sólo un número limitado tienen capacidad oncogénica. De hecho los HPV 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-30 % de los casos restantes(7).

A pesar de esta capacidad oncogénica demostrada, la mayoría de las infecciones por virus de alto riesgo son transitorias. Así, durante los primeros años de vida sexual se observa una alta incidencia de infección pero la mayoría desaparecen espontáneamente.

Las mujeres mayores de 30 años presentan una disminución importante de la prevalencia de la infección por HPV, pero un aumento de la infección persistente, por lo que a partir de esta edad existe un mayor riesgo de incidencia de lesiones precursoras.

El tipo de prueba de cribado en casi todo los programas de nuestro entorno es la citología de Papanicolau o bien la citología en fase líquida con determinación de HPV. Los diferentes métodos de detección molecular del HPV han demostrado una mayor sensibilidad pero menor especificidad que la citología en la detección de lesiones CIN3+ (5,7) .

En la última década se han incorporado las pruebas de detección del HPV en el cribado, selección de citologías anormales y seguimiento post-tratamiento. En España en 2006, se incluyó como prueba opcional de cribado primario la detección de HPV en las mujeres mayores de 35 años, proponiendo dos opciones: combinación de citología + HPV (co-test) cada 5 años o citología exclusiva cada 3 años (8).

Actualmente las estrategias de cribado del CUU en nuestro país difieren según la comunidad Autónoma, con diferentes criterios de aplicación. En la mayoría de ellas se trata de un cribado oportunista, con una cobertura subóptima. Más del 60% de los CUU en España afectan a mujeres sin cribado previo o cribado inadecuado (7).

En nuestro medio se estima que del total de 438.358 citologías anormales (210.046 ASC-US/AGUS) habrá 2511 carcinomas invasores. De ahí la importancia de identificar realmente aquellas pacientes que evolucionarán a partir de una lesión ASC-US (gráfico 3).

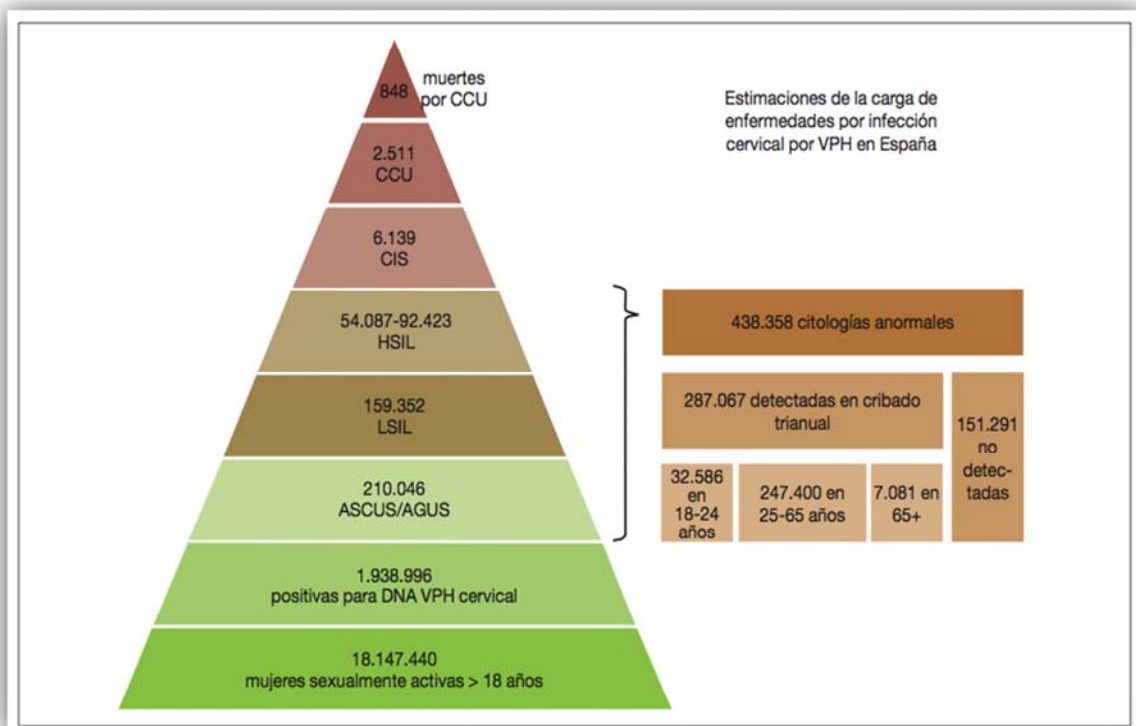


Gráfico3:Carga de enfermedad cervical asociada al HPV en España.(7)

2.LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

El cáncer de cérvix viene precedido generalmente por una larga fase de enfermedad preinvasora que microscópicamente se manifiestan desde la atipia celular a diversos grados de neoplasia cervical intraepitelial.

La terminología citológica e histológica de las lesiones premalignas del epitelio cervical han ido variando a los largo del tiempo.

En 1970 la OMS propuso unificar la terminología de los resultados citológicos e histológicos para facilitar la correlación entre ambos.

En 1949 Papanicolau introdujo el concepto de displasia en histología y de discariosis en citología (9) y en 1953 Reagan J.W señaló que la mayoría de estas lesiones cervicales regresaban o permanecían estables durante mucho tiempo e introdujo el concepto de displasia leve, moderada y grave (10, 11).

Posteriormente se cambió el término de displasia por el de lesión escamosa intraepitelial CIN que unificaba las lesiones en tres grados: CIN1, CIN2 y CIN 3. Esta terminología sigue empleándose actualmente en el diagnóstico histológico. El término CIN3 incluye los carcinoma in situ (CIS) y las displasias severas.

En 1989, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Bethesda propuso un nuevo sistema para describir las alteraciones citológicas, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (12,13).(Ver tabla 1).

Tabla.1. Clasificación de las lesiones premalignas de cuello uterino.(17)

Años 1950-69 (Reagan)		Años 1970-89 (Richart)	Años 1990-actualidad (Bethesda)	
Displasia	Leve	CIN 1	Infección VPH } }	SIL Bajo Grado (LSIL)
	Moderada	CIN 2		
	Grave	} CIN 3	} SIL Alto Grado (HSIL)	
	Carcinoma in situ			

En dicha clasificación sólo se utilizan dos grados: LSIL o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (para referirse a los condilomas y CIN1) y HSIL o lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (para referirse a CIN2 y CIN3).

Esta división en dos grupos se justifica por el hecho de que la mayoría de las lesiones LSIL generalmente se autolimitan y excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL se corresponden con lesiones pre-malignas (incluye displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ de las anteriores clasificaciones) con mayor probabilidad de progresión(14).

A su vez, introdujeron el concepto de ASC-US/AG-US para aquellas citologías donde no estaba claro si los cambios observados en las células escamosas o glandulares representaban una neoplasia o cambios inflamatorios o reparativos.

La clasificación o sistema de Bethesda se ha modificado posteriormente en varias ocasiones, en 1991 y 2001. (Ver tabla 2).

Tabla.2.Clasificación de la Citología Bethesda Modificada . 2001(16)

1- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

Cuando no existe evidencia celular de neoplasia, aunque existan otros

2-Células epiteliales anormales.

2.1.- Células escamosas

-**Células escamosas atípicas (ASC)** (*atypical squamous cells*).

*de significado indeterminado(ASC-US) (*atypical squamous cells of undetermined significance*)

* que no pueden excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASCH).(*Atypical Squamous cells cannot exclude HSIL*)

-**Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)** (incluye displasia leve/infección por HPV/CIN1)

-**Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)** (incluye displasia moderada, y severa/CIN 2 y CIN 3/Carcinoma in situ

-**Con características sospechosas de invasión: si se sospecha invasión**

-**Carcinoma escamoso Negativo para lesión intraepitelial o malignidad**

2.2.- Células glandulares

-**Células glandulares atípicas (AGC): células endocervicales, células endometriales o células glandulares sin especificar el origen**

-**Células glandulares atípicas posiblemente neoplásicas**

-**Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)**

-**Adenocarcinoma endocervical, endometrial, extrauterino o sin especificar**

Las lesiones escamosas intraepiteliales causadas por el HPV son morfológicamente idénticas en todas las localizaciones del tracto ano-genital inferior en ambos sexos.

Con el objetivo de establecer una terminología uniforme, en 2012 se consensuó un sistema de nomenclatura histopatológica denominado LAST(Lower Anogenital Squamous Terminology).

La terminología LAST clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) asociadas al HPV en dos grados: lesiones de bajo grado (LSIL) y lesiones de alto grado (HSIL). La clasificación usa la misma terminología utilizada para el resultado citológico en el Sistema Bethesda, así como criterios semejantes.

Además, la terminología LAST acepta que la información se puede complementar con la terminología clásica “neoplasia intraepitelial”(IN) y la sigla correspondiente a su localización (CIN para cérvix uterino), acompañada de la graduación 1,2 o 3. (18)

2.1.DIAGNÓSTICOS CITOLÓGICOS

El epitelio columnar del cérvix uterino se extiende de forma fisiológica hacia fuera del conducto endocervical donde se transforma en epitelio escamoso. Este proceso se denomina metaplasia escamosa y produce la zona de transformación (ZT). Las lesiones displásicas y el carcinoma de cérvix suelen producirse en esta zona, hallándose próximas a la unión escamoso columnar (19).

La citología cérvico-vaginal se basa en el estudio microscópico de las células procedentes del epitelio de revestimiento que pueden obtenerse por la toma de células que se exfolian espontáneamente (frotis vaginal) o inducida por un raspado (frotis cervical). Valora los cambios morfológicos celulares: tamaño de núcleo, cromatina, relación núcleo-citoplasma, desarrollo y maduración celular y atipias.

Actualmente disponemos de la citología convencional y de la citología en medio líquido.

-La citología convencional o triple toma consiste en la extensión de la muestra endo - exocervical y vaginal en una laminilla. Posteriormente se fija con spray fijador para evitar la distorsión celular y finalmente se procede a la tinción con la técnica de Papanicolau para el su estudio al microscopio. La tinción de Papanicolau es un método de tinción policrómico con el que se busca obtener contraste entre el núcleo y citoplasma de las células.

-La citología cervical en medio líquido fue aprobada en 1996 por la FDA en EE.UU. En la citología líquida, la toma de la muestra se introduce en una solución fijadora donde se conservan y se dispersan las células . Las células se separan por centrifugación o filtración y se transfieren al portaobjetos en una capa muy fina o monocapa, para ser teñidas y visualizadas al microscopio.

Las ventajas de la citología líquida sobre la convencional son: la interpretación de los extendidos procesados requiere menos tiempo, presenta una menor proporción de muestras insatisfactorias y se puede utilizar su material para estudio posterior, como por ejemplo para la detección del HPV(20, 21).

Las alteraciones citológicas se clasifican en LSIL, HSIL, ASC-US y ASC-H(22).(Imagen 1)

2.1.1LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. Se caracteriza por células escamosas maduras con grandes núcleos, 4-6 veces el tamaño de los núcleos de células intermedias normales, hiper Cromatismo, contornos nucleares irregulares y frecuente binucleación. Los nucleolos son raros. Las células son generalmente aisladas pero pueden verse en grupos. Alternativamente las células pueden mostrar un halo perinuclear citoplasmático (coilocitosis). Los cambios nucleares pueden consistir en agrandamiento nuclear, membrana nuclear arrugada, hiper Cromasia, bi y multinucleación y cambios degenerativos como cromatina “manchada” o picnosis resultando en cambios a menudo descritos como “en pasa”. Incluyen las alteraciones patológicas de coilocitosis y CIN 1. (22,23)

2.1.2. HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Incluye las alteraciones CIN 2 y CIN 3 . Se observan células con citoplasma inmaduro, núcleos de características anormales y aumento de la relación núcleo-citoplasma. El tamaño nuclear es al menos dos veces mayor que el del núcleo de una célula intermedia y ocupan más del 50% de la célula. Los núcleos de HSIL son hipercromáticos , las membranas nucleares son irregulares y hay anisonucleosis. Las células presentan un estrecho ribete citoplasmático alrededor del núcleo hipercromático (22, 23).

2.1.3.ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) y ASCH(Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL)

ASC-US (Células escamosas atípicas de significado indeterminado) y ASC-H (Células escamosas atípicas sugestivas de lesión de alto grado) son alteraciones citológicas que no pueden clasificarse como LSIL o HSIL porque cuantitativamente o cualitativamente las alteraciones son insuficientes para poderlas incluir en uno de los dos grupos. Su diagnóstico, si se acompaña de la infección por HPV es de vital importancia porque pueden ocultar una lesión de alto grado. Un 10-20% de las pacientes con ASC-US y un 33-66% de las pacientes con ASC-H presentan una lesión subyacente CIN2 o más (22,26).

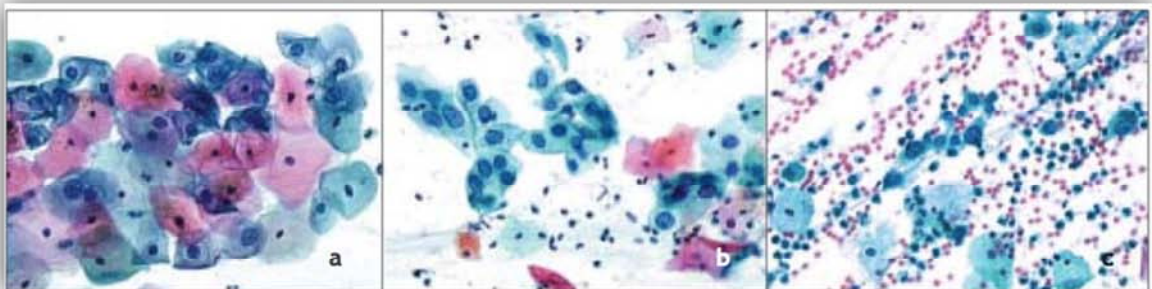


Imagen 1.Aspecto citológico de a)CIN1, b)CIN2 y c)CIN3 (<http://www.eurocytology.eu>)

2.2.DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS

El diagnóstico final de CIN se establece por examen histopatológico a partir de una biopsia cervical realizada mediante control colposcópico.

La colposcopia consiste en la visualización del cérvix y canal vaginal tras la aplicación de ácido acético y lugol con distintos tipos del luz que nos permiten diferenciar la mucosa normal de la patológica.

Es esencial obtener una o más biopsias dirigidas, de las zonas identificadas como anormales o dudosas en el examen. La biopsia debe tomarse del área de la lesión con características más patológicas que esté más cercana de la unión escamoso-cilíndrica. Debe ser una muestra profunda para obtener estroma y así valorar si existe invasión. En caso de que la unión escamoso-cilíndrica no sea visible debe realizarse un legrado endocervical (24, 25).

Las alteraciones histológicas diagnosticadas en la biopsia de cuello uterino se clasifican en CIN1, CIN2 y CIN3, según el grosor de epitelio afectado .

La terminología LAST como ya hemos comentado anteriormente clasifica las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas al HPV en dos grados: LSIL o de bajo grado y HSIL o de alto grado, empleando así, la misma terminología utilizada para el resultado citológico en el sistema de Bethesda (16, 18).

CIN 1.Afecta el tercio interno del epitelio. (Imagen 2)

CIN 2.Afecta el tercio interno y medio del epitelio. (Imagen 3)

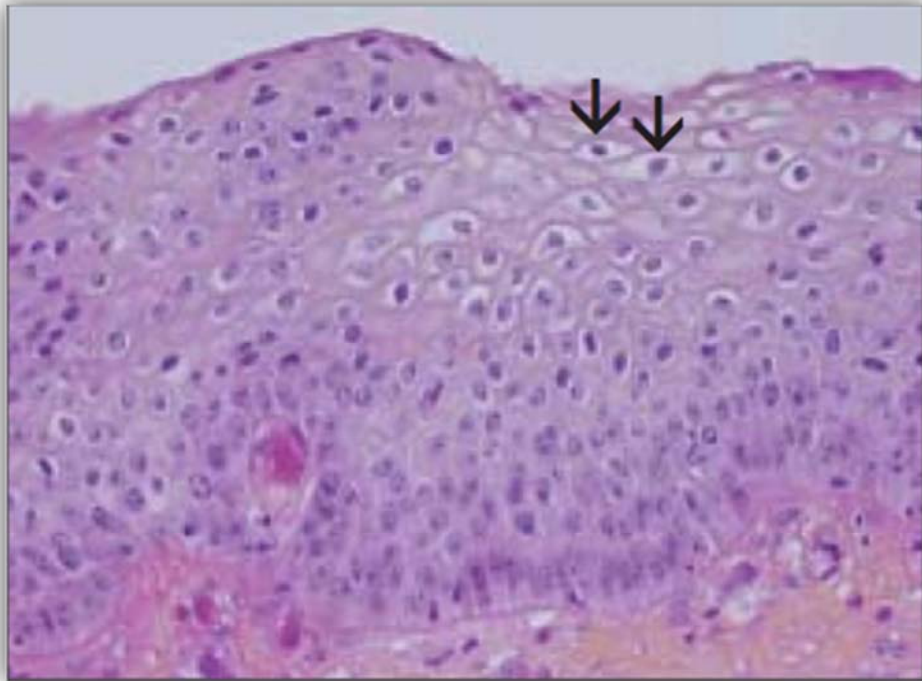


Imagen 2: Histología de CIN1: Obsérvese que las células displásicas están confinadas en el tercio inferior del epitelio. Los coilocitos indicados por flechas se observan sobre todo en los estratos epiteliales superiores (x 20). (<http://www.eurocytology.eu>)

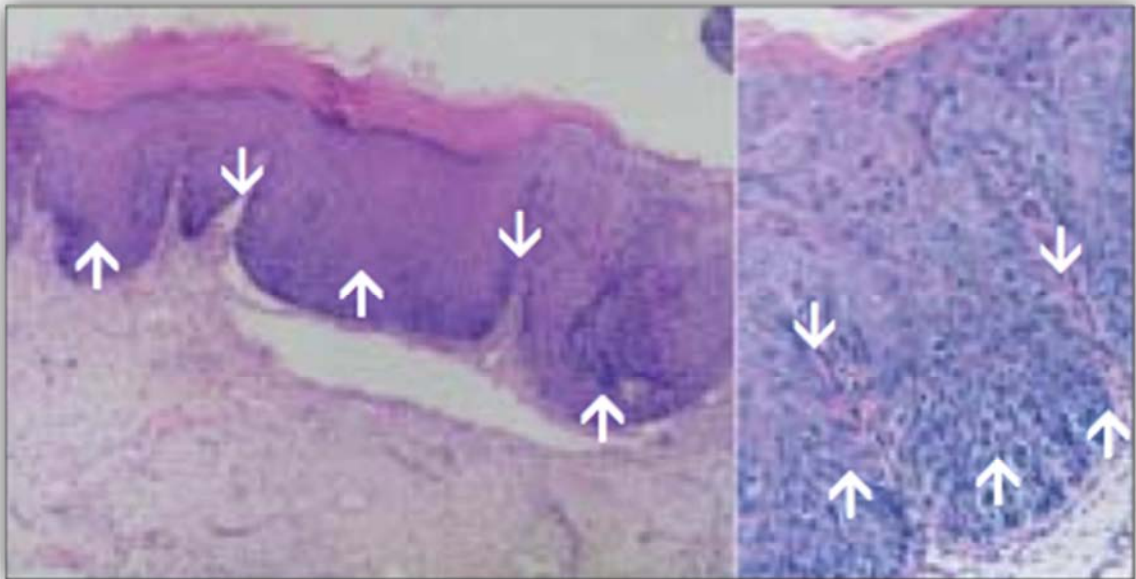


Imagen 3: Histología de CIN2. Las células atípicas aparecen sobre todo en los dos tercios inferiores del epitelio. Obsérvense las invaginaciones que indican las flechas gruesas y los capilares que infiltran las papilas estrómicas, indicados por las flechas estrechas. (x20) (<http://www.eurocytology.eu>)

CIN 3. Afecta todo el grosor del epitelio pero con la membrana basal íntegra. (Ver imagen 4).

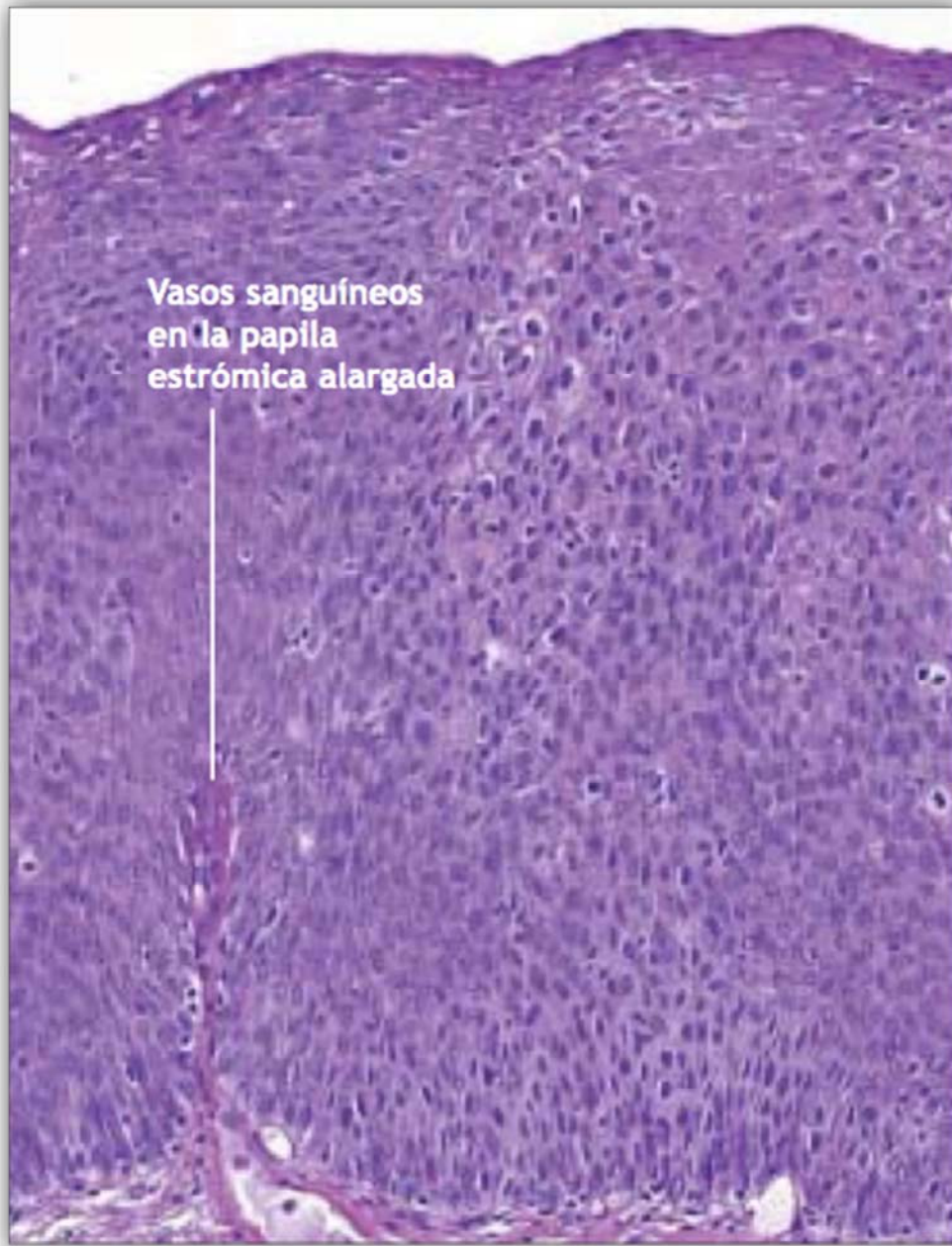


Imagen 4. Histología de CIN3: Las células displásicas se reparten por todo el espesor epitelial y pierden la polaridad (x 20). (<http://www.eurocytology.eu>)

2.3. HISTORIA NATURAL DE LAS DISPLASIAS CERVICALES

La importancia de la gradación de las lesiones preinvasoras radica en la diferente probabilidad de curación, persistencia y progresión a cáncer invasor. La correcta clasificación de las lesiones intraepiteliales permite adecuar el posterior manejo, tratamiento y seguimiento de las mismas.

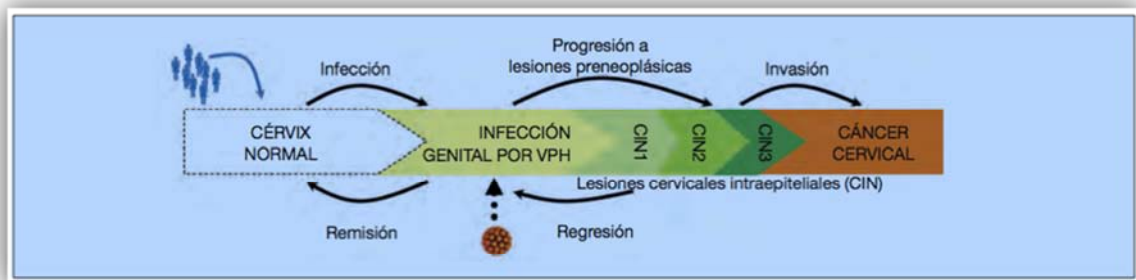


Figura 1. Historia natural de las displasias cervicales(7).

A pesar de la exposición frecuente de las mujeres al HPV, la aparición del CCU es poco habitual, dado que la mayoría de las anomalías cervicales desaparecen de manera espontánea.

El largo plazo que transcurre entre la infección inicial y la enfermedad clínica indica que pueden ser necesarios varios cofactores (diferencias genéticas, efectos hormonales, carencias de micronutrientes, inmunosupresión, tabaquismo o inflamación crónica) para que avance la enfermedad. La regresión espontánea de los CIN también parece indicar que muchas mujeres pueden no estar expuestas a dichos cofactores. (Figura 1).

Varios estudios han analizado la evolución natural de las displasias de cuello uterino, haciendo hincapié en la regresión, la persistencia y la progresión de la enfermedad (27,28,29,30,31). Aunque estos estudios tengan muchas limitaciones, proporcionan ciertas pistas sobre el comportamiento biológico de tales lesiones.

El análisis de los resultados combinados de los estudios publicados de 1950 a 1993 por Olson et al, se muestran en la tabla 3. El mayor problema de esta revisión es que los estudios incluidos no eran homogéneos y que varios de ellos no incluían un diagnóstico de confirmación histológico. Además el tiempo de seguimiento y los

grupos de edades diferían unos de otros. A pesar de sus limitaciones, la revisión de Olson, concluía afirmando que el CIN 1 regresaba en un 57%, frente al 40% en el caso de CIN2 y el 32% en CIN3. De los resultados del metanálisis de Olson se extrae que un 11% de los CIN 1 progresan a carcinoma in situ y el 1% a carcinoma invasor. De los CIN2 el 22% progresan a carcinoma in situ y a enfermedad invasiva el 5%. Y por último hasta el 12% de CIN 3 progresan a cáncer invasor.

Tabla 3. Evolución de las displasias cervicales según Olson et al.(27)

Categoría NIC	Regresión	Persistencia	Progresión a NIC 3	Progresión a carcinoma invasor
NIC 1	57%	32%	11%	1%
NIC 2	43%	35%	22%	1,5%
NIC 3	32%	56%	-	12%

Otro trabajo realizado posteriormente por Mitchell et al establecía que, la probabilidad acumulada para todos los grados de CIN estudiados tanto por citología como por histología es de 45% de regresión, 31% de persistencia y 23% de progresión (29).

Según McIndoe et al, las tasas de progresión a cáncer invasor en estudios de seguimiento por biopsia de pacientes con carcinoma in situ se sitúa entre el 29% y 36%(30).

Un metanálisis de 27.000 mujeres llevado a cabo por Melinkow et al, que incluyó a las pacientes con ASC-US de los estudios realizados entre 1970 y 1996, dio las tasas ponderadas de progresión a HSIL y a cáncer invasor a los 24 meses, según la anomalía citológica de referencia. En el caso de las citologías ASC-US el porcentaje de progresión a carcinoma invasor fue del 0.25 % y de regresión del 68,19%. Para los LSIL del 0.15% y del 47,39% respectivamente y para los HSIL del 1.44% y del 35.03%. Con estos datos concluyó que el seguimiento de las pacientes con citologías

de ASC-US y LSIL era seguro, mientras que en las lesiones de alto grado recomendaban realizar colposcopia. Los resultados se presentan en la tabla 4(28).

Tabla.4. Evolución de las displasias cervicales según Melinkow et al. (28)

Anomalia citológica de referencia	Regresión a la normalidad a los 24 meses	Progresión a H-LIE a los 24 meses	Progresión a cáncer invasor a los 24 meses
ASCUS	68,2%	7,1%	0,3%
L-LIE	47,4%	20,8%	0,2%
H-LIE	35,0%	23,4% (persistencia)	1,4%

Holowaty *et al.* (1999) calcularon el riesgo relativo (RR) de progresión y de regresión de displasias moderadas y avanzadas en un seguimiento de 2 años, tomando como referencia la displasia leve. El RR de CIS fue 8.1 para la displasia moderada y 22.7 para la displasia grave. El correspondiente RR de cáncer invasor fue 4.5 y 20.7 respectivamente.(31).

A pesar de que clásicamente se ha aceptado una historia natural del cáncer cervical más o menos lineal o progresiva desde una lesión más leve hacia una de mayor grado, y el cáncer, actualmente se conoce que esto no siempre es así.

Se acepta que algunos casos de CIN 3 podrían aparecer a partir de una infección persistente causada por un HR-HPV sin que primero haya existido como lesión de bajo grado (32,33). Estas últimas lesiones presentan en estudios moleculares inestabilidad genética, con multitud de loci de cromosomas perdidos (34, 35).

Dentro de las displasias cervicales, la atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) se diagnostica en el 2-5% de las citologías y representa la alteración citológica más común. En el programa de cribado de Cataluña sobre unas 70.000 citologías realizadas la citología ASC-US representó menos del 2% (7). La prevalencia global de infección por VPH en mujeres con ASC-US oscila entre 33-51%, si bien en mujeres menores de los 25 años alcanza el 70% y disminuye progresivamente con la edad.

La relevancia clínica de las lesiones tipo ASC-US viene determinada por la presencia o no de una infección por un HR-HPV. Los casos de ASC-US HPV positivos pueden ocultar una lesión de alto grado. Concretamente, la presencia de lesiones \geq a HSIL/CIN2 en mujeres con citología de ASC-US oscila entre 5-12%, y la de cáncer de cérvix entre 0.1- 0.2% (7).

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado representan el 2-3% de todas las citologías. Más del 70% de las mujeres con citología LSIL presentan una prueba HPV positiva. Un 12-16% de estas pacientes tendrán una lesión histo-patológica \geq a HSIL/ CIN2 subyacente. La alta prevalencia de infección de HPV en las pacientes con LSIL, hace poco útil su determinación en este grupo de mujeres, a diferencia de las pacientes ASC-US, donde la realización del co-test para disponer del resultado de HPV nos permite una actuación diferenciada acorde con el riesgo (1). La historia natural de las mujeres con citología LSIL es muy similar a la de las mujeres con citología ASC-US y prueba HPV positiva. (36).

El riesgo de progresión a carcinoma invasivo de las lesiones identificadas como LSIL en la citología, es bajo. La tabla 5 recoge el porcentaje de casos que a los 5 años desarrolla una lesión \geq a HSIL/CIN2, CIN3 o carcinoma según el resultado de la citología inicial (LSIL con prueba VPH positiva o negativa).

Si se analiza separadamente el subgrupo de mujeres menores de 30 años, el porcentaje de lesiones de alto grado subyacente tras una citología diagnóstica de lesión de bajo grado es aún menor (3% de CIN3 en mujeres entre 21 y 24 años y 5% de CIN3 en mujeres entre 25 y 29 años), y no se encuentra ningún caso de carcinomas invasivos.

Tabla 5. Katki et al. Cumulative 5-year risks of CIN3+ and cancer for women aged 21–24, 25–29, and 30–64 given Pap result and HPV test result for ASC-US. The overall ASC-US risks are for all ASC-US alone (regardless of HPV test result) (38)

Baseline Pap and HPV test result	CIN3+ risk (%)			Cancer risk (%)		
	21–24	25–29	30–64	21–24	25–29	30–64
HSIL	28	28	47	0	2	7.3
ASC-H	16	24	18	0	1.5	2.6
AGC	6.9	14	8.5	1.1	1.1	2.7
LSIL	3	5	5.2	0	0	0.16
ASC-US	3	3.9	2.6	0.032	0.12	0.18
HPV-positive/ASC-US	4.4	7.1	6.8	0.055	0.16	0.41
HPV-negative/ASC-US	0.57	0.59	0.43	0	0.018	0.05
Pap-negative	0.2	0.36	0.26	0.004	0.027	0.011

Las lesiones de Alto grado (HSIL) representan entre el 0,5 y 1% de todas las citologías de cribado. Su prevalencia es mayor ente los 20-29 años (0.6%) que entre los 40-49 años (0.2%) y entre los 50-59 años (0.1%). Ante una citología de HSIL el diagnóstico histológico definitivo demuestra una lesión \geq a HSIL/CIN2 aproximadamente en el 60% y carcinoma invasor en el 2%. En mujeres mayores de 30 años el riesgo de cáncer invasor a los 5 años, si deparáramos evolucionar un HSIL, es del 8% (37;38). Estos datos justifican el manejo más intervencionista de estas pacientes.

3.INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

3.1. ESTRUCTURA Y GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Los virus del Papiloma Humano o HPV son un conjunto de virus de pequeño tamaño pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae.

De los 16 géneros de la familia Papillomavirus únicamente 5 infectan a piel y mucosas de los seres humanos: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mupapillomavirus y Nupapillomavirus. Estos 5 géneros albergan a más de 170 tipos de virus y forman la clasificación de “virus del papiloma humano”(126).

Se conocen más de 100 tipos virales del HPV que en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y bajo riesgo oncológico..

Estos virus se componen de dos partes: un genoma compuesto por una doble cadena circular de DNA, cuya longitud aproximada es de 8000 pares de bases y una cápside proteica que los envuelve (39).

La cadena de DNA se divide en (Figura 2) :

- Región L (o de expresión tardía, del inglés late) que codifica las proteínas de la cápside
- Región E (o de expresión temprana del inglés early) que codifica varias proteínas estructurales. Dos de los genes virales E (E6 y E7) codifican para oncoproteínas, y son las que interactúan con las proteínas pRb lo que hace que la célula esté en constante división y p53 por lo que se desregula el ciclo celular evitando la apoptosis de la célula infectada(39) . E6 y E7 están reguladas por E2.

La proteína L1 es la que se ha usado para clasificar los HPV en los diferentes genotipos (más de 80) y a su vez ha permitido agruparlos en virus de alto riesgo (HR-HPV) o de bajo riesgo (LR-HPV)(40) . Los de alto riesgo se relacionan con el cáncer de cérvix, mientras que los de bajo riesgo son los responsables de los condilomas acuminados.

Tanto los HR-HPV como los LR-HPV pueden detectarse en las lesiones intraepiteliales, pero la presencia de HR-HPV supone un riesgo de desarrollar una neoplasia invasora. Aunque los LR-HPV pueden causar algún cáncer, la asociación es tan infrecuente que desde el punto de vista clínico sólo interesa detectar la infección de los HR-HPV(41).

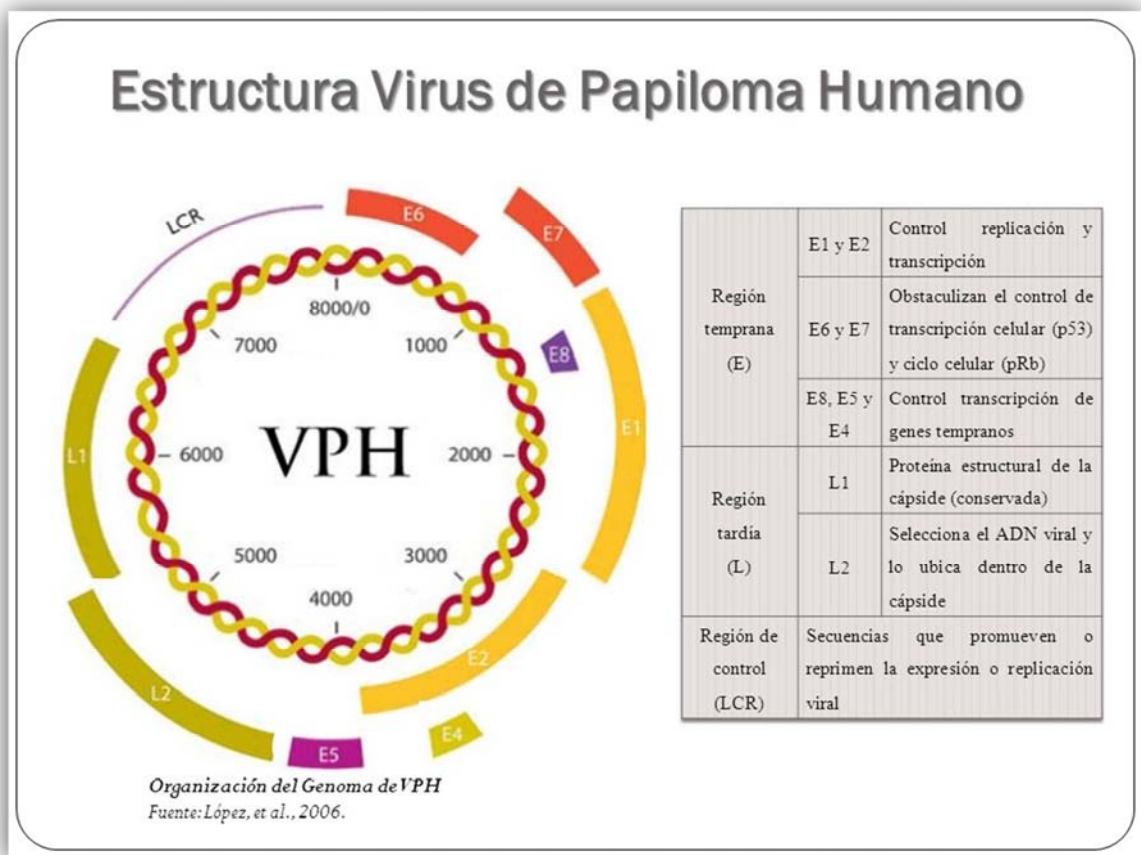


Figura 2. Estructura del virus del Papiloma Humano (126)

Actualmente usamos la clasificación de la Agency for Research of Cancer (ARC) para los distintos genotipos de HPV (42) (Tabla 6)

Tabla 6. Clasificación de los HPV (43)

HPV classification	
High Risk HPV types	
Carcinogenic*	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probably Carcinogenic*	68
Possibly Carcinogenic*	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
Tested for in commercially available detection systems	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Low Risk HPV types	
	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89

*Data adapted from Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens *Lancet Oncol.* Apr 2009;10(4):321–322.

3.2. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HPV

Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad).

La infección por el virus HPV se adquiere habitualmente por vía sexual, aunque también puede transmitirse vía vertical. Estudios recientes han mostrado una transmisión vertical del 20-30% (44,45). La mayoría de estas infecciones son eliminadas en el primer año de vida, siendo del 100% en algún estudio (46).

A pesar de su alta infectividad, el 50% de las mujeres eliminarán el virus a los 6 meses tras su adquisición, el 70% al año y el 80-92% a los dos años.(47). Las mujeres jóvenes y aquéllas con lesiones de bajo grado tiene más probabilidad de eliminar dicha lesión y la infección por el HPV (48).

En una minoría de mujeres, la infección persistirá y está evolucionará a una lesión cervical intraepitelial (CIN) o a un carcinoma invasor. Hasta el 22-27% de CIN 3 no tratados progresarían a cáncer invasor a los 20 años, con una tasa anual del 1-2%.

