



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Estudio comparativo de la prevalencia de virus de papiloma humano en las mujeres españolas y extranjeras, participantes en un programa de cribado poblacional en Castilla y León

Sara García-Villanueva^{a,*}, Marta Domínguez-Gil González^b, Jorge Gayete Martínez^b, Juan Luis Muñoz Bellido^a, José Santos Salas Valien^c, Celina Echevarría Iturbe^d, Manuel González Sagrado^b, José María Jiménez Pérez^b, Aitor Curiel de Arcaute López^e, Silvia Rojo Rello^f, José María Eiros Bouza^b y Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo^f

^a Hospital Universitario Clínico de Salamanca, Salamanca, España

^b Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^c Hospital Universitario de León, León, España

^d Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^e Facultad de Medicina de Valladolid, Valladolid, España

^f Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2018

Aceptado el 14 de septiembre de 2018

On-line el 26 de octubre de 2018

Palabras clave:

Papillomaviridae

Detección precoz del cáncer

Emigrantes e inmigrantes

Prevalencia

R E S U M E N

Introducción: El objetivo propuesto ha sido comparar la prevalencia de virus de papiloma Humano (VPH) en las mujeres españolas y extranjeras pertenecientes al programa de cribado de cáncer de cérvix de Castilla y León, y las mujeres extranjeras residentes en la comunidad que han participado en el programa. **Métodos:** Se trata de un estudio observacional descriptivo transversal, retrospectivo, de prevalencia de periodo.

La muestra consta de todas las mujeres incluidas en el programa de prevención de cáncer de cérvix de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León a quienes se realizó una prueba de cribado de cáncer de cérvix, durante el periodo de 2012 a 2014, con edades comprendidas entre los 25 y los 64 años de edad.

Resultados: De las 190.203 muestras de frotis de cérvix recopiladas el 10,2% fueron extranjeras (n = 19.329). La prevalencia de VPH en mujeres extranjeras fue del 23,51%, significativamente mayor que en las mujeres españolas (p < 0,001). También resultó ser mayor la presencia de alteraciones morfológicas y microbiológicas en las mujeres extranjeras.

Conclusiones: El presente estudio realiza una importante aportación, al tratarse de una voluminosa muestra proveniente de un *screening* de tipo poblacional. Evidenciando, significativamente, la mayor prevalencia de VPH en mujeres extranjeras que en las mujeres nacidas en España. Siendo importante continuar estudiando este tipo de población que por motivos culturales no es fácil su captación.

© 2018 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Comparative study of the prevalence of the human papilloma virus in Spanish and foreign women participating in a population screening programme in Castilla y León

A B S T R A C T

Introduction: The objective of this study was to compare the prevalence of human papilloma virus (HPV) in Spanish and foreign women in a cervical cancer screening programme of Castilla y León and foreign women living in the community who participated in the programme.

Methods: This was an observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study of period prevalence.

Keywords:

Papillomaviridae

Early detection of cancer

Emigrants and immigrants

Prevalence

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saragarcivillanueva@gmail.com (S. García-Villanueva).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.09.007>

0213-005X/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

The sample consisted of all the women included in the cervical cancer prevention programme of the Regional Ministry of Health of the Junta de Castilla y León who were screened for cervical cancer during the period from 2012 to 2014, aged between 25 and 64 years of age.

Results: Of the 190,203 cervical smear samples collected, 10.2% were foreign (n = 19,329). The prevalence of HPV in the foreign women was 23.51%, significantly higher than in the Spanish women ($P < .001$). The presence of morphological and microbiological changes in the foreign women was also greater.

Conclusions: This study makes an important contribution, since it comprised a voluminous population screening sample. The prevalence of HPV in the foreign women was significantly higher than in the women born in Spain. It is important to continue studying this type of population, who are difficult to recruit for cultural reasons.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente, estimándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algún momento de su vida¹.

Las prevalencias de VPH en la población femenina oscilan entre el 5% y 10% en los países desarrollados, y cifras ligeramente superiores al 15% en los países en vías de desarrollo².

La aparición de nuevas vacunas de VPH con más genotipos incluidos en su composición, como la vacuna nonavalente, una vacuna recombinante adyuvada no infecciosa, que protege frente a los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, pretende que proteja frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente el 90% de los cánceres cervicales³, y precisa de un análisis previo de la situación de partida en la población en la que se van a implementar los programas de prevención.

El objetivo propuesto en el estudio ha sido comparar la prevalencia de infección por VPH en mujeres españolas y extranjeras pertenecientes al Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León (PPDCx).

