



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Doctorado en Biotecnología, Medicina y Ciencias
Biosanitarias

Memoria para optar al grado de doctor en medicina

**“INFLUENCIA DEL DISPOSITIVO
INTRAUTERINO EN EL
ACLARAMIENTO DE VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO”**

Marta Agenjo González
Licenciada en Medicina y Cirugía

Director de Tesis:
Ignacio Cristóbal García
Doctor en Medicina y Cirugía
Madrid 2019

Para Victoria

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido un camino largo, con altibajos, con alegrías cuando se avanza y salen las cosas como uno espera y desanimo cuando se estancan o el proceso se enlentece. Por eso es fundamental la gente que te acompaña durante este tiempo y sin los que no hubiera podido realizarse.

La primera persona a la que debo agradecer es a mi director de tesis, mentor y amigo el Dr Ignacio Cristobal. Gracias por haber sido el motor de este proyecto desde el inicio, por dirigirme en la dirección correcta, animarme y enseñarme. Y sobre todo, por hacerlo todo con tanta paciencia y cariño.

La segunda es a mi marido, Michael, gracias a su generosidad y su respeto por mi trabajo yo he podido tener más tiempo para mi tesis aunque eso supusiera menos tiempo para otras cosas. Gracias por ayudarme a traducir, por llevarme a la universidad, por no reprocharme nunca mi dedicación y sobre todo por Victoria. Aunque ella aún no se entera, parte de este camino ha sido durante su gestación y primeros años de vida, y si le he quitado algo de tiempo, espero que en el futuro se sienta orgullosa de mí.

Gracias a mis compañeros ginecólogos del Hospital Universitario La Zarzuela porque literalmente, sin ellos no podría haber sido posible. Gracias por ayudarme a reclutar pacientes, y por aguantar mi insistencia si se olvidaba algún documento. Yo entiendo la medicina como un trabajo en equipo y así he vivido este proyecto.

Gracias a mis padres y hermanas, por ayudarme y ofrecerse siempre con toda la burocracia que conlleva esto, por valorar mi trabajo y animarme. Probablemente ellos me transmitieron este gusto por el estudio sin el que no es posible realizar este tipo de proyectos.

Gracias a David Varillas, ha sido una suerte encontrarte. A parte de toda la parte estadística, has dado un empujón fundamental al final de este proceso. Gracias por siempre estar disponible y por tu compromiso. Todavía me impresionan tu rapidez y eficacia.

Gracias a las pacientes que formaron parte del estudio, sin ellas no existiría.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

D. IGNACIO CRISTÓBAL GARCÍA, Director de la tesis doctoral de Dña.Marta Ajenjo Gonzalez,

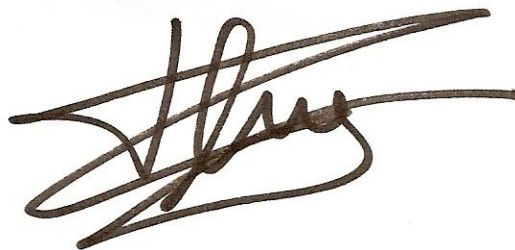
Informa favorablemente la solicitud de defensa de la tesis doctoral con el título:

“Influencia del DISPOSITIVO INTRAUTERINO en el aclaramiento de virus de papiloma humano”,
presentada por dicha doctorando.

Programa de Doctorado: Biotecnología, Medicina y Ciencias Biosanitarias.

- La tesis está sometida a procesos de confidencialidad: NO.
- La tesis se presenta como compendio de publicaciones: NO.

Fecha: Madrid a 11 de Junio de 2019

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Ignacio Cristóbal García', written in a cursive style with several horizontal strokes across the top.

Fdo. Ignacio Cristóbal García

ÍNDICE

<u>Resumen y abstract</u>	1
<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	3
1. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.1 FACTORES DE RIESGO	5
1.1.1 Comportamiento sexual	6
1.1.2 Paridad	6
1.1.3 Anticoncepción Hormonal	6
1.1.4 Coinfecciones genitales	7
1.1.5 Tabaco	7
1.2 FACTORES DE PROTECCIÓN	7
1.2.1 Preservativo	7
1.2.2 Circuncisión	8
1.2.3 Dieta	8
1.2.4 Terapia Hormonal Sustitutiva	8
2. GENÓMICA Y TIPOS DE VPH	9
2.1 GENÓMICA	9
2.2 TIPOS DE VPH	10
2.3 CICLO VITAL DE VPH	12
3. DETECCIÓN DE VPH	14
3.1 MÉTODOS DE DETECCIÓN DE VPH	14
3.1.1 Captura de híbridos.....	14
3.1.2 Test Cervista ®	14
3.1.3 Test de ADN Cobas 4800 ®.....	14
3.1.4 Test ARN APTIMA ®.....	15
3.2 MOMENTO DE DETECCIÓN Y RECOGIDA DE MUESTRA	15
4. VPH Y LESIONES ASOCIADAS	15
4.1 LESIONES PRENEOPLÁSICAS CERVICALES	15
4.2 CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX	17