Globalmente, el 5% de las infecciones producidas por los HPV de alto riesgo progresan a cáncer en poblaciones sin programa de cribado, mientras que esto sólo ocurrirá en el 1-2% de los casos en poblaciones con programas establecidos de cribado (47)

Se han estudiado varios factores que puedan influir en la persistencia de la infección por el HPV y en su progresión a lesión preinvasora o carcinoma invasivo. Entre ellos, destacar la dieta, los hábitos sexuales, factores reproductivos, uso de anticonceptivos orales, el tabaco o la coinfección de otras enfermedades de transmisión sexual como Chlamydia Trachomatis; sin embargo hasta el momento los únicos factores claramente relacionados con la progresión son la inmunodeficiencia (infección por VIH, mujeres trasplantadas) y el genotipo viral (ver figura 3).(39)

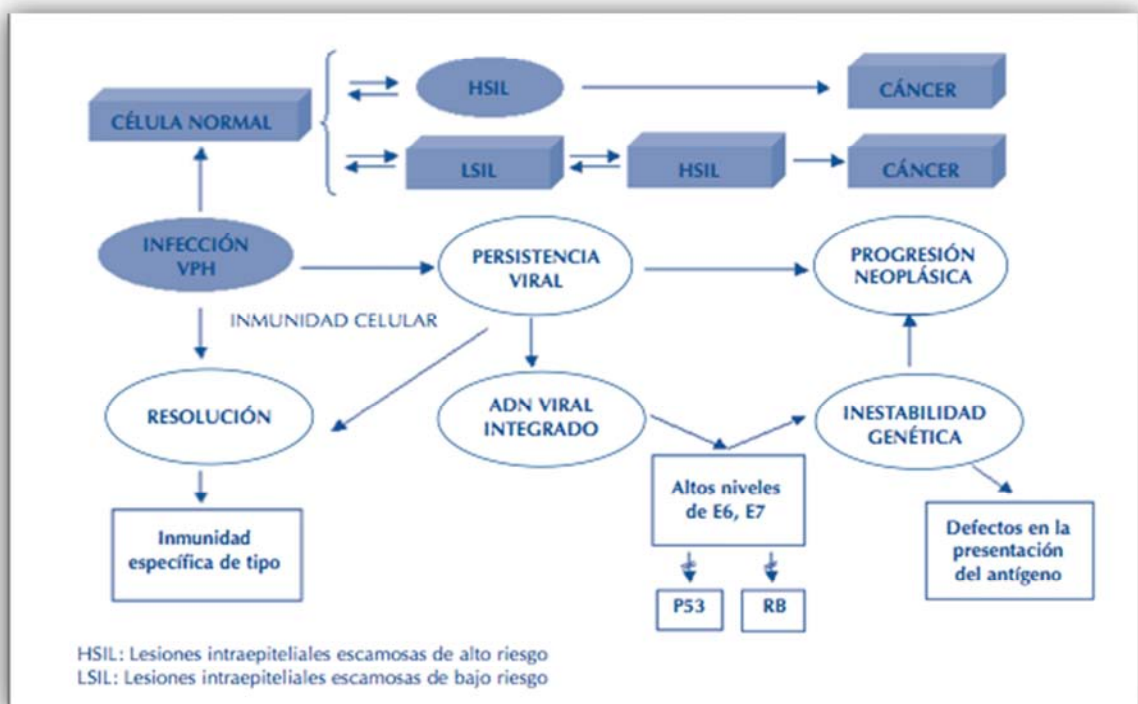


Figura 3. Historia natural de la infección del HPV (7)

3.3. GENOTIPOS DE HPV Y RELACIÓN CON LAS DISPLASIAS CERVICALES Y EL CÁNCER DE CÉRVIX

La infección persistente del virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPV) es un elemento necesario para el desarrollo de una neoplasia cervical de alto grado (CIN3, adenocarcinoma in situ, y cáncer invasivo de cuello de útero) (23).

Un número limitado de genotipos de HPV de alto riesgo oncogénico (HR-HPV) está causalmente implicado. Concretamente los VPH 16 y 18 explican el 70% de los CCU y otros 10 tipos (VPH 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51 y 39) explican el 25-30 % de los casos restantes. Por lo tanto el genotipo que produce la infección es determinante en la evolución de la misma, por lo que cabe pensar que la distribución de los diversos genotipos de HPV puede variar según el tipo de lesión cervical.

Existen múltiples estudios que demuestran la diversidad de genotipos de HPV según la lesión sea CIN1, CIN2, CIN3 o carcinoma invasor.

Cliffort et al publicaron en 2003 un meta-análisis de los diversos trabajos publicados sobre la presencia de los diversos genotipos de HPV en las lesiones HSIL o de carcinoma invasor de cérvix, detectados mediante PCR (49). Observaron que los genotipos 16, 18 y 45 eran los únicos que se encontraban con más frecuencia en las neoplasias invasoras que en las lesiones de alto grado. El HPV 16 fue el más frecuente tanto para HSIL como para SCC (cáncer de células escamosas). En la tabla 7 mostramos la distribución en porcentajes de los genotipos de HPV en HSIL y SCC según este estudio.

Tabla 7. Clifford et al. Distribución en % de los genotipos de HPV en el HSIL y SCC. (49)

HPV type	SCC		HSIL		SCC : HSIL	
	<i>n</i>	HPV (%)	<i>n</i>	HPV (%)	prevalence ratio ^a	
All	8550	87.6	4338	84.2	1.04	(1.03, 1.06)
16	8594	54.3	4338	45.0	1.21	(1.16, 1.26)
18	8502	12.6	4338	7.1	1.79	(1.56, 2.10)
33	8449	4.3	4302	7.2	0.59	(0.53, 0.68)
45	5174	4.2	2214	2.3	1.85	(1.35, 2.91)
31	7204	4.2	4036	8.8	0.48	(0.43, 0.54)
58	5646	3.0	2175	6.9	0.43	(0.37, 0.52)
52	5304	2.5	2153	5.2	0.48	(0.40, 0.60)
35	6223	1.0	2690	4.4	0.22	(0.18, 0.27)
59	4488	0.8	1636	1.5	0.55	(0.38, 0.97)
56	4493	0.7	2110	3.0	0.23	(0.18, 0.31)
51	4580	0.6	2171	2.9	0.20	(0.16, 0.27)
68	4148	0.5	1763	1.0	0.50	(0.33, 1.04)
39	3899	0.4	1841	1.1	0.35	(0.24, 0.66)
66	4799	0.2	1778	2.1	0.10	(0.08, 0.15)

Zuna et al. presentaron en 2004 (50) datos sobre la distribución de los diferentes genotipos de HPV determinados mediante PCR en citología líquida, de pacientes con HSIL y SCC. Observaron que a mayor gravedad de lesión más frecuencia de HPV 16. (tabla 8)

Tabla8. Zuna et al. Distribución en % del HPV16 y otros HR-HPV en las distintas lesiones de alto grado(50)

Diagnosis	HPV 16 only^a n (%)^b	HPV 16 and other HPV^c n (%)	Total HPV 16+ n (%)	HPV+ but not HPV 16^d n (%)	Total cases
HSIL-M	4 (15)	3 (11)	7 (26)	20 (74)	27
HSIL-S	13 (46)	6 (21)	19 (68)	9 (32)	28
All HSIL	17 (31)	9 (16)	26 (47)	29 (53)	55
Carcinoma ^e	25 (53)	4 (9)	29 (62)	15 (32)	47 ^f

^a HPV 16 present as single HPV type.

^b Percentages calculated across the rows.

^c HPV 16 present as one of two or more HPV types.

^d HPV positive but not HPV 16.

^e Includes adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas.

^f Three carcinoma cases were negative for HPV.

Ambos estudios coinciden en el papel principal de HPV16 en el cáncer invasor, mientras que en las displasias de bajo grado la participación de los distintos genotipos está mucho más repartida.

En el trabajo de Cliffort sólo se contempló el carcinoma escamoso, y en el estudio de Zuna se mezcló la histología del carcinoma escamoso con la del adenocarcinoma. (49,50).

Fue en 2008 que Bosch et al (45) publicaron un nuevo meta-análisis analizando la presencia de los diversos genotipos de HPV diferenciando las dos histologías. Se confirmó la mayor proporción de HPV16 en el carcinoma de cérvix independientemente de la histología, pero se objetivó un aumento del HPV18 en el adenocarcinoma. (tabla 9)

Tabla 9. Bosch et al. Distribución de los genotipos de HPV (%) en el SCC y el Adenocarcinoma. (45)

GENOTIPO	NORMAL	HSIL	SCC	ADENOCA
16	2.6	45.3	55.2	48.4
18	0.9	6.9	12.8	36.3
31	0.6	8.6	3.8	0.7
45	0.4	2.3	4.6	5.8
33	0.5	7.3	3.7	2
52	0.9	5.1	2.9	0
58	0.9	7.0	2.8	0.7
OTROS	6.8	23.9	7.6	7.7

En nuestro medio, Delgado et al (46) estudiaron la distribución genotípica de 106 mujeres del País Vasco en las displasias de cérvix. Añadieron el subgrupo ASC-US que no se había analizado en los estudio anteriores , pero unificaron las displasias de alto grado con los carcinomas, y no lo diferenciaron del adenocarcinoma.

En la tabla 10 se muestra la distribución de los genotipos en el grupo ASC-US según Delgado et al.

Tabla 10. Distribución de los genotipos (%) en el grupo ASCUS según Delgado et al.(46)

GENOTIPO	ASC-US	LSIL	HSIL/SCC
16	22.8	31.3	57.1
51	17.1	21.9	0
53	14.2	21.9	0
42	8.6	25	14.2
52	8.6	18.7	0
39	14.3	9.4	0
18	11.4	9.4	0
58	5.7	15.6	0
66	2.9	12.5	14.2

Aleman et al. (47) publicaron un estudio donde observaron diferencias en la distribución de los diferentes genotipos de HPV según el tipo histológico de cáncer de cérvix invasor. El HPV16 fue el más frecuente en todos ellos, pero la proporción del resto variaba según la histología. El genotipo 18 era mucho más frecuente en las variedades con adenocarcinoma y algunos genotipos de los hallados en el carcinoma escamoso no se han detectado en otras variedades histológicas.

De todos los trabajos anteriormente expuestos, se plantea la idea de que algunos genotipos del HPV pudieran tener una mayor capacidad para hacer progresar una lesión intraepitelial a carcinoma invasor, destacando entre ellos el 16.

De entre los múltiples estudios que han intentado explorar esta teoría destacar el trabajo de Muñoz et al (40). El objetivo principal del estudio era clasificar genotipos poco frecuentes en alto o bajo riesgo. Para ello, se calculó la odds ratio para cáncer invasor de los distintos genotipos. Usaron datos de 11 estudios caso/control, de 9 países diferentes con 1918 casos de cáncer de cérvix y 1928 controles.

En este estudio definieron los virus de alto riesgo aquellos con una OR de 5 o superior, en los que el valor inferior del intervalo de confianza fuera al menos 3, o bien aquellos genotipos detectados en casos pero no en controles. (ver tabla 11). Concluyó que , además de los virus HPV 16 y 18, los genotipos 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,y 82 fueron considerados carcinogénicos o genotipos de alto riesgo, y los genotipos 26,53 y 60 probablemente carcinogénicos.

Tabla 11. Muñoz et al. Riesgo de cáncer invasor según el genotipo de HPV. (40)

Table 4. Risk of Squamous-Cell Cervical Cancer According to Human Papillomavirus (HPV) Type.*					
HPV Type	Patients		Controls		Odds Ratio (95% CI)†
	no.	%	no.	%	
Negative for HPV	46	3.4	1091	84.4	1.0
16	685	50.5	42	3.3	434.5 (278.2–678.7)
18	177	13.1	17	1.3	248.1 (138.1–445.8)
45	74	5.5	9	0.7	197.6 (91.7–425.7)
31	36	2.7	8	0.6	123.6 (53.5–286.0)
52	37	2.7	4	0.3	200.0 (67.8–590.1)
33	14	1.0	1	0.1	373.5 (46.7–2985.8)
58	31	2.3	6	0.5	114.8 (45.1–292.6)
35	15	1.1	6	0.5	73.8 (26.4–206.5)
59	17	1.3	1	0.1	419.2 (54.2–3242.4)
51	13	1.0	4	0.3	66.5 (20.0–221.0)
56	9	0.7	5	0.4	45.1 (14.0–145.3)
39	8	0.6	0	0.0	—
73	5	0.4	1	0.1	106.4 (11.4–991.8)
68	2	0.2	1	0.1	53.7 (4.4–650.1)
6	1	0.1	6	0.5	4.3 (0.5–38.4)
11	1	0.1	2	0.2	11.2 (1.0–128.0)
81	0	0.0	6	0.5	—

En la misma línea, el trabajo de Khan (48), estudió el riesgo de CIN3+ a los 10 años de pacientes con infección/ lesión secundaria a HPV 16 i/o 18. Se relacionó el resultado de la detección de HPV y de la citología inicial con la presencia de patología cervical. Observaron que la presencia HPV16 predecía mejor la futura aparición de una lesión

CIN3+ que una citología LSIL. Así mismo, observaron que una citología LSIL con HPV 16 tenía 7.5 veces más probabilidades de evolucionar a CIN3+ que si el HPV era distinto al genotipo 16. En el gráfico 4 se muestran sus resultados.

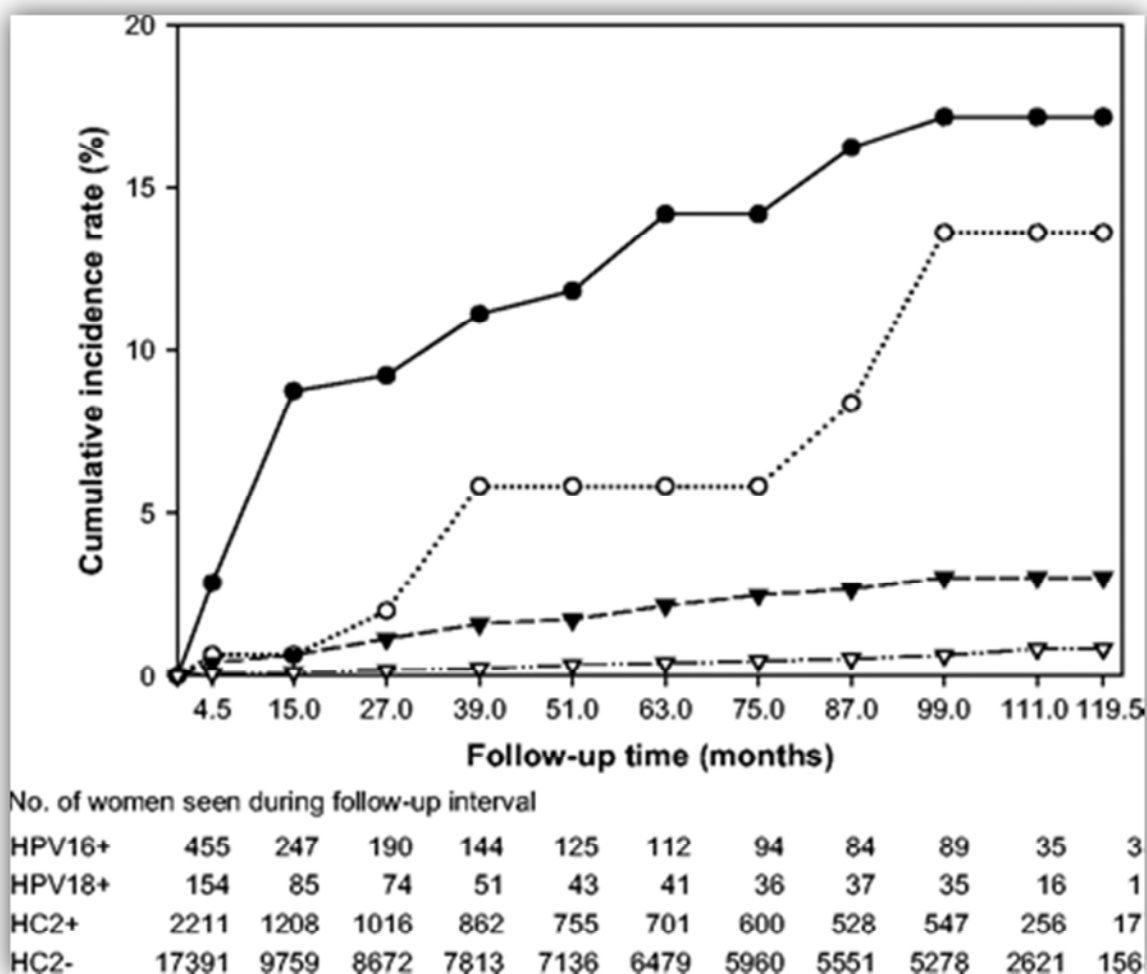


Grafico 4. Khan Incidencia acumulada de CIN3+ a los 10 años en 20514 mujeres según el genotipo de HPV al inicio del reclutamiento. HPV 16 (círculos rellenos), HPV 18(círculos vacíos), HR-HPVno16 no 18(triángulos rellenos), HR-HPV negativos(triángulos vacíos).(48)

A similares conclusiones llega el estudio de Castle et al (51), pero con un seguimiento menor (2 años). Analizó una muestra de 5060 mujeres con citología ASC-US o LSIL. Se determinó el genotipo de HPV causal de dichas lesiones mediante PCR, y se estudiaron de manera separada los casos con HPV 16. La Odds Ratio para CIN3+. de

HPV 16 fue 13 veces mayor que la de LSIL y 5 veces mayor que en el caso de otros HR HPV, confirmando los resultados de Khan et al. En este trabajo se descartaba que la edad pudiera influir en la evolución de la infección a CIN (ver tabla 12).

Tabla 12. Odds ratio para CIN3+ según distintos parámetros según Castle et al. (51)

	OR	Intervalos de Confianza (95% IC)
SEGÚN HPV		
HPV negativo	1	Referente
HPV bajo riesgo	2.6	(1,2-5,6)
HR-HPV no16no18	7.4	(4.2-13)
HPV16	38	(22-68)
SEGÚN CITOLOGIA		
ASCUS	1	Referente
LSIL	2.9	(1.1-7.7)
EDAD AL INICIO		
<30	1	Referente
>o igual a 30	0.86	(0.66-1.1)

Berkhof et al (52) analizaron la influencia de otros virus de alto riesgo (además del HPV16) en la evolución de las lesiones. Estudiaron a 44012 mujeres del programa de screening de Holanda con resultado HPV positivo y que en la citología tuvieran como resultado una citología negativa, ASC-US o LSIL. Analizaron la evolución a CIN2+ y CIN 3+ a los 18 meses y la relación con el genotipo del HPV que infectaba, tanto de forma individual como en forma de coinfecciones. Tal y como podemos observar en la tabla 13 , independientemente del resultado de la citología de screening, el riesgo de CIN3+ para las pacientes HPV 16 positivas fue la más elevada (39%), es decir, el ser portadora de HPV 16 confería un riesgo mayor de CIN3 que el hecho de presentar una citología con algún tipo de alteración.

En el caso del HPV 18 el riesgo de CIN2+ y CIN3+ fue más elevado en el caso de coinfecciones pero analizado individualmente los resultados no fueron significativos.

Tabla 13. Berkhof et al. Riesgo acumulado a los 18 meses para CIN2+ según el genotipo de HPV y la citología inicial. (52)

	Riesgo para CIN2+		Riesgo para CIN3+	
	% (95% IC)		% (95% IC)	
	Citología normal	ASCUS-LSIL	Citología normal	ASCUS-LSIL
hrHPV	14(11-18)	34(28-40)	7(5-10)	21(16-27)
16	31(22-41)	46(35-58)	17(10-26)	39(29-51)
hrHPV no16	8 (5-12)	28(21-36)	3(2-6)	12(8-18)
18	18(5-41)	43(20-73)	9(0-30)	13(7-53)
31	11(4-23)	44(26-64)	7(2-19)	34(16-57)
33	25(8-54)	50(23-76)	13(0-40)	21(6-52)
35	6(0-33)	20(10-70)	6(0-32)	10(0-70)
39	0(0-17)	10(0-57)	0(0-17)	10(0-57)
45	0(0-8)	13(0-47)	0(0-8)	7(0-43)
51	13(0-44)	24(10-50)	0(0-13)	5(0-32)
52	14(4-38)	16(0-50)	0(0-13)	8(0-46)
56	0(0-8)	13(0-44)	0(0-8)	6(0-40)
58	0(0-11)	46(17-80)	0(0-11)	0(0-26)
59	0(0-28)	0(0-84)	0(0-28)	0(0-84)
66	3(0-19)	0(0-31)	0(0-9)	0(0-31)
68	0(0-52)	33(0-58)	0(0-52)	0(0-41)

Sobre la misma población, Bulk et al (22) añadieron los resultados de las pruebas de control de estas pacientes a los 6 meses. Analizaron los resultados unificando HPV 16 y HPV 18. Independientemente del resultado inicial, si a los 6 meses la citología era normal y no se identificaba HPV en la muestra, el riesgo para desarrollar una lesión de alto grado era prácticamente nulo. El riesgo en el caso de infección por HPV16 o 18

siempre era mayor que el riesgo derivado de la infección por otros HR-HPV no 16 no18. Esta diferencia podía llegar a ser 9 veces superior en el caso de citología inicial normal con HPV positivo (ver tabla 14).

Tabla 14. Bulk et al. Riesgo para CIN2+ según citología y HPV basal y el control a los 6 meses (22)

Resultado al inicio	Resultado a los 6 meses	Riesgo para CIN2+ % (95% IC)	Riesgo para CIN3+ % (95% IC)
N y HPV+	N y HPVneg	1.3(0.0-2.4)	0.0(0.0-2.4)
	ASCUS+ o HPV+	41(31-53)	24(16-35)
16 o 18	N y HPVneg	3.9(0.6-24.3)	0.0(0.0-7.7)
	ASCUS+ o HPV+	65(50-80)	45(31-63)
no16no18	N y HPVneg	0.0(0.0-3.4)	0.0(0.0-3.4)
	ASCUS+ o HPV+	20(11-35)	5.4(1.4-20)
ASCUS y HPVneg	N y HPVneg	0.0(0.0-1.1)	0.0(0.0-1.1)
	ASCUS+ o HPV+	11(5.1-23)	7.5(2.9-19)
ASCUS y HPV+	N y HPVneg	0.0(0.0-8.4)	0.0(0.0-8.4)
	ASCUS+ o HPV+	48(38-59)	28(20-38)
16 o 18	N y HPVneg	0.0(0.0-34)	0(0.0-34)
	ASCUS+ o HPV+	58(44-73)	47(33-62)
no16no18	N y HPVneg	0.0(0.0-1.1)	0.0(0.0-1.1)
	ASCUS+ o HPV+	39(38-53)	14(7.4-27)

Nota: ASCUS+ incluye ASCUS, ASC-H y LSIL

3.4.MÉTODOS DE DETERMINACIÓN Y GENOTIPADO DEL HPV

La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH están basados en la detección del ADN del virus en las células de la citología cervical, aunque también se han desarrollado sistemas basados en la detección del ARN (53).

De manera ideal, un método para la detección del ADN del VPH debe ser capaz de detectar e identificar la presencia de múltiples tipos del VPH. Debe además realizarse con facilidad, ser altamente reproducible y tener una elevada especificidad y sensibilidad.

Los métodos se basan en la separación de la doble cadena de DNA mediante el incremento de temperatura. Tras la separación se multiplica en ADN (PCR) o no, y se enfrenta a una secuencia de ADN conocida y complementaria marcada con diferentes métodos para su detección posterior. Si se conjuga el DNA de la muestra a estudiar con el DNA marcado, éste se detecta y se confirma que la muestra es positiva.

La metodología utilizada por las técnicas de detección viral se recogen en la tabla 15 .

Tabla 15 . Resumen de la metodología utilizada para detección de VPH (modificado de Sneijders y col., 2010) (62)

Categoría	Diana	Principio de la prueba	Método
Amplificación de dianas (Grupo 1)	ADN	PCR formato variable, lectura por hibridación	▪ PGMY-Linear array (Roche)
			▪ SPF10-Lipa (Innogenetic)
			▪ GP5+/6+- PCR-EIA
			▪ MGP PCR (Luminex)
			▪ BSGP5+/6+ PCR-MPG
			▪ Digene HPV genotyping RH test (Qiagen)
			▪ Digene HPV genotyping LQ test (Qiagen)
			▪ Amplicor (Roche)
			▪ PapilloCheck (Greiner-Bio-one)
		▪ CLART HPV2 (Genomica)	
PCR tiempo real	▪ Abbott RealTime High Risk HPV Test		
		▪ Cobas 4800 HPV test (Roche)	
	ARNm	RT-PCR	▪ HPV 16 E6*I RT-PCR-EIA
		NASBA	▪ Nuclisens easyQ HPV v1 (Biomerieux)
			▪ PreTect HPV Proofer assay (Norchip)
		TMA	▪ Aptima HPV Assay (Gen-Probe)
Amplificación de señales (Grupo 2)	ADN	Fase líquida	▪ Hybrid Capture 2 (Qiagen)
			▪ Cervista HR HPV (Hologic)
		<i>In situ</i>	▪ Ventana Inform HPV (Ventana)
			▪ Dako Gen point (Dako)

3.4.1. Métodos por amplificación de señal.

3.4.1.1. Captura de Híbridos® (Hybrid Capture 2.HC2, Digene Corp., USA)

La captura de híbridos es un método de amplificación de señal basado en la hibridación del ADN del HPV con sondas de ARN marcadas (figura 4). Los híbridos ADN-ARN se detectan con un anticuerpo monoclonal específico y un sustrato quimioluminiscente, lo que proporciona una medida semicuantitativa del ADN del VPH (54,55).

Consiste en la utilización de un “cocktail” de sondas. 13 sondas para la detección de HPV de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y otra sonda para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos (6, 11, 42, 43 y 44).

Este método permite la detección de cualquiera de estos tipos en la reacción, si bien no permite la identificación de genotipos específicos de VPH ni detectar la presencia de infecciones múltiples.

Fue el primer método utilizado de manera masiva en el cribado poblacional, ya que permitía distinguir aquellas mujeres portadoras de un virus de alto riesgo de las que no lo eran.

Actualmente suele usarse sólo la sonda de alto riesgo dado que es la que tiene relevancia clínica.

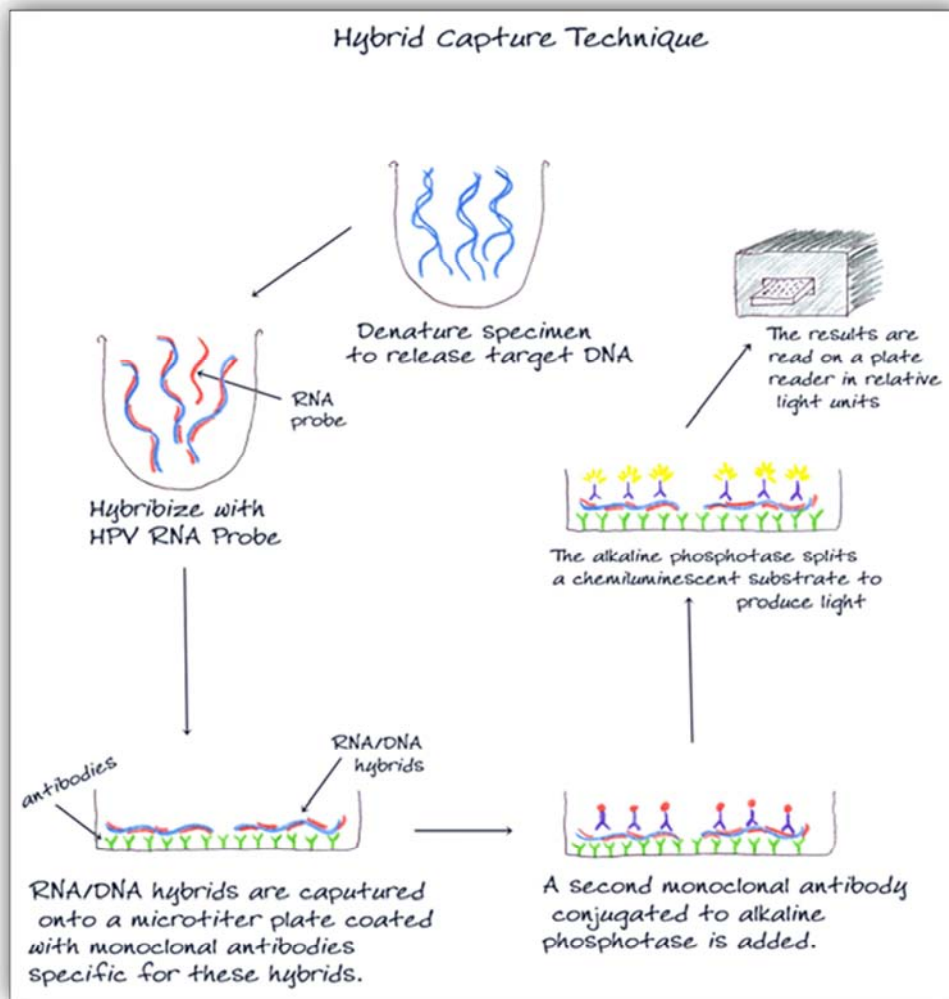


Figura 4. Técnica Hybrid Capture. Image- <http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2003/Baxter/MolecularTool.html>

-Con la sonda de RNA hibridamos la doble cadena de DNA.

-Los híbridos DNA-RNA se anclan a una placa con anticuerpos que los reconocen específicamente y se unen a ellos.

-Dichos anticuerpos están marcados con una molécula quimioluminiscente para su detección(53).

3.4.1.2.Cervista HPV HR® (Hologic, Inc.;Marlborough, MA, USA)

Cervista detecta 14 virus de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) a través de amplificación de señal. Al igual que HC2 no permite genotipar individualmente los VPH.

Existe una variedad de la técnica que detecta los genotipos 16 y 18 (Cervista HPV 16/18)

Comparándola con HC2 ha demostrado una sensibilidad del 100% para la detección de CIN 3 y un 98% para la detección de CIN 2. (56,57)

3.4.2.Técnicas de PCR

La técnica de PCR se basa en la amplificación de fragmentos de DNA usando el enzima PCR polimerasa. La amplificación del DNA viral se realiza mediante la aplicación de unos primers (cebadores) complementarios de secuencia de DNA vírico, en ciclos de altas y bajas temperaturas y con la acción de la enzima PCR, obteniéndose un gran número de fragmentos de ADN particular a partir de un mínimo (figura 5) Se pueden usar en cualquier tipo de muestra (células sobre portaobjetos, células en suspensión o cortes de muestras histológicas).

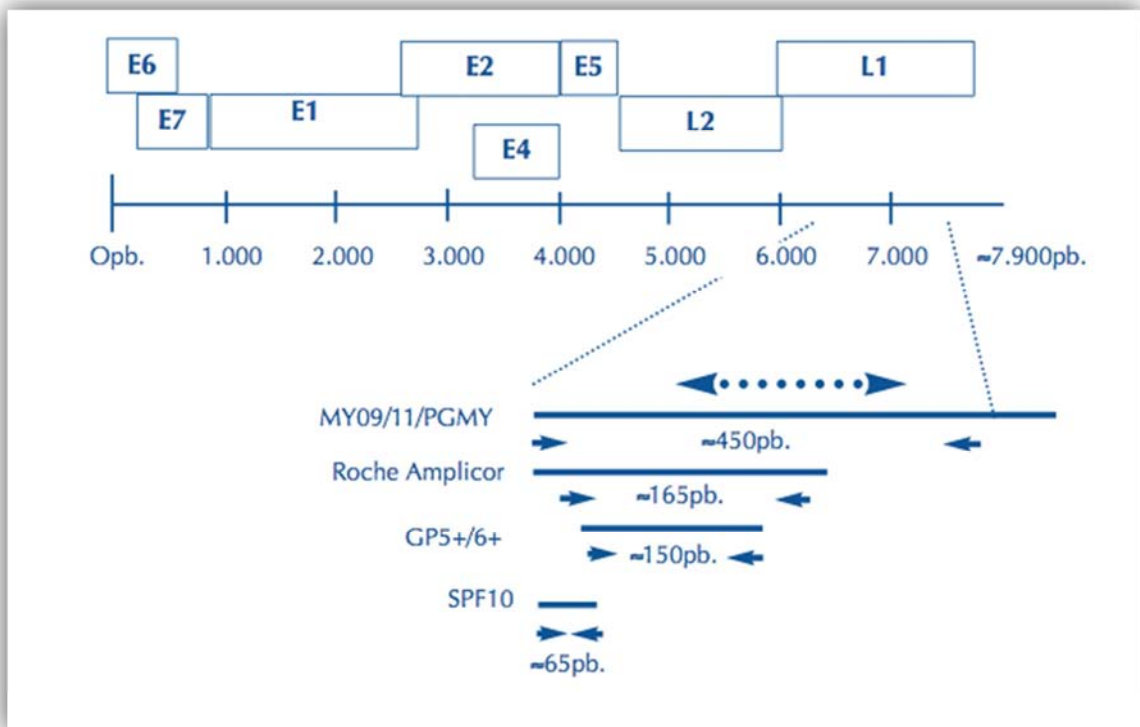


Figura 5. Varios de los primers usados para la detección del HPV por PCR. (58)

Son métodos muy sensibles pero con menor especificidad dando falsos positivos dada la facilidad de amplificar la muestra (58).

Los únicos métodos basados en técnicas de PCR aprobados por la FDA son el COBAS 4800® y Aptima HPV.

3.4.2.1 Cobas 4800® (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA,USA)

Se trata de un método de detección de HPV basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Está disponible para material conservado en citología en medio líquido, pero no puede usarse en material histológico procesado en parafina.

Una de sus principales ventajas es que se trata de un método automatizado que informa de la positividad de la muestra para HPV de alto riesgo y, en casos positivos, indica si está presente el HPV 16, el HPV 18 u otro de los siguientes HR-HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68).

Además, la técnica proporciona información sobre la carga viral. Muestra una elevada sensibilidad clínica por lo que es adecuada para el cribaje poblacional (59). Ha sido validada en el triage del ASC-US(58) y existen varios estudios que han demostrado que su sensibilidad y especificidad para la detección de CIN2+ no es inferior a la aportada por Hybrid Capture, confirmando así su validez. (60).

3.4.2.2. *Aptima HPV® (Gen-Probe, San Diego, CA, USA).*

Es también un sistema automatizado que permite la detección de 14 tipos de HR-HPV mediante análisis del ARN mensajero viral de las oncoproteínas E6 y E7 en citología en medio líquido.

En concreto detecta el mRNA E6/E7 de 14 virus de alto riesgo (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 69) y nos ofrece un resultado global sin especificar el genotipo. En los estudios el método ha demostrado ser tan sensible con el Hibryd Capture® , Cervista ® y Cobas 4800 ®, pero algo más específico para detección de lesión CIN2+ (60,61).

En la siguiente tabla resumimos las diferentes técnicas usadas para la detección del HPV. Además de los métodos expuestos en este trabajo, existen muchos en estudio que recibirán la aprobación de la FDA para su uso.

Tabla 16. Resumen de los tests aprobados por la FDA para la detección del HPV

TEST	TECNICA	GENOTIPOS DETECTADOS
HC2®	Amplificación señal de DNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68
CERVISTA HR-HPV®	Amplificación señal de DNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66y 68
CERVISTA HPV 16/18®	Amplificación señal de DNA	16 y 18
COBAS 4800®	Real-time PCR-DNA	16,18,31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 , 66 y 68
APTIMA®	PCR-RNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 , 66 y 68

4.MÉTODOS DE CRIBADO

El objetivo principal del cribado es reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix. Para conseguirlo, debe identificar a las mujeres con infecciones por HPV o lesiones precursoras con riesgo de evolución a cáncer invasor. Al mismo tiempo ha de evitar la detección y sobretratamiento de lesiones benignas asociadas a la infección del HPV o no progresivas.

Desde la introducción de la citología a mediados del siglo pasado como cribaje del CCU se ha estimado una reducción tanto de la incidencia como de la mortalidad por esta neoplasia del 80% en aquellos países donde se ha realizado de forma adecuada y con una amplia cobertura (>70% de la población) como es el caso de Finlandia, Suecia, Reino Unido, Suecia y Países Bajos. Esta reducción se ha producido sobretodo a expensas de su variante escamosa (7).

A pesar de esta dramática reducción del CCU con la introducción de la citología, esta tiene algunos problemas, entre los que destaca la alta tasa de falsos negativos, que alcanza el 25% y el alto porcentaje de citologías inadecuadas (135).

Entendemos como citología inadecuada aquélla en la que sólo puede leerse el 25% del total del extendido por mala tinción, mala fijación, escaso material, muestra muy gruesa, sólo material hemorrágico o inflamatorio, y por lo tanto no puede asegurarse un diagnóstico adecuado. En estos casos se recomienda repetir la toma.

Para disminuir el número de muestras de citología inadecuadas y la tasa de falsos negativos, se valoró el papel de la citología líquida como técnica de cribado.

Varios estudios concluyen que la citología líquida aumenta la sensibilidad en el diagnóstico de LSIL y HSIL comparándola con la citología convencional(CC)(137).

En el caso del diagnóstico de ASC-US existen datos controvertidos (137). Para algunos autores la citología líquida incrementa el diagnóstico de ASC-US, mientras que para otros lo disminuye. Berstein et al (136) realizaron un metanálisis que incluyó 154.380 casos de citología líquida (Thin Prep) y 311.175 casos de citología convencional. Observaron un aumento del diagnóstico de ASC-US en la citología líquida que fue de

un 3,94% (vs. el 3,28% de ASCUS diagnosticado en la CC). Este mismo análisis mostró un descenso de muestras insatisfactorias en la citología líquida respecto a la CC.

A todo ello se suma el beneficio de la citología líquida de poder realizar determinaciones moleculares en la misma muestra para la detección de HR-HPV.

La baja sensibilidad y reproducibilidad de la citología ha dado lugar en los últimos años a analizar el papel de la determinación del HPV como co-test o como técnica inicial de cribado.

Numerosos ensayos aleatorizados demuestran que la detección del HR-HPV es más sensible para el diagnóstico de CIN3+, pero la especificidad es menor sobretodo en las pacientes menores de 30 años entre las que la prevalencia de la infección transitoria es alta (63). En el gráfico 5 se muestra la comparación entre la sensibilidad y especificidad de la citología versus la detección de HPV

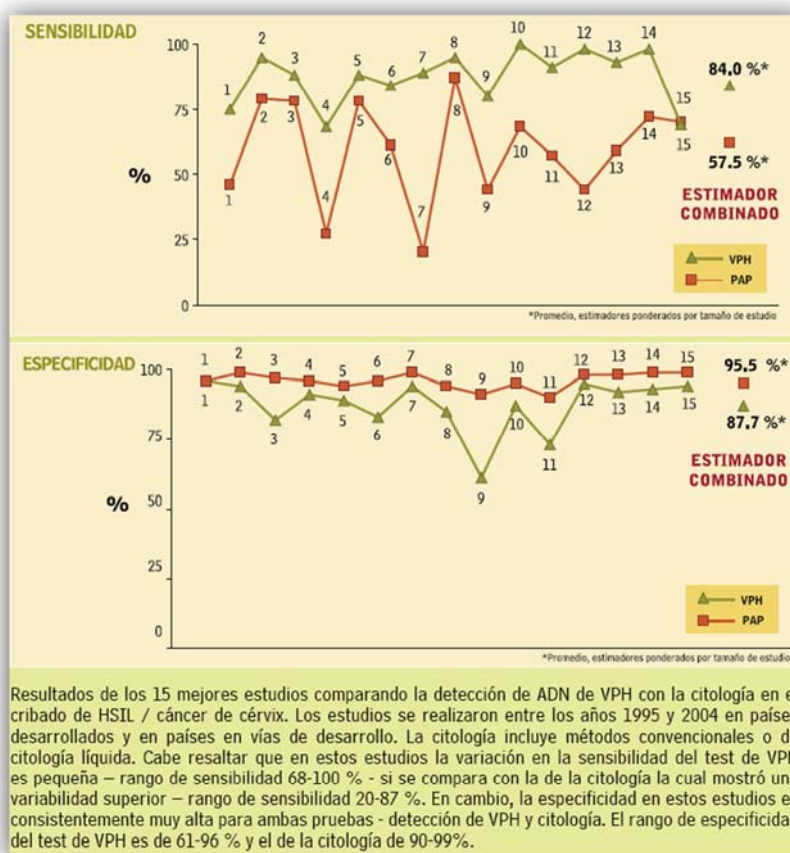


Gráfico 5. Comparación de la sensibilidad y especificidad entre Citología (PAP) y detección del ADN HPV en el cribado de HSIL/ CUU. (<http://www.hpvtoday.com/es/viewimg.php?f=slide/SlideHPV06-es.jpg>, 2005)

En los últimos estudios se objetiva que el combinado citología con determinación de HPV (co-test) como técnica de cribado aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de CIN 3+, pero a expensas de perder especificidad cuando alguna de las dos pruebas es positiva. Ello conlleva a un incremento en el número de colposcopias realizadas(61).

