

Coexamen Citología-VPH (I): Resultados de un estudio prospectivo de 11 años (2008-2018)

Jorge Lopez-Olmos¹

Co-testing Cytology- HPV (I): Results of a prospective study of 11 years (2008-2018)

Recibido: 23 de enero de 2023

Aceptado: 12 de junio de 2023

Resumen

Objetivo: Presentamos los resultados de un estudio prospectivo de coexamen citología cervicovaginal – VPH (virus del papiloma humano), en una serie de 1600 casos en los 11 años 2008-2018. **Resultados:** La media de edad fue 37,63 años (rango 16-69), la paridad media fue 1 (rango 0-7). Eran nuligestas 30,81 % y menopáusicas 5,31 %. Con antecedente de conización 8,43 %. En 26 casos eran VIH(+), con virus de la inmunodeficiencia humana. Vacuna frente a VPH tenían 2,43 %. En 54,56 % no utilizaban ningún método contraceptivo. La citología fue normal o negativa en 35,31 %. Hubo infecciones en 33 % (siendo la más frecuente por vaginosis bacteriana (VB) en 22,56 %). Hubo lesiones celulares cervicales en 31,68 %: ASCUS, 14,81%; LSIL, 13,18 %; HSIL, 1,93 % y 4 casos de carcinoma epidermoide (0,25 %). El VPH-AR(+) se dio en 42,06 %. (VPH-16(+) en 17,02 %; VPH-18(+) en 3,95 % y VPH-otros(+) en 79,02 %). Citología(+) y VPH-AR(+), fue aumentando la frecuencia en relación a la gravedad de las lesiones: 60% en ASCUS, 75 % en LSIL, 87 % en HSIL y 100 % en carcinoma. En lesiones con VPH negativo, ocurrió a la inversa. Con citología negativa estaban vacunadas de VPH 4,25 %; con lesiones, ninguna estaba vacunada.

Conclusiones: Para la prevención del cáncer de cérvix, recomendamos primariamente la vacunación VPH con 9 tipos antes del inicio de la vida sexual, y la detección de ITS (infecciones de transmisión sexual), citología y VPH-AR, para el cribado de las lesiones.

PALABRAS CLAVE

Coexamen citología-VPH, ASCUS-LSIL-HSIL-Carcinoma, ITS, Vacuna VPH.

Abstract

Objective: We present the results of a prospective study of a series of 1600 cases of co-testing cytology-HPV in the 11 years 2008-2018.

Results: The mean age of patients was 37,63 years (range 16-69), the mean parity was 1 (range 0-7). There were 30,81% of nulligravides and 5,31 % of menopausal women. They present cone biopsy antecedent in 8,43 %. They were 26 cases (1,62 %) with HIV(+). HPV vaccinated there were 2,43 %. In 54,56% no contraceptive method was used. The cytology was negative in 35,31 %. There were infections in 33% (BV, Bacterial vaginosis was the most frequent in 22,56 %). There were cervical lesions in 31,68 %: ASCUS, 14,81%; LSIL, 13,18%; HSIL, 1,93 % and epidermoid carcinoma in 4 cases (0,25%). The HPV-HR(+) was 42,06% (HPV-16(+) in 17,02%; HPV-18(+) in 3,95% and HPV-others(+) in 79,02%). The cytology(+) and HPV-HR(+) was increasing the frequency in relation to severity of lesions: 60% in ASCUS, 75% in LSIL, 87% in HSIL and 100% in carcinoma. In lesions with HPV negative happen on the contrary. With negative cytology they were vaccinated HPV 4,25% of women, with lesions none of them.

Conclusions: For the prevention of cervical cancer we recommended in the first place the HPV vaccine with 9 types, before the beginning of the sexual life, and the detection of STI, cytology and HPV-HR for the screening of lesions.

KEY WORDS

Co-testing cytology-HPV, ASCUS-LSIL-HSIL-carcinoma, STI (sexually transmitted infections), HPV vaccine.

¹Centro de Especialidades de Monteolivete, España. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8924-6100>. jlopezo@sego.es.

Introducción

Actualmente se lleva a cabo citología (Papanicolaou, Pap) cada 3 años, en mujeres de 21 a 65 años. De 30 a 65 años se añade el VPH (virus del papiloma humano). Se denomina el co-examen y se repite cada 5 años.¹ Sobre 10.596 citologías en Estados Unidos,² se hizo co-examen en 9125. El 81,1 % de las mujeres tenían hecho el Pap. Sin embargo, había 14 millones de mujeres que no, principalmente inmigrantes recientes en Estados Unidos y mujeres sin seguro de salud. Como el cribado es menor por incluir VPH, se necesita educación de la paciente, y recomendar este examen. Se recomienda pasar de citología y VPH, a únicamente VPH. Hay evidencia clara de reducción de la incidencia de cáncer de cérvix con el test de VPH. En el caso de que haya citología negativa y VPH-AR(+) se recomienda.