5. VPH E INMUNIDAD.....	17
5.1 VPH E INMUNIDAD INNATA.....	18
5.2 VPH E INMUNIDAD HUMORAL.....	18
5.3 VPH Y EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE.....	19
6. PERSISTENCIA Y ACLARAMIENTO VIRAL.....	19
6.1 PERSISTENCIA DE VPH Y ESTADO INMUNE.....	20
6.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PERSISTENCIA VIRAL.....	21
7. DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU).....	22
7.1 FRECUENCIA DE USO	22
7.2 HISTORIA DEL DIU	22
7.3 INSERCIÓN Y UTILIZACIÓN DEL DIU.....	24
7.4 COMPLICACIONES O EFECTOS ADVERSOS DEL DIU	25
7.5 SISTEMA INTRAUTERINO DE LIBERACIÓN DE LEVONORGESTREL.....	25
7.6 CAMBIOS CITOLÓGICOS ASOCIADOS AL USO DEL DIU	26
8. CARCINOMA DE CÉRVIX Y DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU).....	27
<u>II OBJETIVOS</u>.....	30
1. OBJETIVO PRINCIPAL	30
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	30
<u>III MATERIAL Y MÉTODOS</u>.....	31
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	31
2. PACIENTES Y ÁMBITO DE ESTUDIO	31
2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS PACIENTES.....	32
2.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	33
2.3 IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS / CONTROLES Y SEGUIMIENTO.....	34
3. DIUs EMPLEADOS.....	34
4. EXAMEN GINECOLÓGICO Y RECOGIDA DE LA MUESTRA.....	36

5. ESTUDIO DE LABORATORIO	37
6. VARIABLES DE ESTUDIO	38
7. RECOGIDA DE DATOS	38
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
9. TAMAÑO MUESTRAL	39
10. MÉTODO ESTADÍSTICO	40
<u>IV RESULTADOS</u>	41
1. TAMAÑO MUESTRAL Y PÉRDIDAS	41
2. DATOS DEMOGRÁFICOS	42
2.1 EDAD	43
2.2 TABACO	43
2.3 ANTICONCEPTIVOS UTILIZADOS EN EL GRUPO CONTROL	44
2.4 TIPOS DE DIU UTILIZADOS	45
2.5 PARIDAD	46
2.6 CITOLOGIA AL INICIO DEL ESTUDIO	47
2.6.1 Frecuencia de citologías normal y anormal en los dos grupos de estudio	47
2.6.2 Distribución de citologías anormales según tipo de alteración	48
2.6.3 Diferentes alteraciones citológicas según los dos grupos de estudio	49
2.6.4 Relación entre citología normal o alterada y edad	50
3. TIPOS DE VPH DETECTADOS	50
3.1 TIPOS DE VPH AL INICIO DEL ESTUDIO Y SU FRECUENCIA	51
3.2 RELACIÓN ENTRE LOS VPH MÁS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS Y LA EDAD DE LAS PACIENTES	51
3.3 FRECUENCIA DE PACIENTES CON UN SOLO TIPO DE VPH O CON MÁS DE UNO	52

3.4 FRECUENCIA DE PACIENTES CON VPH DE ALTO RIESGO Y VPH DE BAJO RIESGO.....	52
3.5 TIPOS DE VPH EN LA SEGUNDA DETERMINACIÓN Y SU FRECUENCIA	52
4. ACLARAMIENTO DE VPH.....	53
4.1 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE CASOS Y CONTROLES.....	55
4.2 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE CASOS Y DIFERENTES ANTICONCEPTIVOS	55
4.3 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH SEGÚN EL TIPO DE DIU EMPLEADO	56
4.4 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH EN EL GRUPO CONTROL SEGÚN EL TIPO DE ANTICONCEPTIVO.....	57
4.5 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH SEGÚN LA EDAD	58
4.6 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGÍA (NORMAL O ANORMAL)	58
4.7 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE FUMADORAS Y NO FUMADORAS	59
4.8 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH DE ALTO RIESGO Y VPH DE BAJO RIESGO	59
4.9 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO ENTRE PACIENTES CON UN SOLO TIPO DE VPH O MÁS DE 1 TIPO	60
4.10 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE USUARIAS DE PRESERVATIVO Y DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES O AUSENCIA DE ANTICONCEPTIVO	61
4.11 RELACIÓN ENTRE VPH 16 Y 18 Y RESULTADO DE LA CITOLOGÍA AL INICIO	62
5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS ENCONTRADOS EN EL TRABAJO	63
<u>V DISCUSION</u>	65