Material y métodos

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo y de prevalencia de periodo.

Se incluyeron todas las mujeres a las que se les realizó una prueba de cribado de cáncer de cérvix, con edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad, pertenecientes al Sistema de Salud de Castilla y León (en 255 centros de zonas básicas de salud, pertenecientes a 11 áreas de salud), incluidas en el PPDCx.

El periodo estudiado fue de 3 años, comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014. En este periodo se incluyeron 190.203 muestras de frotis de cérvix uterino de mujeres participantes en el programa.

El PPDCx presenta una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas e intervalo de las mismas, al tiempo que cuenta con un sistema de información, que sirve para la gestión de la población, de las pruebas y evaluación del proceso de cribado⁴. La captación de las pacientes se realiza en atención primaria, donde se cita para su inclusión en el programa. En función de los resultados obtenidos en las pruebas de cribado se comunica por carta la fecha de la realización del siguiente estudio. La población diana del Programa en el año 2012 ascendió a 755.843 mujeres, cuyo porcentaje de participación de mujeres entre 25 y 34 años en el mismo fue de 30,23%, y de 69,77% las de 35 a 64 años⁴.

Los criterios de inclusión en el Programa exigen que las mujeres residan en Castilla y León, tener una edad comprendida entre 25 y

64 años, haber mantenido relaciones sexuales y no tener sintomatología ginecológica.

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

Los intervalos y pruebas de cribado se realizan a:

- Mujeres de 25 a 34 años: citología cervical convencional, cada 3 años (las 2 primeras citologías con un intervalo de 12 meses).
- Mujeres de 35 a 64 años: citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años. En mujeres de 35 a 64 años los resultados del cribado se clasifican en:
 - Negativo (sigue programa): si ambas pruebas son negativas.
 - No determinante (se repite toma a los 12 meses, si no negativiza se deriva a atención especializada): Citología (-) y VPH AR no 16-18 (+)/citología ASCUS, L-SIL y VPH (-) en mujeres menopáusicas.
 - Positivo (se deriva a atención especializada): citología cualquier alteración morfológica y VPH (+/-) en mujeres no menopáusicas/citología ASCUS, L-SIL y VPH (+) en mujeres menopáusicas/citología H-SIL y VPH (+/-) en mujeres menopáusicas/citología (-) y VPH 16-18 (+)

Los resultados de la citología cervical convencional tienen su base en la clasificación *Bethesda* 2001⁴. El procesamiento de la citología se basa en la tinción con la técnica de Papanicolaou, que permite su observación al microscopio.

La determinación de VPH se lleva a cabo mediante la recogida de una segunda muestra endocervical, con otra torunda que se mantiene en un medio de transporte, la detección de VPH se realizó mediante diagnóstico molecular basado en la reacción en cadena de la polimerasa mediante la técnica Clart[®] HPV2 (GENOMICA, SAU)⁵. Esta prueba incluye 35 sondas, correspondientes a los 35 genotipos de VPH con distinto riesgo oncogénico (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89)⁵.

En el estudio se incluyeron como variables: edad de la mujer, nacionalidad, área geográfica de procedencia, genotipo de VPH, perfil de riesgo del genotipo VPH, presencia de alteraciones morfológicas y microbiológicas en las muestras recogidas.

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel. Los datos fueron revisados por el programa de cáncer de cérvix. Tras su depuración fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0.

El nivel de significación para todas las pruebas ha sido considerado para una

$p \leq 0,05$. Los datos fueron obtenidos de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, quien abriendo una vía administrativa ha procedido a la

cesión de los datos procedentes del fichero denominado *Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas*, pertenecientes al Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León. Los datos objeto de la solicitud cumplen con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Resultados

Se obtuvieron un total de 177.377 muestras de frotis de cérvix uterino, procedentes del PPDCx, cuyas edades comprendían entre los 25 y 64 años (EM = 40 años, DS \pm 11,35)

El 89,9% de frotis correspondían a mujeres españolas (n = 159.445) y el 10,1% a extranjeras (n = 17.932).

Se estudió y comparó la edad de mujeres españolas y extranjeras incluidas en el PPDCx, observándose que a medida que aumenta la franja etaria las de procedencia extranjera tienen una menor representatividad (tabla 1). Así, en el segmento de edad de 25-34 años las mujeres extranjeras suponen un 14,2% y en el segmento de 55 a 59 años del 4%.