La diferencia en el riesgo acumulado de CIN3+ o cáncer utilizando co-test frente a la prueba de HPV sola es baja(61).

Con la finalidad de disminuir los FP, FN y el número de colposcopias innecesarias, y ante la evidencia científica actual, en mujeres > 30 años, se acepta cómo método de cribado primario para CCU, la determinación de HPV mediante una técnica validada, dejando la citología para aquellos casos en los que se evidencie presencia de virus. . En aquellos casos en los que no se evidencie presencia de VPH, las exploraciones se podrían espaciar de manera segura a 5 años (1,7)

Aunque existen varias pruebas de HPV aprobadas por la FDA ninguna ha sido aprobada como prueba única en el cribado primario.

Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, en el que se analiza el impacto de la utilización de la prueba de HPV como técnica inicial de cribado, estima que aproximadamente el 32% (587 casos) de los actuales casos de CCU en mujeres entre 25y 64 años podrían evitarse (64).

En el año 2003 se introdujo la prueba del HPV en el cribado de algunos municipios de nuestro medio en mujeres entre 30 y 60 años con intervalos cada 5 años. En los casos con resultado positivo, en mayores de 40 años se indicó la realización de una colposcopia, mientras que a las menores de esa edad se las recitó para realizar una citología, que en caso de ser normal se repetía a los 2 años.

A pesar de la demostrada utilidad de la utilización de la determinación de HR-HPV como método de cribado para CCU, las guías europeas para el screening de cáncer de cérvix continúan recomendando la citología como prueba de cribado. Estas guías aconsejan iniciar el cribado entre los 20 y 30 años, aunque preferiblemente no antes de los 25.

El intervalo de cribado debe oscilar entre 3-5 años (sólo con citología o con determinación de HPV respectivamente) hasta los 60-65 años.

La finalización del cribado tendrá lugar para mujeres mayores que tienen tres o más resultados citológicos consecutivos negativos. Se debe tener en cuenta las pacientes que no han sido nunca cribadas dado que es un factor de riesgo de padecer CCU.

De momento no se recomienda el uso de nuevas técnicas que sustituyan la citología hasta que no se haya demostrado su eficacia (7).

En Cataluña el programa de cribado también se basa en la realización de la citología cada 3 años después de dos citologías iniciales anuales con resultado negativo.

El programa de cribado en nuestro medio es oportunista, y tiene como población diana a las mujeres entre los 25 y los 65 años. A las mujeres entre 40 y 65 años con historia de cribado inadecuado (sin control en los 5 años previos) se recomienda la realización simultánea de la citología y la determinación de HPV (65).

Estas recomendaciones son válidas en población general, ya que se han identificado grupos especiales de riesgo en las que estas pautas se modifican. Es el caso de las mujeres con antecedentes de patología intraepitelial de alto grado (CIN2+:) en las que se recomienda prolongar el cribado entre 10-20 años tras la resolución de dicha patología; y el caso de las pacientes inmunodeprimidas. En estas mujeres se recomienda realizar una citología anual a partir de los 21 años, co-test a partir de los 30 años. En el caso de las pacientes con HIV, la frecuencia de cribado dependerá del nivel de CD4. Cada tres años si $CD4 > 200 \text{ cl}/\mu\text{L}$ o en tratamiento retroviral. Anual si $CD4 < 200 \text{ cl}/\mu\text{L}$ o no tratamiento antirretroviral (1). (ver tabla 17/Figura6).

Datos publicados recientemente ponen de manifiesto una cobertura del cribaje del 40%, muy por debajo del objetivo recomendado (66).

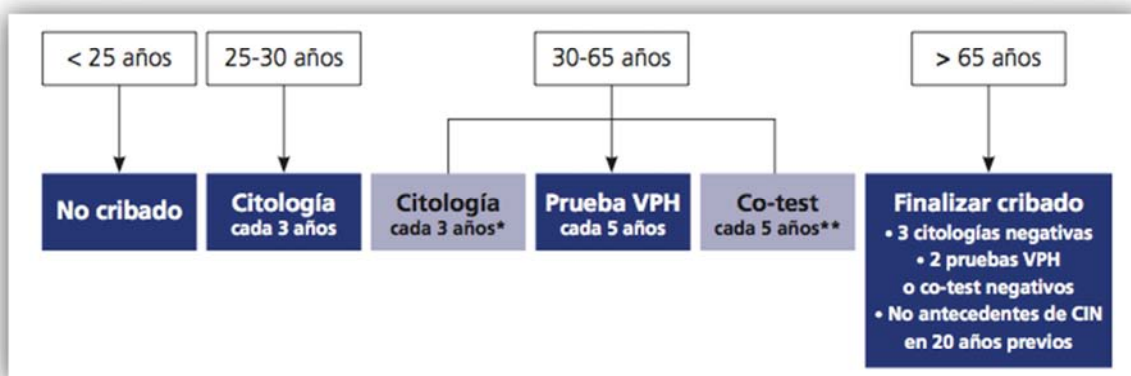


Figura 6. Algoritmo de cribaje del cáncer de cuello de útero. Oncoguis de la SEGO. 2014 (1)

Tabla 17. Algoritmo de Cribado cáncer de cérvix. SEGO. 2014 (1)

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
Inmunodeprimidas	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

Cabe destacar, que en los últimos años se ha observado que las infecciones oncogénicas por VPH se asocian a la expresión de algunas moléculas celulares. Se ha propuesto que algunas de estas moléculas podrían utilizarse como biomarcadores de lesión y/o de progresión.

Así, además de la detección de VPH en citologías LSIL o ASC-US , los métodos Inmunohistoquímicos, como la detección de la proteína p16 y de la Ki-67 o “Tinción Dual” se han postulado también como un método de triage de estas citologías (131,132). Estas proteínas se alteran con la infección del HPV y pueden ser un marcador de progresión, aunque los resultados obtenidos hasta ahora no siempre aportan datos concluyentes.

La tinción dual p16/Ki67 se realiza mediante la técnica CIntec PLUS (Roche mtm laboratories AG, Heidelberg, Germany). Ha demostrado ser particularmente útil en el triage de las pacientes con citología de ASC-US y LSIL o en las pacientes con test de HPV positivo con citología negativa. El test presenta una sensibilidad y especificidad muy altas (90 y 80% respectivamente) entre las mujeres mayores de 30 años.

Además, en las pacientes menores de 30 años, grupo particularmente conflictivo, dada la frecuencia de alteraciones citológicas leves y de infecciones por VPH transitorias la sensibilidad y especificidad de este test es excelente. En uno de los estudios publicados la adición de criterios morfológicos a la valoración inmunohistoquímica incrementa de forma notable la especificidad de la técnica. Esta estrategia puede ser especialmente útil en mujeres jóvenes (133,134)

El objetivo futuro debe ser la mejoría en las herramientas de cribado que permita que éste se inicie en edades mayores , con menos frecuencia y sin que esto comprometa a la seguridad de las mujeres.

5.MANEJO CLINICO DE LAS DIPLASIAS CERVICALES

5.1.ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INCIERTO. ASC-US

La Atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) se diagnostica en un 2-5% de las citologías, siendo la alteración citológica más común. La prevalencia de la infección por HPV en estas mujeres con ASC-US es del 33-51% (siendo de hasta el 70% en mujeres menores de 25 años). La presencia de HSIL-CIN2 subyacente es del 5-12%, y entre un 0.1-0.2% presentan un cáncer de cérvix (7).

Ante un resultado citológico de ASC-US tenemos tres opciones:

- Determinación del HPV. Es la opción recomendada.
- Realizar una colposcopia
- Citología anual durante dos años. Estudios recientes de mujeres mayores de 30 años con diagnóstico de ASC-US presentan un riesgo HSIL/CIN3 del 3% a los 5 años, lo que justifica realizar el control citológico al año y no antes. Las mujeres con citología ASC-US y prueba VPH negativa presentan un bajo riesgo de lesiones \geq a HSIL/CIN3, comparable al existente a los 3 años de citología negativa pero discretamente superior al existente a los 5 años de co-test negativo. Por este motivo, el primer control tras citología ASC-US y prueba VPH negativa debería realizarse a los 3 años (67)

Uno de los estudios que han aportado datos sobre cuál sería la mejor estrategia de triage ante una citología ASC-US es el estudio ALTS (ASC-US/LSIL triage study). Este análisis fue un estudio multicéntrico randomizado publicado en 2003, que reclutó a 3488 mujeres con ASC-US y 1572 con LSIL y a las que se controló durante dos años. Se comparó la capacidad de detección de CIN3+ de tres estrategias de triage para ambos tipos de citología: colposcopia inmediata, seguimiento citológico (y colposcopia sólo si aparecía una citología HSIL) o bien determinación de HR-HPV mediante HC2 (y colposcopia si éste era positivo)(68). Sus resultados para los casos ASC-US demostraron que el tamizaje con HPV ofrecía la misma sensibilidad que la

colposcopia inmediata, pero reduciendo el número de colposcopias. No obstante, en LSIL concluyeron que el tamizaje con HPV no era posible, ya que hasta el 85% de pacientes eran positivas para HR-HPV. Las conclusiones del estudio llevaron a recomendar la determinación de HR-HPV en los resultados ASC-US de pacientes mayores de 30 años y a realizar una colposcopia inmediata en LSIL (69,70). A continuación mostramos el algoritmo de actuación clínica propuesto por la SEGO.

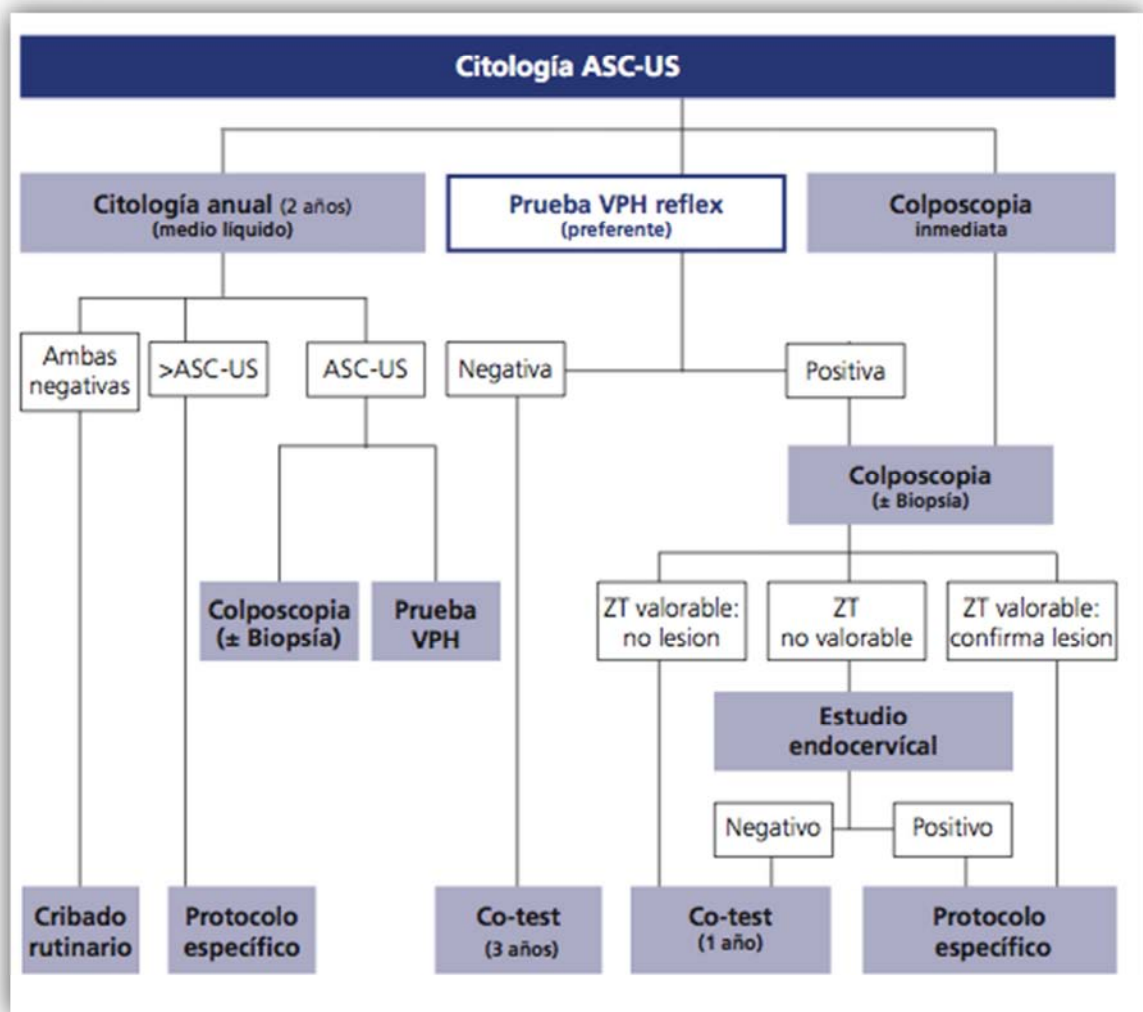


Figura 7. Algoritmo de actuación ASCUS. Oncogúas SEGO 2014. (1)

Estas recomendaciones de manejo para ASC-US, no son del todo aplicables en determinadas situaciones especiales que comentamos seguidamente:

-En la mujeres menores de 25 años, inicialmente no se recomendará el cribaje. Ante una citología ASC-US en estas pacientes se optará por un control citológico anual durante dos años, dada la elevada tasa de regresión (91%). Antes de los 25 años no se recomienda la determinación del HPV dada la alta prevalencia de infecciones transitorias (hasta un 88% entre 15 y 19 años y un 67% en entre 20 y 24 años) que llevaría a un sobreseguimiento y sobretratamiento . Si las citologías anuales salen negativas deberían remitirse a cribaje habitual. Si en alguna de ellas se detectara una lesión > ASC-US se debería remitirse a colposcopia

-En el caso de las gestantes el control es similar al de la población general, pero a diferencia de estas puede posponerse la colposcopia a 6 semanas postparto. El riesgo de cáncer invasor es el mismo que en las no embarazadas y sólo se indicaría biopsia ante la sospecha de invasión, ya que es la única indicación de tratamiento durante la gestación. (70,71) El legrado endocervical en las gestantes estaría contraindicado.

-En las pacientes postmenopáusicas con citología ASC-US deberíamos administrar estrógenos locales durante 6-8 semanas y repetir la citología. La prevalencia del HPV en mujeres mayores de 40 años es menor al 20 %, por lo que la determinación del virus resultaría más eficiente en este grupo de edad para evitar colposcopias. (1)

-Finalmente , las mujeres mayores de 65 años con citología ASC-US y HPV negativo se aconsejaría seguimiento antes de excluirlas del programa de cribado; se realizaría citología o co-test al año, y si éste fuese negativo se finalizaría el cribado, y si alguno de los dos es positivo se remitiría a colposcopia.

5.2 ATIPIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS QUE NO PUEDE DEPARTAR LESIÓN DE ALTO GRADO.ASC-H.

ASC-H o atipia de células escamosas que no puede descartar lesión de alto grado, es un diagnóstico que representa el 0.27-0.6% de las citologías de cribado. Presenta más riesgo de lesiones CIN3+ a largo plazo que la citología ASC-US o LSIL; pero menor a las HSIL. La prevalencia de HSIL/CIN2+ en pacientes con diagnóstico citológico de ASC-H es del 28-68%, con una alta prevalencia de infección por HPV, por lo que ante este hallazgo citológico es preferible realizar una colposcopia directamente.

A continuación mostramos el algoritmo de conducta ante ASC-H recomendado por la SEGO

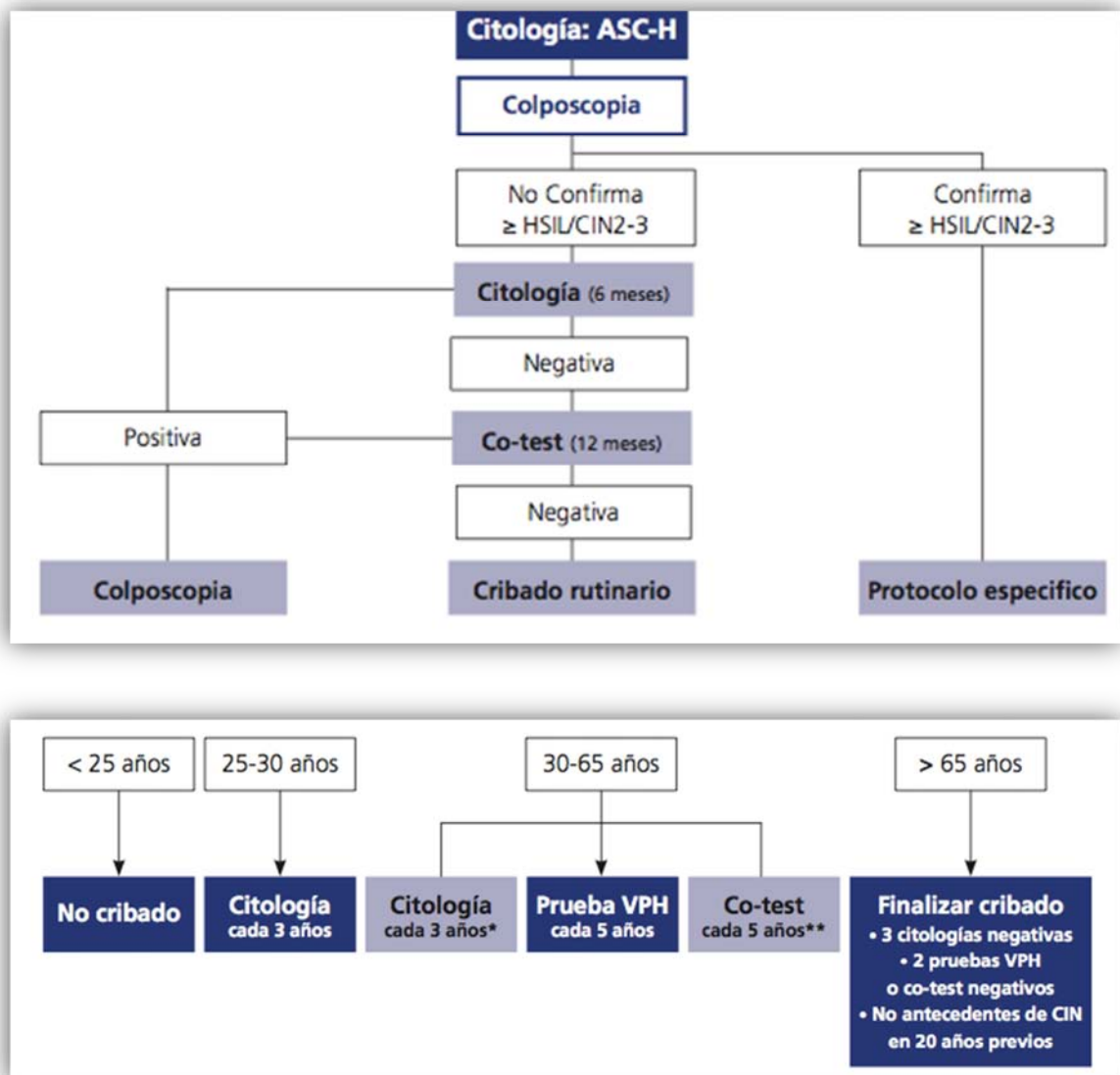


Figura 8. Algoritmo actuación ASC-H. Oncoguías SEGO 2014 (1)

5.3. LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO O LSIL

Representa el 2-3% de todas las citologías. Más del 70% presentan infección por HPV (72) y entre el 12-16% tiene una lesión subyacente CIN2+ en la biopsia. La historia natural de estas pacientes se asemeja mucho a la de las pacientes con citología ASC-US-HPV positivo.

Dada la alta prevalencia de infección por el HPV en las pacientes diagnosticadas de LSIL, la determinación del virus no es útil para su selección, aunque en caso de haberse realizado el co-test podemos modificar el seguimiento, según se muestra en el siguiente algoritmo.

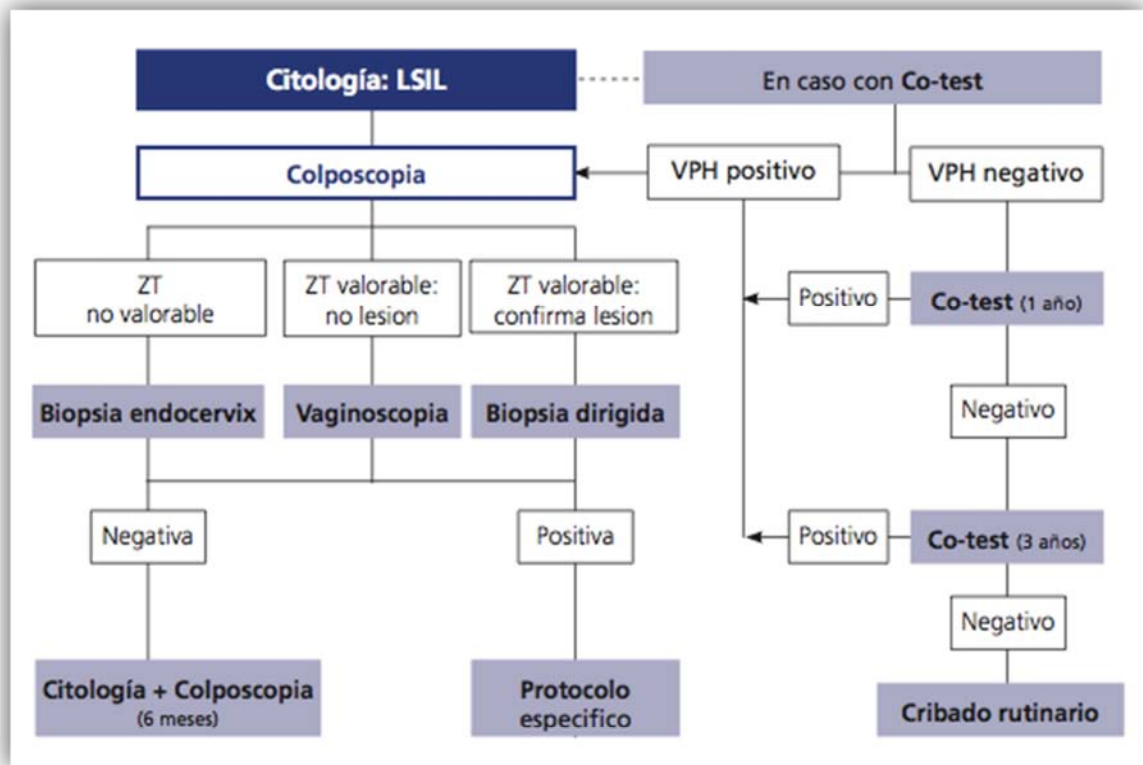


Figura 9. Algoritmo actuación LSIL. Oncoguías SEGO 2014 (1)

Estas recomendaciones se aplican en la población general, ya que existen situaciones especiales en las que estas recomendaciones se modifican:

En las pacientes menores de 25 años y en las pacientes gestantes debe realizarse el mismo seguimiento que en las pacientes ASC-US menores de 25 años o gestantes.

En las pacientes postmenopáusicas, dada la baja prevalencia del HPV podría ser útil la determinación del HPV. Asimismo pueden remitirse directamente a colposcopia o repetir la citología a los 6-12 meses, dado que un porcentaje significativo de las lesiones LSIL en estas pacientes están asociadas a la atrofia y el hipoestrogenismo(73).

5.4.LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO O HSIL.

La Lesión intraepitelial de alto grado(HSIL) representa el 0.5-1% de las citologías de cribado. Tiene una mayor prevalencia entre los 20-29años (0.6%) y ésta va disminuyendo con la edad(1). El 60% de HSIL presentan una lesión subyacente CIN2+ en la biopsia, y se detectan un 2% de carcinoma invasor. En las mujeres mayores de 30 años el riesgo a los 5 años de carcinoma invasor es del 8% (37,38).

Ante el diagnóstico citológico de HSIL tenemos dos opciones de actuación tal y como podemos observar en el algoritmo de actuación recomendado por la SEGO:

-Colposcopia con biopsia

-Conización cervical directa: sólo debe hacerse si se visualizan cambios grado 2 y cuando el seguimiento no sea posible.

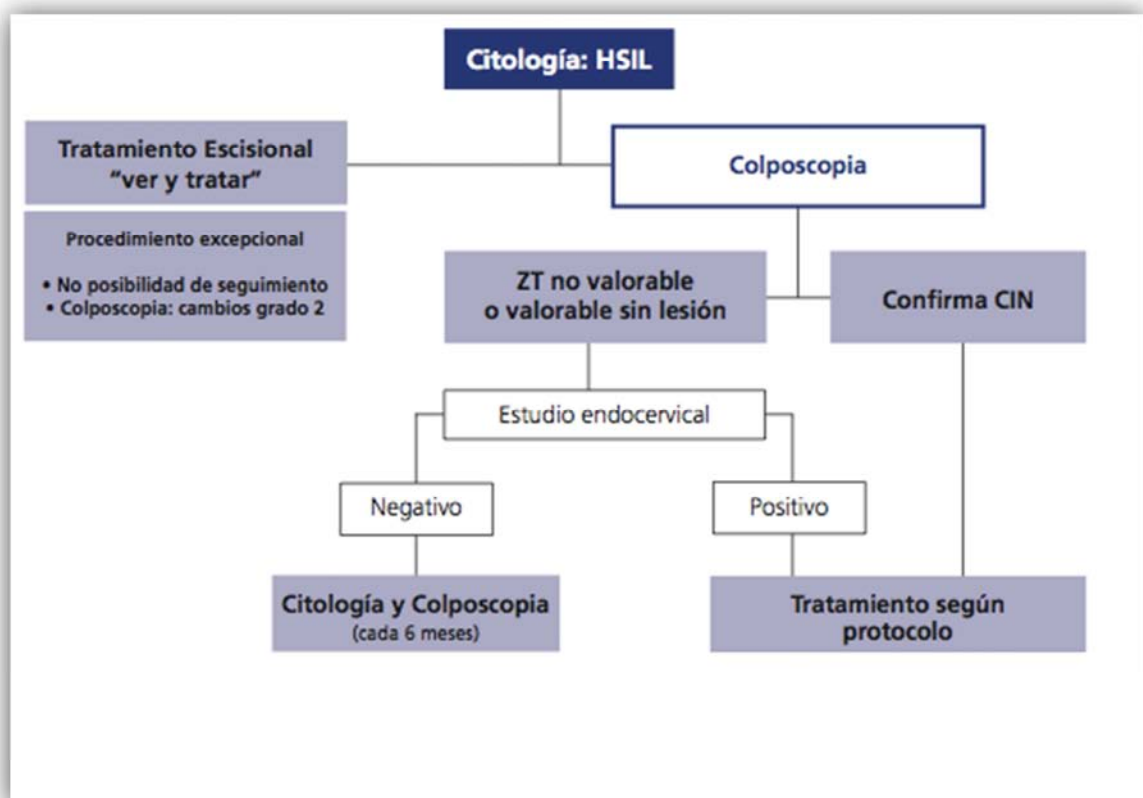


Figura 10. Algoritmo actuación HSIL Oncogúas SEGO 2014 (1)

El algoritmo presentado es válido en nuestro medio en la población general, pero en el grupo de pacientes menores de 25 años con diagnóstico de HSIL el riesgo de carcinoma invasor es muy bajo y la tasa de regresión espontánea es de hasta el 65%. En este grupo de mujeres se remite a la paciente a colposcopia y no se realiza tratamiento (ver algoritmo)

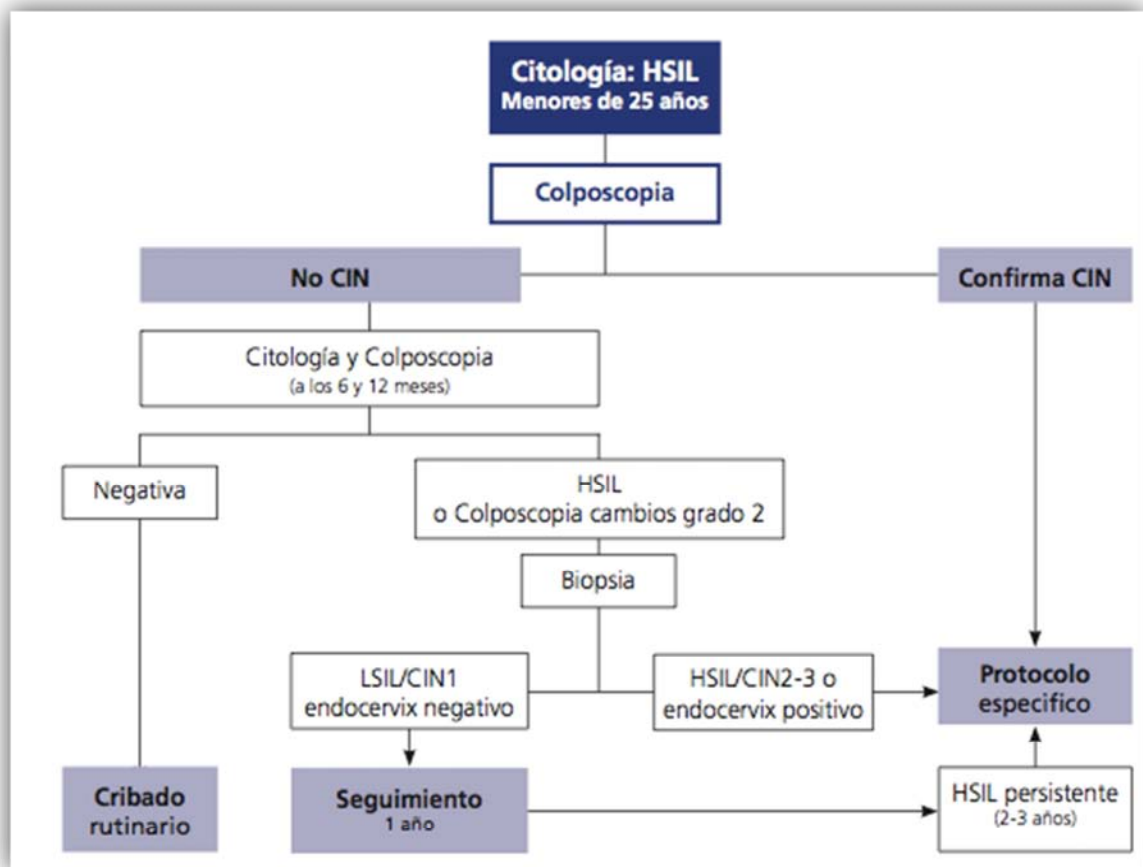


Figura 11. Algoritmo actuación HSIL. <25 años. Oncogúas SEGO 2014 (1)

5.5 COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DIRIGIDA

Las citologías positivas en el cribado implican en muchos casos la realización de una colposcopia y si precisa, una biopsia dirigida.

La colposcopia, introducida por Hinselman en 1925 (74) es una técnica de exploración clínica basada en la observación directa mediante una lupa de aumento del tracto genital inferior. Permite detectar cambios macroscópicos que pueden relacionarse con alteraciones patológicas. Nos proporciona signos de sospecha, establece la localización tipo y extensión de la lesión, y permite realizar la toma de biopsias para confirmar el diagnóstico.

El componente fundamental de la práctica colposcópica es el examen de las características del epitelio cervical, de la vagina y de la vulva.

Inicialmente, tras retirar el exceso de secreción con una torunda empapada en suero fisiológico, se inspecciona el cuello uterino con bajo aumento (5x a 10x), en busca de zonas obvias de anormalidad e identificar la zona de transformación. Si el colposcopista logra observar la unión escamoso-cilíndrica (UEC) en toda su extensión, el examen se clasifica como adecuado y la zona de transformación es de tipo 1. Si la UEC está situada dentro del conducto cervical y se requiere una maniobra adicional para visualizarla correctamente, hablamos de ZT tipo 2. Si no podemos visualizar toda la zona de transformación ésta se denomina ZT tipo 3 y hablamos de colposcopia inadecuada.

La valoración del patrón vascular debe realizarse antes de la aplicación del ácido acético, ya que este puede enmascarar los cambios. Las anomalías de interés son el punteado, los mosaicos y los vasos atípicos.

Posteriormente se aplica una solución de ácido acético al 3-5% . Esta solución causa una coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas del epitelio escamoso.

Cuando se aplica al epitelio escamoso normal ocurre poca coagulación en las capas superficiales. En las neoplasia intraepiteliales la coagulación es máxima debido a su mayor contenido en proteínas nucleares e impiden el paso de la luz a través del epitelio, tomando éste un color blanquecino. En las CIN de bajo grado el ácido acético debe penetrar hasta el tercio más profundo del epitelio y por eso la aparición de la zona acetoblanca tarda más en visualizarse y es menos intensa.

Existe una relación entre la intensidad del color blanco mate y la gravedad de la lesión, aunque la apariencia acetoblanca no es exclusiva de la lesión CIN y del carcinoma cervical. También se observa en otras situaciones en las que hay más proteína nuclear como la ZT congénita, la hiperqueratosis o el condiloma.

A continuación se realiza el test de Schiller (captación de Lugol). El fundamento de esta prueba es que el CIN y el cáncer invasor contienen poco glucógeno. El yodo es glucofílico, y en consecuencia la aplicación de una solución yodada da lugar a la captación de yodo por los epitelios que contienen glucógeno, como el epitelio escamoso vaginal y cervical normal y el epitelio metaplásico maduro. Al captar la tinción Lugol el tejido vira color negro o castaño (imagen 5). El epitelio cilíndrico, metaplásico inmaduro, el inflamatorio, el acantónico (en regeneración), la ZT congénita, los CIN y el carcinoma invasor contiene muy poco o nada de glucógeno por lo que no se tiñen con el yodo o lo hacen sólo parcialmente (imagen 6).



Imagen 5.Imagen colposcópica de zona de transformación normal tras la aplicación de ácido acético y lugol

La colposcopia informa del patrón arquitectónico del epitelio y clasifica cada imagen anormal según presente alteraciones mínimas (cambios menores o grado1), graves(cambios mayores o grado2) o muy graves (sugestivas de carcinoma).

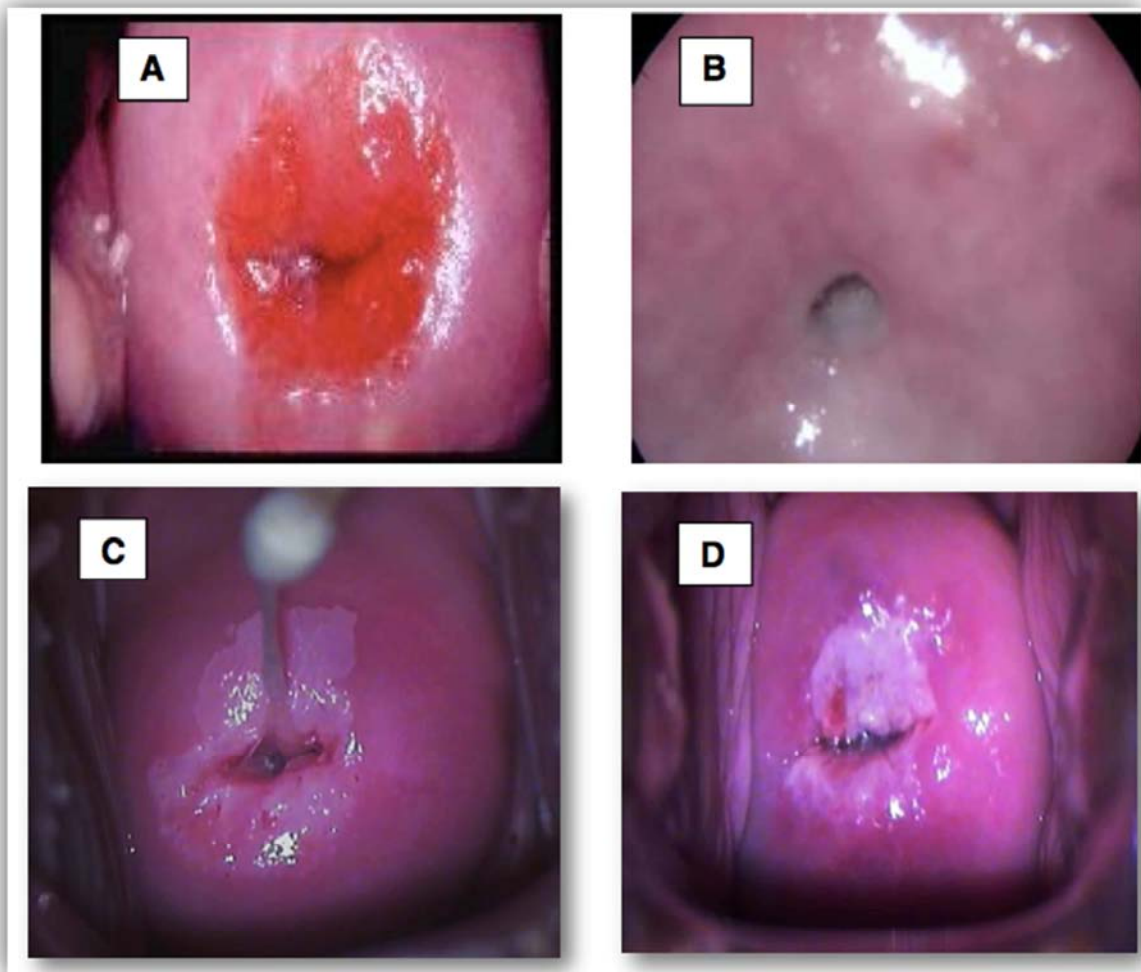


Imagen 6. Imágenes colposcópicas. A)cérvix con zona de transformación tipo1 B)cérvix con zona de transformación tipo 3, C)Imagen sugestiva de lesión de bajo grado, D)imagen sugestiva de lesión de alto grado (*ginecoweb.com*)

Actualmente para la descripción de los hallazgos colposcópicos se sigue la clasificación de Río de Janeiro del 2011 de la International Federation for cervical

Pathology and Colposcopy y nos permite seleccionar a las pacientes que requieren una biopsia selectiva para obtener un diagnóstico histológico de confirmación (24,25).

El diagnóstico colposcópico requiere conocer y saber reconocer las características principales del cérvix y la zona de transformación: la tonalidad, la intensidad, los bordes y el contorno superficial de las zonas acetoblancas, el patrón vascular y la tinción de yodo.

La sensibilidad y especificidad de la colposcopia para diagnosticar CIN varía mucho en función de los estudios realizados.

En la revisión de Mitchell et al (25) obtienen una sensibilidad del 96% y una especificidad del 48%, mientras que el estudio de Zamudio et al (75) obtiene un 83% y 66% respectivamente para lesiones CIN2+.

Hammes et al (76) estudiaron la significación histológica de las diferentes imágenes colposcópicas en una serie de 3040 pacientes. Los hallazgos clasificados como grado 2 tuvieron el mayor valor predictivo positivo (VPP) para CIN2: epitelio acetoblanco denso (73.7%), mosaico grosero (33.3%), punteado grosero (53.8%) y vasos atípicos (62.5%).

La principal utilidad de la colposcopia es identificar las lesiones premalignas o malignas de cérvix uterino, vagina y vulva, en aquellos casos con lesión citológica previa, sin embargo, en nuestro medio, no se aconseja como herramienta de cribado por su baja especificidad.

Hay que destacar, que en determinados países subdesarrollados o con escasos recursos la colposcopia con vinagre se ha demostrado como una herramienta útil en el diagnóstico y tratamiento de CIN2+.

El estudio VIA fue un estudio prospectivo randomizado, realizado a 150.000 mujeres en India a las que dividieron en dos grupos: la mitad iba cada dos años a realizar la colposcopia con vinagre y el resto no realizaba ningún control; con un seguimiento entre 12 y 16 años. Sus autores concluyeron que con ésta técnica se conseguía una reducción significativa en un 31% del CCU(130), por lo que podría implementarse

como método de cribado en zonas con escasos recursos.