1. ANÁLISIS DE PARTICIPANTES	65
1.1 PÉRDIDA DE PACIENTES	65
1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS PACIENTES	66
1.3 ANTICONCEPCIÓN EN EL GRUPO CONTROL	66
2. TIPOS DE DIU EMPLEADOS	67
3. CITOLOGÍA AL INICIO DEL ESTUDIO	67
4. TIPOS DE VPH	68
5. ACLARAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VPH	68
5.1 RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE VPH Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS	69
5.2 DIFERENCIAS EN EL ACLARAMIENTO ENTRE GRUPO DE CASOS Y CONTROLES	70
5.3 DIFERENCIAS EN ACLARAMIENTO ENTRE DIU DE LEVONORGESTREL Y DIU DE COBRE	70
6. RELACIÓN ENTRE VPH Y DIU CON LA INMUNIDAD	71
<u>VI REFLEXIONES</u>	74
<u>VII CONCLUSIONES</u>	75
<u>VII BIBLIOGRAFÍA</u>	77
ANEXO 1	84
ANEXO 2	86
ANEXO 3	87

Abstract

Introduction

An important inverse relation between IUD use and risk of cervical cancer has been proved. Women who used IUD had half the risk of developing cervical cancer. The mechanism how IUD is a protector factor is still unknown. Could be improving the clearance of HPV infection or stopping progression to cancer from preneoplastic lesion. The aim of the study is to check if IUD increases HPV clearance, that is, checking if after 1 year HPV infection disappears in more patients using IUD than those not using it.

Study design

This is a cohort case-control prospective study, carried out in University Hospital La Zarzuela in Madrid, Spain, performed between October 2015 and April 2018.

No pregnant women between 25–50 years old, with HPV cervical infection were enrolled. We separated the participants into two groups: an IUD group, with women starting using IUD and non IUD group, with women using any other contraceptive method or none. HPV genotyping of cervical cytology samples were performed initially on enrolment day and one year after.

Results

254 participants were enrolled at the beginning of the study, 85 in the IUD group and 169 in the control group (non IUD). 179 participants completed the study, 59 (33%) in IUD group and 120 participants in non IUD group (67%). 41 women from IUD group cleared HPV infection (69.5%) and 65 women from control group cleared it (54.2%) ($p=0.054$). Excluding copper IUD (5), 38 women from IUD group cleared HPV infection (69.5%) and 65 women from control group cleared it (54.2%) ($p=0.044$). An association in logistic regression was observed in HPV clearance with different factors. Firstly, higher percentage of patients with IUD clear the HPV infection than those in control group (OR=0.519, CI 95%; 0.268-1.004, $p=0.051$). Clearance was higher in patients with low-risk HPV infection comparing with high risk HPV (OR=2.596, CI 95%; 1.405-4.798, $p=0.002$) and in patients with only one HPV subtype than those with more than one subtype (OR=0.194, CI 95%; 0.090-0.415, $p<0.001$).

Conclusions

In Spanish women diagnosed with HPV, the clearance between IUD and non IUD groups have a tendency. There were differences between suffering one subtype or more than one, as well as the role of low-risk HPV with respect to high-risk HPV.

Resumen

Introducción

Las mujeres usuarias de DIU tienen la mitad de riesgo de padecer cáncer cervical. El mecanismo por el cual el DIU es un factor protector es desconocido. Las hipótesis plantean que podría ser estimulando el aclaramiento de la infección de VPH o frenando la progresión de lesiones preneoplásicas. El objetivo de este estudio es comprobar si el DIU estimula el aclaramiento de VPH, es decir, si tras 1 año, la infección de VPH desaparece en más pacientes que usan DIU que en aquellas que no lo hacen.

Diseño del estudio.

Este trabajo es un estudio prospectivo de cohortes casos-control, llevado a cabo en el Hospital Universitario La Zarzuela en Madrid, realizado entre octubre de 2015 y abril de 2018. Se han incluido mujeres entre 25 y 50 años con infección cervical por VPH. Se han separado a las participantes en dos grupos: grupo DIU, con mujeres que comiencen a usar DIU y grupo no DIU, con mujeres que usen cualquier otro método anticonceptivo o ninguno. Se realizó una determinación cervical de VPH al inicio del estudio y un año más tarde.