Se observó una disminución del porcentaje de mujeres extranjeras de aproximadamente un 2% por cada rango etario.

Para la detección de VPH se procesaron 117.774 muestras, procedentes del grupo de edad entre los 35 y 64 años, obteniendo una prevalencia de VPH de 9,6% (IC 95% entre 9,48 y 9,82), siendo el genotipo 53 el más frecuente en el programa.

De las 159.445 muestras de frotis de cérvix de mujeres españolas, en el estudio se procesaron 108.328 muestras para la detección de VPH en mujeres españolas, entre 35 a 64 años, obteniendo 10.161 muestras VPH positivas. De las 17.932 muestras de frotis de cérvix de mujeres extranjeras se procesaron 9.456 muestras para la detección de VPH a mujeres extranjeras, entre 35 a 64 años, de Casilla y León, obteniendo 1.621 muestras VPH positivas (p < 0,001).

Al estudiar el perfil de riesgo oncogénico se pudo observar que entre las mujeres extranjeras se obtuvieron porcentajes más altos en las muestras VPH positivas para genotipos de bajo riesgo oncogénico, que para los genotipos de alto riesgo oncogénico, siendo esta relación inversa en las mujeres españolas (p < 0,001) (fig. 1).

Se realizó la comparación de la distribución de los genotipos entre las mujeres españolas y las extranjeras, observándose que 15 genotipos de VPH tenían una diferencia estadísticamente significativa en su prevalencia (p < 0,05), siendo más frecuentes en las mujeres extranjeras que en las españolas.

Siendo los genotipos con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001) los siguientes: VPH 35 con un porcentaje de 0,41% en españolas y 0,84% en mujeres extranjeras, VPH 58, 0,84% en mujeres españolas y 1,71% en extranjeras, VPH 70, 0,49% en mujeres españolas y 1,12% en extranjeras, VPH 71, 0,09% en españolas y

Tabla 1

Distribución etaria de mujeres españolas y extranjeras incluidas en el PPDCx (2012-2014) de la Junta de Castilla y León

Grupos de edad	Española N %	Extranjera N %	Total N %
25-34	50.835 85,8	8.423 14,2	59.258 100,0
35-39	26.328 87,8	3.653 12,2	29.981 100,00
40-44	20.237 89,6	2.340 10,4	22.577 100,0
45-49	20.701 92,4	1.702 7,6	22.403 100,0
50-54	17.967 94,5	1.037 5,5	19.004 100,0
55-59	13.646 96,0	566 4,0	14.212 100,0
60-64	9.731 97,9	211 2,1	9.942 100,0
Total	159.445 89,9	17.932 10,1	177.377 100,0

PPDCx: Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León.
p < 0,001.

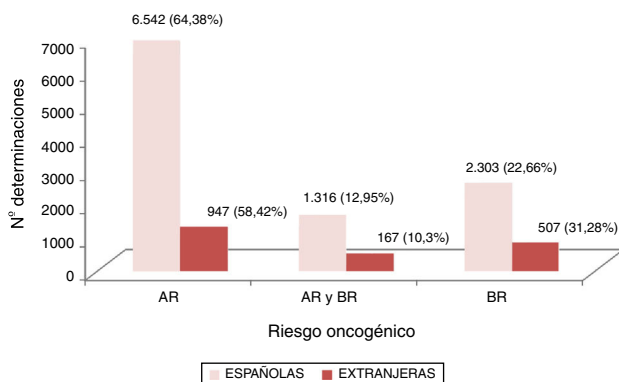


Figura 1. Distribución de VPH según el riesgo oncogénico de VPH en mujeres infectadas españolas y extranjeras en Castilla y León. AR: alto riesgo oncogénico; BR: bajo riesgo oncogénico.