La colposcopia con biopsia es la técnica de elección para diagnosticar y orientar la terapéutica de las lesiones intraepiteliales.

La colposcopia es muy sensible para la detección de lesiones precursoras del CCU (y ésta aumenta a mayor número de biopsias tomadas), sin embargo es poco específica, ya que las imágenes colposcópicas anormales no siempre corresponden a lesiones intraepiteliales. Es imprescindible una formación específica en patología del tracto genital inferior y colposcopia, tanto desde el punto de vista teórico como práctico, para que dicha técnica presente el mayor grado de eficacia y seguridad (77).

La European Federation for Colposcopy (EFC) tiene como uno de sus objetivos primordiales promover un elevado nivel de calidad de colposcopia. Para ello se han elaborado guías clínicas, con indicadores y estándares de calidad (7).

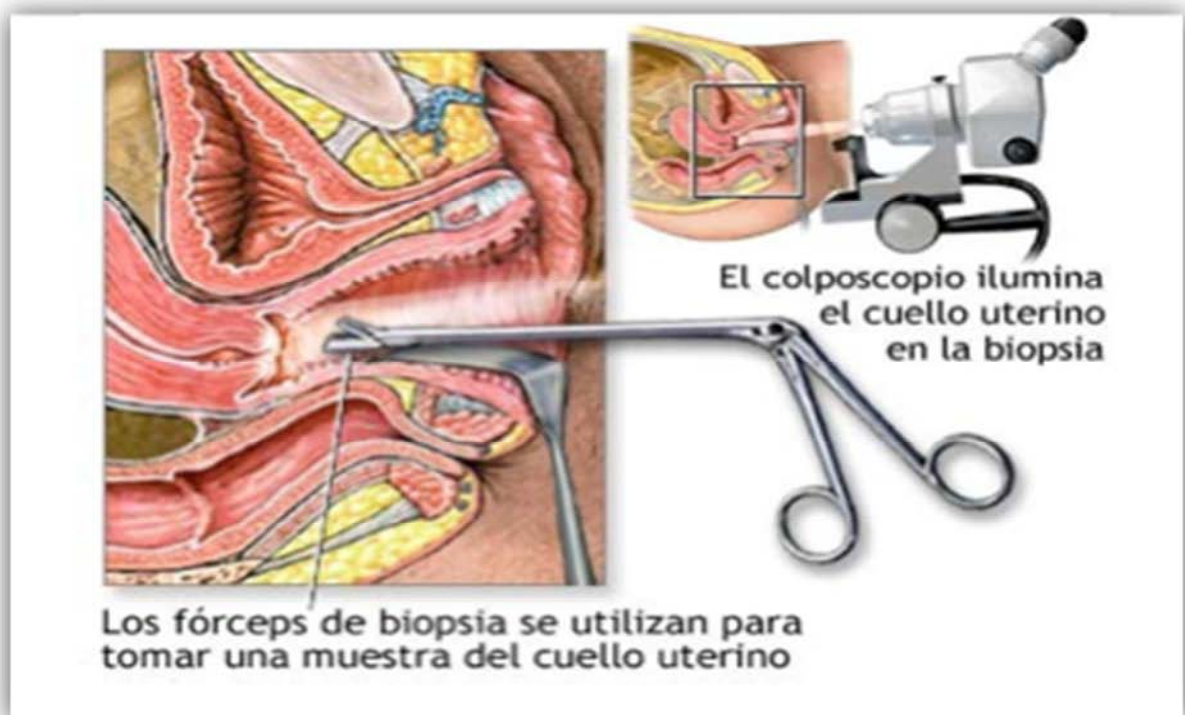


Imagen 7. Colposcopia y biopsia cervical.(<http://omurtlak.bloggum.com/post/474766/colposcopia-imágenes>)

Tabla 18. Nomenclatura IFPC 2011.

Nomenclatura IFPC 2011¹ Aceptada en el Congreso Mundial de Río, 5 de Julio, 2011			
Terminología colposcópica del cuello uterino de IFPC 2011¹			
Evaluación General		<ul style="list-style-type: none"> Adecuada/inadecuada a causa de ... (por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Tipos de zona de transformación 1,2,3	
Hallazgos colposcópicos normales		Epitelio escamoso original: <ul style="list-style-type: none"> Maduro Atrófico Epitelio columnar <ul style="list-style-type: none"> Ectopía Epitelio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> Quistes de Naboth Aberturas glandulares y/o criptas glandulares Deciduosis en el embarazo	
Hallazgos colposcópicos anormales	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
Sospecha de invasión		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
Hallazgos varios		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalia congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

6. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES HSIL

El objetivo principal del tratamiento de la neoplasia intraepitelial de alto grado es evitar su progresión a carcinoma invasivo, pero a la vez minimizar los efectos adversos y el sobretratamiento.

La recomendación en nuestro medio, siguiendo los protocolos de la SEGO, es el tratamiento de todas las pacientes con histología CIN2-3 excepto en situaciones especiales (ver figura 12), ya que globalmente, las lesiones HSIL/CIN2-3 tienen mayor riesgo de persistencia o progresión que de regresión.

Los cambios histológicos CIN2 se agrupan con los CIN3 en la categoría de lesiones de alto grado. Estudios recientes muestran que hasta el 40-74% de las pacientes con diagnóstico histológico de CIN2 pueden regresar espontáneamente en los 2 años siguientes al diagnóstico, sobretodo en las mujeres menores de 25 años, con lesiones poco extensas, negativización del HPV o ausencia de infección por HPV16(127,128). En cambio, las pacientes CIN3 que no reciben tratamiento presentan un riesgo de progresión a cáncer de cérvix a corto plazo del 30% y a largo plazo del 50%(129).

El tratamiento escogido, escisional o destructivo, debe individualizarse en función de la citología, el resultado de la biopsia y la colposcopia (localización, grado y extensión de la lesión) y de la detección de HR-HPV (1).

Las opciones terapéuticas de las lesiones premalignas del CCU pueden resumirse en:

- Tratamientos escisionales
- Tratamientos destructivos
- Tratamiento sin biopsia previa: ver y tratar
- Histerectomía
- Observación sin tratamiento

6.1. TRATAMIENTOS ESCISIONALES

Permiten confirmar la histología y valorar los márgenes de resección, así como descartar invasión del estroma,

El objetivo es extirpar la totalidad de la lesión para que pueda ser evaluada histológicamente. Implica la escisión de toda la zona de transformación.

6.1.1. Técnica con asa diatérmica

Es la técnica más utilizada. También denominada LEEP(large loop electro-excisión procedure) o LLETZ(large loop excision of transformation zone), es sencilla y de bajo coste. Se pueden usar diferentes tamaños de asas adaptándose al tipo de lesión. Lo ideal es la exéresis de una sola pieza.

6.1.2. Conización con láser

Su uso es excepcional. Requiere un mayor entrenamiento y su coste es más elevado.

6.1.3. Conización con bisturí

La conización con bisturí permite la exéresis de lesiones extensas y una valoración adecuada de los márgenes de resección. Normalmente se extirpa mayor tejido cervical y por lo tanto es más agresiva anatómicamente. Actualmente está prácticamente en desuso.

Las indicaciones generales son: colposcopia insatisfactoria, lesión endocervical, lesión glandular, antecedentes de tratamiento por lesiones cervicales e imposibilidad de seguimiento.

6.2. TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS

El objetivo es la destrucción de la totalidad de la lesión incluyendo la ZT. Es un tratamiento poco invasivo. Presenta el inconveniente de que no puede realizarse la evaluación histológica de toda la lesión y por lo tanto pueden pasar inadvertidas zonas de invasión.

Las técnicas son crioterapia y vaporización con láser de CO₂.

Es la técnica de elección en lesiones extensas y con extensión a fondos vaginales.

Las indicaciones generales son: colposcopia satisfactoria con la visualización de toda la ZT, sin sospecha de lesión endocervical (legrado endocervical negativo), sin sospecha de invasión ni neoplasia glandular, resultados concordantes citohistológicos.

6.3. TRATAMIENTO SIN BIOPSIA. VER Y TRATAR

Consiste en el tratamiento de las pacientes con citología HSIL y colposcopia con cambios mayores pero sin confirmación histológica. El principal inconveniente es el sobretratamiento, con un 40% de conizaciones negativas tras el estudio anatomopatológico(138).

Se realiza con asa diatérmica. Sólo justificado en caso de pacientes con riesgo de no seguimiento.

6.4. HISTERECTOMÍA

Tratamiento escisional realizado en el caso de imposibilidad de realizar un tratamiento conservador.

También estaría justificado si coexiste una patología concomitante cuya indicación sea la histerectomía.

6.5. OBSERVACIÓN SIN TRATAMIENTO

Antes de ofrecer esta opción terapéutica, se deben cumplir varias condiciones: posibilidad de seguimiento, colposcopia valorable y ZT visible, lesión totalmente visible y no extensa, no afectación endocervical y la aceptación de la paciente.

Como criterio no indispensable, asociado a una posible regresión, estaría la infección de HPV no 16 no18. (45)

Esta indicación evita el tratamiento innecesario, especialmente en pacientes jóvenes (<30 años) y evita la morbilidad asociada a los tratamientos del cerviz uterino sobre la reproducción de la paciente.

La observación sin tratamiento requiere un estricto control de la paciente con:

- citología y colposcopia cada 6 meses durante 2 años.
- Determinación del HPV a los 12 meses.
- Si todo resulta negativo se hará control a los 3 años con citología, colposcopia y determinación de HPV.
- Si los resultados son normales. Volverá al cribado habitual.
- Si la citología o la colposcopia de control son patológicas se repetirá la biopsia.
- En caso de HSIL persistente (más de 2 años) se recomienda tratamiento

A continuación se muestra el algoritmo resumen de la SEGO de las opciones terapéuticas en las pacientes con biopsia HSIL/CIN2-3 (Figura 12)

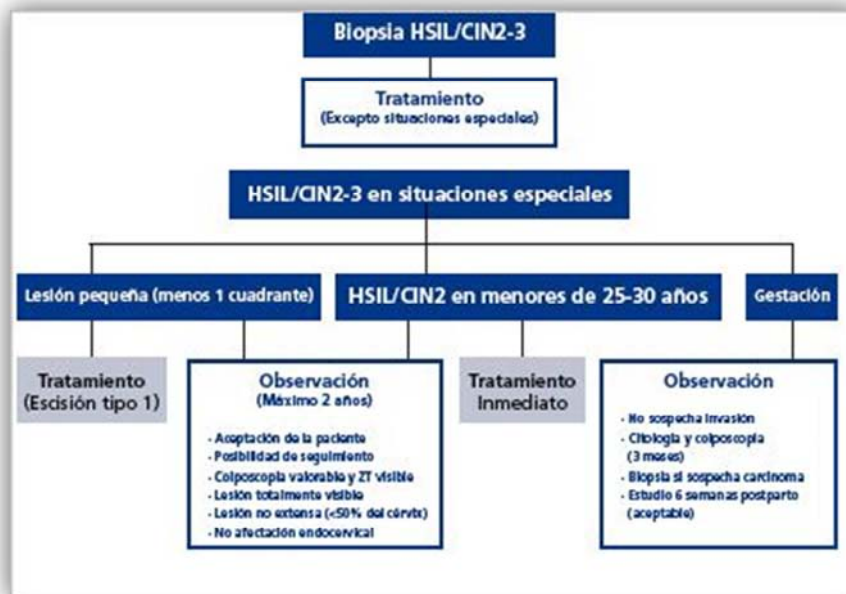


Figura 12. Algoritmo actuación. Tratamiento biopsia HSIL Oncogúas SEGO 2014 (1)

7. CONSIDERACIONES FINALES

Tanto la citología ASC-US como LSIL son alteraciones citológicas que en la mayoría de casos regresarán espontáneamente, salvo una pequeña proporción que progresará a CIN2+.

De ahí la importancia de identificar aquellas mujeres con citología de cribado positiva para ASC-US o LSIL con mayor riesgo de evolución. De esta manera evitaríamos el probable efecto psicológico sobre la paciente derivado del diagnóstico de estas lesiones menores, aparte de reducir los costes, los recursos humanos y tecnológicos.

Los estudios dirigidos a encontrar el método de cribaje más coste efectivo en estas pacientes se basan sobretodo en el genotipado del HPV.

El estudio multicéntrico ALTS, ya mencionado anteriormente, fue uno de ellos, donde se comparaban tres estrategias de triaje en las pacientes ASC-US y LSIL: colposcopia inmediata, seguimiento citológico (y colposcopia si aparecía citología HSIL) o determinación de HR-HPV mediante HC2 (y colposcopia si éste era positivo). Reclutaron 3488 mujeres con ASC-US y 1572 con LSIL y las controlaron durante 2 años. La variable de resultado fue la capacidad para detectar CIN3+ (68). En ASC-US demostraron que el triaje con HPV ofrecía la misma sensibilidad que la colposcopia inmediata, no obstante en LSIL esto no era posible dada la elevada prevalencia del HPV en estas pacientes. Los resultados de este estudio llevaron a la recomendación de determinar el HR-HPV en las pacientes ASC-US y colposcopia inmediata en LSIL (69, 70, 78).

La mayoría de trabajos que han analizado la relación entre el genotipo específico de HPV y la evolución CIN2+ identifican al HV16 como un genotipo con más riesgo de progresión a CIN2+. El primer gran ensayo en explorar esta opción fue el ATHENA (addressing the need for advanced HPV Diagnosis) (79).

Este fue un estudio diseñado para valorar el método COBAS4800® en comparación con el gold standard hasta el momento y que era la determinación de HPV mediante HC2®. Se trata de un estudio prospectivo donde reclutaron 47208 mujeres mayores de 20 años. De ellas el 4.1% presentaron ASC-US en la primera citología. Este fue el

subgrupo de pacientes usado para valorar la utilidad del genotipado de la técnica COBAS4800® en la toma de decisiones en las mujeres con citología de cribaje ASC-US. En un 5.1% de pacientes con ASC-US se encontró CIN 2 y en un 2.9% CIN3.

La estimación del riesgo de tener una lesión CIN2+ entre las mujeres ASC-US según el genotipo de HPV fue el siguiente: 31% entre pacientes VPH 16 positivo, 24% entre paciente VPH 18 positivo y 8,6% entre pacientes positivas para los otros 12 tipos de hr-VPH.(grafico 5)

Obtuvieron la misma tasa de detección de CIN2 y CIN3 utilizando detección de HPV mediante COBAS® que con HC2® por lo que el método fue validado.

Al mismo tiempo el estudio ATHENA obtuvo datos sobre el riesgo de progresión a CIN2-CIN3+ de cada uno de los subgrupos detectados por el método COBAS4800® (HPV16, HPV18, HR-HPVno16no18). Las pacientes ASC-US con HPV16 mostraron un riesgo casi 4 veces mayor de CIN2+ (42)que las pacientes con otros HR-HPV (11,4), y casi 5 veces más en el caso de CIN3+(70,9 vs. 15,7).

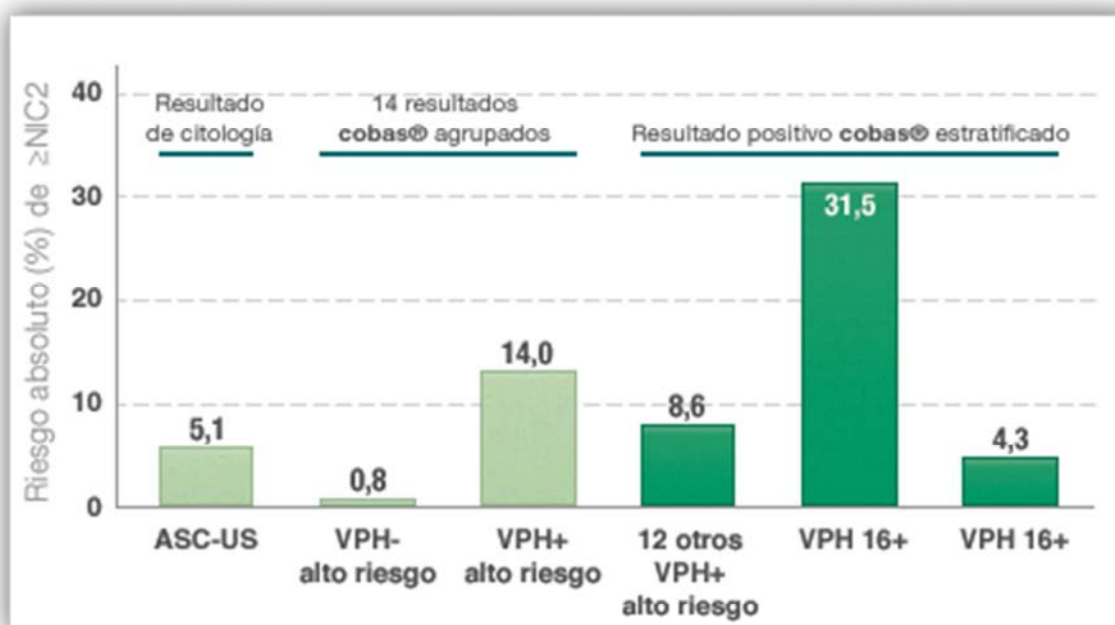


Gráfico 6. Riesgo absoluto de CIN2+ estratificado por estatus de hrVPH en la población ATHENA ASC-US2 (79)

A partir de los resultados del estudio ATHENA, se puede extraer que se podría identificar aquellas pacientes ASC-US con mayor riesgo de progresión a CIN2+ y por lo tanto tributarias de un seguimiento más exhaustivo indicando incluso una

colposcopia inmediata o un tratamiento inmediato en aquellas pacientes no cumplidoras.

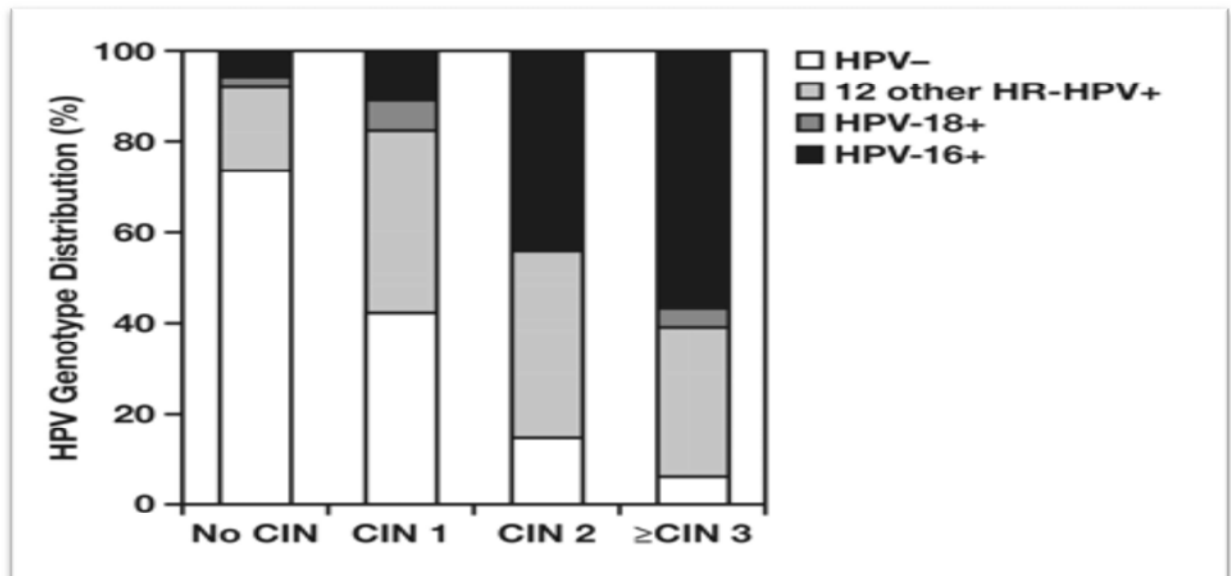


Gráfico 7. Distribución de los diferentes genotipos de HR-HPV en la citología según el estudio ATHENA. (79)

Posteriormente, en 2013, Gage et al (80) estudiaron todas las pacientes del estudio ALTS estratificándolas en los diferentes genotipos de HPV: HPV16, HPV16 y 18, HPV 16, 18 y 45. Encontró una prevalencia del 21.1% para HPV16, 30% para HPV16/18 y 34% para HPV 16/18/45. El máximo valor de riesgo de CIN3+ a los 2 años lo tenía el HPV 16, que fue del 48,6% en mujeres de 30 años o más, y de 37,9% en mujeres menores de 30 años. Cuando se añadió HPV18 y 45 el riesgo de CIN3+ disminuyó y cuando éstos eran negativos no variaba el riesgo, por lo que no añadía ningún dato pronóstico. Los HR-HPV no16no18no45 mostraron un riesgo de CIN3+ de 7.8% pero con un IC del 95% que superaba el 10%. Este dato les llevó a recomendar el genotipado para las pacientes LSIL, ya que el aumento observado en HPV 16 no alteraba la conducta a seguir (según las recomendaciones del 10% de Castle et al.) (81).

Por otro lado, hay muchos estudios que con la finalidad de mejorar el triage de las pacientes ASC-US y LSIL valoran el papel de la detección del mRNA en la valoración del riesgo de desarrollo CIN2+.

La mayoría quedan recogidos en el metanálisis publicado por Arbyn et al (82) donde comparan HC2® con Aptima HPV® en el triage de ASC-US y LSIL. Recordemos que Aptima ® detecta mRNA de 14 HR-HPV. Concluyen que Aptima® es útil para el triage de ASC-US y LSIL, con una sensibilidad similar a HC2® para detectar CIN2+ y CIN3+ y con una especificidad global superior, sobretodo en ASC-US (37%)(83)

Otro análisis a destacar es el CLEAR (Clinical Evaluation of Aptima mRNA).Se trata de un estudio prospectivo para validar el test APTIMA HPV-GT® para el triage de las pacientes ASC-US-HPV positivas (125).

Recordemos que el test Aptima detecta un pool de 14 HR-HPV. A su vez el test Aptima HPV-GT detecta separadamente un pool de HPV 16 y otro de HPV18+45.

En este estudio se evaluó la detección de CIN2+ y CIN3+ o adenocarcinoma en 912 mujeres con citología de cribaje ASC-US. A todas las pacientes de les realizó 5 biopsias (4 biopsias y legrado endocervical) independientemente del resultado de la colposcopia. Se analizaron las muestras de citología con el test Aptima y aquéllas con resultado positivo fueron analizadas con el test Aptima HPV-GT. Entre las pacientes ASCUS-HPV16+ el riesgo de CIN2+ comparado con el total de pacientes ASC-US HR-HPV positivas fue del 37%, y del 15,9% el de las pacientes HPV18/45. El riesgo de CIN3+ fue del 20,5% para HPV16, 9,1% para HPV18/45 y 4,3% para otros HR-HPV. El estudio demostró la eficacia del test para el tamizaje de las pacientes ASCUS-HPV positivas (125).

Como podemos ver, el triage de las pacientes ASC-US y LSIL es un campo importante de investigación. El triage ideal ha de permitir detectar aquellas pacientes con mayor riesgo de evolución a lesiones de alto grado, debido a sus importantes repercusiones clínicas , económicas y de pronóstico. Las pacientes ASC-US-HPV positivas son sometidas a un número importante de exploraciones que en la mayoría de casos se demuestran como innecesarias. La aparición de nuevas técnicas que nos aportan nuevos datos que complementan los resultados de la citología, como el genotipado del HR-HPV, pueden ayudarnos a individualizar el manejo y tratamiento de estas pacientes.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Actualmente, el diagnóstico de una lesión de ASC-US HPV positivo en una citología nos lleva a completar el estudio con la realización de una colposcopia, donde realizaremos una biopsia dirigida si se observan imágenes patológicas o un legrado endocervical si ésta no es satisfactoria para descartar la presencia de una lesión CIN2+ subyacente.

Si se descarta la lesión de alto grado, la paciente se someterá a controles cada 6 meses donde en la mayoría de casos habrá una regresión espontánea de la alteración citológica.

La evidencia obtenida en los últimos años de que muchas de estas lesiones tienen un bajo riesgo de progresión, ha impulsado la búsqueda de otros métodos de cribado que nos ayuden a identificar aquellas lesiones con más riesgo de evolución a displasias de alto grado o carcinoma de cérvix.

La aparición de técnicas automatizadas y fácilmente reproducibles para la determinación y genotipado de determinados HPV de alto riesgo, tales como el COBAS 4800®, permite plantear un posible papel de las mismas en el triage de las lesiones ASC-US HPV positivas por lo que iniciamos este trabajo con la siguiente hipótesis:

La detección de los Virus del Papiloma Humano 16 (HPV16) y/o 18 (HPV18) mediante el método COBAS 4800® en las pacientes con resultado citológico de atipia escamosa de significado incierto (ASC-US) permite identificar los casos con mayor riesgo de lesión subyacente, principalmente de alto grado (CIN2+) y sugestivas de un mayor control

III. OBJETIVOS

1.OBJETIVO PRINCIPAL

Calcular el riesgo de lesión subyacente CIN2+ (absoluto y relativo) en las pacientes con resultado citológico ASC-US HPVpositivo producidas por el HPV16 (incluyendo coinfecciones) analizado por el test COBAS 4800®.

2.OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Calcular el riesgo de lesión subyacente CIN2+ (absoluto y relativo) en las pacientes con resultado citológico ASC-US HPV18 (incluyendo coinfecciones)por el test COBAS 4800®

2. Calcular el riesgo de lesión subyacente CIN2+ (absoluto y relativo) en las pacientes con resultado citológico ASC-US HPVno16no18 analizado por el test COBAS 4800®

3.Calcular el riesgo de lesión subyacente CIN1+ (absoluto y relativo) de las lesiones de cérvix uterino ASC-US HPV positivas producidas por el HPV16, HPV18 y HPVno 16 no18.

4.Conocer las características de las pacientes con resultado citológico ASC-US HPV positivo de alto riesgo de nuestra área de influencia, en el período de tiempo estudiado.

5.. Estudiar la distribución de genotipos de HPV en las lesiones ASC-US HPV positivas, agrupando los mismos según el resultado del test COBAS 4800® en todas sus combinaciones : HPV16(sin coinfección),HPV18(sin coinfección) y HPVno16no18, HPV16+HPV18,HPV16+HPVno16no18,HPV18+HPVno16no18,HPV16+HPV18+HPVno16no18.

6. Estudiar la distribución de los diferentes genotipos de HPV analizados con el test COBAS 4800® según la edad de las pacientes con citología ASC-US HPVpositivo y analizar la influencia de diferentes factores epidemiológicos (edad, tabaco, estado menopáusico, paridad y método anticonceptivo) con la presencia de lesión subyacente.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Para poder demostrar nuestra hipótesis realizamos un estudio retrospectivo observacional. Para ello se incluyeron todas aquellas pacientes del área de influencia del Hospital del Mar que tras ser diagnosticadas mediante citología de cribado de una lesión tipo ASC-US presentaban una determinación positiva para el virus del papiloma humano (HR-HPV) de alto riesgo según el test COBAS 4800®. , El período de inclusión transcurrió, entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de julio de 2015.

Los Criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

1. Pacientes con citología de cribado de ASC-US HPV positivo de alto riesgo según COBAS 4800® en nuestra área de influencia y que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- Ausencia de patología cervical previa en los últimos tres años
 - No controles citológicos anteriores al de la citología motivo de su inclusión en el estudio.
 - Pacientes con patología cervical previa pero con dos controles negativos posteriores
2. Todas aquellas pacientes que cumplieran los criterios anteriores y de las que disponíamos de una colposcopia tras el diagnóstico de la lesión y de una biopsia si ésta resultaba patológica o no satisfactoria.

Por tanto los criterios de exclusión para el estudio fueron:

1. Pacientes con citología o biopsia cervical patológica en los tres últimos años (Definimos citología patológica como una citología anormal con detección de HPV, ASC-US HPV+, LSIL , HSIL o carcinoma infiltrante).
2. Pacientes con citología de cribado de ASC-US HPV positivo de alto riesgo según técnica diferente a COBAS 4800®

Las pacientes habían sido controladas en su mayor parte en los servicios de Atención Primaria de Ginecología y Obstetricia del PASSIR.

La citología fue recogida bien por un médico ginecólogo o bien por una comadrona, con una espátula de plástico y un citobrush endocervical siguiendo las instrucciones del laboratorio, y se introducía en un vial de ThinPrep con 30 ml de PreservCyt (Hologic, Marlborough, MA,U.S.A.). La muestra fue remitida al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar de Barcelona ,dónde se analizó

Según el protocolo de patología cervical del Servicio de Ginecología del Hospital del Mar, las pacientes fueron recitadas para realizar una colposcopia en el momento del diagnóstico del ASC-US HPV positivo. Se practicó una o múltiples biopsias en el caso de observar alguna lesión o realizando un legrado endocervical si la colposcopia no resultaba satisfactoria. Aquellas pacientes que tenían una colposcopia normal es decir, que no presentaban lesiones, fueron remitidas a realizar un nuevo control citológico en 6 meses. El diagnóstico de CIN2+ por biopsia motivó su derivación a la Unidad de Patología Cervical del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar, donde se llevó a cabo un tratamiento exerético mediante conización o bien seguimiento en la unidad.

Toda la información relativa al estudio se recogió a través de la historia clínica informatizada del IMAS y del e-CAP, que es compartida entre el Hospital del Mar y los centros de atención primaria ginecológica adscritos al mismo, previa autorización por parte del Comité ético.

El inicio del estudio en junio de 2014 se justifica porque esta fue la fecha en que se comenzó a realizar la determinación de los genotipos de HPV de alto riesgo de las pacientes con citología ASC-US mediante el método COBAS 4800®, en la unidad de Anatomía Patológica del Hospital del Mar de Barcelona.

2.DESCRIPCION DE VARIABLES

Los **resultados del término colposcopia-biopsia** se clasificaron en:

- Normal: cuando la colposcopia era satisfactoria y no presentaba lesiones.
- Negativa para células malignas(NPCM): cuando la paciente fue sometida a colposcopia y biopsia posterior con resultado histológico de normalidad.
- CIN1
- CIN2
- CIN3

Estos resultados, se agruparon de la siguiente manera para realizar los análisis estadísticos:

- Normales: colposcopia normal y biopsia NPCM
- Patológicos: CIN1, CIN2 y CIN3
- CIN2+: incluyó CIN2+CIN3

Los **resultados de la tipificación de los genotipos de HPV** de alto riesgo por el método COBAS® se clasificó en

- HPV16 infección por el virus del papiloma humano HPV16
- HPV18 infección por el virus del papiloma humano HPV18
- HPVno16no18 infección por virus del papiloma humano de alto riesgo sin incluir las coinfecciones con el HPV16 ni el HPV

El **método anticonceptivo** se trató como una variable cualitativa nominal. Se diferenció en:

- Uso de preservativo
- AHO: uso de anticonceptivos hormonales
- DIU: uso de dispositivo intrauterino.

La **edad**: se agrupó a las pacientes inicialmente en rangos de 10 años y posteriormente con puntos de corte a los 30 y 40 años.

El **estatus menopáusico** se dividió en premenopáusicas y postmenopáusicas.

El **hábito tabáquico** se describió como fumadoras, exfumadoras o no fumadoras.

La **paridad** se definió como con partos o sin partos.

La **patología cervical** previa se dividió en si/no y posteriormente se hizo una descripción de las características demográficas de este grupo.

3.DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

En nuestra área de trabajo se realiza la citología líquida, por lo que todas las muestras se recogieron en viales de ThinPrep con 30 ml de PreservCyt (Hologic, Marlborough, MA, U.S.A.). En el mismo vial se estudió la citología, y en los casos con resultado de ASC-US se llevó a cabo la determinación de HPV, sin necesidad de recitar a la paciente. El método de detección del HPV fue el test "Cobas 4800® HPV test" (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA). Es un estudio cualitativo in vitro para la detección de 14 genotipos de HPV de alto riesgo. Los resultados identifican por separado a los virus HPV16 y HPV18, agrupando el resto de 12 genotipos de alto riesgo en un mismo grupo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).

Se excluyeron las pacientes con determinación del HPV con el método Hybrid Capture 2 (Qiagen GmbH, Hilden, Germany)

4.ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las características clínico-patológicas de las pacientes calculando las medias y las desviaciones estándar para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

Se realizó el test de Ji cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado, para el análisis de la relación entre variables categóricas. Finalmente se calculó el riesgo relativo y sus intervalos de confianza en las tablas de contingencia que lo requerían.

Los resultados del genotipado según el método COBAS® se agruparon para su análisis en las siguientes categorías:

- HPV16: pacientes con detección de HPV16, independientemente de la presencia de otros virus de alto riesgo (coinfecciones)
- HPV18: pacientes con detección de HPV18, independientemente de la presencia de otros virus de alto riesgo
- HPVno16no18: pacientes con detección de virus de alto riesgo, excluyendo las pacientes que además pudiesen estar infectadas por HPV16 y/o HPV18

En el análisis estadístico realizamos todas las combinaciones entre estos resultados:

HPV16+ sin coinfecciones

HPV18+sin coinfecciones

HPVno16no18 sin coinfecciones

HPV16+HPV18+HPVno16no18

HPV16+HPVno16no18

HPV16+HPV18

HPV18+HPVno16no18

Estudiamos la distribución de los distintos genotipos por grupos de edades de 10 años, y haciendo dos agrupaciones en dos puntos de corte distintos, a los 30 y 40 años.

Se asumió la significancia estadística con un valor de P inferior a 0.05.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS Versión 21.0 (SPSS Inc.,Chicago, IL)

V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

De las 1184 pacientes con citología ASC-US diagnosticadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar de Barcelona entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de julio de 2015, el 31% fueron HPV positivas según el test COBAS 4800®

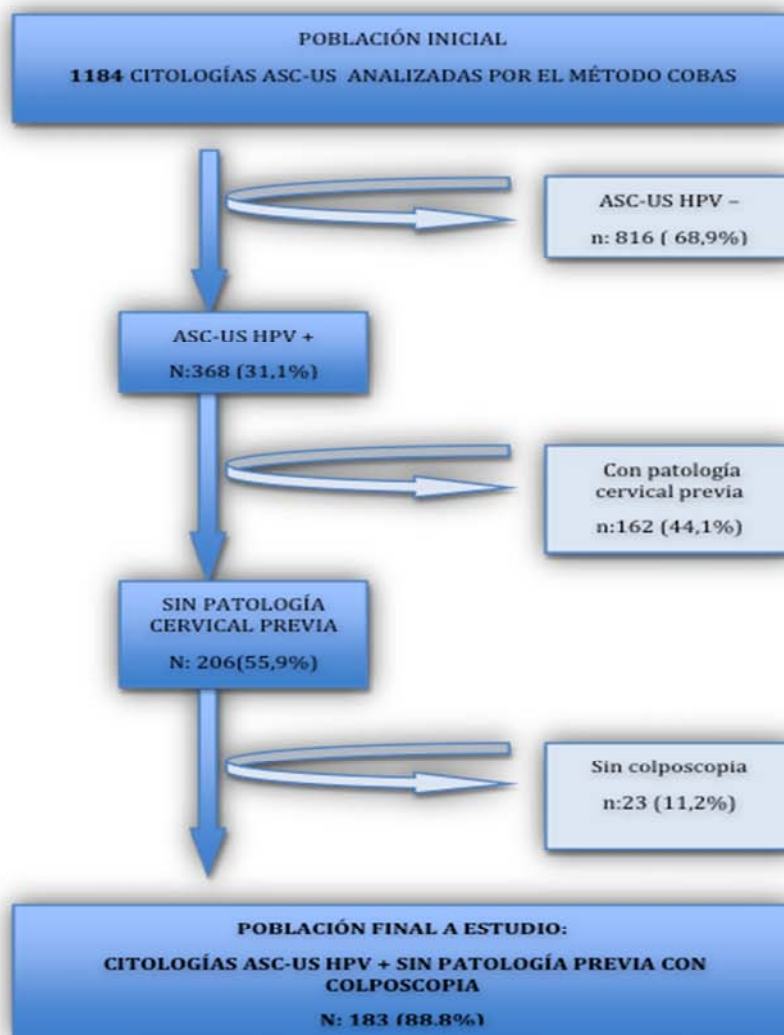


Figura 13. Algoritmo con los criterios de exclusión e inclusión en el estudio

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión tal y como se puede ver en el algoritmo (Figura 13) obtuvimos 183 casos, con citología de cribaje ASC-US HPV positivas, que fueron los que finalmente se incluyeron en el estudio.

Las características clínico-demográficas de las pacientes motivo del estudio se recogen en la tabla 19. La media de edad de las pacientes fue de 33.25+/-10.09 años.

La distribución por franjas de edad se recogen en el gráfico 8. Destacar que un 6% de las mismas eran menopáusicas.

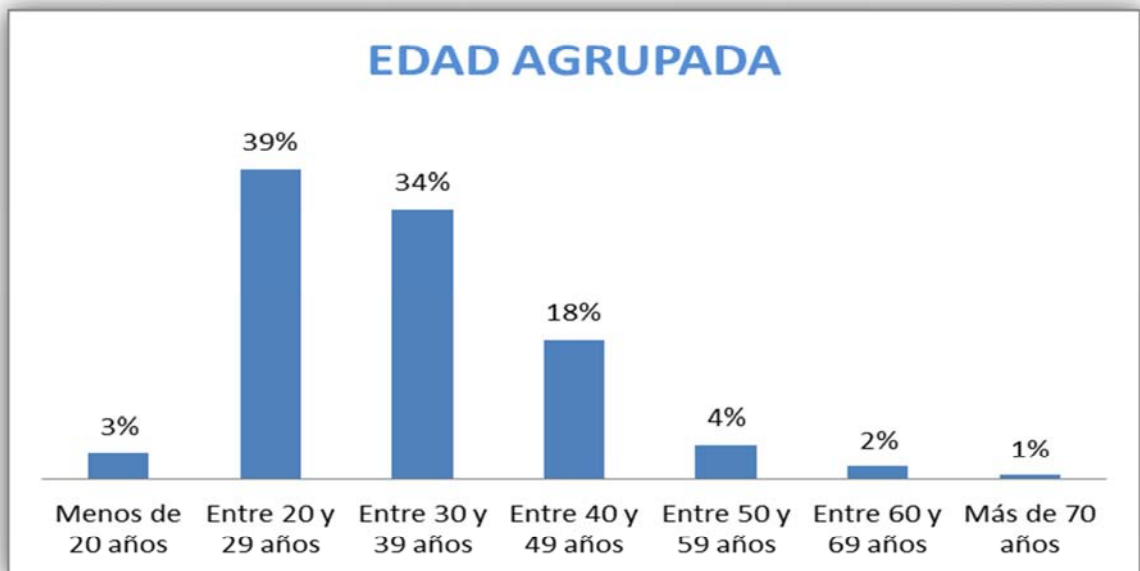


Gráfico 8.Distribución de edades en las pacientes ASC-US HPV +

Tabla 19.Características de la población a estudio.

	n	%
Edad		
<20	6	3.3
20-29	71	38.8
30-39	62	33.9
40-49	32	17.5
50-59	8	4.4
60-69	3	1.6
>70	1	5
Tabaco		
Fumadora	52	28.4
No fumadora	127	69.4
Exfumadora	4	2.2
Paridad		
Nulípara	126	68.9
Múltipara	57	31.1
Estado menopáusico		
Premenopausia	172	94
Postmenopausia	11	6
Patología cervical previa		
No	175	95.6
Si	8	4.4
Anticoncepción		
Preservativo	116	63.4
AHOs	55	30.1
DIU	12	6.5

Como puede observarse, sólo una de las mujeres presentaba algún tipo de inmunosupresión (seropositiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)), por lo que dicha variable fue excluida del análisis.

De total de pacientes, el 69.4% eran no fumadoras, el 28.4% fumadoras y el 2.2% exfumadoras.

El 68.9% de las mujeres eran nulíparas. En cuanto al método anticonceptivo usado, 55 tomaban AHOS, 116 usaban preservativo y 12 eran portadoras de DIU.