Resultados

Se incluyeron 254 participantes al comienzo del estudio, 85 en el grupo DIU y 169 en el grupo control. 179 mujeres completaron el estudio, 59 (33%) en el grupo DIU y 120 en el grupo control (67%). 41 mujeres del grupo DIU aclararon la infección de VPH (69.5%) y 65 del grupo no DIU (54.2%) ($p=0.054$). Excluyendo los DIU de cobre (5), 38 mujeres del grupo DIU aclararon la infección (69.5%) y 65 del grupo no DIU (54.2%) ($p=0.044$). Se objetivó una asociación en la regresión logística en el aclaramiento de VPH y diversos factores: un mayor porcentaje de pacientes con DIU aclararon la infección que aquellas sin DIU ($OR=0.519$, CI 95%; 0.268-1.004, $p=0.051$). Además, el aclaramiento fue mayor en pacientes con infección por VPH de bajo riesgo comparado con las de alto riesgo ($OR=2.596$, CI 95%; 1.405-4.798, $p=0.002$) y en pacientes con solo un tipo de VPH que en aquellas con más de uno ($OR=0.194$, CI 95%; 0.090-0.415, $p<0.001$).

Conclusión

En mujeres españolas diagnosticadas de VPH, el aclaramiento entre los grupos DIU y no DIU muestra una tendencia, que es estadísticamente significativa cuando se compara DIU de levonorgestrel y grupo no DIU. Se objetivaron diferencias en el aclaramiento de VPH entre sufrir un tipo de VPH o más de uno y entre padecer infección por VPH de bajo riesgo o de alto riesgo.

I INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer en frecuencia en la mujer a nivel mundial, dándose un 83% de los casos en países en vías de desarrollo. La incidencia de cáncer de cérvix es del 9% en países desarrollados y del 17.8% en países en vías de desarrollo. El cáncer de cérvix es responsable de 275.000 muertes al año en el mundo. En España la tasa poblacional ajustada a la edad de incidencia media es de 6.3 x 100.000 mujeres - año y su mortalidad de 712 casos al año (1).

La persistencia de la infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de lesiones precursoras y de cáncer, siendo los tipos 16 y 18 responsables del 70-75% de todos los cánceres de cérvix. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, por lo que es fundamental la relación entre el virus y el huésped para la persistencia de la infección ya que existen varios cofactores implicados en la misma.

La mayoría de las infecciones son subclínicas y se detectan por cambios en la citología o colposcopia, o sólo mediante determinación del ADN viral. Sólo un 1 % de los adultos presentan lesiones clínicas, en forma de condilomas acuminados o verrugas genitales, que son ocasionados en un 90% por los VPH 6 y 11. La media de duración entre la adquisición de la infección por VPH 6 u 11 y el desarrollo de condilomas genitales es de 2.9 meses entre mujeres de 18 a 20 años (2).

El VPH también está implicado en lesiones preinvasivas y en cuanto a cáncer, es el responsable del 100% de los de cánceres de cérvix, el 88% del anal, 70% de los cánceres vaginales, 50% de los cánceres de pene, 43% de los cánceres de vulva y cáncer orofaríngeo (el porcentaje correspondiente a la infección del VPH está peor definida porque hay una fuerte relación con el uso del tabaco y alcohol) (3).

A nivel mundial se diagnostican más cánceres asociados a VPH en la mujer que en el hombre aunque la prevalencia de infección genital por VPH es mayor en hombres que en mujeres. Además, la edad no influye en la prevalencia de infección por VPH en hombres, mientras que en mujeres tiene una asociación fuertemente negativa. En mujeres la proporción de virus de alto y bajo riesgo es similar, mientras que en hombres la prevalencia de virus de bajo riesgo es mucho mayor que la de alto riesgo (4).

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente. La tasa de transmisión del VPH es mayor que la del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) o herpes simple tipo 2, con una media de transmisibilidad del 40% por acto sexual. La probabilidad de transmisión del VPH 16 de hombre a mujeres es del 60-80% (5). La infección se transmite con facilidad, probablemente debido a erosiones mínimas en piel y mucosa. La prevalencia mundial de la infección por VPH es del 10%, siendo mayor en África donde alcanza el 22%. En Estado Unidos se ha estimado que del 75 al 80% de adultos sexualmente activos adquirirán infección por VPH antes de los 50 años. Hay una variación geográfica en la distribución de los diferentes tipos de VPH, así, VPH 16 es más frecuente en Europa que en África.