La implementación de un programa nuevo necesita una fase de transición, para mantener constante la calidad del trabajo.³ En Italia, dicen que es una ventaja centralizar la lectura del test VPH o de la citología. El VPH es más sensible que la citología para el cribado cervical.⁴ En 2007-2011, sobre 9000 especímenes, se estudió a 3 años el riesgo de CIN 3 (neoplasia intracervical). Con LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado), el riesgo de CIN 3 a los 3 años fue 5,8 %. De ahí, se establecieron 4 estratos para la conducta clínica:

- alto riesgo de CIN 3: conización
- moderado riesgo de CIN 3: colposcopia
- bajo riesgo de CIN 3: seguimiento intensivo, para aclaramiento
- muy bajo riesgo de CIN 3: exámen de rutina.

Es decir, realizar VPH como primera opción. Si es positivo, VPH y citología, y luego según proceda. Antes el cribado se hacía con la citología, ahora la alternativa es el VPH.⁵ Hay seguridad con el VPH para detectar CIN 2 confirmado histológicamente (incluido adenocarcinoma *in situ*), comparando con la citología líquida y convencional. De 1992-2015, de 40 estudios, con 140.000 mujeres de 20-70 años, la sensibilidad de los test fue: 52-94 % con citología líquida, y 61-100 % con captura híbrida II de VPH. En conclusión: VPH negativo es más seguro que citología negativa. La citología puede ser un falso negativo y retrasar el tratamiento.

En este trabajo, presentamos un estudio prospectivo de 11 años, 2008-2018, con el coexamen citología – VPH, y los resultados obtenidos.

Material y métodos

Desde el 1 de septiembre de 2008 y a lo largo de 2009, en el Centro de Especialidades de Monteolivete de Valencia (España), en la consulta de Ginecología del autor, se recogieron todos los casos de infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales, diagnosticadas por la citología cervicovaginal de Papanicolaou (que se realizaba en el IVO, Instituto Valenciano de Oncología). A todos ellos les practicamos un programa de cribado de otras infecciones y ETS (enfermedades de transmisión sexual) simultáneas,⁶ que incluía: hemograma con leucocitos y linfocitos, VSG (velocidad de sedimentación globular), PCR (proteína C reactiva), una serología con determinaciones de: HBSAg, (antígeno Australia de la hepatitis B), Ac-VHC (anticuerpos de la hepatitis C), RPR (reagina rápida plasmática de la sífilis), Ac-VIH (anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana) y Ac-VHS-2 (anticuerpos del virus del herpes tipo 2). Todas estas determinaciones se realizaron en el laboratorio del hospital Dr. Peset de Valencia. Y en el laboratorio de Microbiología del mismo hospital se llevó a cabo la determinación del tiraje de VPH, mediante la técnica de determinación genómica, captura de híbridos II (Digene VPH), para VPH de AR (alto riesgo) y BR (bajo riesgo).

A partir de 2010, y de forma prospectiva, se incluyó el tiraje VPH para todos los casos que acudieron a la consulta con antecedentes patológicos previos o que tuvieran resultados positivos en infecciones y lesiones. Y se mantuvo hasta 2018. A partir de mediados de 2015 hasta la actualidad, la citología se realizó en medio líquido (Thin Prep) Hologic Inc, Marlborough, MA, EE.UU., en el servicio de

Anatomía Patológica del Hospital Dr. Peset de Valencia. El análisis de VPH-ADN de AR se realizó desde mediados de 2012, con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), en inglés PCR, en el laboratorio de Microbiología del Hospital Dr. Peset de Valencia. Se indicaba positividad o negatividad para los tipos de AR: 16, 18 y otros (que incluía los tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en exudado endocervical.

En el estudio estadístico, los datos cuantitativos se expresan como rango, media y desvío estándar, y los datos cualitativos se expresan en porcentajes. Los datos cuantitativos se comparan con la t de Student. Los datos cualitativos se comparan con la chi-cuadrado de Pearson. La significación estadística se considera con la $p < 0,05$.

Resultados

A lo largo de 11 años (2008-2018) hemos practicado co-examen citología- VPH a 1600 pacientes. En la tabla I se expresa la distribución de casos por año, la edad, paridad, abortos, nuligestas y menopáusicas. La media de edad fue 37,63 años, entre 16 y 69. La paridad media 1, entre 0 y 7. El nº de abortos medio 0,60, entre 0 y 6. Fueron nuligestas 493 casos (30,81 %), y menopáusicas 85 casos (5,31 %). La media a la menopausia fue 48,39 años (entre 24 y 57).

En la tabla II, presentamos los antecedentes de las pacientes. Tenían condilomas vulvares 158 casos (9,87 %), condilomas anales 36 casos (2,25 %), y tenían condilomas sus parejas en 43 casos (2,68 %). En 135 casos, se había practicado conización (8,43 %). Antecedente de herpes genital en 14 casos (0,87 %). En 26 casos eran VIH(+), virus de la inmunodeficiencia humana (1,62 %); en 14 casos tenían VHC(+), virus de la hepatitis C (0,87 %). En 39 casos estaban vacunadas frente a VPH (2,43 %). Cuando se tomaron las muestras 9 casos estaban gestantes del primer trimestre (0,56 %). Destacamos también 6 casos de cáncer de mama (0,37 %), 3 casos de cáncer de pulmón (0,18 %) y 2 casos de cáncer de tiroides (0,12 %).