A 183 mujeres diagnosticadas de ASC-US HPV positivo se les realizó una colposcopia. 97 pacientes (53%) presentaban imágenes colposcopias sugestivas de patología intraepitelial o bien esta exploración no fue satisfactoria, por lo que se realizó una o más biopsias de cérvix.

2. PATOLOGÍA CERVICAL PREVIA.

Para la inclusión en el estudio se requería no haber tenido patología cervical previa en los últimos tres años, y de haberla tenido, tener dos citologías normales posteriores. De las 368 pacientes iniciales del estudio, 162 se excluyeron por no cumplir este requisito.

En total encontramos 8 pacientes con patología cervical previa que cumplían los criterios de inclusión. De ellas 5 habían sido tratadas con conización cervical (4 por CIN2 y una por un LSIL persistente) y las tres restantes habían presentado un LSIL que se solucionó de manera espontánea tras un período de seguimiento.

Las características socio-demográficas de las pacientes con patología cervical previa incluidas en nuestro análisis se muestran en la tabla 20. El 12.5 % eran fumadoras, el 50% nulíparas y todas ellas eran premenopáusicas. EL 75% usaban preservativo como método anticonceptivo.

Tabla 20: Características socio-demográficas de las pacientes con patología cervical previa

	n	%
Patología cervical previa		
Si	8	4.4
No	175	95.6
Tipo de patología cervical previa		
LSIL	4	50
HSIL	4	50
Tratamiento		
Seguimiento	3	37.5
Conización	5	62.5
Tabaco		
Fumador	1	12.5
No fumador	7	87.5
Ex Fumador	0	0
Paridad		
Nulípara	4	50
Multípara	4	50
Estado menopáusico		
Pre-menopausia	8	100
Post-menopausia	0	0
Método anticonceptivo		
Preservativo	6	75
AHOS	1	12.5
DIU	1	12.5
Edad		
20-30	3	37.5
30-40	2	25
40-50	3	37.5

En el gráfico 9 se comparan las características sociodemográficas de las pacientes con patología previa frente a las que no presentaron ningún episodio anterior de displasia cervical. Observamos que el porcentaje de pacientes fumadoras en el grupo sin antecedentes era casi el doble que en el grupo con patología previa (29,8% vs un 12,5% respectivamente).

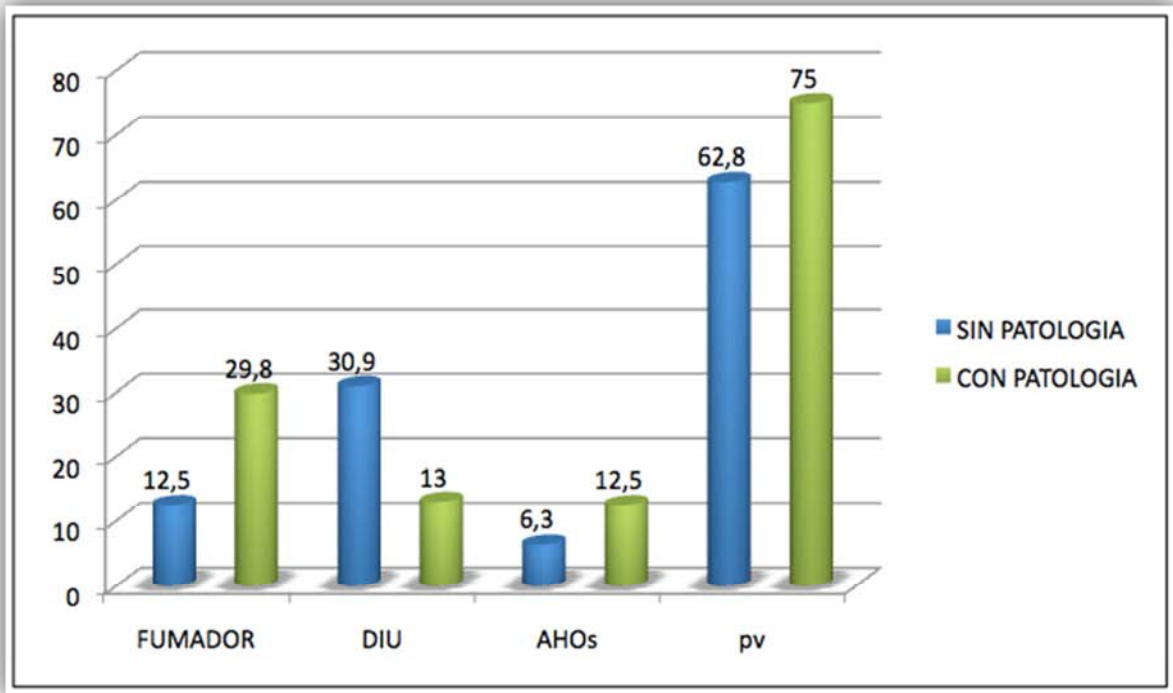


Gráfico 9. Comparación de las características de las pacientes ASC-US HPV+ con patología previa vs aquellas sin antecedentes de patología cervical conocida.

3.DATOS DEL EPISODIO DE DIAGNÓSTICO.

Las 183 pacientes ASC-US HPV positivas incluidas finalmente en el estudio, fueron sometidas a una colposcopia posterior entre 2 y 4 meses más tarde. Aquellas pacientes (n=97) en las que se objetivaron hallazgos colposcópicos sugestivos de patología intraepitelial fueron sometidas a una o más biopsias, en función de los mismos. Los resultados de las biopsias se clasificaron en NPCM o negativo para células malignas, CIN1, CIN2 y CIN3. No se encontró ningún caso de carcinoma invasor de cérvix. Las 86 pacientes restantes presentaron una colposcopia normal, por lo que siguiendo los protocolos de la AEPCC y los algoritmos de las oncogúas de la SEGO, fueron remitidas para un nuevo control citológico al cabo de 6 meses.

4.DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA Y TIPIFICACIÓN DE HPV DE ALTO RIESGO

4.1.RESULTADOS GLOBALES

Tras el análisis de las citologías ASC-US HPV positivas mediante el test COBAS 4800® para el genotipado del HPV, obtuvimos los siguientes resultados: positividad para HPV16, positividad para HPV18, positividad para otros virus de alto riesgo (etiquetados por nosotros como HPVno16no18 o HPVotros) y combinación de los anteriores resultados (16+18, 16+ otros, 18+otros, 16+18+otros). ver tabla 21.

Recordemos que el test COBAS 4800® da como resultado positividad para HPV 16, HPV18 y otros HR-HPV en los que se incluyen los genotipos: 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68.

Tabla 21.Distribución de los genotipos de HPV en las pacientes ASC-US HPV+

GENOTIPO	n	%
HPV16 (excluyendo coinfecciones)	21	11.5
HPV18 (excluyendo coinfecciones)	9	4.9
HPV16+HPV no16no18 (excluyendo HPV18)	21	11.5
HPV16+HPV18+HPV no16no18	1	0.5
HPV16+HPV18 (excluyendo HPVno16no18)	1	0.5
HPV18+HPV no16no18(excluyendo HPV16)	4	2.2
HPVno16no18 (excluyendo coinfecciones)	126	68.9

Posteriormente se propuso la separación en tres categorías: HPV16 positivo (que incluía todas las pacientes con HPV 16 positivo independientemente si había o no coinfección con otros virus de alto riesgo), HPV 18 positivo (aplicando el mismo criterio), y HPVno16no18 cuando no se demostraba ninguna coinfección con HPV 16 ni HPV 18. Este último grupo HPVno16/no18 permitió analizar separadamente el efecto de otros virus de alto riesgo no 16 ni 18 de forma aislada. Ver gráfico 10

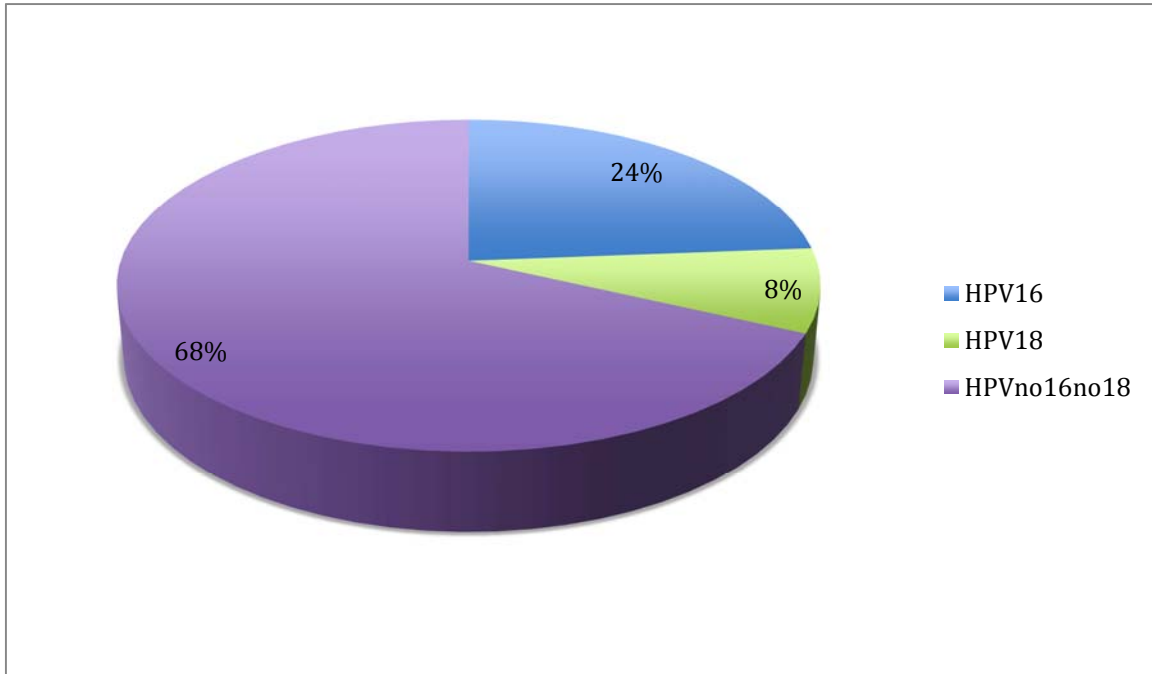


Gráfico 10. Distribución de los genotipos en las pacientes ASC-US HPV+

Las lesiones ASC-US de nuestra población de estudio en su mayoría estaban producidas por genotipos virales diferentes al 16 o 18, en un 68,8%.

4.2.ANÁLISIS POR GRUPOS DE EDAD

Cuando analizamos las diferencias en la distribución de los diferentes genotipos en función de la edad (gráfico 11) no encontramos diferencias que fueran estadísticamente significativas. Destacar no obstante, que las pacientes con lesiones ASC-US secundarias a la infección única de un HPV 18 tenían una edad media 10 años superior que las infectadas por otros genotipos .

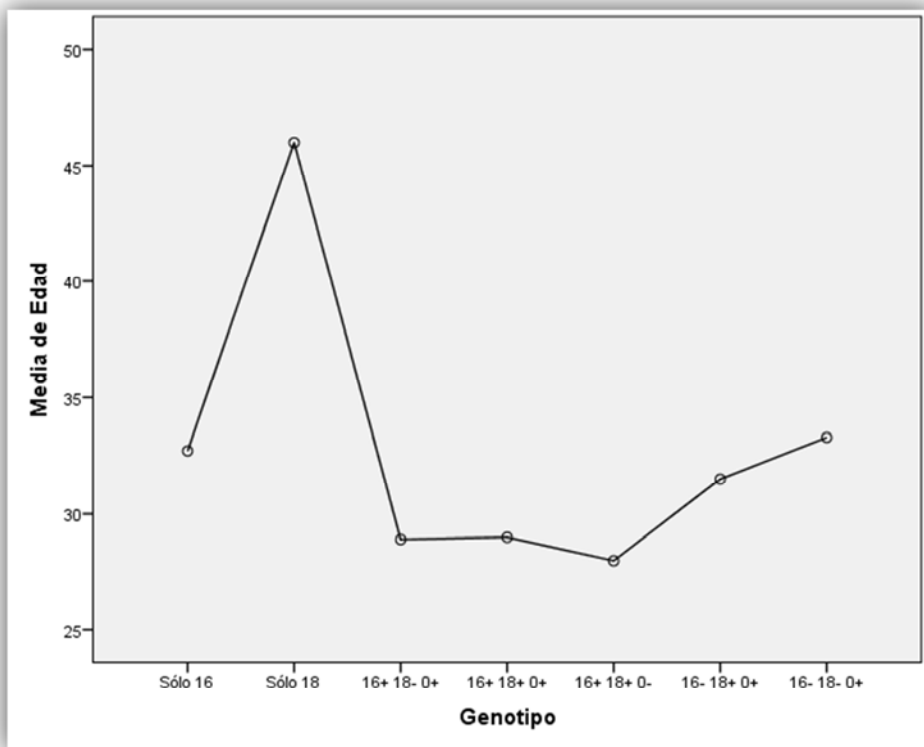


Gráfico 11. Edad media según genotipos de HPV

Por grupos de edad (gráfico 12), los genotipos más frecuentes en cada uno de ellos hasta los 60 años fueron los del grupo no16/no18. En el grupo de mayores de 60 años el genotipo más frecuente fue el HPV 18 sin coinfecciones. Esta diferente distribución no alcanzó la significancia ($p > 0.05$).

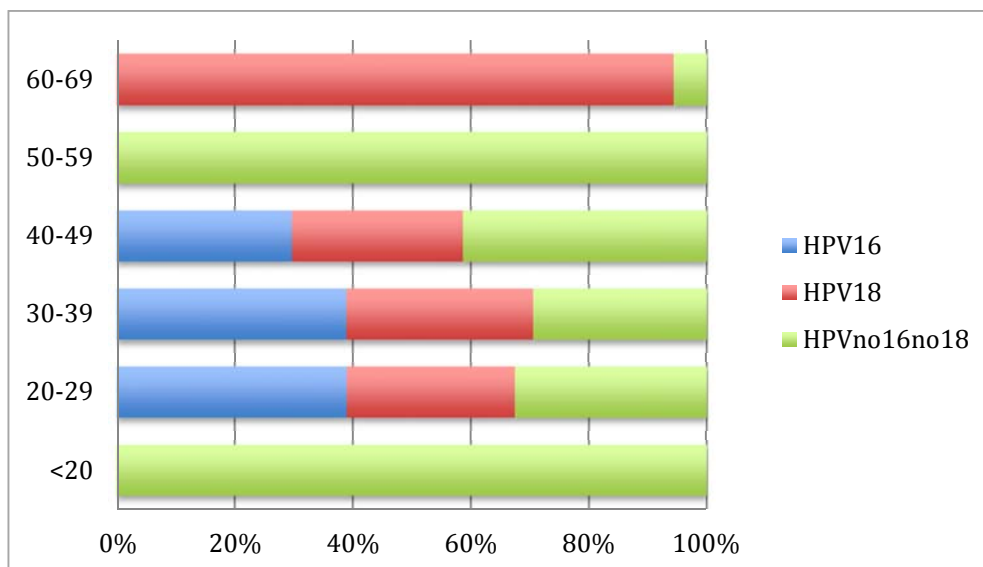


Gráfico 12. Distribución de los genotipos de HPV en las pacientes ASC-US según la edad

Al comparar las medias de edad de las pacientes con lesiones producidas bien por HPV 16 bien por HPV 18, con las producidas por otros tipos virales (HPVno16no18), los resultados fueron muy similares . Ver tabla 22

Tabla 22. Edad media genotipos agrupados.

Genotipo	N	Edad Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
HPVno16no18	126	33,3	9,99	,890
HPV16+HPV18	57	33,2	10,4	1,377

Al agrupar las pacientes según fueran menores o mayores de 30 años (tabla 23) o bien en mayores o menores de 40 años (tabla 24) de nuevo los genotipos más frecuentes fueron los HPVno16no18 (gráfico 13).

Tabla 23.Distribución de los genotipos HPV entre pacientes menores de 30 años y de 30 años o más

	<30 años	Igual o >30 años
HPV sólo 16	7(33.3%)	14(66,7%)
HPV sólo 18	1(11%)	8(89%)
HPV16+18-0+	11(52%)	10(48%)
HPV16+18+0+	1(100%)	0
HPV16+18+0-	1(100%)	0
HPV16-18+0+	2(50%)	2(50%)
HPVno16no18	54(42,9%)	72(57,1%)
TOTAL	77(42%)	106 (58%)

Tabla 24. Distribución de los genotipos HPV entre pacientes menores de 40 años y de 40 años o más

	<40 años	Igual o >40 años
HPV sólo 16	16 (76%)	5 (24%)
HPV sólo 18	5(55,5%)	4(44,5%)
HPV16+18-0+	20(95%)	1(5%)
HPV16+18+0+	1(100%)	0
HPV16+18+0-	1(100%)	0
HPV16-18+0+	3(75%)	1(25%)
HPVno16no18	93(74%)	33(26%)
TOTAL	139(76%)	44(24%)

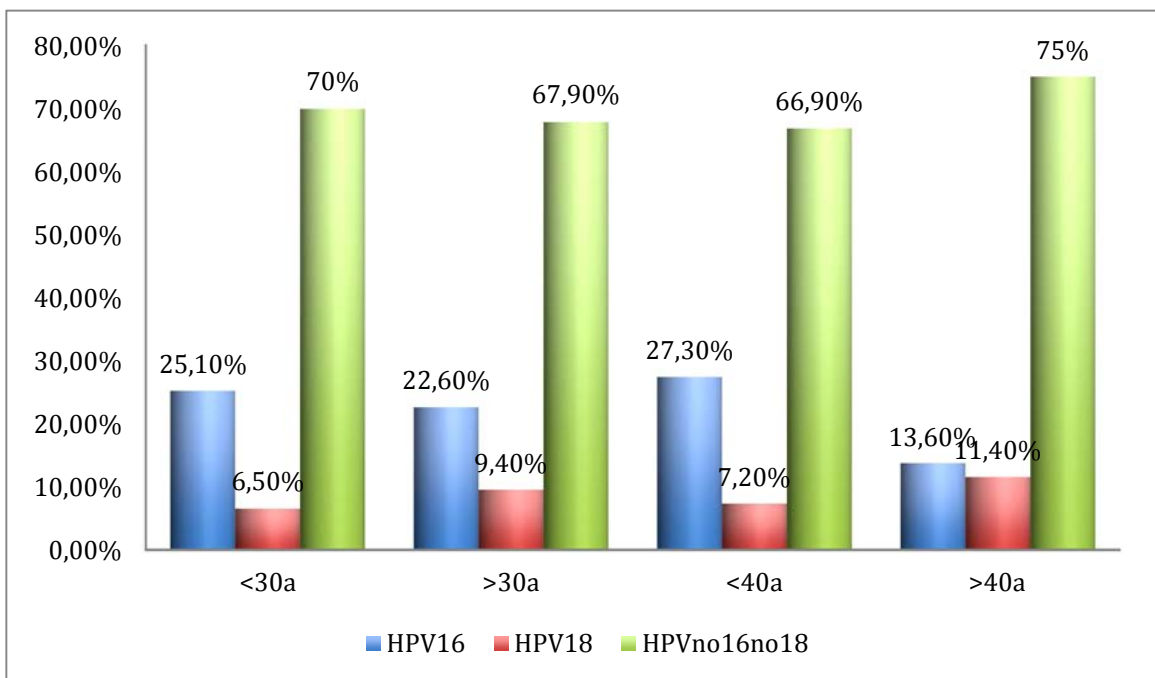


Grafico 13. Distribución de los genotipos de HPV en los diferentes grupos de edad con puntos de corte a los 30 y 40 años.

Al realizar los mismos análisis pero agrupando los genotipos virales presentes en las lesiones ASC-US en los tres grupos HPV16, HPV18 incluyendo coinfecciones y HPVno16no18, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (tablas 25-27). Aun así destacar que el HPV16+ era el genotipo más frecuente en las pacientes menores de 50 años, mientras que en las pacientes por encima de los 60 lo fue el HPV18+.

Tabla 25. Distribución de los genotipos HPV16+, HPV18+ y HPVno16no18 en rangos de edad de 10 años.

	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
HPV 16+	0	20(45.5%)	18(40.9%)	6(13.6%)	0	0	0
HPV 18+	0	5(33.3%)	5(33.3%)	2(13.3%)	0	2(13.3%)	1(6.7%)
HPVno16no18	6(4.8)	48(38.1%)	39(31%)	24(19%)	8(6.3%)	1(0.8%)	0

Tabla 26. Distribución de los genotipos HPV16+, HPV18+ y HPVno16no18 entre pacientes menores de 30 años y de 30 años o más

	<30 años	Igual o >30 años
HPV 16+	20(45.5%)	24(54.5%)
HPV 18+	5(33.3%)	10(66.7%)
HPVno16no18	54(42.9%)	72(57.1%)

Tabla 27. Distribución de los genotipos HPV16+, HPV18+ y HPVno16no18 entre pacientes menores de 40 años y de 40 años o más

	<40 años	Igual o >40 años
HPV 16+	38(86.4%)	6(13.6%)
HPV 18+	10(66.7%)	5(33.3%)
HPVno16no18	93(73.8%)	33(26.2%)

Finalmente realizamos los mismos análisis agrupando los grupos en función de si había presencia o no de genotipos HPV16 con HPV18, sin conseguir evidenciar diferencias entre ambos. Tablas 28-30.

Tabla 28 Distribución de los genotipos HPV16+HPV18 (incluyendo coinfecciones) vs HPVno16no18 en rangos de edad de 10 años.

	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
HPV 16+18+	0	23(40.4%)	23(40.4%)	8(14%)	0	2(3.5%)	1(1.7%)
HPVno16no18	6(4.8)	48(38.1%)	39(31%)	24(19%)	8(6.3%)	1(0.8%)	0

Tabla 29.Distribución de los genotipos HPV16+HPV18 (incluyendo coinfecciones) vs HPVno16no18 entre pacientes menores de 30 años y de 30 años o más

	<30 años	Igual o >30 años
HPV 16+18+	20(45.5%)	24(54.5%)
HPVno16no18	54(42.9%)	72(57.1%)

Tabla 30.Distribución de los genotipos HPV16+HPV18 (incluyendo coinfecciones) vs HPVno16no18 entre pacientes menores de 40 años y de 40 años o más

	<40 años	Igual o >40 años
HPV 16+18+	46(80.7%)	11(19.3%)
HPVno16no18	93(73.8%)	33(26.2%)

5.RESULTADOS DE LA COLPOSCOPIA Y LA BIOPSIA

Todas las pacientes diagnosticadas de ASC-US HPV positivo por el método COBAS 4800® (independientemente del genotipo) fueron sometidas a colposcopia y si ésta era patológica o no satisfactoria se les realizó una o más biopsias cervicales obteniéndose los siguientes resultados anatomopatológicos: negativo para células malignas (NPCM), CIN1, CIN 2 o CIN3.

Las pacientes con colposcopia sin hallazgos patológicos y por lo tanto sin biopsia, fueron catalogadas con el término “normal.”

5.1 RESULTADOS GLOBALES

Del total de 183 mujeres con resultado citológico de ASC-US HPV positivo, 97 (53%) fueron sometidas a una biopsia cervical. En el resto la colposcopia fue normal por lo que siguiendo los protocolos actuales de actuación se las citó para control al cabo de 6 meses.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 31.

Tabla 31.Distribución de los resultados de la colposcopia/biopsia

	n	%
Normal	86	47
NPCM	17	9.3
CIN I	66	36.1
CIN II	11	6
CIN III	3	1.6
Total	183	100

Como se puede inferir de estos resultados el 43.7% de las pacientes ASC-US HPV positivo presentaban algún tipo de lesión intraepitelial subyacente (gráfico 14). El 36.1% de las mismas eran lesiones de tipo CIN 1 (gráfico 15) y el 7.6% eran CIN2 +.

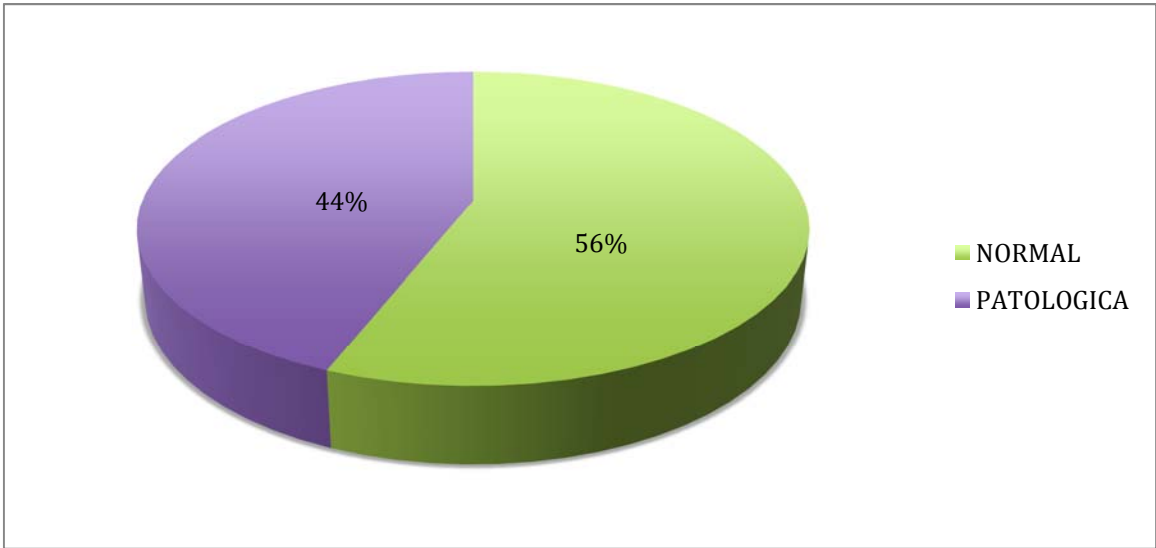


Gráfico 14. Distribución de los resultados de la biopsia en las pacientes ASC-US HPV+. Normal vs patológica

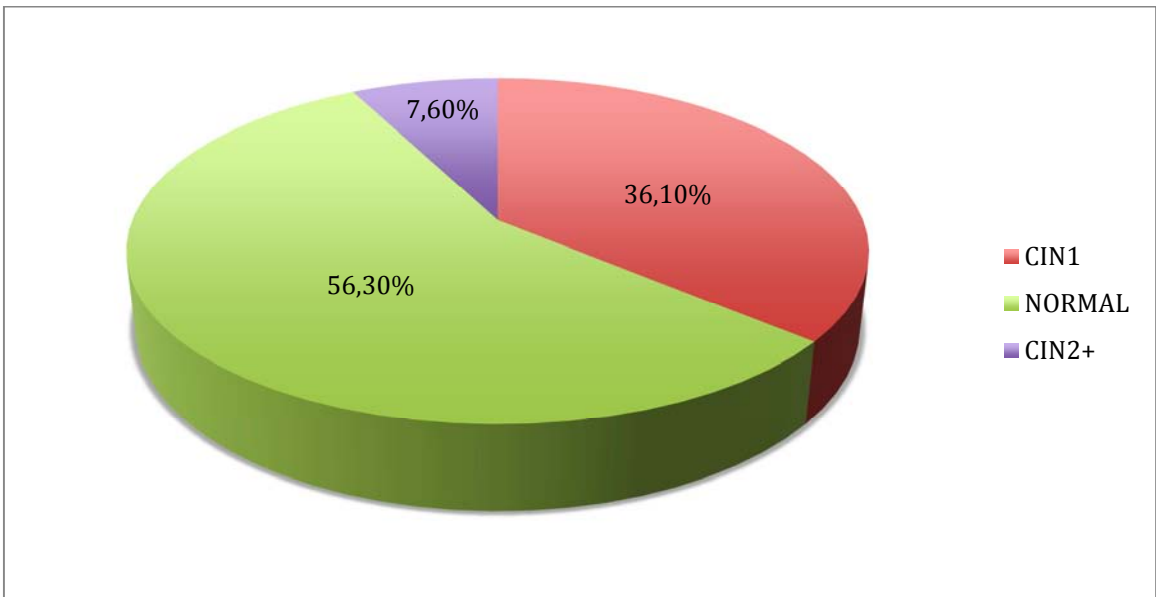


Gráfico 15. Distribución de las biopsias. NPCM vs CIN1 vs CIN2+

5.2.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL HPV SEGÚN EL RESULTADO DE LA COLPOSCOPIA/BIOPSIA EN LAS PACIENTES ASC-US HPV POSITIVAS

Inicialmente analizamos los diferentes genotipos, en todas sus combinaciones por separado, según si el resultado de la colposcopia-biopsia era normal (colposcopia negativa o biopsia negativa) o patológica (CIN1,CIN2 o CIN3). En la Tabla 32 se recoge la distribución del resultado de la biopsia en función del tipo viral causal mientras que en la Tabla 33, podemos observar el peso de cada uno de los tipos virales en el resultado definitivo de las biopsias.

Tabla 32.Distribución de la biopsia para cada grupo de genotipo. 0: se refiere a otros HPVno16no18.p>0.05

		Biopsia		Total
		Normal	Patología	
Genotipo	Sólo 16	11(52.4%)	10 (47.6%)	21(100%)
	Sólo 18	6(66.7%)	3(33.3%)	9(100%)
	16+18-0+	12(57.1%)	9(42.9%)	21(100%)
	16+18+0+	0	1(100%)	1(100%)
	16+18+0-	0	1(100%)	1(100%)
	16-18+0+	1(25%)	3(75%)	4(100%)
	16-18-0+	73(57.9%)	53(42.1%)	126(100%)
Total		103(56.3%)	80(43.7%)	183(100%)

Tabla 33. Distribución del genotipo para cada resultado de la biopsia. 0: se refiere a otros HPVno16no18.p>0.05

% dentro de Biopsia Dicotómica				
		Biopsia Dicotómica		Total
		Normal	Patología	
Genotipo	Sólo 16	11(10.7%)	10(12.5%)	11.5%
	Sólo 18	6(5.8%)	3(3.8%)	4.9%
	16+18-0+	12(11.7%)	9(11.2%)	11.5%
	16+18+0+	0	1(1.2%)	0.5%
	16+18+0-	0	1(1.2%)	0.5%
	16-18+0+	1(1%)	3(3.8%)	2.2%
	16-18-0+	73(70.9%)	53(66.2%)	68.9%
Total		103(100%)	80(100%)	100%

Observamos que el 66.2% de biopsias con patología pertenecían al grupo de ASCUS HPV positivo sin coinfección 16 ni 18.

También destacó el hecho de que el 75% de las lesiones causadas por HPV18 y otros , y el 100% de las causadas por coinfección HPV16+HPV18 escondían una lesión intraepitelial, aunque la n en estos grupos era pequeña.

Al realizar los análisis en función de los tres grupos de resultados de genotipo viral HPV16, HPV18 y HPVno16no18 obtuvimos los siguientes resultados que se recogen en la tabla 34. Destacar que las lesiones ASC-US producidas por genotipos virales diferentes al 16 y/o 18, no escondían lesión intraepitelial en el 57.9% de los casos . Es decir cuando no existe infección HPV16 ni HPV18 el porcentaje de patología es del 42.1%.(ver tabla 35) (P>0.05).

Tabla 34. Distribución de los genotipos HPV16vs HPV18 Vs HPVno16no18 según el resultado de la biopsia ,p>0.05.

	NORMAL	PATOLÓGICO
HPV16+	23 (52.3%)	21(47.7%)
HPV18+	7 (46.7%)	8 (53.3%)
HPVno16no18	73 (57.9)	53 (42.1%)

Tabla 35. Distribución de los genotipos HPV16+18 vs HPVno16no18 según el resultado de la biopsia-p>0.05.

	BX NORMAL	BX PATOLÓGICA
HPV16+18	30 (52,6%)	27(47.4%)
HPVno16no18	73 (57.9%)	53 (42.1%)

En la tabla 36 se recogen los resultados de las colposcopias/biopsias en función del genotipo de HPV causal de la lesión ASC-US. Destacamos que en un 11.1% (n=1) de los casos en que el ASC-US estaba causado por un virus 18 encontramos una lesión tipo CIN3.

Tabla 36. Distribución de las biopsias en cada genotipo. p>005

		COLPOSCOPIA/Biopsia					Total N(%)
		Normal	NPCM	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Genotipo	Sólo 16	42.9%	9.5%	42.9%	4.8%	0	21(100%)
	Sólo 18	44.4%	22.2%	22.2%	0	11.1%	9(100%)
	16+ 18- 0+	52.4%	4.8%	33.3%	9.5%	0	21(100%)
	16+ 18+ 0+	0	0	100%	0	0	1(100%)
	16+ 18+ 0-	0	0	0	100%	0	1(100%)
	16- 18+ 0+	25%	0	50%	25%	0	4(100%)
	16- 18- 0+	48.4%	9.5%	35.7%	4.8%	1.6%	126(100%)
Total		47%	9.3%	36.1%	6%	1.6%	100%

El análisis de la distribución de los diferentes genotipos para cada uno de los resultados de la colposcopia/Biopsia de las lesiones motivo de nuestro estudio, se recoge en la tabla 37. Como se puede observar, para cada lesión, los genotipos causales más frecuentes fueron los incluidos en el grupo HPVno16/no18. De esta manera los HPVno16no18 fueron responsables de un 68.2% de CIN1, un 54.5% de CIN2 y un 66.7% de CIN3. ($p>0.05$)

Tabla 37. Distribución del Genotipo para cada grupo de Biopsia. $p>0.05$

	Colposcopia/Biopsia					Total
	Normal	NPCM	CIN1	CIN 2	CIN 3	
Sólo 16	10.5%	11.8%	13.6%	9.1%	0	11.5%
Sólo 18	4.7%	11.8%	3%	0	33.3%	4.9%
16+ 18- 0+	12.8%	5.9%	10.6%	18.2%	0	11.5%
16+ 18+ 0+	0	0	1.5%	0	0	0.5%
16+ 18+ 0-	0	0	0	9.1%	0	0.5%
16- 18+ 0+	1.2%	0	3%	9.1%	0	2.2%
16- 18- 0+	70.9%	70.6%	68.2%	54.5%	66.7%	68.9%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Estudiamos los resultados de la colposcopia/Biopsia en función de la presencia o no de VPH 16 independientemente de que existiera coinfección por otros genotipos en la lesión ASC-US. De esta manera el 36.4% de lesiones CIN2 pertenecían a este grupo ($p>0.05$).

En el 52.3% de las pacientes con ASC-US HPV16 no se evidenció lesión colposcópica. El 47.7% restante presentaron patología subyacente. El 38.6% del total de pacientes ASC-US HPV16 tuvieron una biopsia CIN1 y un 9.1% CIN2+ ($p>0.05$). Gráfico 16.

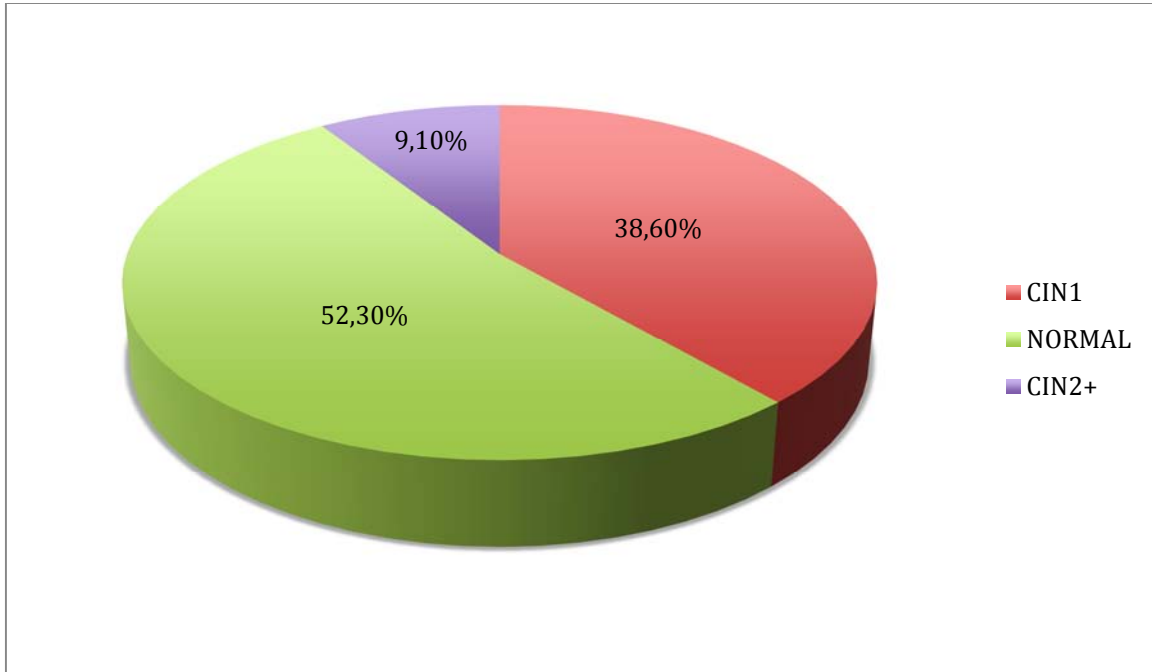


Gráfico 16. Distribución de los resultados de las biopsias en las pacientes ASC-US HPV16+

En la tabla 38 se recogen los datos del análisis de los resultados del estudio colposcópico en función de la presencia o no de HPV16 en la lesión ASC-US. Destacamos que en el 76% de las colposcopias normales y el 82,4 % de las biopsias negativas no se encontró HPV16.

Tabla 38. Relación entre HPV16+ con coinfecciones con los resultados de la biopsia. 1 se refiere a presencia del genotipo estudiado(HPV16) y 0 ausencia de éste

p>0.05			Biopsia					Total
			Normal	NPCM	LSIL	CIN II	CIN III	
16+	0	n	66	14	49	7	3	139
		% dentro de 16+	47.5%	10.1%	35.3%	5%	2.2%	100%
		% dentro de Biopsia	76.7%	82.4%	74.2%	63.6%	100%	76%
	1	n	20	3	17	4	0	44
		% dentro de 16+	45.5%	6.8%	38.6%	9.1%	0%	100%
		% dentro de Biopsia	23.3%	17.6%	25.8%	36.4%	0%	24%
Total	n	86	17	66	11	3	183	
	% dentro de 16+	47%	9.3%	36.1%	6%	1.6%	100%	
	% dentro de Biopsia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

A su vez analizamos como grupo unificado a las pacientes (n:15) con resultado ASCUS-HPV 18+, independientemente de si había coinfección o no con HVP 16 u otros HPV de alto riesgo. Los resultados se recogen en el gráfico 17. De la misma manera se analizaron los resultados del estudio colpo-patológico de las lesiones ASC-US producidas por genotipos no16/no18, Ver gráfico 18.

En la tabla 39 se recogen los datos del análisis de los resultados del estudio colpo-patológico en función de la presencia o no de HPV18 en la lesión ASC-US. Destacamos que en el 94,2% de las colposcopias normales y el 88,2 % de las biopsias negativas no se encontró HPV18. También remarcar que el 33% de los CIN3 fue causado por este genotipo viral(n 1/3).