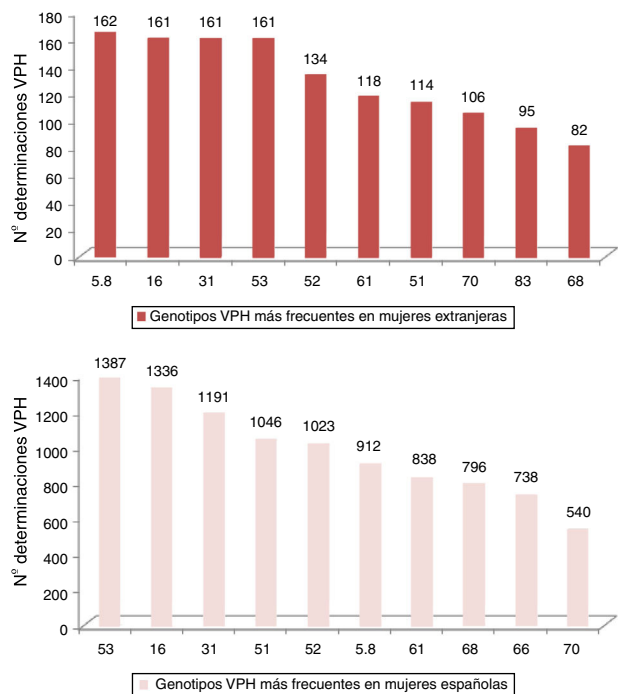


Figura 2. Genotipos de VPH más frecuentemente detectados en mujeres extranjeras y españolas pertenecientes al PPDCx.

0,51% en mujeres extranjeras, VPH 72, 0,17% en mujeres españolas y 0,60% en mujeres extranjeras, VPH 81, 0,32% en españolas y 0,91% en mujeres extranjeras, VPH 83, 0,24% en españolas y 1% en extranjeras, y VPH 85, 0,02% en españolas y 0,27% en extranjeras.

En la figura 2 se puede comparar los 10 genotipos de VPH más frecuentes en mujeres españolas y en las mujeres extranjeras.

Los resultados del estudio de las alteraciones morfológicas objetivas que las muestras en las que no se ha encontrado ninguna alteración morfológica son mayores en las mujeres españolas, 66,5% respecto al 65,3% de muestras sin alteraciones morfológicas en extranjeras, al igual que en la atrofia vaginal, la cual representa el 10,9% en las mujeres españolas frente al 2,7% de las extranjeras, al ser la edad de las mujeres españolas más avanzada.

La inflamación de las células cervicales es más frecuente en extranjeras, presentando un 23% frente al 15,7% de las muestras de mujeres españolas. La metaplasia está presente en el 4,6% de las muestras de mujeres extranjeras y en el 3,6% de las de mujeres españolas. La presencia de ASC-US es más frecuente en mujeres extranjeras, 1,8% de las muestras, mientras que la presencia de célu-

las escamosas atípicas en muestras de mujeres españolas era del 1,5%. Las lesiones L-SIL son más frecuentes también en extranjeras que en españolas, con el 0,6% y 0,4% respectivamente, al igual que las lesiones H-SIL y lesiones cancerosas, donde existe mayor diferencia siendo el porcentaje el triple, de un 0,1% en las españolas al 0,3% en las mujeres extranjeras y el doble, del 0,1% al 0,2% en las lesiones malignas ($p < 0,001$).

Discusión

En España existen escasos datos de prevalencia, procedentes de programas estructurales poblacionales. Se pueden encontrar diversos trabajos publicados en los últimos años que usan bases poblacionales más o menos representativas de la población, pero que no proceden de programas de cribado estructurales que todavía están pendientes de implementar en muchas comunidades españolas.

La prevalencia de VPH en la población femenina es una cifra difícil de determinar. Aún lo es más cuando se trata de la prevalencia en mujeres extranjeras.

Castilla y León es la única comunidad española con cribado poblacional del cáncer de cérvix en el que se realiza citología y detección de VPH conjuntamente como prueba de cribado, sin necesidad de un hallazgo patológico previo. Este hecho resalta la importancia de nuestro estudio, ya que incluye tanto a mujeres con alteraciones citológicas como sin ellas captadas de manera estructurada por el PPCCx.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran cómo las mujeres extranjeras residentes en la comunidad de Castilla y León presentan cifras de prevalencia significativamente superiores a las mujeres españolas, hecho que contrasta con el estudio publicado en Italia por de Paba et al., cuyos hallazgos exponen cifras superiores en las mujeres italianas, aunque estas no son significativas⁶. Otro estudio publicado por Visioli et al., en este mismo país, basado en un *screening* poblacional, sí ha obtenido resultados de lesiones de cuello de útero de alto grado más frecuentes en las mujeres italianas que en las extranjeras, no siendo la prevalencia de VPH estudiada⁷.

Se debe mencionar el trabajo realizado por Tornesello et al., quienes sí obtienen prevalencias notablemente superiores en mujeres extranjeras, especialmente en mujeres de centro y sur de América⁸, en las cuales nuestro estudio también refleja cifras elevadas. Al igual que el estudio publicado por González, que refleja prevalencias muy similares en las mujeres españolas y extranjeras a las de nuestro trabajo⁹, o el realizado en la ciudad de Valencia por López-Olmos J¹⁰.