Existe un pico de prevalencia de infección por VPH que ocurre en la primera década después de iniciar relaciones sexuales. Hay un segundo pico en algunas poblaciones tras la menopausia que se ha intentado explicar con diferentes hipótesis: 1) nuevos compañeros sexuales, 2) reaparición de un VPH latente, 3) cambios en el sistema inmune local debidos a alteraciones en el entorno hormonal o inmunosupresión por coinfección con otros agentes o, 4) alteraciones en la microbiota vaginal o pH. Parece que el estado de latencia disminuye la expresión proteica viral, el ADN viral se establece en su forma de episoma y se restringe la infección a las células basales del epitelio donde se mantienen bajo control mediante el sistema inmunológico. Factores que suprimen el sistema inmune serían responsables de una reactivación de la infección (6).

La prevalencia de infección de VPH en España es del 14.3% en mujeres de 18 a 65 años. Sin embargo, en el grupo de mujeres de 18 a 25 años la prevalencia aumenta hasta el 28.8% (7).

Los VPH 16 y 11 son los virus de alto y bajo riesgo respectivamente más frecuentemente encontrados en las mujeres españolas (8). El cérvix es muy vulnerable al contagio, probablemente a través del epitelio de la unión escamo-columnar o zona de transformación, ya que el virus aprovecha el recambio celular para replicarse. La zona de transformación es el punto de unión del epitelio poliestratificado del ectocérvix y el columnar del endocérvix y en ella hay un recambio celular continuo.

Aunque la transmisión principal es genital-genital son posibles otros modelos de transmisión como: anal-genital, oral-genital, manual-genital o incluso autoinoculación.

Últimamente se están empezando a estudiar otras vías de transmisión como la transmisión vertical de madres a hijos, transmisión horizontal a niños desde otros miembros de la familia con contacto directo, autoinoculación o transmisión indirecta vía fómites (9). La transmisión vertical puede ocurrir en el periodo periconcepcional (en la fertilización del ovocito o inmediatamente después), periodo prenatal (durante el embarazo) y periodo perinatal (durante el parto o inmediatamente después) (10).

Durante los primeros años de vida sexual existe una elevada incidencia de infección y aclaramiento (desaparición de la infección por VPH). Más del 90% de estas infecciones son transitorias, irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Las mujeres mayores de 30 años presentan menor prevalencia de la infección por VPH y mayor persistencia, lo cual es un factor de riesgo para la aparición de lesiones precursoras de cáncer de cérvix (11).

Un 25% de las mujeres con infecciones transitorias por VPH tienen lesiones de bajo grado en la citología, de las cuales un 60% remitirán en 1 año, especialmente en mujeres jóvenes. Del resto, un 30% persisten, un 10% progresan a lesiones de alto grado y un 1 % a invasión (12). La presencia de infección por varios tipos de VPH aumenta el riesgo de desarrollar una lesión intraepitelial.

1.1. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados a la infección serían principalmente el inicio precoz de las relaciones sexuales y un elevado número de parejas sexuales. También se ha demostrado una asociación significativa entre la infección de VPH y diferentes factores de riesgo como no estar casada o vivir con una pareja, hábito tabáquico, multiparidad, uso durante tiempo prolongado de anticonceptivos hormonales, inmunosupresión e historia de otras enfermedades de transmisión sexual como VIH, Chlamydia trachomatis y virus herpes simple (13).

Otros estudios han encontrado relación entre el tabaco, la multiparidad y los anticonceptivos orales con la Neoplasia Intraepitelial Cervical tipo 3 (CIN 3) y cáncer de cérvix pero sin poder demostrar si influyen en la progresión de la enfermedad temprana (desde la normalidad a Neoplasia Intraepitelial Cervical tipo 1 (CIN I) (14).

1.1.1 Comportamiento sexual

El comportamiento sexual es el factor de riesgo dominante en la infección por VPH. Se ha observado una relación lineal entre el número de parejas sexuales y el cáncer de cérvix invasivo. El aumento del riesgo es más claro cuando fueron más de 4-5 parejas sexuales. Así, el riesgo para desarrollar una lesión preneoplásica o cáncer de cérvix aumenta al aumentar el número de parejas (15). Comparado con las mujeres que tienen una sola pareja sexual en su vida, las mujeres que tienen de 6 a 9 tienen un riesgo de adquirir infección por VPH 5 veces mayor (2).