Años	Casos
2008-2009	423
2010	98
2011	106
2012	118
2013	141
2014	118
2015	97
2016	165
2017	165
2018	169
11	1600

Tabla 1

Co-test citología-VPH. Casos-año. Datos cuantitati-

	Rango	Media	Desvio
Edad	16-69	37.63	10.11
Paridad	0-7	1	1.04
Abortos	0-6	0.6	0.89
		N	%
Nuligestas		493	30.81
Menopausicas		85	5.31
	Rango	Media	Desvio
	24-57	48.39	4.03

VOS

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2

Antecedentes

	2008-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	%
Condilomas vulvares	5	20	20	21	9	5	26	20	17	15	158	9.87
Condilomas pareja	2	13	6	6	4	2	3	2	1	4	43	2.68
Condilomas anales	6	2	5	6	4	1	4	4		3	36	2.25
CONIZACION	3	13	13	17	2	3	19	22	21	22	135	8.43
Herpes genital	2	1	1				2	2	5	1	14	0.87
VIH (+)	1	2	4	6	2	1	4	2	2	2	26	1.62
VHC(+)	2		4	3		1	1	2	1		14	0.87
Vacuna VPH	1	5	2	3		1	4	7	6	10	39	2.43
Cáncer de mama	1			1		1		1		2	6	0.37
Esclerosis múltiple		1				1			1		3	0.18
Colitis ulcerosa							1	2	2		5	0.31
Trasplante renal						1			1		2	0.12
GESTANTE	8		1								9	0.56
Cáncer de pulmón							1		1	1	3	0.18
Cáncer de tiroides							1			1	2	0.12
Diabetes	3					1		1			5	0.31
CVVR	2						1	1		1	5	0.31
EIP		1		1		1			1		4	0.25
Lesbiana		1	1					2	1	2	7	0.43
Depresión	2	1	2					1			6	0.37
Bipolar		1		1					1		3	0.18
Esquizofrenia				1						1	2	0.12
Prostituta	1										1	0.06
ADVP								2			2	0.12
otros	5	6	3	1	1	2	1	6	3	3	31	1.93

VPH, virus del papiloma humano
 VIH, virus de la inmunodeficiencia humana
 VHC, virus de la hepatitis C
 CVVR, candidiasis vulvovaginal recidivante
 EIP, enfermedad inflamatoria pélvica
 ADVP, adicta a drogas vía parenteral

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3
Metodos contraceptivos

En la tabla III, presentamos los métodos contraceptivos utilizados: no utiliza-
ban ninguno 873 casos (54,56 %). El más utilizado fue el condón en 311 casos

(19,43 %), seguido de la píldora con-
traceptiva en 239 casos (14,93 %).
La ET, esterilización tubárica, se ha-
bía practicado en 59 casos (3,68 %).

En la tabla IV, presentamos los
diagnósticos de la citología cervi-
covaginal. Fue negativa en 565 ca-
sos (35,31 %). Se encontraron infec-
ciones en 528 casos (33 %), siendo
la más frecuente la vaginosis bac-
teriana (vb) en 361 casos (22,56 %),
seguido de la candidiasis en 139
casos (8,68 %). Dentro de las lesio-
nes cervicales, 507 casos (31,68 %),
hubo ASCUS (atipias de significado
incierto) en 237 casos (14,81 %), LSIL
(lesión escamosa intraepitelial de
bajo grado) en 211 casos (13,18 %),
HSIL (lesión escamosa intraepitelial
de alto grado) en 31 casos (1,93 %),
y hubo 4 casos de carcinoma epi-
dermoide (0,25 %). ASC-H, (atipias
en las que no se puede descartar
HSIL) se dio en 18 casos (1,12 %) y
ACG, (atipias de las células glandula-
res) en 6 casos (0,37 %).

	2008-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	%
No	266	47	56	65	73	58	46	76	103	83	873	54.56
Condon	51	29	21	28	34	25	25	31	36	31	311	19.43
Pildora	60	16	14	17	21	17	17	35	19	23	239	14.93
Diu	16	1	1	2	3	3		4	9	3	42	2.62
Implante	1					1			1		3	0.18
Anillo vaginal	9	3	2		3	3	2	3		2	27	1.68
Parche	2	1	1		1			1		2	8	0.5
Depoproevever*	6	1	1				1	1			10	0.62
Et	15		8	2	2	5	6	6	3	12	59	3.18
Vasectomia	4		1	2	1	1	1	6	2	1	19	1.18
Essure*	1		1	1	1	1		1	1		7	0.43
Ci										1	1	0.06
Natural (ovulación)					1						1	0.06
											1600	

DIU , dispositivo intrauterino

ET, esterilización tubárica

CI, coitus interruptus

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4
Diagnosticos de la citologia