El trabajo publicado por Del Amo muestra un riesgo elevado de tener VPH en las mujeres extranjeras, especialmente las mujeres procedentes de

Suramérica¹¹, quienes obtienen cifras 3 veces superiores a las españolas.

Si detallamos el genotipado de VPH hallado podemos describir cómo en nuestra muestra de las mujeres extranjeras residentes en nuestro país el genotipo más frecuentemente obtenido ha sido VPH 16, como muestran la mayoría de los estudios a nivel mundial^{8,12}, no siendo este en las mujeres castellanoleonesas. El genotipo más prevalente en diferentes series en Europa es el genotipo 31^{8,12}, que sí se encuentra entre los 3 primeros genotipos más frecuentes, siendo mayor en las mujeres extranjeras que en las españolas.

Destacar la ausencia del genotipo 18 entre los 10 genotipos más frecuentes en mujeres extranjeras en nuestro estudio.

La diferencia de la prevalencia entre ambos grupos de mujeres no puede atribuirse en este estudio al inicio de la vacunación sistemática en nuestra comunidad, dado que el programa se centra en mujeres entre los 25 y 64 años de edad, y la vacunación de VPH en Castilla y León tuvo comienzo en 2011, en niñas de 14 años. Pudiera

atribuirse a aspectos genéticos o susceptibilidad de raza que no han sido estudiados en nuestro trabajo.

Conclusiones

El presente estudio evidencia significativamente la mayor prevalencia de VPH en mujeres extranjeras que en las mujeres nacidas en España. Cobra gran importancia la realización de más estudios en la población de mujeres extranjeras residentes en nuestro país.

Limitaciones del estudio

El presente estudio muestra como principal limitación la no identificación de las mujeres, pudiendo existir un pequeño porcentaje de varias muestras pertenecientes a una sola mujer, así como la voluntariedad del programa, que aun tratándose de un programa poblacional hay mujeres de la población que no se someten al estudio.

No se ha realizado una evaluación económica para refrendar el beneficio del programa y la imposibilidad de haber estudiado el comportamiento socioeconómico de las pacientes, el cual puede resultar un factor influyente en el estudio.

Autoría

S. García Villanueva, M. Domínguez-Gil González, J. Gayete Martínez, J.L. Muñoz Bellido, J.S. Salas Valien, C. Echevarría Iturbe, M. González Sagrado, J.M. Jiménez Pérez, A. Curiel de Arcaute López y S. Rojo Rello han participado en el diseño del estudio y en el análisis de los datos.

J.M. Eiros Bouza y R. Ortiz de Lejarazu Leonardo han participado en la redacción del artículo y en la aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

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

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of genital human papillomavirus infection. Report to Congress; 2004.
- De Sanjosé S, Díaz 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;7:453–9.
- MSD Vaccins. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Gardasil 9. Francia [consultado 9 Sep 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med.001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino [consultado 27 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guiasclinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancercuello-utero-ca>.
- Genotipado de papillomavirus humano mediante identificación genómica para diagnóstico in vitro [consultado 27 Sep 2017]. Disponible en: <http://genomica.es/es/documents/CLARTHVPV2v10Feb2013castellano.pdf>.
- Paba P, Morosetti G, Criscuolo AA, Chiusuri V, Marcuccilli F, Sesti F, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Italian and immigrant women. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:1055–62.
- Visioli CB, Crocetti E, Zappa M, Iossa A, Andersson KL, Bulgaresi P, et al. Participation and risk of high grade cytological lesions among immigrants and Italian-born women in an organized cervical cancer screening program in Central Italy. *J Immigr Minor Health.* 2015;17:670–8.

8. Tornesello ML, Rossi PG, Buonaguro L, Buonaguro FM. Human papillomavirus infection and cervical neoplasia among migrant women living in Italy. *Front Oncol.* 2014;31.
9. González C, Ortiz M, Canals J, Muñoz L, Jarrín I, de La Hera MG, et al. Higher prevalence of human papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain. *Sex Transm Infect.* 2006;82:260–2.
10. López-Olmos J. Immigrant versus autochthonous women differences in sexual dysfunction, vaginal infections and cervical lesions. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2013;40:242–52.
11. Del Amo J, González C, Losana J, Clavo P, Muñoz L, Ballesteros J, et al. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. *Sex Transm Infect.* 2005;81:79–84.
12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202:1789–99.