El inicio de relaciones sexuales a edad temprana se ha asociado al aumento de riesgo de cáncer de cérvix pero parece deberse a que las mujeres que inician antes las relaciones sexuales tendrán también un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Aun así, se ha visto que las mujeres que inician las relaciones sexuales antes de los 16 años son más vulnerables a la infección por VPH debido a los cambios que se producen en el epitelio cervical durante la pubertad (16)).

1.1.2 Paridad

La alta paridad ha sido asociada a neoplasia cervical probablemente por los efectos hormonales sobre el epitelio cervical, principalmente la progesterona, que es la responsable de las alteraciones en la unión escamo-columnar durante el embarazo, manteniendo la zona de transformación durante años en el ectocérvix. Además, el prolongado estado de inmunosupresión durante la gestación y el trauma cervical que se produce en los partos vaginales pueden explicar la asociación entre la alta paridad y la neoplasia cervical. Una multiparidad de 3 o más gestaciones se ha asociado con aumento de riesgo de desarrollar cualquier tipo de CIN (17).

1.1.3 Anticoncepción Hormonal

El uso prolongado de anticonceptivos orales combinados (durante más de 5 años) ha sido asociado con una disminución del aclaramiento de la infección por VPH. Las hormonas sexuales femeninas exógenas (estrógenos y progesterona) inducen los oncogenes E6 y E7 de VPH estimulando la degradación del supresor tumoral p-53 y aumentando la capacidad del ADN viral de transformar las células e inducir carcinogénesis. Además, los anticonceptivos hormonales también modulan la respuesta inmune del huésped favoreciendo la formación de dichas lesiones (18) (19).

El riesgo relativo de cáncer de cérvix asociado a los anticonceptivos orales combinados (estrógenos y progesterona) aumenta al aumentar la duración su uso (5

años o más) y se equipara a las que nunca han sido usuarias cuando la última toma ha sido hace al menos 10 años. También se produce un pequeño aumento del riesgo de cáncer de cérvix en mujeres usuarias de anticonceptivos con sólo progesterona inyectable cuando su uso se prolonga 5 años o más, aunque es menor que en el caso de anticonceptivos hormonales combinados (20).

1.1.4 Coinfecciones genitales

La incidencia de VPH es mayor en mujeres con otras infecciones genitales. Además, parece ser que el proceso inflamatorio y microtrauma en el epitelio causado por la infección de otros patógenos de transmisión sexual facilitan la infección persistente por VPH en el epitelio cervical. Se ha estudiado esta relación con diferentes microorganismos encontrándose asociación principalmente con chlamydia trachomatis (21).

1.1.5 Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo para la persistencia de la infección por VPH. Se ha observado que a mayor número de cigarrillos fumados diariamente, mayor es el riesgo de desarrollar carcinoma de cérvix o lesiones preneoplásicas, especialmente cuando el hábito comienza a edad temprana. El hábito tabáquico aumenta el riesgo de carcinoma escamoso de cérvix pero no de adenocarcinoma. El tabaco suprime la inmunidad celular que actúa contra la infección de VPH, produce una disminución de células de Langerhans y linfocitos T en la zona de transformación cervical.

Además, existe un efecto sinérgico entre el tabaco y el uso de anticonceptivos orales que hace que disminuya drásticamente la inmunidad local en cérvix y se asocia a un mayor riesgo de desarrollar lesiones CIN 2 y 3 (22).

1.2 FACTORES DE PROTECCIÓN

El uso sistemático de preservativo y la circuncisión masculina se han identificado como factores que disminuyen la probabilidad de adquirir la infección. También una dieta rica en frutas y verduras parece aportar un efecto protector.

1.2.1 Preservativo

El preservativo ha demostrado ser menos eficaz en evitar la transmisión de VPH que en la transmisión de otras enfermedades de transmisión sexual como

gonococo o VIH aunque numerosos estudios han demostrado una relación inversa entre el uso del preservativo y la transmisión de VPH. Además, también se relaciona inversamente con el riesgo de desarrollar neoplasia cervical en mujeres infectadas por VPH de alto riesgo (23) y reduce el riesgo de desarrollar verrugas genitales en un 60-70% (2).

1.2.2 Circuncisión masculina

La circuncisión masculina disminuye la prevalencia de VPH de alto riesgo en el pene en un 35%, reduce la adquisición de un nuevo tipo de VPH de alto riesgo y aumenta el aclaramiento de la infección por VPH. Las mujeres que son parejas sexuales de hombres circuncidados tienen una menor prevalencia e incidencia de VPH y menor riesgo de desarrollar carcinoma de cérvix. Este efecto se debe a la queratinización de la superficie epitelial del pene que se produce tras la circuncisión y que disminuye el acceso del virus a las células basales de la epidermis, que son las células huésped del VPH (24).