Tabla 39.Relación entre HPV18+ con coinfecciones con los resultados de la biopsia. 1 se refiere a presencia del genotipo estudiado(HPV18) y 0 ausencia de éste

p>0.05			Biopsia					Total
			Normal	NPCM	LSIL	CIN II	CIN III	
18+	0	n	81	15	61	9	2	168
		% dentro de 18+	48.2%	8.9%	36.9%	5.4%	1.2%	100%
		% dentro de Biopsia	94.2%	88.2%	92.4%	81.8%	66.7%	91.8%
	1	n	5	2	5	2	1	15
		% dentro de 18+	33.3%	13.3%	33.3%	13.3%	6,7%	100%
		% dentro de Biopsia	5.8%	11.8%	7.6%	18.2%	33.3%	8.2%
Total	n	86	17	66	11	3	183	
	% dentro de 18+	47%	9.3%	36.1%	6%	1.6%	100%	
	% dentro de Biopsia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

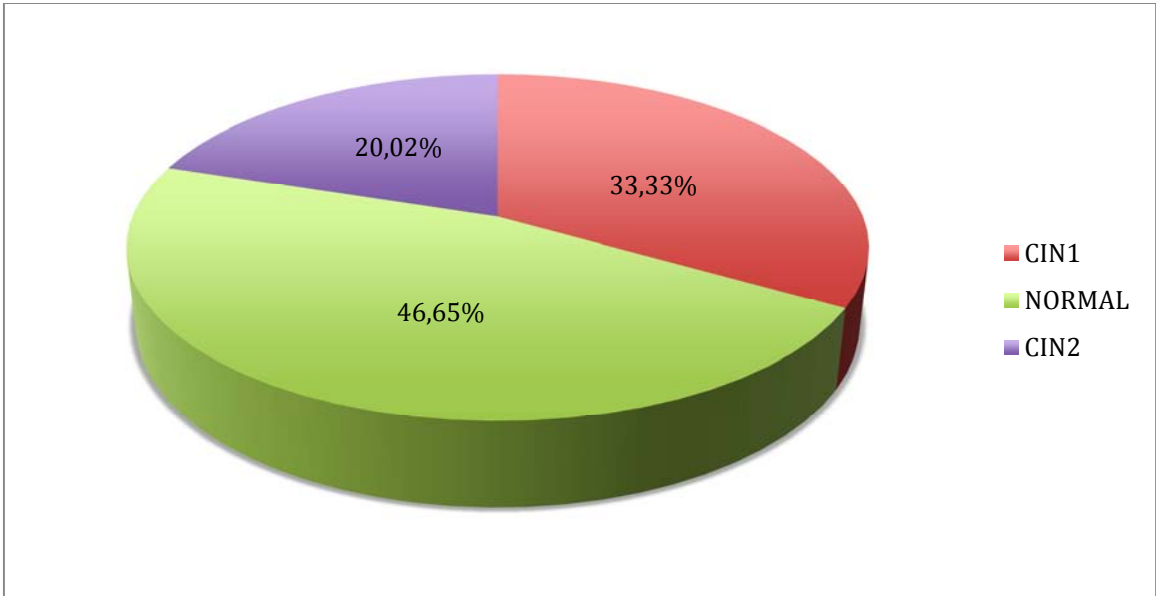


Gráfico 17. Distribución de los resultados de las biopsias en las pacientes ASC-US HPV18+. $p > 0.05$

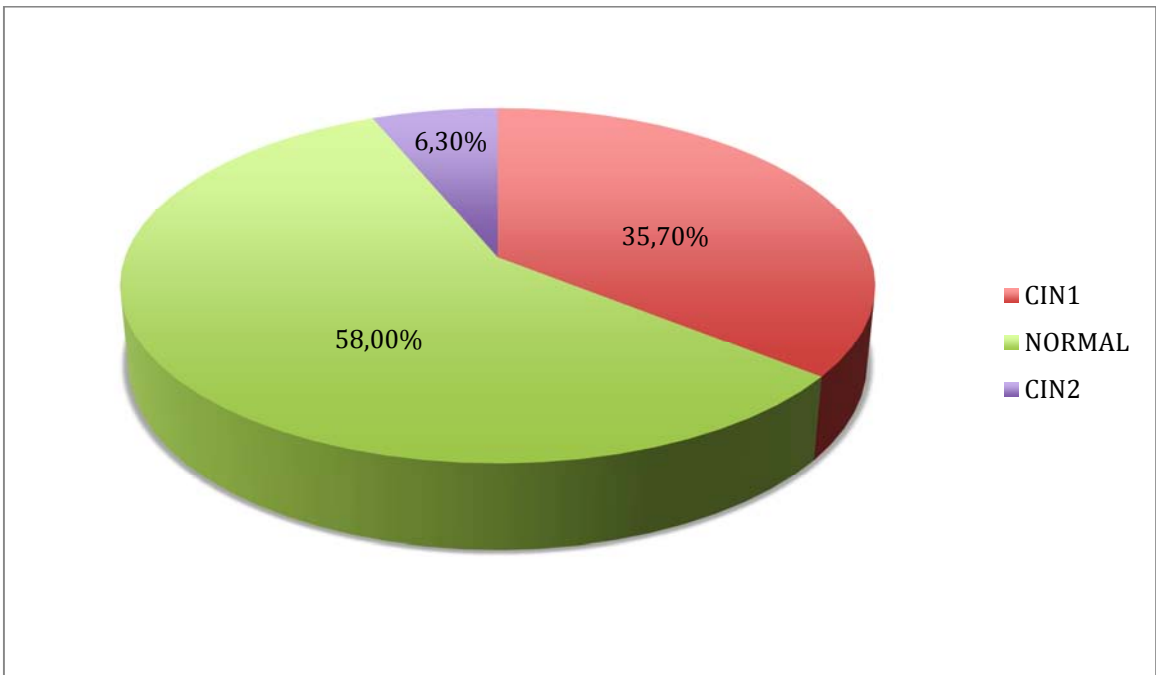


Gráfico 18. Distribución de los resultados de las biopsias en las pacientes ASC-US HPVno16no8. $P > 0.05$

Para finalizar analizamos los datos del estudio colpo-patológico (colposcopia/Biopsia) en función de si se encontraban o no genotipos diferentes al 16 y 18 en la lesión ASC-US. (Tabla 40) .

Tabla 40.Tabla de contingencia GenotipoHPV16+18 * Biopsia

			Biopsia				Total
			Normal	NPCM	CIN1	CIN 2+	
Genotipo	HPVno16no18	n	61	12	45	8	126
		% dentro de Genotipono16no18	48.4%	9.5%	35.7%	6.3%	100%
		% dentro de Biopsia	70.9%	70.6%	68.2%	57.1%	68.9%
	HPV16+HPV18	n	25	5	21	6	57
		% dentro de Genotipo16+18	43.9%	8.8%	36.8%	10.5%	100%
		% dentro de Biopsia	29.1%	29.4%	31.8%	42.9%	31.1%
Total	n	86	17	66	14	183	
	% dentro de Genotipo	47%	9.3%	36.1%	7.7%	100%	
	% dentro de Biopsia	100%	100%	100%	100%	100%	

Las mujeres con citología ASCUS-HPV16 y/o18 positivas (57pacientes) presentaron un 47.3% de patología subyacente (27 pacientes), siendo un 36.8% del total CIN1 y un 10.5% CIN 2+. Comparándolo con las pacientes ASCUSno16no18 (n:126) no encontramos diferencias significativas, dado que estas presentaron un 42% de patología subyacente (53 pacientes), siendo un 35.7% del total CIN 1 y un 6.3% CIN2+(p>0.05)

En el gráfico 19 comparamos la distribución de los genotipos HPV16, 18 y HPVno16no18 en los diferentes resultados de la biopsia.

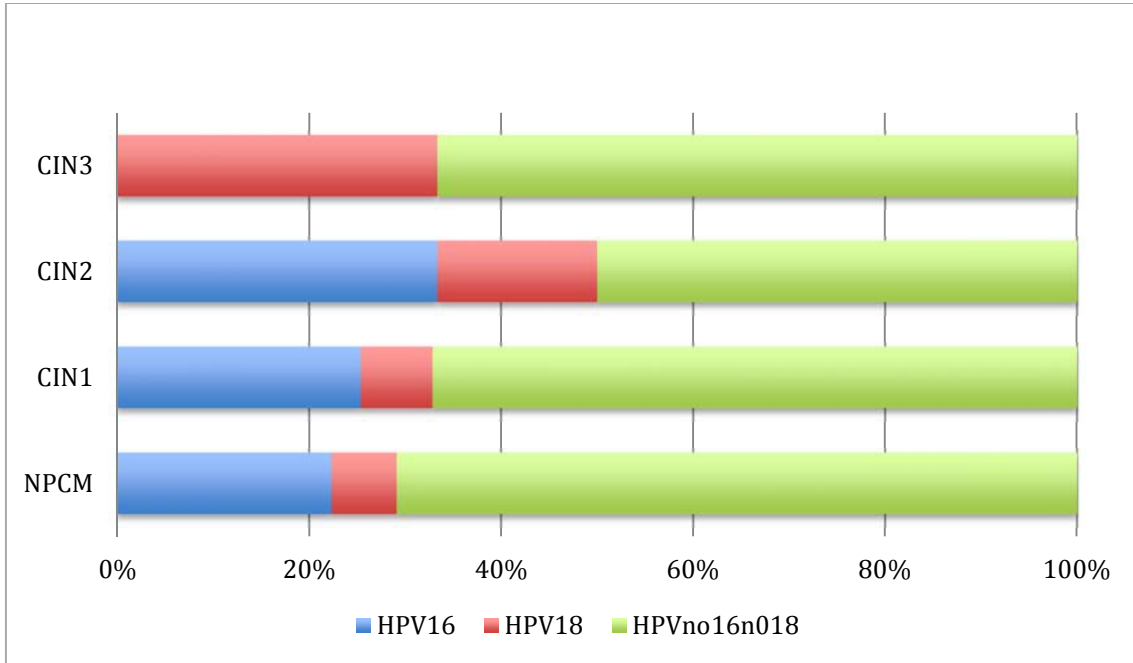


Gráfico 19: Distribución de los genotipos de HPV en las lesiones cervicales de las pacientes ASC-US HPVpositivo.

6. INFLUENCIA DEL TABACO, EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO Y LA PARIDAD EN LA EXISTENCIA DE PATOLOGÍA SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HPV +

6.1. ANÁLISIS SEGÚN EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO

Se analizó la relación del uso de preservativo, de anovulatorios orales o DIU con el resultado de la colposcopia/biopsia. Inicialmente agrupándola en normal o patológica (tablas 41 y 42) Destacar que el 67% de las pacientes que presentaron una colposcopia/Biopsia normales eran usuarias de preservativo, ($p > 0.05$) y que entre las usuarias de preservativo, el 59.5% no presentaban lesión intraepitelial subyacente. Otro dato a destacar es que el 66.7% de las usuarias de DIU presentaban normalidad colposcópica o ausencia de lesión intraepitelial en la Biopsia. Del total de pacientes con biopsia patológica un 58.8% usaban preservativo, un 36.2% usaban AHOs y un 5% eran portadoras de DIU (gráfico 20). A pesar de las diferencias observadas en los hallazgos patológicos según método anticonceptivo, éstas no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 41 . Porcentaje del tipo de anticoncepción en el resultado de la biopsia. $p > 0.05$

%dentro de Biopsia		Biopsia		Total
		Normal	Patología	
Anticoncepción	Preservativo	67.0%	58.8%	63.4%
	Oral	25.2%	36.2%	30.1%
	DIU	7.8%	5%	6.6%
Total		100%	100%	100%

Tabla 42. Presencia de lesión cervical según el método anticonceptivo. ($p > 0.05$)

%dentro de Anticoncepción		Biopsia		Total
		Normal	Patología	
Anticoncepción	Preservativo	59.5%	40.5%	100%
	Oral	47.3%	52.7%	100%
	DIU	66.7%	33.3%	100%
Total		56.3%	43.7%	100%

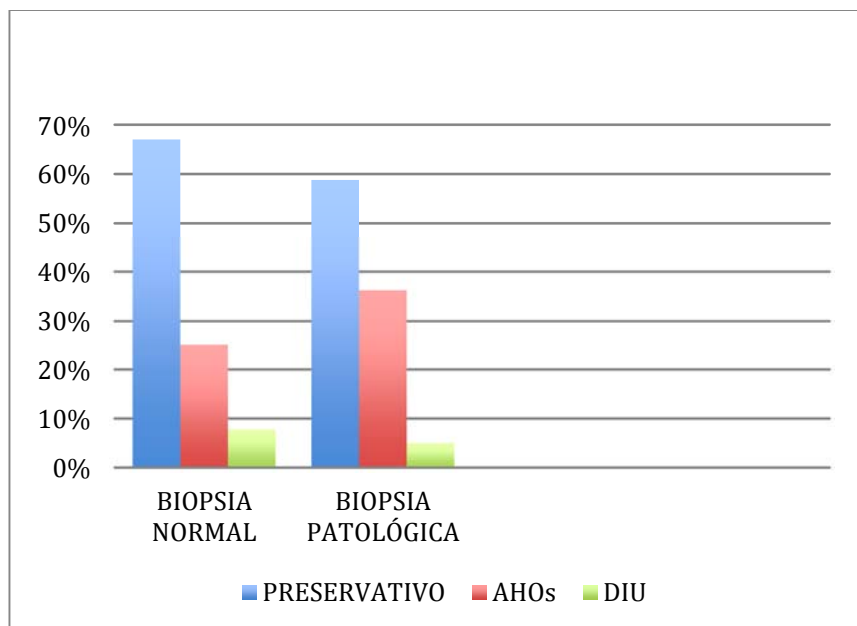


Gráfico 20. Distribución del método anticonceptivo en las biopsias de las pacientes ASC-US HPV+

6.2. ANÁLISIS SEGÚN EL HÁBITO TABÁQUICO

Se analizó la influencia del hábito tabáquico en el resultado de la biopsia de las pacientes ASC-US HPV positivas independientemente del genotipo viral que las causara.

La tabla 43 recoge la distribución de los resultados de la biopsia para cada grupo de hábito (fumadora, no fumadora y exfumador) mientras que la tabla 44 recoge la distribución del hábito tabáquico para cada grupo de biopsias. El 59,9% de las no fumadoras y el 75% de las exfumadoras presentaban una colposcopia normal o una biopsia negativa comparado con el 46,4% de fumadoras que no presentaban algún tipo de alteración ($p > 0.05$). El 75,6% de colposcopias normales y el 64,7% de biopsias negativas tuvieron lugar entre las mujeres no fumadoras. Por otro lado el 53,8% de las mujeres fumadoras presentaron algún tipo de lesión intraepitelial (gráfico 21) comparado con el 40,7% de las pacientes no fumadoras y el 25% de las exfumadoras ($p > 0.05$).

Tabla 43.Distribución de la biopsia según el hábito tabáquico.(p>0.05)

%dentro de Tabaco					Total
		No fumador	Fumador	Ex fumador	
Biopsia	Normal	51.2%	36.5%	50%	47%
	NPCM	8.7%	9.6%	25%	9.3%
	LSIL	33.9%	44.2%		36.1%
	CIN II	3.9%	9.6%	25%	6%
	CIN III	2.4%			1.6%
Total		100%	100%	100%	100%

Tabla 44.Distribución del hábito tabáquico en cada resultado de la biopsia.(p>0.05)

% dentro de Biopsia					Total
		No fumador	Fumador	Ex fumador	
Biopsia	Normal	75.6%	22.1%	2.3%	100%
	NPCM	64.7%	29.4%	5.9%	100%
	LSIL	65.2%	34.8%		100%
	CIN II	45.5%	45.5%	9.1%	100%
	CIN III	100%			100%
Total		69.4%	28.4%	2.2%	100%

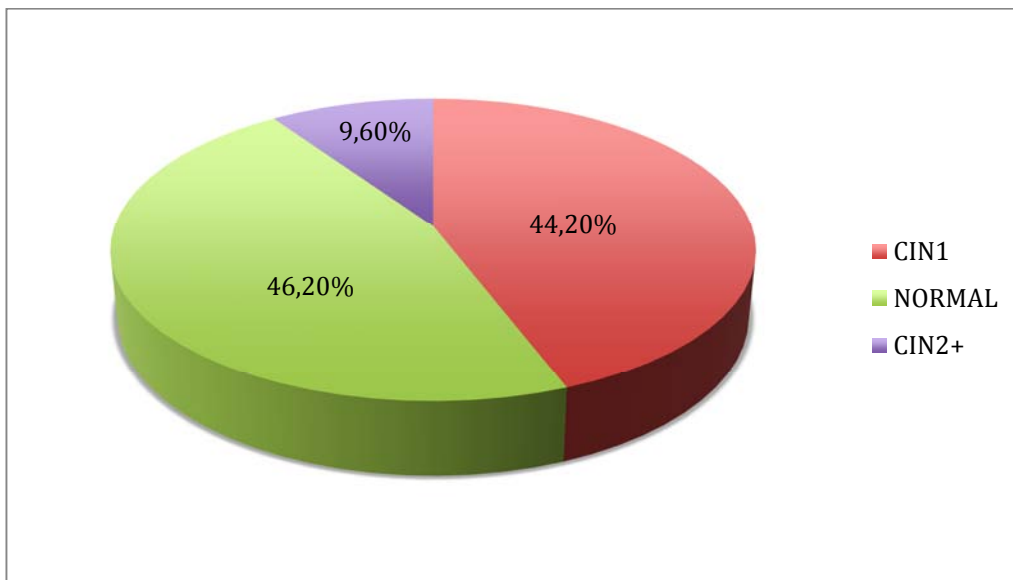


Gráfico 21.Distribución de los resultados de la biopsia en las pacientes ASC-US HPV+ fumadoras.

6.3 ANÁLISIS SEGÚN LA PARIDAD

Se analizó la relación entre la paridad de las pacientes objeto del estudio con el resultado de la colposcopia/biopsia posterior. agrupándola en normal o patológica independientemente del genotipo del HPV. 72.5% de las pacientes que presentaron algún tipo de lesión intraepitelial (biopsia patológica) eran nulíparas, comparado con el 27.5% de madres ($p > 0.05$) (Tabla 45). El 61.4% de pacientes con hijos y el 56.3% de pacientes nulíparas presentaron algún tipo de patología intraepitelial cervical ($p > 0.05$) (Tabla 46).

Tabla 45. Distribución de la biopsia según la paridad. $p > 0.05$

% dentro de biopsia		Biopsia		Total
		Normal	Patología	
Hijos	No	68(66%)	58(72.5%)	126 (68.9%)
	Sí	35(34%)	22(27.5%)	57 (31.1%)
Total		103(100%)	80(100%)	183(100%)

Tabla 46. Distribución de la paridad en cada resultado de la biopsia cervical. $p > 0.05$

% dentro de hijos		Biopsia		Total
		Normal	Patología	
Hijos	No	68(54%)	58(46%)	126(100%)
	Sí	35(61.4%)	22(38.6%)	57(100%)
Total		103(56.3%)	80(43.7)	183(100%)

7.RIESGO DE LOS DISTINTOS GENOTIPOS PARA PATOLOGÍA SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HPV POSITIVAS.

Estudiamos el riesgo de patología CIN 2+ subyacente en las pacientes con citología ASC-US HPV positivas según el método COBAS4800® para los diferentes genotipos agrupados en HPV16 (incluyendo coinfecciones), HPV18(incluyendo coinfecciones) y HPVno16no18. Calculamos globalmente el riesgo y después por edades con puntos de corte a los 30 y 40 años como ya habíamos hecho anteriormente.

7.1.RIESGOS ABSOLUTOS

7.1.1.Riesgos absolutos. Resultados globales

Describimos el riesgo absoluto (RA) de CIN2+ para cada genotipo de HPV agrupado en HPV16, HPV18 y HPVno16no18 (Tabla 47). Destacamos que las pacientes con citología ASC-US HPV16 presentaron un riesgo absoluto de lesión subyacente CIN2+ en la biopsia del 9,09% (IC: 2,53-21,67). En el caso de ASC-US HPV18, el riesgo absoluto de CIN2+ fue del 20%(IC.4,3-48,1) mientras que en las pacientes HPVno16no18 fue del 6,34% (IC.2,8-12,1%). En otras palabras Las pacientes con HPV 18 tuvieron un RA de lesión subyacente CIN2+ tres veces mayor que las pacientes HPVno16no18. Las lesiones ASC-US HPV16+18 presentaron un riesgo absoluto de CIN2+ del 10,53% (IC:4-21,5%), casi dos veces superior a las pacientes HPVno16no18. En la Tabla 48 se recogen los riesgos absolutos para para CIN3+.

Tabla 47. Riesgos absolutos para CIN2+

	n	Normal/CIN1	CIN2+	Riesgo(95%IC)
HPV16	44	40	4	9.1 (2.5-21.6)
HPV18	15	12	3	20(4.3-48.1)
HPVno16no18	126	118	8	6,3(2,8-12,1)
HPV16+18	57	51	6	10,5(4-21,5)

Tabla 48. Riesgos absolutos para CIN3+

	n	Normal/CIN1-2	CIN3+	Riesgo(95%IC)
HPV16	44	44	0	0
HPV18	15	14	1	6,7 (0.2-31.9)
HPVno16no18	126	124	2	1,6(0.2-5)
HPV16+18	57	56	1	1,75(0,0-9.4)

7.1.2.Riesgos absolutos de CIN2+ subyacente en pacientes ASCUS-HPV positivas según genotipo agrupados por edad.

Analizamos los riesgos absolutos de patología subyacente CIN2+ en las pacientes ASCUS-HPV positivas en los diferentes genotipos de HPV (HPV16, HPV18 y HPVno16no18) según los grupos de edades con puntos de corte en los 40 (Tabla 49 y 50) y 30 años (Tabla 51 y 52). No comparamos el grupo CIN3+ por el bajo número de pacientes.

Tabla 49.Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en menor de 40 años

	N	RA CIN1 (IC95%)	RA CIN2 (IC95%)	RA CIN3 (IC95%)	RACIN2+ (IC95%)
HPV16+	38	38.6(24.4-54.5)	9.1(2.5-21)	0	9.1(2.5-21.7)
HPV18+	10	30(6.7-65.3)	20(2.5-55.6)	0	20(2.5-55.6)
HPVno16no18	93	39.8(29.7-50.5)	6.5(2.4-13.5)	2.2(0.3-75)	8.6(3.8-16.3)
Hpv16+18	46	34.8(21.4-50.3)	8.7(2.4-20.8)	0	8.7(2.4-20.8)

Tabla 50.Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en mayor de 40 años

	N	RA CIN1 (IC95%)	RA CIN2 (IC95%)	RA CIN3 (IC95%)	RACIN2+ (IC95%)
HPV16+	6	50(11.8-88.2)	16.7(0.4-64.1)	0	16.7 (0.4-64.1)
HPV18+	5	40(5.3-85.3)	0	20(0.5-71.6)	20(0.5-71.6)
HPVno16no18	33	24.2(11.1-42.3)	0	0	0
Hpv16+18	11	45.4(16.7-76.6)	9.1(2.5-21.7)	9.1(2.5-21.7)	18.2(2.3-51.8)

Vemos que los RA obtenidos para los diferentes genotipos virales son muy similares en las pacientes menores de 40 años. En cambio en las mujeres mayores de 40 años, el riesgo absoluto de CIN2+ casi se duplica, siendo del 16,7% (IC:0.4-64.1).

Tabla 51. Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en menor de 30 años

	N	RA CIN1 (IC95%)	RA CIN2 (IC95%)	RA CIN3 (IC95%)	RACIN2+ (IC95%)
HPV16+	20	30(11.9-54.3)	10(1.2-31.7)	0	10(1.23-31.7)
HPV18+	5	20(0.5-71.7)	40(5.3-85.3)	0	40(5.3-85.3)
HPVno16no18	54	31.5(19.5-45.6)	7.4(2.1-17.9)	0	7.4(2.1-17.9)
Hpv16+18	23	26.1(10.2-48.4)	13(2.8-33.6)	0	13(2.8-33.6)

Tabla 52. Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en mayor de 30 años

	N	RA CIN1 (IC95%)	RA CIN2 (IC95%)	RA CIN3 (IC95%)	RA CIN2+ (IC95%)
HPV16+	24	45.8(25.6-67.2)	8.3(1-27)	0	8.3(1-27)
HPV18+	10	40(12.2-73.8)	0	10(0.3-44.5)	10(0.3-44.5)
HPVno16no18	72	38.9(27.6-51.1)	2,8(0.3-9.7)	2,8(0.3-9.7)	5.6(1.5-13.6)
Hpv16+18	34	44.1(27.2-62.1)	5.9(0.7-19.7)	2.9(0.1-15.3)	8.8(1.9-23.7)

En los siguientes gráficos se muestran los riesgos absolutos de CIN2+ según el genotipo para cada grupo de edad (gráficos 22-24)

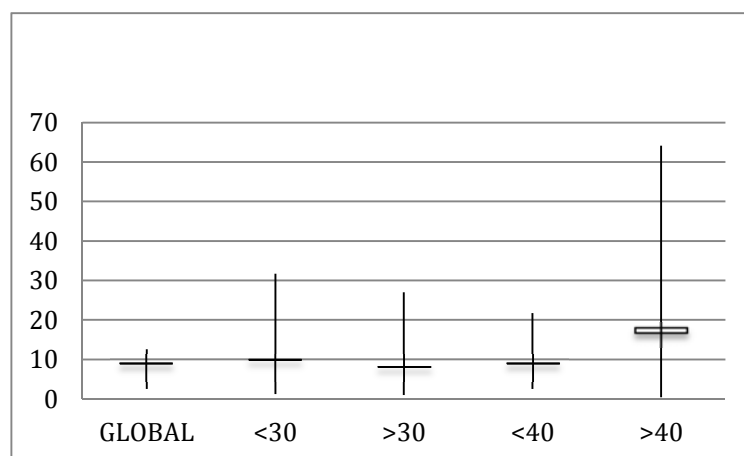


Gráfico 22. Riesgos absolutos para CIN2+ debido a HPV16, con intervalos de confianza, según el corte del grupo de edad

En las pacientes ASC-US HPV18, el riesgo absoluto fue superior para las pacientes de 30 años o menos, alcanzando el 40% aunque el intervalo de confianza era muy amplio. (IC: 5.3 - 85.3%).(ver gráfico 23)

En el grupo de ASC-US HPVno16no18 el RA de CIN2+ en las pacientes mayores de 40 años fue 0 ya que no tuvimos ningún caso en este grupo mientras que en los rangos menores a 40 años los valores obtenidos fueron muy similares independientemente de la edad. (Gráfico 24)

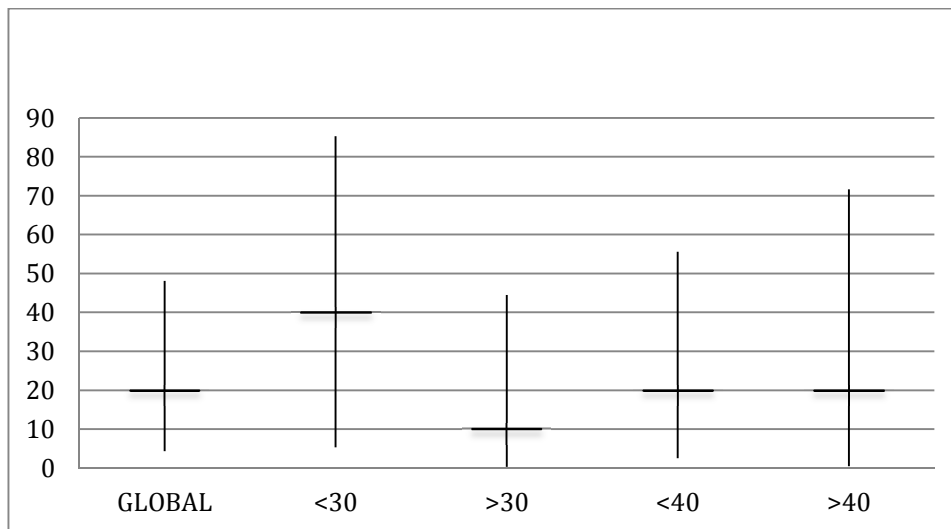


Gráfico 23. Riesgos absolutos para CIN2+ debido a HPV18, con intervalos de confianza, según el corte del grupo de edad

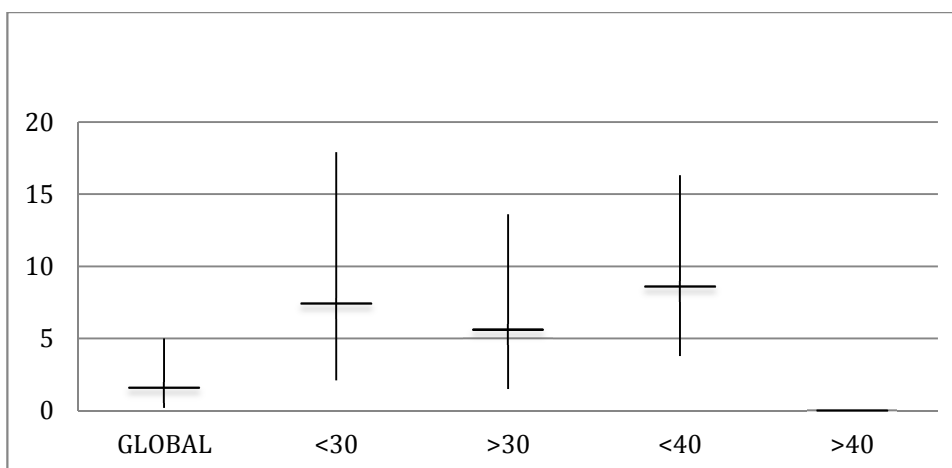


Gráfico 24. Riesgos absolutos para CIN2+ debido a HPVno16no18, con intervalos de confianza, según el corte del grupo de edad

7.2.RIESGOS RELATIVOS DE LESIÓN SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HPV + SEGÚN EL GENOTIPO DE HPV

Describimos el riesgo relativo de CIN2+ para cada genotipo de HPV agrupado en HPV16, HPV18 y HPVno16no18, y HPV16+HPV18.

7.2.1. Riesgo relativo de lesión subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-US HPV16+

El riesgo relativo de tener una lesión de CIN 2+ subyacente tras una citología ASC-US con HPV 16+ fue RR=1.26 (IC 95% 0.42-3.83). Este resultado implica que la presencia de un virus con genotipo HPV16+ en lugar de otros supuso un ligero incremento del riesgo para que la biopsia fuera de CIN2+, si bien esa diferencia en el riesgo no fue significativa. (Tabla 53)

Tabla 53. RR de CIN2+ en pacientes ASC-US HPV16 positivo.

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	16-	129	10	139
HPV+	16+	40	4	44
Total		169	14	183

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec16Mas (,00 / 1,00)	0.77	0.23	2.61
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.98	0.88	1.09
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	1.26	0.42	3.83
N de casos válidos	183		

7.2.2. Riesgo relativo de lesión subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-USHPV18+

El riesgo relativo de tener una lesión de CIN 2+ subyacente tras una citología ASC-US con HPV 18+ fue RR=3.05 (IC 95% 0.95-9.76). Es decir, el hecho de que la lesión ASCUS estuviera provocada por un virus 18 suponía un riesgo 3 veces mayor para la presencia de CIN 2+ subyacente que si estaba provocada por la infección de otros virus. A pesar de ello, este incremento del riesgo no fue estadísticamente significativo. (tabla 54-55)

Tabla 54-55. RR de CIN2+ en pacientes ASC-US HPV18 positivo.

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	18-	157	11	168
HPV+	18+	12	3	15
Total		169	14	183

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec16Mas (,00 / 1,00)	0.28	0.07	1.14
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.86	0.66	1.11
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	3.05	0.95	9.76
N de casos válidos	183		

7.2.3. Riesgo relativo de lesión subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-US HPVno16no18

El riesgo relativo de tener una lesión de CIN 2+ subyacente tras una citología ASC-US con HPV No16/No18+ fue RR=0.60 (IC 95% 0.22-1.66). A pesar de ello como se puede observar la diferencia tampoco se alcanzó la significancia estadística. (Tablas 56-57)

Tabla 56-57. RR de CIN2+ en pacientes ASC-US HPVno16no18

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	HPVno16no18	118	8	126
	HPV16+18	51	6	57
Total		169	14	183

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para HPVNo16no18(otros/16+18)	1.73	0.57	5.26
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	1.05	0.95	1.16
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	0.60	0.22	1.66
N de casos válidos	183		

La Tabla 58 recoge el resumen de todos los Riesgos Relativos para CIN2+ en función de los diferentes genotipos virales que fueran responsables de la lesión ASC-US.

Tabla 58.Tabla resumen de RR de lesión CIN2+ en las pacientes ASC-US según el genotipo de HPV

	n	RESTO	CIN2+	RR
HPV16+	44	40	4	1.26 (0.42-3,83)
HPV18+	15	12	3	3.05(0.96-9.77)
HPVno16no18	126	118	8	0.60(0.22-1.66)
HPV16+18	57	51	6	1.74(0,57-5.27)

7.3.RIESGOS RELATIVOS DE LESION SUBYACENTE AGRUPADOS POR EDAD SEGÚN EL GENOTIPO CAUSAL

Analizamos el riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-US/HPV positivas en función de los diferentes genotipos de HPV (HPV16, HPV18 y HPVno16no18)causales de las lesiones ASC-US según los grupos de edades con puntos de corte en los 30 y 40 años.

7.3.1.RR en pacientes menores de 40 años para cada genotipo de HPV

7.3.1.1. RR en paciente HPV16+ menor de 40 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes ASCUS-HPV 16 positivas menores de 40 años fue de **RR=0.88 (IC 95% 0.253-3.099)**. (Tablas 59-60)

Tabla 59-60 .RR en paciente HPV16+ menor de 40 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US HPV+	16-	92	9	101
	16+	35	3	38
Total		127	12	139

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec16Mas (.00 / 1.00)	1.141	0.202	4.462
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	1.011	0.883	1.130
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	0.886	0.253	3.099
N de casos válidos	139		

7.3.1.2. RR en paciente HPV18+ menor de 40 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes ASCUS-HPV 18 positivas menores de 40 años fue de **RR=2.58 (IC 95% 0.652-10.205)**. (Tablas 61-62)

Tabla 61-62. RR en paciente HPV18+ menor de 40 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US HPV+	18-	119	10	129
	18+	8	2	10
Total		127	12	139

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec18Mas (,00 / 1,00)	0.336	0.603	1.801
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN 1	0.667	0.634	1.130
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	2.580	0.652	10.205
N de casos válidos	139		

7.3.1.3. RR en paciente HPVno16no18 menor de 40 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes menores de 40 años con lesiones ASCUS-HPV+ No16/No18 fue de **RR=0.989 (IC 95% 0.314-3.115)**. (Tablas 63-64)

Tabla 63-64. RR en paciente HPVno16no18 menor de 40 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	HPVno16no18	85	8	93
	HPV16+18	42	4	48
Total		127	12	139

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para HPVNo16no18(otros/16+18)	1.012	0.288	5.256
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	1.001	0.898	1.157
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	0.989	0.314	3.115
N de casos válidos	139		

7.3.2. RR en pacientes mayores de 40 años para cada genotipo de HPV

7.3.2.1. RR en paciente HPV16 mayor de 40 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes mayores de 40 años con lesiones ASC-US positivas para HPV16 fue de **RR=6.333 (IC 95% 0.454-88.28)**. (Tablas 65-66)

Tabla 65-66 RR en paciente HPV16+ mayor 40 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	16-	37	1	38
	16+	5	1	6
Total		42	2	44

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec16Mas (,00 / 1,00)	0.135	0.007	2.518
Para la cohorte Biopsia= NORMAL+NPCM+CIN1	0.856	0.596	1.229
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	6.333	0.454	88.28
N de casos válidos	44		

7.3.2.2.RR en paciente HPV18+ mayor 40 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes mayores de 40 años con lesiones ASC-US positivas para HPV 18 fue de **RR=7.8 (IC 95% 0.573-106.154)**. (Tablas 67-68)

Tabla 67 -68 .RR en paciente HPV18+ mayor 40 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US HPV+	18-	38	1	39
	18+	4	1	5
Total		42	2	44

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec18Mas (,00 / 1,00)	0.105	0.005	2.025
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.821	0.634	1.276
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	7.800	0.573	106.154
N de casos válidos	44		

7.3.2.3.RR en paciente HPVno16no18 mayor de 40 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes mayores de 40 años con lesiones ASC-US HPV+ No16/No18 fue 0 ya que no hubo ningún caso de CIN2+ en este subgrupo (Tabla 69)

Tabla 69 RR en paciente HPVno16no18 mayor de 40 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	HPVno16no18	33	0	33
	HPV16+18	9	2	11
Total		42	2	44

7.3.3.RR en pacientes menores de 30 años para cada genotipo de HPV

7.3.3.1.RR en paciente HPV16+ menor de 30 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-US HPV 16 positivas menores de 30 años fue de **RR=1.140 (IC 95% 0.240-5.418)**. (Tablas 70-71)

Tabla 70-71 RR en paciente HPV16+ menor de 30 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US HPV+	16-	52	5	57
	16+	18	2	20
Total		70	7	77

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec16Mas (,00 / 1,00)	0.865	0.154	4.858
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.987	0.835	1.166
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	1.140	0.240	5.418
N de casos válidos	44		

7.3.3.2.RR en paciente HPV18+ menor de 30 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes ASC-US HPV 18 positivas menores de 30 años fue de RR=5.760 (IC 95% 1.469-22.589). En otras palabras, las pacientes menores de 30 años con una lesión ASC-US e infección por un VPH 18 tenían 5.7 veces más riesgo de tener una lesión CIN 2+ subyacente que las que tenían lesiones ASC-US producidas por otros genotipos virales (Tablas 72-73)

Tala 72-73 RR en paciente HPV18+ menor de 30 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	18-	67	5	72
HPV+	18+	3	2	5
Total		70	7	77

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec18Mas (,00 / 1,00)	0.112	0.015	0.833
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.645	0.314	1.323
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	5.760	1.469	22.589
N de casos válidos	77		

7.3.3.3.RR en paciente HPVno16no18 menor de 30 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes menores de 30 años con citologías ASC-US HPV+ **No16/No 18** fue de RR=0.568 (IC 95% 0.138-2.338). Tablas 74-75.

Tabla 74-75.RR en paciente HPVno16no18 menor de 30 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC- US	HPVno16no18	50	4	54
	HPV16+18	20	3	23
Total		70	7	77

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para HPVNo16no18(otros/16+18)	1.875	0.385	9.142
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	1.065	0.894	1.269
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	0.568	0.138	2.338
N de casos válidos	77		

7.3.4.RR en pacientes mayores de 30 años para cada genotipo de HPV

7.3.4.1.RR en paciente HPV16+ mayor de 30 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes mayores de 30 años con citologías ASC-US HPV+ 16 fue de RR=1.367 (IC 95% 0.283-6.605). Tablas 76-77.

Tabla 76-77.RR en paciente HPV16+ mayor de 30 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	16-	77	5	82
HPV+	16+	22	2	24
Total		99	7	106

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec16Mas (,00 / 1,00)	0.714	0.130	3.937
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.976	0.855	1.115
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	1.367	0.283	6.605
N de casos válidos	106		

7.3.4.2 RR en paciente HPV18+ mayor de 30 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes mayores de 30 años con citologías ASC-US HPV18 + fue de RR=1.600 (IC 95% 0.213-11.993). Tablas 78-79

Tabla 78-79.RR en paciente HPV18+ mayor de 30 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US HPV+	18-	90	6	96
	18+	9	1	10
Total		99	7	106

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Rec18Mas (,00 / 1,00)	0.600	0.065	5.553
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	0.960	0.776	1.188
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	1.600	0.213	11.993
N de casos válidos	106		

7.3.4.3.RR en paciente HPVno16no18 mayor de 30 años

El riesgo relativo de patología subyacente CIN2+ en las pacientes mayores de 30 años con citologías ASC-US HPV+ no16 no 18 fue de RR=0.630 (IC 95% 0.149-2.658).
Tabla 80-81.

Tabla 80-81.RR en paciente HPVno16no18 mayor de 30 años

		Biopsia		Total
		Resto	CIN 2+	
ASC-US	HPVno16no18	68	4	72
	HPV16+18	31	3	34
Total		99	7	106

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para HPVNo16no18(otros/16+18)	1.645	0.347	7.798
Para la cohorte Biopsia = NORMAL+NPCM+CIN1	1.036	0.920	1.166
Para la cohorte Biopsia = CIN2+CIN3	0.630	0.149	2.658
N de casos válidos	106		

La Tabla 82 recoge el resumen de todos los Riesgos Relativos para CIN2+ en función de la edad de las pacientes y de los diferentes genotipos virales que fueran responsables de la lesión ASC-US.