Diagnosticos	2008-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	%
Negativa	27	52	57	65	68	74	61	48	51	62	565	35.3
Infecciones												
Vaginosis bacteriana (vb)	250	7	14	16	18	15	12	11	13	5	361	22.6
Candidiasis (c)	93	9	1	4	4	4	7	7	7	3	139	8.68
C + vb	10	1		2	1		2				16	1
Tricomonas	10					1					11	0.68
Actinomyces									1		1	0.06
Lesiones												
Ascus	7	10	12	12	16	11	10	55	52	52	237	14.8
Asc-h		1	1	3	3			3	6	1	18	1.12
Acg	1							2	2	1	6	0.37
Lsil	23	11	14	14	24	12	5	38	32	38	211	13.2
Hsil	2	7	7	1	5	1		1	1	6	31	1.93
Cancer epidermoide				1	2					1	4	0.25
	423	98	106	118	141	118	97	165	165	169	1600	

ASCUS, células escamosas con atípicas de significado incierto

ASC-H, células escamosas atípicas, sin poder excluir lesión de alto grado

ACG , células glandulares atípicas

LSIL , lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

HSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla V, analizamos el resultado de VPH-AR. Con la técnica de hibridación *in situ*, captura de híbridos tipo II, en los años 2008-2012, se indicaba resultado de positivo a AR y/o a BR. Con la técnica de RCP en los años 2013-2018 se indicaba positivo o negativo a los tipos de VPH: 16, 18 y otros (que incluye los tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Los resultados fueron: VPH negativo en 817 casos (51,06 %). Con captura de híbridos II, hubo VPH-AR(+) en 281 casos (17,56 %) y VPH-BR(+) en 135 casos (8,43 %). En 83 casos (5,18%) eran AR (+) y BR (+). Con RCP hubo 392 casos positivos de AR (24,5 %): VPH-16, 17,02 %; VPH-18, 3,95 % y VPH-otros, 79,02 %. Si consideramos únicamente los casos positivos de AR totales, fueron 673 casos (42,06 %).

Finalmente, en la tabla VI, indicamos los casos con citología (+) de lesiones y VPH-AR. En ASCUS, fueron 141 casos (59,74 %), en LSIL 159 casos (75,35 %), en HSIL 27 casos (87,09 %), en ASC-H 14 casos (77,77 %), en ACG 3 casos (50 %), y en carcinoma epidermoide 4 casos (100 %). Como puede verse, con la gravedad de las lesiones: ASCUS, LSIL, HSIL, carcinoma, el porcentaje va aumentando: 60 %, 75 %, 87 % y 100 %. Y viceversa, al ver citología (+) de lesiones y VPH negativo, los porcentajes fueron, respectivamente, decrecientes: 40,25 %, 24,64 %, 12,90 % y 0 %. Los 4 casos de cáncer epidermoide fueron en mujeres de 40, 30, 41 y 40 años, con paridades 1, 0, 1, 0, respectivamente. El caso 3 tenía VIH(+), VHC(+), antecedente de condilomas vulvares y anales y era ADVP, adicta a drogas por vía parenteral. El caso 2 tenía VPH-18 (+). El caso 4 tenía VPH-16 (+) y VPH-otros (+). Y los otros dos casos tenían VPH-otros (+).

De las 157 pacientes que tenían antecedente de conización (de ellas, 2 histerectomías y una intervención de Wertheim-Meigs por cáncer de cérvix), con el coexamen citología-vph, los resultados fueron: 141 citologías normales (89,80 %), 6 ASCUS y 6 LSIL (3,82 %, respectivamente), y 2 ASC-H y 2 HSIL (1,27 %, respectivamente). El VPH-AR fue (+) en 25 casos normales (17,73 %), 5 casos de ASCUS y LSIL, respectivamente (83,33 %), y en 2 casos de ASC-H (100 %) y uno de HSIL (50 %). Hubo diferencias significativas, $p < 0,001$, en ASCUS y LSIL, respecto a normales. Hay más VPH (+). También en ASC-H, $p < 0,01$, pero no en HSIL. En el grupo de citologías normales hubo 6 vacunadas de VPH (4,25 %). En el grupo de lesiones ninguna estaba vacunada. En el grupo de citologías normales había 24 fumadoras (17,02 %) frente a 4 en el grupo de lesiones (25 %), sin diferencias. Había en el grupo de citologías normales 2 VIH(+) (1,41 %), frente a 1 con LSIL (6,25 %), en el grupo lesiones, con diferencia significativa, $p < 0,01$.

Tabla 5

Resultados VPH (virus del papiloma humano)

	2008-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	%
VPH Negativo	224	21	47	62	66	73	59	88	83	94	817	51.06
VPH- AR (+)	130	57	55	39							281	17.56
VPH- BR (+)	69	20	29	17							135	8.43
AR (+) y BR (+)	40	15	18	10							83	5.18
VPH 16 (+)					9	8	8	9	12	10	56	3.5
VPH 18 (+)					3	1	4	2		3	13	0.81
VPH otros (+)					45	31	21	54	57	52	260	16.25
16 y 18 (+)					1	1		1			3	0.18
16 y otros (+)					11	3	4	7	10	10	45	2.81
18 y otros (+)					5	1	1	3	2		12	0.75
16 , 18 y otros					1			1	1		3	0.18
	423	98	131	118	141	118	97	165	165	169		

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 6

Citología (+) (lesiones) y VPH (+)