1.2.3 Dieta

El estado nutricional y el tipo de dieta podrían aumentar el riesgo de persistencia del VPH, específicamente los nutrientes antioxidantes como carotenoides, tocoferoles y retinol parecen disminuir la persistencia de la infección por VPH. Se ha demostrado una asociación inversa entre el consumo de alimentos ricos en luteína, zeaxantina, beta-criptoxantina, vitamina C y consumo de papaya en la persistencia de VPH tipo específica. Los mecanismos de acción que se han postulado serían una mejoría del sistema inmune, disminución de los radicales libres que provocan el daño celular y la mejoría de la maduración celular (25).

1.2.4 Terapia Hormonal Sustitutiva

El uso de la terapia hormonal durante la perimenopausia y menopausia ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de cérvix, con un efecto mayor cuanto más largo era el tratamiento (19), probablemente por su acción sobre el epitelio vaginal, mantenimiento de la inmunidad local y de la flora vaginal.

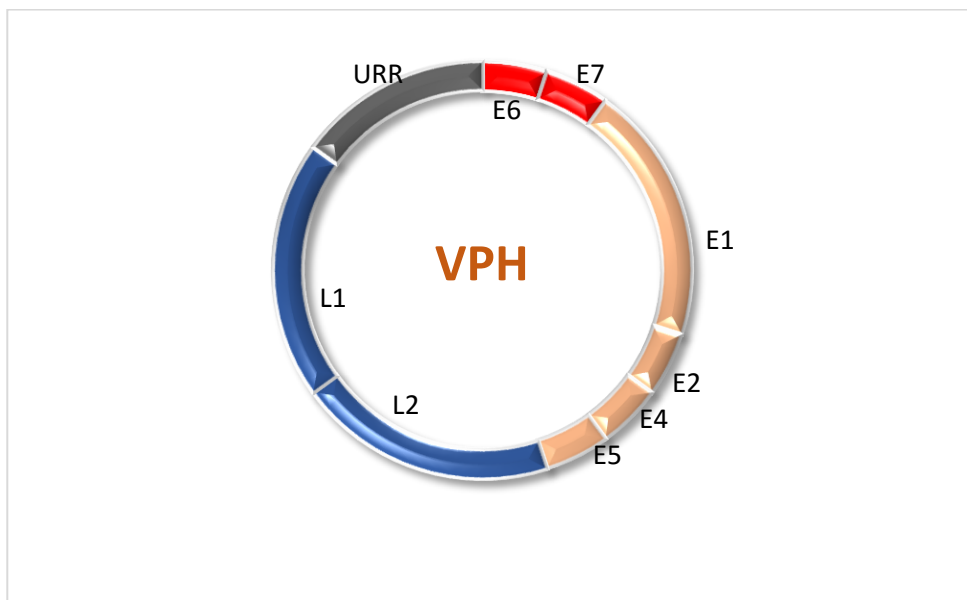
2. GENÓMICA Y TIPOS DE VPH

2.1 GENÓMICA

El VPH pertenece a la familia de los Papilomaviridae y es un virus de doble cadena circular de ADN y 8 kb de tamaño que infecta los queratinocitos basales y existe como un episoma autónomo dentro del núcleo de la célula huésped (26).

Posee una cápside proteica de simetría icosaédrica sin envoltura (virus desnudo) y en su interior se encuentra el material genético. La estructura genómica del VPH se divide en 3 partes, como se observa en la Figura 1.

Figura 1. Estructura genómica del VPH: genes tempranos (E), tardíos (L) y región reguladora



La región de los genes tempranos que representa el 45 % del genoma y tiene seis marcos abiertos de lectura (E6, E7, E1, E2, E4 y E5), que codifican para proteínas que intervienen en la transcripción viral (E2), replicación del ADN viral (E1 y E2), la proliferación celular (E5, E6 y E7) y algunos pasos tardíos del ciclo viral (E4). E1 y E2 intervienen en la replicación del genoma viral y son dependientes de la ADN polimerasa del huésped. E5 codifica para una proteína transmembrana que contribuye en la señalización celular, interactúa con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) para influir en la proliferación celular. Los genes E6 y E7 son considerados oncogenes virales por su capacidad transformante.