Tabla 82. Resumen RR por edades y genotipos

	GENOTIPO	16+	IC 16+		18+	IC 18+		No16no18	IC OTROS	
GENERAL	RIESGO RELATIVO CIN2+	1.26	0.42	3.8	3.1	0.96	9.77	0.60	0.22	1.66
<40 AÑOS	RIESGO RELATIVO CIN2+	0.89	0.25	3.1	2.6	0.65	10.2	0.99	0.31	3.12
>=40 AÑOS	RIESGO RELATIVO CIN2+	6.33	0.45	88	7.8	0.57	106	0	-	-
<30 AÑOS	RIESGO RELATIVO CIN2+	1.14	0.24	5.4	5.8	1.47	22.6	0.57	0.14	2.34
>=30 AÑOS	RIESGO RELATIVO CIN2+	1.37	0.28	6.6	1.6	0.21	12	0.63	0.15	2.66

Globalmente, objetivamos que las pacientes con ASC-US-HPVno16no18 presentan un riesgo relativo menor a 1, esto es, que el hecho de no presentar los genotipos 16 y 18 reduce el riesgo de patología subyacente en el momento del diagnóstico de ASC-US y por lo tanto un menor riesgo de progresión a lesión CIN2+, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. En el lado opuesto, vemos un riesgo relativo de las pacientes ASC-US-HPV18 de hasta 7.8 veces mayor de presentar lesión subyacente (RR entre 1.6 y 7.8) en el momento del diagnóstico y en el rango de pacientes menores de 30 años, la positividad para el genotipo 18 representa un RR de 5.8 veces , siendo este significativo estadísticamente y por lo tanto extrapolable a la población general.

En el caso de la positividad para HPV 16 en el grupo de estudio refleja un RR de entre 1.14 hasta 6 veces mayor de presentar lesión subyacente, excepto en las pacientes entre 30 y 40 años donde el riesgo relativo es menor a 1 y por lo tanto esta tendencia no se cumple. Los datos no son estadísticamente significativos, seguramente debido al tamaño muestral.

VI.DISCUSIÓN

El manejo de las pacientes ASC-US ha sido un reto desde el inicio del diagnóstico citológico. Se trata de lesiones de difícil caracterización y con escasa especificidad, por lo que estas pacientes son sometidas a un número importante de exploraciones que en la mayoría de casos se demuestran como innecesarias. Técnicas tales como el genotipado del HR-HPV, aportan nuevos datos que complementan los resultados de la citología y pueden ayudarnos a individualizar el manejo y tratamiento de estas mujeres.

El estudio ALTS (ASCUS-LSIL Triage Study) (84,85,86) fue diseñado con el objetivo de establecer las estrategias de triage en las pacientes con citología de cribado ASC-US/LSIL. Los resultados del estudio ALTS, mostraron que la determinación de HPV daba lugar a la realización de mismo número de colposcopias que si se realizaban citologías repetidas tras un diagnóstico de ASC-US/LSIL. Sin embargo la determinación de HPV fue mucho más sensible que la citología para la identificación de CIN3 en el grupo ASC-US. Estos hallazgos fueron corroborados en estudios posteriores y su aplicación ha disminuido significativamente los controles en las pacientes ASC-US con HPV negativo ya que estas pacientes son tributarias de controles rutinarios de cribaje (79, 86,87).

A parte del estudio ALTS, dos de los estudios más importantes en el análisis de las pacientes ASC-US HR HPV + han sido el estudio ATHENA (Addressing The Need for advanced HPV Diagnosis) y el estudio CLEAR (Clinical Evaluation of APTIMA mRNA), y por eso los compararemos principalmente con nuestros resultados.

Recordemos que ATHENA fue un estudio diseñado para validar el test COBAS 4800® comparándolo con el HC2®, pero a su vez analizó el riesgo de lesiones pre-invasoras y de carcinoma de las pacientes ASC-US según el genotipo de HPV-HR. Por su parte, el estudio CLEAR, también creado para validar un test de tipificación de HPV (APTIMA-HP GT®) nos aportó información muy interesante sobre el riesgo de patología subyacente en el momento del diagnóstico de ASC-US HR-HPV+ según el tipo viral detectado.

El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar si el genotipado del HPV en las mujeres con citología ASC-US HPV positivo de alto riesgo por el método COBAS

4800®, diferenciando la infección por HPV16, HPV18 incluyendo coinfecciones y otros HPV-HR no16no18, sirve como marcador pronóstico para diferenciar las pacientes con más riesgo de lesión subyacente en el momento del diagnóstico y por lo tanto tributarias de un seguimiento más exhaustivo.

1.LA MUESTRA

1.1PREVALENCIA DE HR-HPV POSITIVO EN LAS PACIENTES ASC-US

Del total de 368 pacientes ASC-US HR-HPV positivas de nuestra población de referencia diagnosticadas durante el período del estudio, finalmente incluimos un total de 183 casos. A pesar del tamaño muestral consideramos que era suficiente para describir nuestra población y ver si se repetía lo descrito por otros estudios.

En nuestro trabajo, del total de 1184 pacientes con diagnóstico de ASC-US, 368 (31%) presentaron infección por HR-HPV. Esta prevalencia se asemeja a la encontrada en el estudio ATHENA donde el 32.6% (514/1578) de pacientes ASC-US eran HR-HPV positivas (79). Este porcentaje de pacientes ASC-US con HR-HPV+ también son similares a los reportados por el trabajo de Dane et al (124) y el estudio CLEAR (79,25) que reportan un 34.8% y un 38.8% de ASCUS HPV + respectivamente. En cambio es ligeramente inferior a los reportados en el estudio ALTS (48%) (51) y el estudio Cervista (57.1%) (88,89). El metanálisis realizado en 2005 por Arbyn et al (90) estableció que el 44.7% de las pacientes con citología ASC-US eran HR-HPV positivas.

La explicación más plausible para la menor prevalencia encontrada en nuestro trabajo, similar a la del estudio ATHENA puede deberse a la diferente proporción de pacientes jóvenes entre los diferentes grupos de estudio. Hay que recordar que en las muestras con un mayor número de pacientes jóvenes la prevalencia de la infección del virus HPV es más elevada y existen mayores probabilidades de encontrar infecciones recientes que persistentes. Así en el estudio ATHENA(75), la edad media de las pacientes ASC-US HPV positivas fue de 37.1 años, mientras que en el estudio ALTS y Cervista fue de 29 y 31 años respectivamente(85,89). En el estudio CLEAR (25) la edad media fue de 29.5 años y en nuestro análisis de 33.25 años.

1.2. INFLUENCIA DEL TABACO, LA PARIDAD Y EL MÉTODO ANTICONCEPTIVO EN LA PREVALENCIA DE LESIÓN SUBYACENTE EN LAS PACIENTES ASC-US HR-HPV+

En referencia al análisis descriptivo de las características clínicas de las pacientes con respecto a la presencia o no de lesión subyacente al ASC-US, nuestros resultados no demostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados.

Sin embargo la posible tendencia observada para alguna de las variables estudiadas no siempre coincide con lo publicado en la literatura. Sí que en la línea de estudios publicados anteriormente, observamos como las pacientes fumadoras presentaban una tendencia a la presencia de patología con un 53.8% de diagnósticos de lesión intraepitelial en la biopsia realizada (91, 92). Se ha demostrado que el tabaco interfiere en el aclaramiento de las infecciones por HPV lo que conlleva a un aumento de riesgo de CIN y cáncer cervical (106, 107, 108, 109).

Otra variable clínica que analizamos fue si el estatus menopáusico se asociaba a una mayor prevalencia de lesión subyacente tras un diagnóstico de ASC-US HPV AR+. En nuestro estudio el 6% de las pacientes que presentaron algún tipo de lesión subyacente eran menopáusicas, frente al 23% de este grupo en el estudio ATHENA. Esta diferencia puede deberse a que el recuento de pacientes postmenopáusicas de este último se basó en la muestra inicial que incluye a todas las pacientes ASC-US, independientemente de la infección por HPV.

En cuanto a la relación entre la paridad y la patología subyacente no se observaron diferencias. En ambos grupos de pacientes (ASC-US con patología y ASC-US sin patología), la mayoría de pacientes eran nulíparas (72.5 y 66% respectivamente). Este dato difiere de las publicaciones donde la multiparidad se considera un factor de riesgo (94) alrededor de 2.5 veces mayor en las mujeres con 3-4 embarazos. Esta falta de tendencia a la patología dentro del grupo de multíparas en nuestro estudio podría justificarse por el hecho de que no diferenciamos entre el número de hijos sino que agrupamos a la mujeres en nulíparas y multíparas directamente, y la mayoría tenían menos de dos hijos.

También analizamos el posible peso de método anticonceptivo usado en la presencia o no de lesión subyacente tras el diagnóstico de un ASC-US. Múltiples estudios

apuntan a un mayor riesgo de patología cervical en las usuarias de AHOs de más de 5 años^(92,93) , pero a su vez, este incremento es pequeño y por su parte reduciría los riesgos de cáncer cervical atribuible a la paridad (95). Se postula que los mecanismos hormonales podrían influenciar en la progresión de lesiones premalignas cervicales promoviendo la integración del DNA del HPV en el genoma del huésped. Sin embargo las hormonas sexuales, estrógenos y progesterona modularían la respuesta inmune frente a las partículas virales ^(110,111). En nuestra casuística se observó una tendencia a la presencia de patología (52.7%) entre las usuarias de AHOs comparándola con las que utilizaban preservativo (40.5%). Estos datos coinciden con lo publicado anteriormente. En cuanto al uso de DIU, en nuestros resultados observamos una menor patología en sus usuarias (33.2% vs. 67.7%). En la misma línea de nuestros resultados, encontramos los resultados del estudio de Castellsagué et al ⁽¹¹²⁾ que demostraron una fuerte relación inversa entre el uso del DIU y el desarrollo de cáncer cervical, relación que no se cumple con la infección por HPV. Este efecto protector podría deberse a la reacción inflamatoria crónica producida por el dispositivo que podría modificar el curso de la infección por el virus del papiloma humano.

En cuanto a las patología cervical previa, si bien son muy poco numerosas (n:8) el 87.5% no eran fumadoras y el 75% usaban preservativo como método anticonceptivo. No podemos saber si estos datos variaron tras el diagnóstico de la patología cervical previa porque todas iniciaron sus controles en nuestra área posteriormente a los tratamientos o a la desaparición de las lesiones.

El motivo de estos resultados, y que a su vez limita algunas de las posibles conclusiones de nuestro estudio a este respecto es precisamente el diseño del mismo, dado que a pesar de ser un estudio transversal, las variables clínicas a estudiar fueron recogidas de manera retrospectiva. Esto ha llevado a no poder disponer de toda la información necesaria para estimar el peso real de las variables clínicas en la presencia de lesión subyacente tras el diagnóstico citológico de ASC-US. Tal es el caso del tabaquismo por ejemplo, ya que a partir de las historias clínicas no fue posible diferenciar las pacientes habitualmente fumadoras, de las que lo eran esporádicamente, así como el número de cigarrillos al día. También hay que tener en cuenta la posibilidad de que alguno de los datos recogidos no hayan sido actualizados.

1.3. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES ASC-US HPV AR+

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y la colposcopia con o sin biopsia fue entre 2 y 4 meses. Este intervalo de tiempo relativamente corto nos hace presuponer que la patología encontrada en la biopsia ya estaba presente en el momento de la citología.

De las 206 pacientes ASC-US HPV positivas a 183 se les realizó una colposcopia siguiendo los protocolos actuales, y fueron las finalmente incluidas en nuestro trabajo. Las 23 pacientes restantes no fueron incluidas en el estudio dado que no se les realizó la colposcopia, porque la paciente no se presentó a la visita o bien por alteraciones en el protocolo de seguimiento según criterio clínico del profesional que las visitara.

A pesar de que las colposcopias no fueron realizadas por un mismo especialista y ello puede inducir a un sesgo derivado de que es una prueba observador dependiente, estas fueron realizadas por especialistas de nuestra área de referencia PASSIR especialmente entrenados para ello y con experiencia mayor de 10 años.

Los estudios publicados, diseñados especialmente para disminuir esta posible variabilidad interprofesional, determinaban realizar una biopsia cervical en todos los casos aún cuando la colposcopia fuera normal, como por ejemplo el estudio ATHENA (75) donde a todas las pacientes se les realizaba una biopsia independientemente de que la colposcopia fuera normal, o el estudio CLEAR (125) donde se realizaban 5 biopsias a todas las pacientes. Nuestro estudio se basó en hallazgos derivados de la práctica clínica habitual que se basa en protocolos consensuados por las Sociedades científicas de referencia (SEGO, AEPCC, SEC y SEAP). Según estos protocolos la colposcopia es el "Gold Standard" para el diagnóstico y control de la patología del cérvix uterino. Por esta razón, aquellas mujeres con ASC-US HR-HPV+ con colposcopia normal, no fueron sometidas a Biopsias "aleatorias" y, fueron remitidas a control al cabo de 6 meses.

1.4.PREVALENCIA DE PATOLOGÍA SUBYACENTE EN ASC-US HPV HR +

Según los datos reportados en la literatura la prevalencia de CIN2+ en las pacientes ASC-US-HPV positivas se encuentra entre el 5 y el 17%(96). En nuestro análisis la prevalencia global de patología CIN1+ en la biopsia fue del 43.7% y la de CIN2+ de 7.6%. Estas prevalencias son similares a las reportadas por Bernarde et al (97) tras una revisión de 19 trabajos que incluyeron 6892 pacientes ASC-US y encontraron un 7.7% de HSIL en la biopsia al diagnóstico. En la misma línea se encuentran los resultados del grupo de Lambert et al(98) quienes reportan una prevalencia de HSIL del 6.2% tras un diagnóstico citológico de ASC-US HPV+. Aún así nuestra prevalencia de lesiones es algo superior a las reportadas en otros estudios (58,79,88,89,99,100), entre los que destacan el ATHENA y el estudio Cervista y que apenas superan el 5%. En cambio, los investigadores del estudio ALTS(85,86) encontraron una mayor presencia de lesión de alto grado en la biopsia con un 9.4% de CIN2+en las pacientes ASCUS-HPV positivas. En la misma línea, Lachman *et al* (101) realizaron un estudio retrospectivo donde se estudió la correlación entre la citología ASC-US en 560 mujeres y la biopsia cervical, encontrando una prevalencia del 16,8% de CIN2+ demostrando así la importancia del correcto manejo de estas pacientes.

Nuestra prevalencia para lesión CIN1+ en las pacientes ASC-US HR-HPV positivo fue muy similar a la reportada en el estudio CLEAR (125) que fue de un 48.2%, aunque ellos reportan una incidencia de CIN2+ de 18.9%, más del doble que nosotros.

Una explicación para esta divergencia en los resultados es la utilización de diferentes terminologías en los diferentes estudios. Este podría ser la razón para que las pacientes del estudio ALTS tuvieran mayor número de lesiones subyacentes, ya que al seleccionarlas y según la clasificación de Bethesda 1992 algunos de los resultados incluidos en el término ASC-US podrían ser en realidad ASC-H. En nuestro trabajo éstas últimas fueron excluidas .

Otra posibilidad es que se haya modificado de manera real la prevalencia de lesiones gracias a una mayor implementación a lo largo del tiempo de programas de cribado e incluso a la vacunación. Esta es una situación plausible en el caso del estudio ALTS

ya que se realizó hace 15 años y la prevalencia de CIN2+ podría haber disminuido desde entonces.

En cuanto a la mayor prevalencia de CIN2+ del estudio CLEAR, puede ser resultado del mismo protocolo del estudio, ya que a pesar de que las pacientes presentaran un estudio colposcópico normal, eran sometidas a múltiples biopsias. Nosotros en cambio podríamos estar infradiagnosticando este tipo de lesiones debido a que según nuestro protocolo de manejo clínico sólo se contempla biopsiar en caso de hallazgos colposcópicos. La prevalencia global de CIN2+ en el estudio CLEAR (incluyendo ASC-US HR-HPV positivo y negativo) fue del 9%, superior a nuestro 7,6%. De todas formas, al analizar los resultados obtenidos en el grupo de pacientes del estudio CLEAR que presentaban lesiones colposcópicas o bien que tuvieran una colposcopia no satisfactoria encontramos que la prevalencia de CIN2+ era de un 6,4 %, muy similar a nuestros resultados.

En este punto, resulta interesante reflexionar sobre la adecuación de los protocolos clínicos, dado que si nos centramos en los resultados del estudio CLEAR estaríamos haciendo un infradiagnóstico al no biopsiar a todas las pacientes. Por otro lado, hay que tener en cuenta que a éstas pacientes se les realiza un nuevo control a los 6 meses y ésta actitud resulta más o menos segura aunque existiera una lesión subyacente, sobretodo teniendo en cuenta que en la mayoría de casos se trata de mujeres jóvenes donde el porcentaje de aclaramiento de las mismas es a su vez elevado. De todas maneras es importante encontrar marcadores que nos permitan detectar qué grupo de pacientes ASC-US HR-HPV se beneficiarían de este seguimiento más invasivo.

2.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV EN LAS PACIENTES ASC-US

Existe un importante heterogeneidad en la distribución de los diferentes genotipos del HPV a nivel mundial, pero el HPV16 aparece como el genotipo más frecuente tanto en pacientes sanas como en las que presentan patología cervical (115, 116, 117, 118). El resto de genotipos sin embargo presentan una distribución mucho más diversa (119-120).

En función del genotipo de HPV hay un mayor o menor riesgo de infección persistente y por lo tanto de posible lesión intraepitelial. De ahí la importancia de conocer la prevalencia y distribución de los diferentes tipos de HR-HPV para el manejo clínico de las pacientes portadoras de lesiones cito-patológicas.

Entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de julio de 2015 en nuestra área de referencia se diagnosticaron 1184 mujeres con citología de ASC-US, de éstas 368 (31%) presentaron infección por HR-HPV. 183 de estas pacientes son las incluidas en nuestro estudio. Todas ellas presentaban una citología ASC-US y sus muestras fueron analizadas por el método COBAS 4800® para identificación y genotipado de HR-HPV. Los resultados del genotipado fueron HPV16, HPV18, HPVno16no18 y todas las combinaciones entre ellos. La ventaja de utilizar el método COBAS 4800®, es que además de identificar VPH de alto riesgo, nos permite diferenciar si la infección está producida por los virus HPV 16 y/o 18. Este dato resulta muy importante dado que el 70% de los cáncer de cérvix invasivos están producidos por estos dos genotipos (103).

En cuanto a la participación de los distintos genotipos en nuestra cohorte, los valores son muy similares a los publicados. El resultado más frecuente fue el de HPVno16no18, con un 68.9% de prevalencia, porque engloba a 12 virus de alto riesgo. Ello no contradice que el HPV 16 es el genotipo más prevalente en las pacientes ASC-US. De hecho El HPV16, ya sea sólo o en coinfección, lo encontramos en el 24% de las pacientes ASC-US HPV positivas de nuestra muestra. Nuestros resultados son similares a los reportados por los principales estudios publicados al respecto y que oscilan entre el 20,9 y el 25% (43,58,79,104,125). En el estudio ALTS (51,68) la prevalencia de HPV16 en ASCUS es menor con un 14.9%. Gage et al (80,86)

recuperó los datos del estudio ALTS y los analizó de nuevo estratificándolos según la positividad para HPV16, HPV16 y18 y HPV16, 18 y 45. Encontró una prevalencia del 21.1% para HPV16 y del 30% para HPV16/18, muy similar a los resultados del estudio ATHENA con un 25 % de positividad para HPV16 y 34.2% para HPV16/18, y también similar a nuestros resultados (24% y 31.15% respectivamente).

De nuestra muestra 15 pacientes (8.19%) presentaba infección por HPV18, dato muy similar al 8.9% del estudio ATHENA y algo inferior a la encontrada por el grupo de Delgado et al(46 y 105) donde la prevalencia de HPV 18 fue del 11.4%. Hemos de llamar la atención sobre el hecho de que la prevalencia reportada por los autores del estudio CLEAR (13.3%) , podría estar ligeramente sobrestimada dado que engloba los genotipos 18 y 45.

Al considerar de manera conjunta las lesiones ASC-US por HPV16 y/o18 la prevalencia fue del 31.15%, dato muy similar al de los grandes estudios donde la prevalencia oscila entre el 30-34,2% (58,79,88,89,125,86). Únicamente demostramos coinfección de HPV16+18 en 2 casos lo que representa el 1% de nuestra muestra, dato muy similar al del estudio CLEAR con 3 casos (0.8%). (125). Esta baja prevalencia de la coinfección HPV16 +HPV 18 podría explicarse por la diferente inmunidad que presentan estos 2 genotipos, hecho que justifica que las vacunas diseñadas para la prevención de la infección por el HPV deban incluirlos a los 2 por la falta de inmunidad cruzada.

Además, la baja coinfección de HPV16+18 en las pacientes ASC-US también podría deberse a que el HPV18 necesita una tiempo de infección más largo que otros virus de alto riesgo, i por lo tanto su detección en lesiones de bajo grado es menor.

En la tabla 83 resumimos la prevalencia de los diferentes genotipos en ASC-US según los estudios más importantes.

Tabla 83.Prevalencia de los diferentes genotipos en ASC-US en la literatura.

ASC-US	KANJOU %(n)	CLEAR %(n)	ATHENA %(n)	DELGADO %(n)
HPV 16	24%(44)	20.9%(74)	25%(129)	22.8%(8)
HPV18	8.19%(15)	13.3%(47)	8.9% (47)	11.4%(4)
HPVno16no18	68.9%(126)	65.8%(233)	65.7%(338)	65.8%(23)
HPV16/18	31.15%(47)	34.2%(121)	34.2%(176)	34,2%(12)

2.1.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV POR EDAD EN LAS PACIENTES ASC-US

La mayoría de estudios apuntan que a mayor edad menor prevalencia de infección por HPV de alto riesgo y menor prevalencia de HPV16. La explicación podría venir del hecho de que la infección transitoria se produce a edades más tempranas y que se aclara gracias a la repuesta inmune de la mujer (113,114). Bosch et al (36,45) en su revisión sobre HPV de 2008, observaron que la prevalencia de los HPV de alto riesgo presentaban dos picos máximos, en las jóvenes y alrededor de los 45 años. Estos datos sin embargo pertenecían a pacientes con citologías normales.

Globalmente el 75% de pacientes ASC-US HR-HPV positivas de nuestro estudio tenían menos de 40 años, resultados similares a los observados en el estudio ATHENA (80%), y algo menores a los del estudio CLEAR (87.2%) (125).

Al analizar la prevalencia de los diferentes genotipos por separado en cada grupo de edad observamos que la prevalencia de HPV16 disminuyó con la edad. Pasó de estar presente en el 28.2% de lesiones ASC-US de pacientes entre 21-29 años, a un 18.7 % en las lesiones de las mujeres entre 40-49 años. No encontramos ninguna paciente HPV16 por encima de los 50 años. En el estudio CLEAR la prevalencia de HPV16 también disminuye con la edad, pasando la del HPV16+ de un 23.2% en la segunda década a un 13.3% en las pacientes mayores de 40 años (125).Si comparamos estos

resultados con el estudio ATHENA también vemos una distribución similar, con ningún caso de HPV16 en las pacientes mayores de 60 años.

La mayor prevalencia en las edades tempranas se relaciona al inicio de las relaciones sexuales. En las edades intermedias la prevalencia disminuye y se estabiliza, detectándose el grupo de mujeres portadoras crónicas de HPV con mayor riesgo de progresión. Se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres postmenopáusicas que podría deberse a la reactivación de una infección latente que había pasado desapercibida en edades más tempranas y que se hace evidente en esta época debido a la reducción fisiológica de la inmunidad. Este segundo pico podría explicarse por infecciones distintas al entrar en contacto con nuevas parejas sexuales en edades más maduras. A su vez, la diversidad de la prevalencia en los distintos grupos de edad podría ser causada por los cambios de exposición a los diferentes cofactores de la infección por el HPV como el tabaco, el uso de AHOs, etc.

En cuanto a la prevalencia de virus HPV no16/no18 en las lesiones ASC-US de nuestro estudio, observamos que esta se mantuvo bastante estable con la edad, si bien pasó del 67 % entre las mujeres entre 21-29 años al 75% en las mayores de 40 años. Esta distribución se asemeja a la presentada en el estudio CLEAR donde la prevalencia de este tipo de infecciones también se mantiene más o menos constante en los diferentes rangos de edad, con un 67.3% de pacientes ASCUS-HPVno16no18 en el grupo de 21-29años, un 62.9% de los 30-39 años y un 64.4% en mayores de 40años.

En cambio, la edad media de las pacientes con lesión ASC-US HPV18 +, tenían una media de edad superior a la del resto de grupos (46 años), casi 10 años más tarde que en el resto de genotipos. Sin embargo esta diferencia en la media de edades no alcanzó la significancia estadística. En el estudio ATHENA también se reporta un repunte en la infección por HPV 18 con la edad. De hecho es responsable del 4.8% de lesiones en el rango de 40-49 años y de un 8.8% en edades entre 50-59. En la misma línea también se encuentran los resultados del el estudio CLEAR que muestran o una prevalencia ascendente en este genotipo 18. Está presente en el ,8.6% de lesiones ASCUS de mujeres de 20 a 29 años, y en un 22% en el caso de las pacientes mayores de 40. La mayor prevalencia observada de HPV18 en pacientes de mayor edad

podría deberse a la historia natural de la infección por este genotipo, cuya evolución a lesión cervical es más lenta y por lo tanto se diagnostica en mujeres mayores(48).

Realizamos una comparación más exhaustiva de la distribución de cada genotipo según la edad agrupada en periodos de 10 años, con los resultados del estudio ATHENA y el estudio CLEAR. Obtuvimos resultados muy similares en las pacientes menores de 40 años. El 86% de las pacientes ASCUS-HPV16 de nuestro estudio tenían menos de 40 años (Tabla 93). Esta cifra era del 85.3% en el estudio ATHENA y del 81.2% en el estudio CLEAR. También observamos que el mayor pico de prevalencia de HPV16 en nuestro estudio se situó en las mujeres menores de 30 años, mientras que en la población del estudio ATHENA el pico de prevalencia del HPV16 aparece en la década de los 20 años con un 64%. Estos resultados se acercan a los del estudio CLEAR con un 71.6% de HPV16 entre 20 y 29 años. Por encima de los 40 años, la distribución del HPV16 es descendiente en todos los estudios, pero mientras que ninguna de nuestras pacientes mayores de 50 años presenta infección por HPV16, en el estudio ATHENA la prevalencia en este grupo de edad es del 2.5%. En el estudio CLEAR se agrupan las pacientes en mayores de 40 años sin diferenciar las décadas a partir de este punto de corte.

Tabla 84: comparación de la distribución del genotipo HPV16+ en cada rango de edad en nuestro estudio con los resultados del estudio ATHENA y CLEAR

	ASC-US-HPV 16+	
EDAD	KANJOU	ATHENA /CLEAR
<30	45.5%	64%/ 71.6%
30-39	40.9%	21.5%/20.2
40-49	13.6%	12%/8.2%
50-59	0%	0%
60-69	0%	2.5%
>70	0%	0%

Realizamos el mismo desglose en las pacientes con HPVno16no18 y los resultados con el estudio ATHENA fueron también muy parecidos, con una tendencia

descendente con la edad y con prevalencias muy parecidas en ambos estudios, siendo de un 74.5% de pacientes menores de 40 años en el estudio ATHENA frente al 73.9% de nuestro análisis. En el estudio CLEAR la prevalencia en menor de 40 años, fue mayor con un 87.5%, pero también mostraban una tendencia descendente con la edad. (Tabla 85)

Tabla 85: comparación de la distribución del genotipo HPVno16no18 en cada rango de edad en nuestro estudio con los resultados del estudio ATHENA y CLEAR

	ASC-US HPVno16no18	
EDAD	KANJOU	ATHENA/CLEAR
<30	42,9%	49%/63.5%
30-39	31%	27.5%/24%
40-49	19%	12.7%/12.5%
50-59	6.3%	8.3%
60-69	0.8%	2%
>70	0%	0.3%

Finalmente hicimos el mismo análisis con el HPV18 (tabla 86) y nos encontramos resultados más dispares. En el estudio ATHENA la mayoría de pacientes HPV18 (63%) se concentran entre los 20-29 años mientras que en nuestro estudio esta prevalencia es casi la mitad (33.3%) en ese rango de edad y en el estudio CLEAR del 42%. Las diferencias con el estudio CLEAR podrían deberse a que con el test APTIMA usado en este análisis se detecta conjuntamente HPV18+ HPV45, y la presencia del genotipo HPV45 podría hacer variar los resultados. La diferencia de prevalencia de HPV 18 entre nuestro estudio y ATHENA también podrían explicarse por las diferencias entre las poblaciones a estudio. En nuestra área de trabajo existe una alta tasa de pacientes jóvenes originarias de otros países y continentes, donde la prevalencia del HPV18 puede ser menor que en el área y poblaciones estudiadas de EEUU en el estudio ATHENA y CLEAR. Recordemos que el HPV 16 era el genotipo más frecuente mundialmente, pero en el caso del HPV18 la prevalencia era mucho más diversa según el área geográfica.

Tabla 86: comparación de la distribución del genotipo HPV18+ en cada rango de edad en nuestro estudio con los resultados del estudio ATHENA y CLEAR

	HPV 18	
ESTUDIO ACTUAL	KANJOU	ATHENA/CLEAR
<30	33.3%	63%/42%
30-39	33.3%	24%/38%
40-49	13.3%	6.5%/20%
50-59	0%	6.5%
60-69	13.3%	0%
>70	6.7%	0%

Al comparar nuestros resultados sobre la distribución de los diferentes genotipos causales de las lesiones ASC-US en cada uno de los grupos de edad, con los reportados por los estudios ATHENA y CLEAR, encontramos muchas similitudes en los grupos de edad de menores de 50 años (Tabla 87). Si bien es de destacar la mayor prevalencia de HPV 18 entre las pacientes de este grupo de edad del estudio CLEAR. Lo que puede deberse en parte a la genotipificación conjunta con el HPV45 en este estudio .

A partir de los 50 años la distribución de los genotipos empieza a diferir entre nuestro estudio y el estudio ATHENA. En nuestro análisis el 100% de las pacientes de 50 a 59 años son HPVno16no18 , mientras que en el estudio ATHENA, a pesar de que éste es también el genotipo prevalente con un 82.4% , nos encontramos con un 8.8 % de pacientes HPV16 y el mismo porcentaje de HPV18. Y al revés, en las mujeres de nuestro estudio con edades comprendidas entre 60-69 años el genotipo más frecuente fue el HPV18 con un 66.6% seguido del HPVno16no18 con un 33.3%, en cambio en el estudio ATHENA el 100% de las lesiones ASC-US de pacientes de este rango de edad fueron causadas por HPVno16no18. En las pacientes mayores de 70 años, los resultados de nuestro análisis fue de 100% HPV18 frente a un 100% de HPVno16no18 en el estudio ATHENA. Estas diferencias en la distribución a partir de los 50 años podrían justificarse por el tamaño muestral, dado que la n en pacientes mayores de 50 años fue 13 (8 entre 50-59, 3 entre 60-69 y 1 >70 años).

Tabla 87. Tabla resumen de la comparación de la distribución de los genotipos en cada rango de edad en nuestro estudio vs el estudio ATHENA y CLEAR

EDAD	GENOTIPO	KANJOU	ATHENA/CLEAR
<30	HPV16	25%	30%/24%
	HPV18	6,3%	10,4%/8.6%
	HPVno16no18	68,7%	59,6%/67,3%
30-39	HPV16	29%	21,2%/16,8%
	HPV18	8%	8,3%/20%
	HPVno16no18	63%	70,5%/62,9%
40-49	HPV16	18,75%	25,8%/13,3
	HPV18	6,25%	4,8%/22,3
	HPVno16no18	75%	69,4%/64,4%
50-59	HPV16	0%	8,8%
	HPV18	0%	8,8%
	HPVno16no18	100%	82,4%
60-69	HPV16	0%	0%
	HPV18	66,7%	0%
	HPVno16no18	33,3%	100%
>70	HPV16	0%	0%
	HPV18	100%	0%
	HPVno16no18	0%	100%

2.2.DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV EN LAS PACIENTES ASC-US SEGÚN LA LESIÓN SUBYACENTE.

En nuestro trabajo, la prevalencia global de lesión cervical subyacente en las pacientes ASC-US HR-HPV positivo fue de del 43.7% (36.1% de CIN1, 6% de CIN 2 y 1.6% de CIN3), muy similar a la encontrada en el estudio CLEAR con un 48,6% de patología subyacente en las pacientes ASC-US HR-HPV positivas. De lo que se extrae que la prevalencia de lesión subyacente en este tipo de lesiones citológicas ronda el 45%.

Es ahí donde radica la importancia de detectar esas pacientes para poder tratarlas de manera rápida si lo requieren en unidades especializadas y ahorrar al resto una serie

de exploraciones innecesarias que pueden implicar un incremento del número de biopsias y una mayor afectación a nivel emocional.

Con la finalidad de intentar identificar aquellas lesiones ASC-US con mayor riesgo de presentar una lesión subyacente analizamos separadamente cada resultado de la colposcopia-biopsia cervical y lo relacionamos con el genotipo de HR-HPV.

El 29.4% de las pacientes con citología ASC-US HR-HPV y colposcopia/biopsia normal incluidas en nuestro estudio presentaban infección por HPV16 y/o18, resultado muy similar al 28,9% en el estudio CLEAR.

En las lesiones CIN1, CIN2 y CIN3 la presencia de infección por HPV16 y/o18 fue del 31.8%, 45.5% y 33.3% respectivamente. (ver tabla 88) En el estudio CLEAR la presencia de infección de HPV 16y/o 18 fue similar a nuestros resultados en las biopsias CIN1 y CIN 2 pero en el caso de CIN3 la prevalencia fue del 65,5%, muy superior a la de nuestra casuística, seguramente debido a la diferencia en la n en este grupo, que en nuestro caso sólo contaba con 3 pacientes CIN3+. Como ya hemos comentado en otros apartados, el estudio CLEAR y el estudio ATHENA realizaron biopsias a todas sus pacientes, mientras que nuestro análisis sólo reportaba biopsias cervicales en los casos con colposcopia patológica. De ahí la mayor detección de patología subyacente CIN3+ y por lo tanto de detección de HPV16/18 dado que éstos últimos son los genotipos mas frecuentes en las lesiones CIN3+ según la literatura. Hay que recordar que al fin y al cabo son estudios con diseño, población y tamaño muestral muy diferentes.

Tabla.88-Presencia de los genotipos HPV16/18 en la patología subyacente de las pacientes ASC-US

	KANJOU	ATHENA	CLEAR
CIN1 HPV16y/o18	31.8%	18%	30.5%
CIN2 HPV16y/o18	45.5%	44%	39.5%
CIN3 HPV16y/o18	33.3%	61%	65.5%

En nuestra muestra no se observaron diferencias significativas entre los diferentes genotipos (por separado y agrupados) y las lesiones subyacentes encontradas tras la colposcopia / biopsia pero si se observa una tendencia ascendente de presencia de los serotipos 16/18 cuanto mayor era la lesión., pasando de un 29.4% de infección por estos genotipos en biopsias negativas a un 42.9% en las CIN2+

Con respecto a la distribución de cada uno de los hallazgos patológicos en función del tipo viral causal comparamos nuestros resultados con el estudio CLEAR.

En el estudio CLEAR, un 31.2 % de las pacientes ASC-US-HPV 16 presentó CIN2+(frente al 9.1% de nuestros resultados), un 14,4% (frente al 20% de nuestros resultados) de las pacientes HPV18/45 presentaron CIN2+ y un 14.2 % de las pacientes con HPVno16no18 presentaron CIN2+(6.3% en nuestro análisis). Si analizamos la coinfección HPV 16+18 el 28.1% presentaron CIN2+, casi el triple que el 10.5% obtenido en nuestros resultados.

En el estudio CLEAR, se observó que la prevalencia de CIN2+ en el genotipo HPV16 era aproximadamente el doble que en el resto de genotipos de HR analizados. Con estos resultados podríamos valorar un seguimiento más intenso en este grupo de pacientes, pero en nuestro estudio no logramos reproducir esta tendencia con tanta diferencia. Esto se justifica con la menor prevalencia de lesión en nuestro estudio seguramente debido a un infradiagnóstico por el menor número de biopsias realizadas. Si realizáramos un estudio prospectivo siguiendo los mismos algoritmos, seguramente habiéramos obtenido resultados más parecidos a los de los grandes estudios.

3.RIESGO ABSOLUTO EN LAS PACIENTES ASC-US HPV POSITIVAS DE LESIÓN SUBYACENTE SEGÚN EL GENOTIPO

Entre un 5-17% de las citologías ASC-US presentan lesión subyacente CIN2+ en el momento de la biopsia hecho que representa un importante desafío en el diagnóstico de estas pacientes(121,122,123). De ahí la importancia de conocer el riesgo que tienen de presentar patología subyacente las pacientes con resultado ASC-US HPV positivo en las citologías de cribado en función del resultado del genotipado del virus del papiloma humano.

El riesgo absoluto (RA) de CIN2+ en las pacientes de nuestro estudio ASC-US con HPV16 (incluyendo coinfecciones) fue del 9.1%(IC:2.5-21.6) y para HPV18+ (incluyendo coinfecciones) del 20%(IC:4.3-48.1). En el caso de HPVno16no18 sin coinfecciones el RA fue de 6.3%(IC:2.8-12.1) y en el caso de lesiones HPV16+18 del 10.5%(IC:4-21.5).

Estos resultados difieren de los del estudio ATHENA, en el que se reporta un RA de CIN2+ en lesiones HPV16+ del 31.5% y en el estudio CLEAR del 37%. En el estudio CLEAR el RA para CIN2+ de las pacientes ASC-US-HPV 18/45 fue de 15.9% y de los ASC-US-HPVno16no18 del 14.3%. Estos datos están algo más próximos a los nuestros siempre teniendo en cuenta que pueden ser más altos debidos a la inclusión del HPV45.

Los mayores RA en el estudio CLEAR y ATHENA, como ya se ha referido en apartados anteriores, pueden deberse al mayor número de biopsias realizas, ya que en nuestro trabajo sólo se biopsiaban a las pacientes con colposcopia patológica o no satisfactoria, en cambio en el estudio ATHENA se realizaban un mínimo de una biopsia y en el estudio CLEAR un mínimo de 5. Esto aumenta de forma significativa la detección de CIN2+ y por lo tanto el RA de cada genotipo. Las diferencias entre los resultados de CLEAR y ATHENA no pueden explicarse por la muestra y su análisis, dado que se han realizado en poblaciones similares de EEUU y las muestras fueron analizadas por los mismos patólogos. En el estudio CLEAR justifican estas diferencias a la detección conjunta de HPV18/45 en su análisis, hecho que puede aumentar los riesgos de CIN2+ dado que el genotipo 45 es el tercero en riesgo oncogénico en

muchos países , así como a la mayor toma de biopsias. Si en el estudio CLEAR sólo hubieran hecho biopsia a las colposcopias patológicas la prevalencia de CIN2+ hubiera pasado de un 9% a un 6.4%., dato similar al 5% del estudio ATHENA.

Según el estudio CLEAR las pacientes con ASC-US-HPVno16no18/45 tienen menos riesgo de CIN3+. Esto es importante por el hecho de que actualmente la población joven estará vacunada contra el HPV16 y HPV18 por lo que el VPP para CIN2+ y CIN3+ bajara al 25% y al 50% respectivamente. Esto quiere decir que será necesario buscar otros marcadores para diferenciar a las pacientes con más riesgo de patología subyacente y por lo tanto más riesgo de progresión en el grupo de las mujeres ASC-USno16no18.

Al comparar el RA de CIN2+ subyacente en ASC-US HPV HR+ según genotipo y agrupados por edad, vemos que los RA obtenidos para los diferentes genotipos virales son muy similares en las pacientes menores de 40 años. En cambio en las mujeres mayores de 40 años, si agrupamos HPV16+18 vs HPVno16no18 el riesgo absoluto de CIN2+ casi se duplica, siendo del 16,7% (IC:0.4-64.1). Recordemos que el HPV 18 necesita un tiempo de infección mayor para causar una lesión preinvasora. Su evolución más lenta hace que las lesiones producidas por este genotipo sean detectadas con más frecuencia en mujeres de mayor edad, hecho que podría explicar el mayor RA observado en el grupo HPV16+18 mayor de 40 años.