Citología (+) y VPH (+)	2008-2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total	%
Ascus (236)	4	9	11	10	13	6	7	24	33	24	141	59.7
LSIL (211)	17	7	13	12	17	10	5	31	26	21	159	75.4
HSIL (31)	2	6	6	1	4	1		1	1	5	27	87.1
ASC-H (18)		1	1	3	2			2	5		14	77.8
ACG (6)	1							1	1		3	50
Carcinoma epidermoide (4)				1	2					1	4	100
	24	23	31	26	38	17	12	73	61	51	356	

Citología (+) y VPH negativo	N	%
Ascus, atipias significado incierto	95	40.25
LSIL , lesión escamosa bajo grado	52	24.64
HSIL, lesión escamosa alto grado	4	12.9
ASC-H, atipias no descartan HSIL	4	22.22
ACG , atipias células glandulares	3	50
CANCER EPIDERMÓIDE	0	0

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Nuestra serie de 11 años con coexamen citología-vph consta de 1600 casos. La edad media fue 37,69 años, paridad media 1, nuligestas el 30,81 % y menopáusicas 5,31 %. En 54,56 % no utilizaban ningún método contraceptivo. La citología fue negativa en 35,31 %. Hubo infecciones en 33 % (la más frecuente la vb en 22,56 %). En 31,68 % hubo lesiones cervicales: ASCUS (14,81 %), LSIL (13,18 %), HSIL (1,93 %) y carcinoma epidermoide (0,25 %). El vph-ar fue positivo en 42,06 %. Con la gravedad de las lesiones el vph-ar (+) fue aumentando, 60 % en ASCUS, 75 % en LSIL, 87 % en HSIL y 100 % en carcinoma. Con lesiones vph negativas, ocurrió a la inversa, el porcentaje fue disminuyendo, respectivamente, 40,25 %, 24,64 %, 12,90 % y 0 %.

Con citología negativa, estaban vacunadas de vph en 4,25 %. Con lesiones, ninguna estaba vacunada. No hubo diferencias respecto a fumadoras, entre citología negativa y lesiones. A lo largo de los años, hemos de considerar dos periodos: el primero, con citología de Papanicolaou y vph mediante hibridación *in situ* tipo II, con vph-ar y BJ. El primero fue positivo en 17,56%; el segundo, con citología en medio líquido y vph mediante RCP, viendo los tipos: 16, 18 y otros. vph-16 fue positivo en 17,02 %, vph -18 en 3,95 % y vph -otros en 79,02 %.

En el estudio CITRUS en Japón,⁷ citología líquida y vph en cribado primario de cáncer de cérvix, en 2013-2015, con mujeres de 30-64 años, haciendo el programa cada 2 años, sobre 18.402 mujeres; el grupo control con 9145 mujeres con citología líquida y el grupo intervención con 9257 mujeres, con citología líquida y test vph-ADN. En el grupo control hubo citología negativa en 97,4 %, y lesión ASCUS o mayor en 2,06 %. En el grupo intervención fueron: citología negativa en 87,13 % y vph negativo; 0,72 %, ASCUS y vph negativo; 10,34 % citología negativa y vph (+); 0,69 %, ASCUS y vph (+); 0,90%, >ASCUS y vph(+). Aquí, el vph(+) no estaba en relación a la edad. La conclusión era según CITRUS, el uso de vph en el futuro para el cribado de cáncer de cérvix.

En China, un estudio de vph-ar e ITS (infecciones de transmisión sexual) en 2014, sobre 1218 mujeres casadas, que quedaron reducidas a 1195.⁸ Hicieron test de clamidia, gonorrea, Ureaplasma urealitycum, Candidas, células clave y vph-ar. Hubo infecciones genitales en 47 % y vph-ar en 7 %. Ureaplasma urealitycum fue la más frecuente en 35,5 %, seguido de vb en 10,5 %. La vb se asocia a aumento de riesgo de vph-ar. Hubo correlación fuerte entre citología anormal y vph-ar, $p < 0,001$. En nuestro trabajo sobre detección de ITS en ASCUS y LSIL,⁹ también el germen más frecuente fue Ureaplasma urealitycum en 13,88 % en ASCUS y en 24,13 % en LSIL. vph-ar fue (+) en 68,33 % en ASCUS y en 68,96 % en LSIL. Los tipos más frecuentes de vph fueron Otros de ar. vph (+) e ITS (+) ocurrió en 44,44 % en ASCUS y en 58,62 % en LSIL.

vph tiene diferente distribución en países, regiones y razas.¹⁰ En China, viendo vph con lesiones precancerosas, en un estudio retrospectivo de 2016. se hizo el test de vph viendo 27 subtipos. Sobre 3393 casos de CIN (neoplasia cervical intraepitelial): 1098 CIN 1, 762 CIN 2 y 1533 CIN 3; hubo infección de vph en 82,58 %, de ar en 76,61% y de BR en 9,88 %. Los tipos más frecuentes fueron: 16, 52, 58, 33, 18. Lesiones precancerosas y no relación con vph hubo en 17,42 %. El vph y no hacer citología puede llevar a no observar 20 % de lesiones precancerosas, lo que sería una pena en la atención clínica.

En otro estudio, también en China, viendo vph-ar y relación con los tipos de lesión,¹¹ sobre 1292 mujeres que quedaron en 1274, se hizo vph-ar con captura híbrida II y citología líquida. En 194/ 1274 (50,2 %), había vph-ar (+) para los tipos otros de ar (14 tipos). Los más frecuentes fueron: 16 (19,1 %) y 52 (16,5 %). En CIN 1, el 52 (24,1 %), y en CIN 2 el 16 (53,1 %). En Tailandia, un estudio con test de vph-ar (tipos 16 y 18) seguido de la citología líquida para triaje de detección de CIN.¹² En mujeres de 30-60 años, con citología anormal y vph, hacen colposcopia y biopsia. Sobre 5004 mujeres, en 20 (0,4 %) hubo citología anormal, y en 174 (3,5 %), vph (+). Con citología líquida y vph, la sensibilidad (S) fue 53 % ; la especificidad (E) fue 98,7 %, el valor predictivo positivo (VPP) fue 20,3 %. Con vph, hubo S = 71,8%, E = 97%, y VPP = 13 %. El vph tiene utilidad en el coexamen.

También en Tailandia, con alta incidencia de cáncer de cérvix, en un estudio en 2013,¹³ hacen citología y vph. En 4681 mujeres de 20-70 años, quedan 1523. Con citología anormal y vph (+) hacen colposcopia y biopsia. Hubo citología

anormal en 4,1 %: ASCUS, 2,4 %, LSIL, 1 %, y HSIL, 0,5 %. VPH (+) en 13,7 %: AR, 5,6 % y BR, 6,8 %. Los tipos de AR fueron: 16 (1,31 %), 51 (1,25 %) y 52 (1,25 %). VPH -16 fue el más frecuente. Hay baja prevalencia de VPH y alta prevalencia de CIN 2+ y de cáncer. En Corea, la infección VPH depende de región geográfica y de la inmunidad por las vacunas.¹⁴ En un estudio con 18.815 citologías y VPH por RCP, en 16 centros en 13 ciudades, en 2014-2015, la prevalencia de VPH fue 27,8 %: 22,2 % de AR y 11,4 % de BR. Los tipos más frecuentes fueron: 52, 58, 16, 56 y 51. VPH-AR en citología normal: tipos 53, 68, 70, 52 y 58. VPH-AR en HSIL: tipos 16, 52, 58, 33 y 31.

El VPH varía según la edad y los hallazgos de la citología. En Singapur, en un estudio retrospectivo para ver la prevalencia de CIN 3 y el coste-eficacia de VPH y la citología líquida para el cribado de cáncer,¹⁵ en mujeres > 25 años, hacen el coexamen con los tipos 16, 18 y otros 12 tipos. En 1866 mujeres, en 167 (8,9 %) hubo citología > ASCUS, y en 171 (9,2 %), VPH-AR (+). El VPH detecta más CIN 3. VPH 16/18 detectan más CIN 3 y es coste-efectivo. En Chipre, con 596 mujeres de 19-65 años, con anomalías citológicas¹⁶ ven VPH. En 348 mujeres el Pap fue negativo. Hubo VPH (+) en 72,8 %, depende de la edad, y disminuye la prevalencia hasta los 45 años. Hubo VPH-AR (+) en 59,4% y VPH-BR (+) en 34,8 %. El VPH -16 fue el más frecuente (17,7 %), 19,7 % en LSIL y 15,8 % en HSIL. Hubo VPH (+), 74% en ASCUS, 85,9 % en LSIL y 82,6% en HSIL (como en nuestra serie, aumentos según la gravedad de la lesión).

En Brasil, en la Amazonia, estudio de la prevalencia de VPH,¹⁷ en 353 mujeres, con el Pap y el VPH con RCP para 16 y 18. Las mujeres tenían edad media de 37 años, en 79 % en pareja o casadas, en 80 % con bajo nivel educativo y en 53 % con ingresos < 250 dólares. La prevalencia de VPH fue 16,4 %, VPH -16 (2,3 %) y VPH-18 (1,4 %). En 70 % no se habían hecho Pap nunca. La citología fue anormal en 27,5 %, con aumento de tasa de VPH(+), en relación a la severidad de la lesión. El VPH 16 y 18 no son predominantes. Aquí, no tienen acceso a cuidado primario de salud o a servicios de salud pública. Hay riesgo de desarrollo de lesiones cervicales y progresión a cáncer.

En Ecuador, estudio de la prevalencia de VPH-AR con 11 tipos en muestras premalignas o malignas de citología.¹⁸ En 64,5 % fueron positivas para 16 y 18. también fueron frecuentes 58 y 51. La estrategia es: educación sexual, y uso de vacunas para la prevención primaria. En el estado de Nuevo México, en 2007-2012, estudio de citología con ASCUS, con y sin test de VPH en 5 años.¹⁹ Sobre 457.317 mujeres, media de edad 39,8 años, en 20.677 (4,5 %) hubo ASCUS. Con CIN 3 +, 2,49 % con VPH y 2,15 % sin VPH, tarda la detección 103 días versus 393 días ($p < 0,001$). VPH detecta más CIN y antes. Con CIN 2+ y tratamiento, estudio de VPH solo para predecir enfermedad recurrente,²⁰ y con 3 años de seguimiento. Es un estudio retrospectivo de 2013, con 128 mujeres con CIN 2, histológico, y conización. Hubo enfermedad recurrente en 4,7 % (6/128). Post-cono hubo VPH negativo en 67,2 % (86/128), y Pap normal en 93,7 % (120/128). En nuestra serie la citología fue normal post-cono en 89,80 %.