4.RIESGO RELATIVO EN LAS PACIENTES ASC-US HPV HR+ DE LESIÓN SUBYACENTE SEGÚN EL GENOTIPO

En nuestro estudio el Riesgo Relativo (RR) de HPV16+ para CIN2 fue 1.26 (IC:0.42-3,83). Si bien no se alcanzó la significancia estadística, se observó una tendencia a mayor riesgo de lesión CIN2+ en las pacientes ASC-US con presencia de HPV16 frente a las pacientes ASC-US que no presentaban este genotipo. Estos resultados concuerdan con los revisados en la literatura donde el RR de CIN2+ en pacientes HPV16+ según ATHENA vs HPVno16no18 fue de 3.7 (IC 2.5-5.7%)y en el estudio CLEAR donde el RR fue de 16.8,ambos con resultados significativos. Esto puede

explicarse por la mayor capacidad oncogénica de este genotipo, y seguramente, ampliando el tamaño muestral conseguiríamos significancia estadística.

Si bien nosotros no analizamos los riesgos relativos para CIN3+ por el bajo número de casos obtenidos, otros estudios como el ATHENA reportan un RR significativamente mayor para de CIN3+ de las lesiones por HPV16 vs HPV no16no18 (RR:4.5, IC:2.5-8,2) . El estudio CLEAR reporta un RR aún mayor para CIN3+ fue 28 , que podría ser debido a la mayor prevalencia de patología CIN2+ en este grupo.

El riesgo relativo de las pacientes ASC-US HPV18 para CIN2+ fue de 3.05 (IC: 0.95-9,76). Aunque el resultado no fue significativo muestra una tendencia global a patología subyacente en estas pacientes similar a lo encontrado en el estudio CLEAR donde las pacientes con HPV18/45 tuvieron un RR de 7.2 (IC: 3-17.4). Debemos recordar que en el estudio CLEAR se estudian conjuntamente HPV18 y 45 por lo que éste dato podría justificar un mayor RR. Según el estudio CLEAR el HPV18/45 no es más predictivo de CIN2+ que HPVno16no18/45, pero este genotipo se detecta en un 25% las pacientes CIN3+ con un RR del doble para esta lesión que el resto de genotipos.

En el estudio ATHENA el HPV18 no presentó RA o RR significativamente diferentes vs HPVno16no18 a pesar de que se relaciona con el 10% de los carcinomas escamosos y el 34% de los adenocarcinomas de cérvix. Esto puede explicarse en los estudios prospectivos porque el HPV18 necesita más tiempo de prevalencia para desarrollar CIN3+ que el HPV16. Esto se estudiará en la tercera fase del estudio ATHENA con seguimiento prospectivo de 3 años.

En nuestro trabajo el riesgo relativo de las pacientes ASC-US HPV16+18 para CIN2+ fue de 1.74(IC 0,57-5.27). En el estudio CLEAR, si unificamos HPV16/18/45 el RR fue del 13.2(IC7-24.7), mostrando una tendencia significativa a lesión subyacente en este grupo de pacientes. En nuestro resultado se observó la misma tendencia pero no pudimos afirmar que se pudiera extrapolar a la población general.

En nuestro estudio en las pacientes HPVno16no18 el RR de CIN2+ fue de 0.6(IC:0.22-1.66), que a su vez, sin ser significativo señaló una tendencia a un menor riesgo para CIN2+. Este dato no concuerda con lo revisado en la literatura. El estudio CLEAR

objetivó una tendencia a lesión CIN2+ con un RR de 6.5 en las pacientes HPVno16no18/45, si bien este RR fué casi la mitad que en las pacientes ASC-US HPV16 y/o 18 positivas.

Estos resultados podrían hacernos plantear modificaciones en el seguimiento de las pacientes ASC-US HR-HPV según los genotipos de alto riesgo detectados. Aunque nuestros resultados difieren de lo encontrado en el estudio CLEAR en cuanto a la tendencia de patología CIN2+ , ambos coinciden en que el RR de las pacientes ASC-US HPVno16no18 es menor que en aquellas con HPV16 y/o HPV 18. Nuestra tendencia, al no ser significativa, debería evaluarse con estudios con un mayor tamaño muestral y realizando biopsias en todos los casos para evitar un infradiagnóstico de CIN2+.

Tratamos de averiguar si estos RR variaban en función de la edad de las pacientes y realizamos un análisis en función de si eran mayores o menores de 30 y 40 años. Cuando hicimos estas agrupaciones se mantuvo esta tendencia, excepto en las pacientes HPV16+ y menores de 40 años, donde el RR fue del 0.89(IC 0.25-3,09), que aunque no fuera significativo, indicó un menor riesgo de CIN2+ en este grupo de mujeres, seguramente debido a un mayor aclaramiento de las infecciones por HPV en las pacientes jóvenes. En el grupo ASC-US HPV18 menores de 30 años el RR fue de hasta 7.8 veces mayor de presentar lesión subyacente (RR entre 1.6 y 7.8) en el momento del diagnóstico. La positividad para el genotipo 18 representó un RR de 5.8 (IC:1,46-22,6) , siendo este significativo estadísticamente y por lo tanto extrapolable a la población general.

La mayoría de estudios existentes sobre riesgo de los diferentes genotipos de HPV en las pacientes ASC-US para lesión CIN2+, analizan el riesgo en un tiempo "x" de evolución. De esta manera , el estudio ALTS describe un riesgo absoluto acumulado a los 2 años de CIN3+ de un 32,5% en las pacientes ASC-US HPV16 (51,121).

En nuestro caso, realizamos un estudio transversal para evaluar el riesgo de patología existente en la biopsia en el momento del diagnóstico. Esto resulta interesante a nivel clínico, ya que puede permitirnos cambiar el triage de estas pacientes al diagnóstico. Podríamos plantearnos realizar un seguimiento más intensivo con colposcopia y biopsia en los casos con presencia de los genotipos más

oncogénicos HPV16y/o18 y derivar directamente a control citológico a los 6 meses a las pacientes ASC-US HPVno16no18 dada su tendencia a menor riesgo de CIN2+subyacente. Con este planteamiento podríamos minimizar el posible infradiagnóstico en un grupo con mayor riesgo de CIN2+ (ASC-US HPV16y/o18) y a su vez el sobretratamiento de un grupo de pacientes que en su mayoría aclararán la lesión espontáneamente. y a las que se realizará una citología de control a los 6 meses.

Por todo ello, podría plantearse la genotipificación del HPV como herramienta de cribaje en las citologías ASC-US HR positivas. Además deberíamos seguir investigando en nuevas técnicas para mejorar la información aportada por la citología o la simple detección del HPV que podrían ayudar a un cambio de enfoque en estas pacientes.

VII. CONCLUSIONES

1. El riesgo absoluto de CIN2+ en las pacientes ASC-US HPV16+ fue del 9,09%, las de HPV18+ del 20% y la de las pacientes HPVno16no18 fue del 6,3%. Si unificamos las pacientes HPV16 y/o18 el riesgo absoluto de CIN2+ fue casi dos veces mayor que el de las pacientes negativas para estos dos genotipos.
2. El riesgo relativo de las pacientes ASC-US HPV16+ de lesión subyacente CIN2+ fue de 1,26. Aunque no fue significativo muestra una tendencia a mayor riesgo que las pacientes que no presentan este genotipo. Analizando los RR de ASC-US-HPV 16+ según la edad nuestro análisis reflejó un riesgo de hasta 6 veces mayor (RR entre 1.14 y 6) de presentar lesión subyacente excepto en el grupo de 30 a 39 años donde el RR fue menor a 1 y por lo tanto esta tendencia se invirtió.
3. El RR de las pacientes ASC-US HPV18+ fue del 3,05, mostrando un riesgo tres veces mayor de CIN2+ ($p < 0.05$). Analizando el RR de ASC-US HPV 18+ según la edad de la paciente nuestro estudio reflejó un RR de hasta 7.8 veces mayor de presentar lesión subyacente (RR entre 1,6 y 7,8), en todos los grupos de edad, pero en el rango de las mujeres menores de 30 años, el RR de 5,8 fue estadísticamente significativo y por lo tanto extrapolable a la población general.
4. El RR de las pacientes ASC-US HPVno16no18 fue de 0,60. Esto implica menos riesgo de CIN2+ en este grupo de pacientes pero sin poder extrapolar los resultados a la población general ($p < 0.05$). Analizando el RR de las pacientes ASC-US HPVno16no18 este fue inferior a 1 en todos los rangos de edad estudiados y por lo tanto reflejó un menor riesgo de lesión subyacente en estas pacientes independientemente de la edad ($p < 0.05$)
5. De las 183 pacientes de nuestra área de influencia con diagnóstico de ASC-US HPV HR+ por el método COBAS 4800® incluidas en nuestro trabajo, un 94% eran premenopáusicas y un 69,4% no fumadoras. En cuanto al método anticonceptivo, un 63,4% usaban preservativo, un 30% usaban AHOs y un 6,5% eran portadoras de DIU. El 68,9% eran nulíparas y un 4,4% presentaban patología cervical previa. La prevalencia de HR-HPV en las pacientes ASC-US de nuestra área de influencia fue del 31%.

6. Del total de pacientes ASC-US HPV-HR+ , el 24,04% eran HPV16+, el 8,19% eran HPV18+ (ambos incluyendo coinfecciones) y el 68,85% eran HPVno16no18. El resultado más frecuente fue el de ASC-US HPVno16no18 (que incluye a 12 genotipos) pero el genotipo más frecuente fue el HPV16, tanto de forma aislada como en coinfecciones. En cuanto a la distribución de los diferentes genotipos según la edad de las mujeres no se observaron diferencias significativas, pero se observó que la edad media de las pacientes con HPV18+ sin coinfecciones era de 46 años, casi 10 años mayor que la del resto de genotipos.

7. El 43,7% de las pacientes ASC-US HPV positivas presentaron lesión subyacente en la biopsia, con un 7.6% de CIN2+. No se observó ningún caso de carcinoma invasivo. En cuanto a la distribución por genotipos, el 47,7% de las pacientes ASC-US HPV16+ presentan lesión subyacente con un 9,1% de CIN2+. El 53,3% de las pacientes ASC-US HPV18+ presentaron biopsia patológica con un 10% de CIN2+. En las pacientes ASC-US HPVno16no18 el porcentaje de patología fue del 42,1% con un 6,3 % de CIN2+.

8. El uso de tabaco, el método anticonceptivo, y la paridad no se demostraron como factores de riesgo para CIN2+ en las pacientes ASC-US-HPV positivas, pero si se observó una tendencia a la patología en las pacientes fumadoras, y una menor prevalencia de patología en las pacientes usuarias de DIU.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguías SEGO. Prevención del Cáncer de Cuello del Útero 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
4. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol*. 2007;18:1708-15.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
6. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:368-83
7. Torné A, Del Pino Saladrigues, Cusidó Gimferrer M, Alameda Quitllet F et al. Guía del cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol*. 2014; 47(Supl 1):1-43.
8. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de San José S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol* 2006;46(Supl 2):5-62.
9. Vilos GA. The history of the Papanicolau smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolau. *Obstet Gynecol*. 1998. pp.479-83
10. Palo GD. *Patología del tratamiento del tracto genital inferior*. Elsevier España; 2007
11. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix. *Cancer*. 1953;6(2):224-
12. Pelea CL, González JO. *Citología ginecológica: de Papanicolau a Bethesda*. Editorial Complutense; 2003

13. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. National Cancer Institute Worksgop. J. Am Med Assoc. 1989; 262(7):931-4
14. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: revised alter the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991. Acta Cytol.1993, 37(2):115-24
15. Puig-Tintoré LM, Alba Menéndez A, Bosch X et al.La infección por el papilomavirus. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad española de citología (SEC) y Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC).Documentos de Consenso SEGO 2002. Madrid. Meditex, 2003
16. Salomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A , O ´Connor et al.The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA.2002; 287:2114-9.
17. Solomon D.The Bethstesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: an overview.Int J Gynecol Pathol.1991; 10:323-5
18. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Leisions: background and consenus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med.2012; 136: 1266-97
19. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5:updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine.2006; 24 Suppl 3:S3/42-51
20. Cheung ANY, Szeto EF, Leung BSY, Khoo U-S, Ng AWY.Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparision study in an Asian screening population.Cancer.2003; 99(6):331-5
21. Karnon K, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N.Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis.Heal Technol Assess Winch Eng.2004; 8(20), 1-78
22. Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, P Boeke AJ, Verheijen RHM, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia based on cytology abd High-risk HPV testing at baseline and at -months. Int J.Cancer. 2007; 121(2): 361-7

23. Chhieng D, Hui P. Squamous Lesions of the Cervix. Totowa, NJ: Humana Press 2010. pp.35-58
24. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at crossroads. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(2):349-53
25. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of Squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(4):626-31
26. Selvaggi SM, Clinical Significance of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion with squamous intraepithelial lesion with histologic correlation: a 9-year experience. *Diagn. Cytopathol.* 2013 Nov; 41(11):943-6
27. Olson et al. AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J .Gynecol. Pathol.* 1993. Apr; 12(2): 186-92
28. Melkinow J, Nuovo J, Willian AR, Chan BK, Howell L.P, Natural History of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998 Oct, 92(4)Pt2):727-35
29. Mitchell MF et al. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1994; 6:31-36
30. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, et al .The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obst Gynecol* 1984; 64:451-458
31. Holowaty et al. The natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 1999, 91:252-258
32. Park J, Sun D, Genest DR, Trivijitsilp P, Suh I, Crum CP. Coexistence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple papillomaviruses. *Gynecol Oncol.* 1998; 70 (3): 386-91
33. Winer RL. Kiviat NB, Hughes JP, Ada DE, Lee S-K, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005; 191 (5):731-8
34. Larson AA, Liao SY, Stanbridge EJ, Cavenee WK, Hampton GM. Genetic alterations accumulate during cervical tumorigenesis and indicate a common origin for multifocal lesions. *Cancer Res.* 1997; 57(19):4171-6

35. Chung TK, Cheung TH, Lo WK, Hampton GM, Wong HK, et al. Loss of heterozygosity at the short arm of chromosome 3 in microdissected cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 2000; 154(2):189-94
36. Gage JC, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Castle PE; et al. Risk of precancer determined by HPV genotype combinations in women with minor cytologic abnormalities. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2013 Jun; 22(6): 1095-101
37. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011 Jul;12(7):663-72.
38. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of CIN 3 positive to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S64-S68.
39. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013 Sep 7; 382(9895):889-99.
40. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003 Feb 6; 348(6): 518-27
41. Guimera N, Lloveras B, Lindeman J, Alemany L, van de Sandt M, Alejo M, et al. The occasional role of low-risk human papillomaviruses 6, 11, 42, 44, and 70 in anogenital carcinoma defined by laser capture microdissection/PCR methodology: results from a global study. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1299-310.
42. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human Papillomavirus: what every provider should know. *YMOB. Elsevier Inc;* 2013 Mar 1; 208(3): 169-75.
43. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009 Apr;10(4):321-322
44. Clifford GM. Human Papillomavirus Genotype distribution in Low-Grade cervical Lesions: Comparison By Geographic Region and with Cervical Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005 May 1; 14(5): 1157-64

45. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjosé S, Bruni L, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine*. 2008 Aug; 26:K1-K16.
46. Delgado D, Marín JM, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios JL, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012 May; 30(5): 230-5
47. 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 Mar; 124(3): 512-7.
48. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT , Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women with Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possibly Utility of Type Specific HPV Testing in Clinical Practice. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2005. Jul 19; 97(14):1072-9
49. 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 Jul 7; 89(1): 101-5
50. Zuna RE, Allen RA, Moore W, Mattu R, Dunn St. Comparison of human papillomavirus genotypes in high-grade squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma: evidence for differences in biologic potencial of precursor lesions. *Mod. Pathol*. 2004 Jul 16; 17(11): 1314-22
51. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler C, for the ALTS Group. Human Papillomavirus Type 16 Infections and 2-Year Absolute Risk of Cervical Precancer in Women with Equivocal or Mild Cytologic Abnormalities. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Jul 19; 97(14): 1066-71.
52. Berkhof J. Human Papillomavirus Type Specific 18-Month Risk of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with a Normal or Borderline/Mildly Dyskaryotic Smear. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006 Jul 1; 15(7): 1268-73

53. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. Arch. Pathol- Lab. Med 2003 Aug; 127(8): 940-5
54. Ordi J, Puig-Tintore LM, Torne A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, et al. Contribution of high risk human papillomavirus testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. Med Clin (Barc). 2003;121: 441-5.
55. Ordi J, Alonso I, Torne A, Esteve R, Sierra E, Campo E, et al. Human papillomavirus load in Hybrid Capture II assay: does increasing the cutoff improve the test? Gynecol Oncol. 2005;99:313-9.
56. Arney A, Bennett KM. Molecular Diagnostics of Human Papillomavirus. Laboratory Medicine. 2010 Aug 19; 41(9):523-30
57. Ramírez-Hidalgo A, Musset-Biarnes M, Vilamala-Muns M, Laso-Pérez E, Serrano- Munne L, Aameda-Quitllet F. Hybrid capture 2 high-risk human papillomavirus test: should “grey zone” results justify repeating the test? Anal Quant Cytol Histol. 2013;35:152-6.
58. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, The ATHENA human papillomavirus study: design , methods, and baseline results. YMOB . Elsevier Inc; 2012 Jan 1; 206(1):46
59. Herráez-Hernández E, Preda O, Alonso S, Pardo RS, Olmo A. Detection and genotyping of human Papillomavirus DNA in formalin-fixed paraffin-embedded specimens with the HPV direct flow CHIP System. Open Virol J. 2013;7:91-5.
60. Lloveras B, Gómez S, Alameda F, Bellosillo B, Mojal S, Muset M et al. HPV testing by COBAS HPV test in a population from Catalonia. PLoS ONE.2013
61. 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 Suppl 5:F88-99.
62. Snijders PJF, Heideman DAM, Meijer CJLM. Methods for HPV detection in exfoliated cell and tissue specimens. APMIS 2010; 118: 520–528.
63. Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human Papillomavirus Technologies . J.Natl.Cancer Inst Monographs.2003; (31):80-8

64. Castanon A, Landy R, Sasieni P. How much could primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence and morbidity? *J Med Screen.* 2013;20:99-103.
65. Adriaensen WJ, Mathei C, Buntinx FJ, Arbyn M. A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:639-47.
66. Harris R. Overview of screening: where we are and where we may be headed. *Epidemiol Rev.* 2011;33:1-6.
67. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. *Cancer.* 2010;116:2531-42.
68. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS), *Arch Pathol.Lab.Med.*2003 Aug; 127(8):946-9
69. Algoritmos de prevención del Cáncer del Cuello de Útero. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2006. Sep 17; 49(Supl.2):5-62
70. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the Management of women with abnormal cervical cancer screening tests.*Am J Obstet and Gynecol.*2007.Oct; 197(4):346-55.
71. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008 Dec;112(6):1419-44.
72. Sideri M, Igidbashian S, Boveri S, Radice D, Casadio C, Spolti N, et al. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011 Jun 1;121(3):510-3.
73. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
74. O'Connor DM. A brief history of lower genital tract screening.*J Low Genit Tract Dis.* 2007; 11(3):182-8.

75. Zamudio A, Zepeda J, Rodriguez B, Tenorio R. Evaluación del Papanicolau y la colposcopia en el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano. *Rev Fac Med UNAM*.2001; 44:1-7.
76. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Nrouwers K, Rivoire W ,Syrjanen KJ. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical disease. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Jul; 11(3): 158-65.
77. Puig-Tintoré LM, Prevención del cáncer cervical: vacunación y colposcopia.En:Puig-Tintoré I, dir.Curso de formación continuada en prevención del cáncer cervical, vacunación y colposcopia. Madrid:Edimsa;2011.p31-78
78. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntix F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL, et al.Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*.2013;3:CD008054.
79. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TK, et al. High-Risk Human Papillomavirus Testing in Women with ASC-US Cytology: Results From the ATHENA HPV study. *Am J Clin.Pathol*.2011. Feb 24; 135(3):468-75
80. Gage JC, Sadorra M, Lamere BJ, Kail R, Aldrich C, Kinney W , et al. Comparision of the cobas Human papillomavirus (HPV) test with thw Hybrid Capture 2 and linear array HPV DNA tests. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012.Jan;50(1):61-5
81. Catle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer . *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct; 197(4): 356.e 1-356.e6.
82. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US o LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int.J.Cancer*.2013 Jan 1;132(1):101-8.

83. Ovestad IT, Vennestrom U, Andersen L, Gudlaugsson E, Munk AC, Malpica A, et al. Comparison of different commercial methods for HPV detection in follow-up cytology after ASCUS/LSIL, prediction of CIN2-3. *Gynecol Oncol.* Elsevier Inc; 2011 Nov 1; 123(2):278-83
84. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage study. *JAMA.* 2001; 285: 1500-1505
85. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J. Natl Cancer Inst.* 2002; 94:102-107
86. ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *YMOB.* 2003 Jun; 188(6): 1393-400
87. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA.* 2002; 287:2382-2390.
88. Third Wave Technologies. *Cervista HPV HR (package insert).* Madison, WI: Third Wave Technologies; 2009
89. Einstein MH, Martens MG, Garcia FA, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASCUS cytology. *Gynecol Oncol.* 2010; 118:116-122.
90. Arbyn M, Paraskeva E, Martin Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions; follow-up of women treated for high grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* 2005; 99 (3 suppl1):S7-S11
91. Guarisi R, Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Derchain SFM, Roteli-Martins C, et al. Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(5):514-20

92. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 17573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007 Nov 10; 370(9599):1609-21
93. Smith Js, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives : a systematic review. *Lancet* 2003 Apr 5; 362(9364): 1159-67 94.
94. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312)1093–1101 (March 30, 2002).
95. Meirik O. Implantable contraceptive for women, *Contraception* 2002 Jan; 65(1):1-2
96. Wong AnnaK, RaymondC, Stephen Nichols et al . Human Papillomavirus in Atypical Squamous Cervical Citology: the Inveder HPV test as a new Screening Assay. *J.Clin.Microbiol.* 2008 Mar; 46(3):869-875
97. Bernard-Pearl L, Smith –McCune K. Controversies in the Management of ASCUS and AGUS: two very different beasts. *Obstet Gynecol Ferti* 2001; 24:7-23
98. Lambert B, Boivin Y, Lepage Y, Atypical squamous cells of undetermined significace(ASCUS): clinical-cytological significance.*Int J Gynecol Cancer* 1999 Jul; 9(4):329-332
99. Alanen Kw, Elit LM, Mocinaro PA, McLachlin CM. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesions.*Cancer (Cancer Cytopathol)*1998,84:5-10
100. Lousuebsakul V, Knutsen SM, Gram IT: Clinical Impact of atypical squamous cells of undetermined significance. A Cytohistologic comparision. *Acta Cytol* 2000 Jan-Feb ; 44(1):23-30.

101. Lachman MF, Cavallo-Calvanese C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:421-9
102. Rodriguez Salés V, Roura E, Ibañez R, Peris M, Bosch FX et al. Cobertura del cribado del cancer de cuello de útero en Cataluña.(2008-2011). *Gaceta Sanitaria.SESPAS*,2013 Aug 3:1-13
103. De Sanjose S , Quint WG, Alameny L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*.2010;11:1048-1056
104. Depuydt CE, Criel AM, Benoy IH, Arbyn M, Vereecken AJ, Bogers JJ. Changes in Type-specific human papillomavirus load predict progression to cervical cancer. *J Cell Mol Med*. 2012 Dec;16(12):3096-104.
105. Wright TC, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV 18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+cytology negative results. *Am.J.Clin.Pathol*.2011.Oct;136(4):578-86
106. Wang S, Zuna R, Wentzensen N, Dunn S, Sherman M, Gold M, et al. Human Papillomavirus cofactors by disease progression and human papillomavirus types in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:113-120.
107. Louie K, Castellsague X, Sanjose S, Herrero R, Meijer C, Shan K, et al. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1379-1390.
108. Gadducchi A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use and hormone replacement therapy and cervical carcinogenesis: a review of literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:597-604.

109. Castellsagué X, Muñoz N, Cofactos in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Nat Cancer Inst Monogr* 2003; 31:20-27.
110. Marks M, Gravitt P, Gupta S, Liaw K, Kim E, et al. Effect of oral contraceptives use and HPV prevalence. *Int J Cancer* 2011; 128:2962-2970.
111. International Agency For Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.64. Human papillomaviruses. Lyon(France): IARC; 1995.
112. Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjose S, Muñoz N, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 116:572-577.
113. Franco EL, Villa LL; Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, Rohan TE. Epidemiology of acquisition and clearance of human papillomavirus infections in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.*1999, 180:1415-23
114. Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Voorhorst FJ, Van den Brule AJC, Snijders PJF, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.*2003;107:804-10
115. De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-59
116. WHO/ICO Information Centre of HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Europe. Summary Report 2010. Available at www.who.int/hpvcentre.

117. Tota J, Chevarie-Davis M, Richardson L et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases :implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011; 53:S12-S21.
118. WHO/ICO Information Centre of HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Spain. Summary Report 2010. Available at www.who.int/hpvcentre.
119. Otero-Motta A, Ordóñez JL, González-Celador R, Rivas B, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologic abnormalities from unvaccinated women living in north.western Spain. *APMIS* 2001; 119:204-15.
120. Mateos ML, Sanchez JM, Chacón J, et al. Prevalence and distribution of high risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain:importante of detecting genotype 16 and other high risk genotypes. *Adv Prev Med* 2011; 2011: 269-468.
121. Wrong A, Chan R, et al. Human Papillomavirus in Atypical Squamous Cervical Cytology: the invader HPV test as a new screening Assay. *J.Clin Microbiol* 2008 Mar; 46(3):869-875
122. Crum ,C P, Genest D, Krane J, Hogan C et al. Subclassifying atypical squamous cells in thin-prep cervical cytology correlates with detection of high-risk human papillomavirus DNA. *Am J.Clin.Pathol.*1999.112384-390
123. Malik S, Wilkinson E, Drew P et al. Do qualifiers of ASCUS distinguís between low-and high risk patients? *Acta Cytol.* 1999.43376-380
124. Dane C, Batmaz G, Dane B et al. Screening properties of human papilloma testigo for predicting cervical intraepithelial neoplasia in atypical squamous cells of undetrmined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion smears: a prospective study. *Annals Diag Pathol* 2009 (13): 73-77.
125. Castle PE, Cuzick J, Stoler MH, Wright TC Jr, et al. Detection of human papillomavirus 16, 18 and 45 in women with ASC-US cytology and the rsik of cervical precancer: results from the CLEAR HPV study. *Am J Clin Pathol* 2015 Feb; 143(2):160-7

126. Chouhy D, Bolatti EM, Perez GR, et al. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J Gen Viro*, 2013.
127. Discacciati MG, de Souza CA, d'Otavianno MG, ngelo-Andrade LA, Westin MC, Rabelo- Santos SH, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gyne- col Reprod Biol* 2011 Apr;155(2):204-8.
128. McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011 Nov;205(5):478-7.
129. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cer- vical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospec- tive cohort study. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):425- 34.
130. Shastri SS1, Mittra I, Mishra GA, Gupta S, Dikshit R, Singh S, Badwe RA. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai,India.*JNatl.Cancer.Inst.*2014.Mar;106(3):dju009.
131. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol* 2011;119:158-66.
132. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:1550-7
133. Ordi J, García S, del Pino M, et al. p16INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol.*- 2009;; 28: 90-97.
134. Ordi J, Sagasta A, Munmany M, et al. Usefulness of p16/Ki67 Immunostaining in the triage of women referred to colposcopy. *Cancer Cytopathol* 2013.

135. Gimenez JA, Sanz I, Alfaro J et al. Evaluación de dispositivos automatizados para diagnóstico citológico en la prevención del cáncer de cerviz. *Revista Española de Patología*, 2002; vol 35,nº3.
136. Bernstein SJ, Sánchez Ramos L, Ndubidi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolau smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:308-17
137. Alameda F, Fusté P, Albert S et al. Citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test). Un año de experiencia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. Abril 2007 . vol50, nº 4.
138. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996 Mar;87(3):332-7.

IX. ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las lesiones premalignas de cuello uterino.....	24
Tabla 2. Clasificación de la citología Bethesda Modificada.....	25
Tabla 3. Evolución de las displasias cervicales según Olson et al.....	33
Tabla 4. Evoluición de las displasias cervicales según Melinkow et al.....	34
Tabla 5. Katki et al. Cumulative 5-year risks of CIN3+ and cancer for women aged 21–24, 25–29, and 30–64 given Pap result and HPV test result for ASC-US. The overall ASC-US risks are for all ASC-US alone (regardless of HPV test result).....	36
Tabla 6. Clasificación de los HPV.....	39
Tabla 7. Clifford et al. Distribución en % de los genotipos de HPV en el HSIL y SCC.....	42
Tabla 8. Zuna et al. Distribución en % del HPV16 y otros HR-HPV en las distintas lesiones de alto grado.....	43
Tabla 9. Bosch et al. Distribución de los genotipos de HPV (%) en el SCC y el Adenocarcinoma.....	44
Tabla 10. Distribución de los genotipos en el grupo ASCUS según Delgado et al.....	45
Tabla 11. Muñoz et al. Riesgo de cáncer invasor según el genotipo de HPV.....	46
Tabla 12. Odds ratio para CIN3+ según distintos parámetros según Castle et al.....	48
Tabla 13. Berkhof et al. Riesgo acumulado a los 18 meses para CIN2+ según el genotipo de HPV y la citología inicial.....	49
Tabla 14. Bulk et al. Riesgo para CIN2+ según citología y HPV basal y el control a los 6 meses.....	50
Tabla 15. Resumen de la metodología utilizada para detección de VPH (modificado de Sneijders y col., 2010).....	51
Tabla 16. Resumen de los tests aprobados por la FDA para la detección del HPV.....	57

Tabla 17. Algoritmo de Cribado cáncer de cervix. SEGO 2014.....	62
Tabla 18. Nomenclatura IFCPC 2011.....	76
Tabla 19. Características de la población a estudio.....	107
Tabla 20. Características socio demográficas de las pacientes con patología cervical previa.....	109
Tabla 21. Distribución de los genotipos de HPV en las pacientes ASCUS-HPV+.....	111
Tabla 22. Edad media genotipos agrupados.....	114
Tabla 23. Distribución de los genotipos HPV entre pacientes menores de 30 años y de 30 años o más.....	114
Tabla 24. Distribución de los genotipos HPV entre pacientes menores de 40 años y de 40 años o más.....	115
Tabla 25. Distribución de los genotipos HPV16+, HPV18+ y HPVno16no18 en rangos de edad de 10 años.....	116
Tabla 26. Distribución de los genotipos HPV16+, HPV18+ y HPVno16no18 entre pacientes menores de 30 años y de 30 años o más.....	116
Tabla 27. Distribución de los genotipos HPV16+, HPV18+ y HPVno16no18 entre pacientes menores de 40 años y de 40 años o más.....	116
Tabla 28. Distribución de los genotipos HPV16+HPV18 (incluyendo coinfecciones) vs. HPVno16no18 en rangos de edad de 10 años.....	117
Tabla 29. Distribución de los genotipos HPV16+HPV18 (incluyendo coinfecciones) vs. HPVno16no18 entre pacientes menores de 30 años y de 30 años o más.....	117
Tabla 30. Distribución de los genotipos HPV16+HPV18 (incluyendo coinfecciones) vs. HPVno16no18 entre pacientes menores de 40 años y de 40 años o más.....	117
Tabla 31. Distribución de los resultados de la colposcopia/biopsia.....	118

Tabla 32. Distribución de la biopsia para cada grupo de genotipo. 0: se refiere a otros HPVno16no18.....	120
Tabla 33. Distribución del genotipo para cada resultado de la biopsia. 0: se refiere a otros HPVno16no18.....	121
Tabla 34. Distribución de los genotipos HPV16vs HPV18 Vs HPVno16no18 según el resultado de la biopsia .p>0.005.....	122
Tabla 35. Distribución de los genotipos HPV16+18 vs. HPVno16no18 según el resultado de la biopsia-p>0.05.....	122
Tabla 36. Distribución de las biopsias en cada genotipo.....	122
Tabla 37. Distribución del Genotipo para cada grupo de Biopsia.....	123
Tabla 38. Relación entre HPV16+ con coinfecciones con los resultados de la biopsia. 1 se refiere a presencia del genotipo estudiado(HPV16) y 0 ausencia de éste.....	124
Tabla 39. Relación entre HPV18+ con coinfecciones con los resultados de la biopsia. 1 se refiere a presencia del genotipo estudiado(HPV18) y 0 ausencia de éste.....	125
Tabla 40. Tabla de contingencia GenotipoHPV16+18 * Biopsia.....	127
Tabla 41 . Porcentaje del tipo de anticoncepción en el resultado de la biopsia.p>0.05.....	129
Tabla 42. Presencia de lesión cervical según el método anticonceptivo.(p>0.05)....	129
Tabla 43. Distribución de la biopsia según el hábito tabáquico.(p>0.05).....	131
Tabla 44. Distribución del hábito tabáquico en cada resultado de la biopsia.(p>0.05).....	131
Tabla 45. Distribución de la biopsia según la paridad.p>0.05.....	132
Tabla 46. Distribución de la paridad en cada resultado de la biopsia cervical.p>0.05.....	132
Tabla 47. Riesgos absolutos para CIN2+.....	133

Tabla 48. Riesgos absolutos para CIN3+.....	134
Tabla 49. Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en menor de 40 años.....	134
Tabla 50. Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en mayor de 40 años.....	134
Tabla 51. Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en menor de 30 años.....	135
Tabla 52. Riesgo absoluto de CIN2+ subyacente en ASCUS-HPV+ según genotipo en mayor de 30 años.....	135
Tabla 53. RR de CIN2+ en pacientes ASC-US HPV16 positivo.....	137
Tabla 54-55. RR de CIN2+ en pacientes ASC-US HPV18 positivo.....	138
Tabla 56-57. RR de CIN2+ en pacientes ASC-US HPVno16no18.....	139
Tabla 58. Tabla resumen de RR de lesión CIN2+ en las pacientes ASC-US según el genotipo de HPV.....	139
Tabla 59-60. RR en paciente HPV16+ menor de 40 años.....	140
Tabla 61-62. RR en paciente HPV18+ menor de 40 años.....	141
Tabla 63-64. RR en paciente HPVno16no18 menor de 40 años.....	142
Tabla 65-66. RR en paciente HPV16+ mayor 40 años.....	142
Tabla 67-68. RR en paciente HPV18+ mayor 40 años.....	143
Tabla 69. RR en paciente HPVno16no18 mayor de 40 años.....	144
Tabla 70-71. RR en paciente HPV16+ menor de 30 años.....	144
Tabla 72-73. RR en paciente HPV18+ menor de 30 años.....	145
Tabla 74-75. RR en paciente HPVno16no18 menor de 30 años.....	146
Tabla 76-77. RR en paciente HPV16+ mayor de 30 años.....	146

Tabla 78-79. RR en paciente HPV18+ mayor de 30 años.....	147
Tabla 80-81. RR en paciente HPVno16no18 mayor de 30 años.....	148
Tabla 82. Resumen RR por edades y genotipos.....	149
Tabla 83. Prevalencia de genotipos en ASC-US en la literatura.....	162
Tabla 84. Comparación de la distribución del genotipo HPV16+ en cada rango de edad en nuestro estudio con los resultados del estudio ATHENA y CLEAR.....	164
Tabla 85. Comparación de la distribución del genotipo HPVno16no18 en cada rango de edad en nuestro estudio con los resultados del estudio ATHENA y CLEAR.....	165
Tabla 86. Comparación de la distribución del genotipo HPV18+ en cada rango de edad en nuestro estudio con los resultados del estudio ATHENA y CLEAR.....	166
Tabla 87. Tabla resumen de la comparación de la distribución de los genotipos en cada rango de edad en nuestro estudio vs el estudio ATHENA y CLEAR.....	167
Tabla 88. Presencia de los genotipos HPV16/18 en la patología subyacente de las pacientes ASC-US	169

ÍNDICE GRÁFICOS

Gráfico 1. incidencia y mortalidad del CUU a nivel mundial.....	19
Gráfico 2 .Incidencia de CUU a nivel mundial 1975-2012	20
Gráfico3.Carga de enfermedad cervical asociada al HPV en España.....	22
Gráfico 4. Khan Incidencia acumulada de CIN3+ a los 10 años en 20514 mujeres según el genotipo de HPV al inicio del reclutamiento.	47
Gráfico 5. Comparación de la sensibilidad y especificidad entre Citología (PAP) y detección del ADN HPV en el cribado de HSIL/CUU.....	59
Gráfico 6. Riesgo absoluto de CIN2+ estratificado por estatus de hrVPH en la población ATHENA ASC-US.	83
Gráfico 7. Distribución de los diferentes genotipos de HR-HPV en la citologías según el estudio ATHENA	84
Gráfico 8.Distribución de edades en las pacientes ASC-US HPV +.....	106
Gráfico 9. Comparación de las características de las pacientes ASC-US HPV+ con patología previa vs. aquéllas sin antecedentes de patología cervical conocida.....	110
Gráfico 10.Distribución de los genotipos en las pacientes ASC-US HPV+.....	112
Gráfico 11.Edad media según genotipos de HPV	113
Gráfico 12. Distribución de los genotipos de HPV en las pacientes ASC-US según la edad.....	115
Gráfico 13. Distribución de los genotipos de HPV en los diferentes grupos de edad con puntos de corte a los 30 y 40 años.....	115
Gráfico 14. Distribución de los resultados de la biopsia en las pacientes ASC-US HPV+. Normal vs. Patológica.....	119
Gráfico 15. Distribución de las biopsias. NPCM vs. Cin1vs CIN2+.....	119

Gráfico 16. Distribución de los resultados de las biopsias en las pacientes ASC-US HPV16+.....	124
Gráfico 17. Distribución de los resultados de las biopsias en las pacientes ASC-US HPV18+.....	126
Gráfico 18. Distribución de los resultados de las biopsias en las pacientes ASC-US HPVno16no8.....	126
Gráfico 19. Distribución de los genotipos de HPV en las lesiones cervicales de las pacientes ASC-US HPV positivo.....	128
Gráfico 20. Distribución del método anticonceptivo en las biopsias de las pacientes ASC-US HPV+.....	130
Gráfico 21. Distribución de los resultados de la biopsia en las pacientes ASC-US HPV+ fumadoras.....	131
Gráfico 22. Riesgos absolutos para CIN2+ debido a HPV16, con intervalos de confianza, según el corte del grupo de edad.....	135
Gráfico 23. Riesgos absolutos para CIN2+ debido a HPV18, con intervalos de confianza, según el corte del grupo de edad.....	136
Gráfico 24. Riesgos absolutos para CIN2+ debido a HPVno16no18, con intervalos de confianza, según el corte del grupo de edad.....	136

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Historia natural de las displasias cervicales.....	32
Figura 2. Estructura del virus del Papiloma Humano.....	38
Figura 3. Historia natural de la infección del HPV.....	40
Figura 4. Técnica Hybrid Capture.....	53
Figura 5. Varios de los primers usados para la detección del HPV por PCR.....	55
Figura 6. Algoritmo de cribaje del cáncer de cuello de útero. Oncoguías de la SEGO. 2014	62
Figura 7. Algoritmo de actuación ASCUS. Oncoguías SEGO 2014.....	65
Figura 8. Algoritmo actuación ASC-H. Oncoguías SEGO 2014.....	67
Figura 9. Algoritmo actuación LSIL. Oncoguías SEGO 2014.....	68
Figura 10. Algoritmo actuación HSIL Oncoguías SEGO 2014.....	69
Figura 11. Algoritmo actuación HSIL. <25 años. Oncoguías SEGO 2014.....	70
Figura 12. Algoritmo actuación. Tratamiento biopsia HSIL Oncoguías SEGO 2014....	81
Figura 13. Algoritmo con los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.....	105

ÍNDICE IMÁGENES

Imagen 1.Aspecto citológico de a)CIN1, b)CIN2 y c)CIN3.....	28
Imagen 2: Histología de CIN1	30
Imagen 3. Histología de CIN2.....	30
Imagen 4. Histología de CIN3.....	31
Imagen 5. Imagen colposcópica de zona de transformación normal tras la aplicación de ácido acético y lugol	72
Imagen 6. Imágenes colposcópicas	73
Imagen 7. Colposcopia y biopsia cervical.....	75



Universitat Autònoma
de Barcelona