La sensibilidad de citología y VPH para predecir displasia recurrente fue 100 %, la E = 45,8%, VPP = 8,5% y el VPN (valor predictivo negativo) = 100 %. Con VPH solo, fue S = 83,3 %, E = 69,7 %; VPP = 11,9 % y VPN = 98,8 %. Con los márgenes de resección y el VPH; S = 100 %; E = 45,9 %; VPP = 8,7 % y VPN = 100 %. A los 6 meses post-cono, VPH, S = 98,8 %; VPH + márgenes de resección, S = 100 %. El uso del test VPH en solitario para ver el riesgo de recurrencia sirve, puesto que la citología no aumenta el valor predictivo. En un estudio de HSIL en biopsia y VPH previo negativo, para ver el estado de VPH, en 2013-2014, con 1654 biopsias y VPH,²¹ en 21/252 biopsias hubo HSIL (8,3 %). En el bloque de la biopsia hacen VPH. Hubo VPH (+) en 20/21 (95 %); 16/18 (+) en 4, no 16/18 (+) en 10 y VPH negativo en 6. Los tipos 59 y 45 fueron 2,2 veces más frecuentemente detectados que 16/18. El 8,3 % de las mujeres con biopsia de HSIL, tiene test de VPH previo negativo. Con VPH en la biopsia, el 67 % de VPH primario fueron los tipos 59 y 45, diferentes a en la población general.

Puede haber discrepancias HSIL-CIN 3+ después de citología negativa y VPH-AR (+), y puede haber VPH-AR negativo y citología (+) de ASCUS. En 2010-2013, un

estudio retrospectivo de citología y VPH²² en 15.173 mujeres de 25-95 años (el 7,1% < 30 años). En 1184 (8,4 %) se hizo biopsia. La citología fue (+) en 19,4 % y el VPH (+) en 14,5 %. No hubo diferencias en citología negativa / VPH (+) y ASCUS / VPH negativo. Existe citología (+) y VPH negativo, y debe hacerse cribado primario con VPH. La razón de la discrepancia puede ser un error de interpretación, y varios casos de citología negativa y VPH (+), se reclasifican como ASCUS. Puede utilizarse con VPH-AR (+), el marcador p16/Ki67 en IHQ (inmunohistoquímica), en el diagnóstico citológico en el coexamen citología-VPH. El uso es para clasificar el CIN 1 y el seguimiento. En 1136 mujeres de 25-64 años, asintomáticas, en 2011, en el programa de cribado con citología líquida y VPH-AR,²³ se hace la correlación histológica a 442 casos. En seguimiento 2 años, 387 casos, y de ellos 316 con lesión de bajo grado. Se vio que con p16/Ki67, aumentó la sensibilidad de la citología en algunos diagnósticos, pero no existe una pauta personalizada posible. Con p16/Ki67 aumentó el VPP de CIN 2, en ASCUS y LSIL.

Finalmente, concluimos diciendo que con la citología se detectaron 31,68 % de lesiones: ASCUS, 14,81 %; LSIL, 13,18 %; HSIL, 1,93 %, y carcinoma, 0,25 %. El VPH-AR fue positivo en 42,06 %. Los tipos más frecuentes de VPH fueron: otros de AR en 79,02 %, 16 (+) en 17,02 % y 18 (+) en 3,95 %. VPH-AR (+) aumenta su frecuencia en relación a la gravedad de las lesiones: 60 % en ASCUS, 75 % en LSIL, 87 % en HSIL y 100 % en carcinoma. Con lesiones, ninguna paciente estaba vacunada de VPH.

Nuestras recomendaciones son:

1. vacuna VPH con 9 tipos antes de iniciar la vida sexual.
2. Cribado con detección de ITS, citología y VPH-AR.

Referencias

1. Watson, M; Benard, V; King, J; Crawford, A Y Saraiya, M. National assessment of HPV and Pap test: changes in cervical cancer screening. National Health Interview Survey. Prev. Med. 2017. doi: 10.1016 / j.ypmed.2017.05.004.
2. Crossley, B. Y Crossley, J. A review of the use of Human Papilloma Virus (HPV) in cervical screening. Br J Biomed Sci, 2017. doi.org/10.1080/09674845.2017.1332555.
3. Di Stefano, F; Rossi, P.G; Carozzi, F; Ronco, G; Cacciani, L; Vecchi, S; Naldoni, C; Segnan, Ne gruppo di lavoro MIDDIR. L'implementazione del DNA-HPV come test primario nei programme italiani di screening del cervicocarcinoma. Risultati del Progetto MIDDIR. Epidemiol Prev. 2017; 41: 116-124.
4. Schiffman, M; Hyun, N; Raine-Bennett, T.R; Katki, H; Fetterman, B; Gace, J.C et als. A cohort study of cervical screening using partial HPV typing and cytology triage. Int J Cancer. 2016; 139: 2606-2615.
5. Koliopoulos, G; Nyaga, V.N; Santesso, N; Bryant, A; Martin-Hirsch, P.P.L; Mustafa, R.A; Schünemann, H; Paraskevaidis, E. y Arbyn, N. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (review). Cochrane Database of Systematic Review. 2017. Doi: 10.1002 / 14651858. CD008587.pub2.
6. Lopez-Olmos, J. Infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (I): Programa de cribado de otras infecciones y ETS simultáneas. Clin Investí Ginecol Obstet. 2011; 38: 208-221.
7. Moresada, T; Teramoto, K; Takano, H; Sakamoto, I; Nishio, H; Iwata, T; Hashi, A; Katoh, R; Okamoto, A. et al. CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: design, methods and baseline data of 18471 women. Cancer Epidemiol. 2017; 50: 60-67.
8. Zhang, D; Li, T; Chen, L; Zhang, X; Zhao, G y Liu, Z. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China. Plos One. 2017, doi.org /10.1371/journal.pone.0178033.
9. Lopez-Olmos, J. Detección de ITS (infecciones de transmisión sexual) en mujeres afectas de ASCUS y LSIL en la citología cervicovaginal. Estudio prospectivo de 4 meses. Clin Invest Ginecol Obstet, 2019; 46: 115-121.
10. Li, K; Yin, R; Li, Q y Wang, D. Analysis of HPV distribution in patients with cervical precancerous lesions in western China. Medicine. 2017; 96: 29(e7304).
11. Zhao, X-L; Hu, S-Y; Zhang, Q; Dong, L; Feng, R-M; Han, R Y Zhao, F-H. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. J Gynecol Oncol. 2017; 28: e-30, 1-11.
12. Sangrajrang, S; Laowahutanont, P; Wongsena, M; Muwonge, R; Karalak, A; Imsanran, W; Senkomago, V y Sankaranarayanan, R. Comparative accuracy of Pap smear and HPV screening in Ubon Ratchathani, in Thailand. Papillomavirus Res. 2017; 3: 30-35.

13. Phoolcharoen, N; Kantathavorn, N; Sricharunrat, T; Saeloo, S y Krongthong, W. A population-based study of cervical cytology findings and human papillomavirus infection in a suburban area of Thailand. *Gynecol Oncol Reports*. 2017; 21: 73-77.
14. Nah, E-H; Cho, S; Kim, S Y Cho, H-I. Human papillomavirus genotype distribution among 18.815 women in 13 Korean cities and relationship with cervical cytology findings. *Ann Lab Med*. 2017; 37: 426-433.
15. Tay, S.K; Lin, L.E.O Y Goh, R.C.H. Detection rate of high-grade cervical neoplasia and cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus genotyping with reflex liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Ann Acad Med Singapore*. 2017; 46: 1-7.
16. Krashias, G; Koptides, D Y Christodoulou, C. HPV prevalence and type distribution in Cypriot women with cervical cytological abnormalities. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 346-354.
17. Valim Duarte, D; Covre Vieira, R; Baia De Brito, E; Nascimento Pinheiro, M^a. C; Valente Monteiro, J.S; Rocha Valente, M.D. et al. Prevalence of human papillomavirus infection and cervical cancer screening among Riverside women of the Brazilian Amazon. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39: 350-357.
18. Dalgo Aguilar, P; Lojan Gonzalez, C; Cordova Rodriguez, A; Acurio Paez, K; Arevalo, A.P y Bobokova, J. Prevalence of high-risk genotypes of human papillomavirus: women diagnosed with premalignant and malignant Pap smear tests in Southern Ecuador. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017. doi.org / 10.1155/ 2017/ 8572065.
19. Cuzick, J; Myer, O; Lee, J-H; Shi, Y; Gage, J.C; Hunt, W.C; Robertson, M; Wheeler, C-M for the New Mexico HPV Registry Strering Committee. Outcomes in women with cytology showing atypical squamous cells of undetermined significance with vs without human papillomavirus testing. *JAMA Oncol*. 2017; 3: 1327-1334.
20. Bruhn, L.V; Andersen, S.J Y Hariri, J. HPV-testing versus HPV-cytology co-testing to predict the outcome after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97: 758-765.
21. Ge, Y; Mody, R.R; Olsen; R.J; Zhou, H; Luna, ; Arnylagos, D; Puntachart, N et al. HPV status in women with high-grade dysplasia on cervical biopsy and preceding negative HPV tests. *J Am Soc Cytopathol*. 2019; 8: 149-156.
22. Tracht, J.M; Davis; A.O; Fasciano, D.N y Eltoum, I-E. Discrepant HPV/cytology cotesting results: are there differences between cytology-negative versus HPV-negative cervical intraepithelial neoplasia? *Cancer Cytopathol*. 2017. doi: 10.1002/ cncy.21905.
23. Rossi, P; Borghi, L; Ferro, R y Mencarelli, R. A population of 1136 HPV-DNA-HR positive women: expression of p16INK4a / Ki 67 dual stain cytology and cytological diagnosis. *Histological correlations and cytological follow-up. Pathologica*, 2015; 107: 185-191.