La región de los genes tardíos que comprende el 40% del genoma y tiene dos marcos abiertos de lectura (L2 y L1) que codifican para proteínas estructurales. L1 codifica para la proteína principal de la cápside y es un gen altamente conservado en los virus Papiloma de distintas especies por lo que es una de las dianas para el diagnóstico molecular. L2 codifica para la proteína menor de la cápside y muestra marcadas diferencias entre los tipos que infectan a una misma especie (27). Estas proteínas han sido fundamentales para el desarrollo de las vacunas contra el VPH. Las vacunas se componen de partículas como virus (VLP) derivadas de la proteína de la cápside L1. Estas vacunas son muy inmunogénicas pero también muy específicas, protegiendo sólo contra los virus cuyas VLP se han incluido y con mínima protección cruzada contra el resto de VPH (28).

La tercera parte del genoma es una región no codificante pero si reguladora (URR) que representa el 15% del genoma y contiene el origen de la replicación, algunas secuencias promotoras, estimuladoras y represoras de la expresión de genes.

2.2 TIPOS DE VPH

El virus de papiloma humano es capaz de producir infecciones crónicas sin que aparezcan síntomas permitiendo que el huésped extienda la infección a sus contactos sexuales. Existen más de 120 tipos de virus de papiloma diferentes que pueden subdividirse en cutáneos o mucosos según el tipo de tejido que infectan, de estos, aproximadamente 60 infectan el tracto genital. Los tipos de virus de papiloma humano que se transmiten sexualmente pueden ser de bajo o de alto riesgo. Las diferencias en la secuencia de ADN entre los diferentes tipos determinan si tienen el potencial de causar cáncer. En la figura 2 se observa el árbol filogenético del VPH.

Los VPH de bajo riesgo no es frecuente que produzcan cáncer, pero pueden producir verrugas en la piel (condilomas acuminados) en los genitales, ano, boca o en garganta. A estos tipos corresponden 4, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 55, 62, 67, 70, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 y 91.

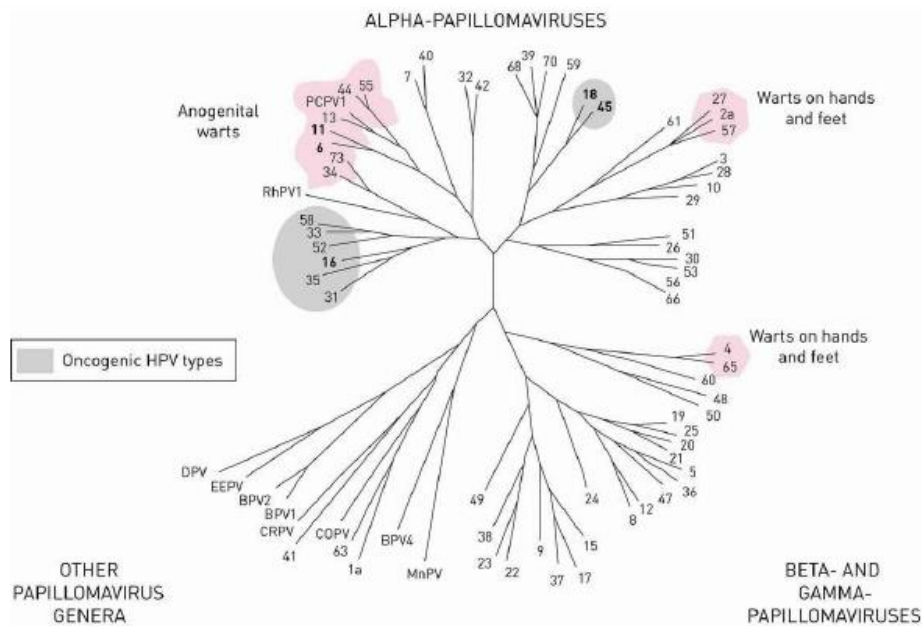
Los tipos 6 y 11 causan el 90% de todas las verrugas genitales. También pueden causar papilomatosis respiratoria recurrente, una enfermedad poco común en la que las lesiones benignas crecen en las vías respiratorias.

Los VPH de alto riesgo son los causantes de los casos de cáncer y lesiones preinvasivas aunque también pueden dar lugar a lesiones no neoplásicas. Dentro de

este grupo están los tipos 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 y 73.

Sin embargo, el VPH 16 comúnmente se asocia a una progresión más rápida de las lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino, por lo que sugiere una historia natural diferente a la del resto de VPH de alto riesgo (29).

Figura 2. Árbol filogenético VPH (30): Clasificación de diferentes géneros de VPH y sus especies, destacando los VPH potencialmente oncogénicos.



Los tipos 16 y 18 causan el 70% de los cánceres de cérvix.

Se determinan los distintos tipos de VPH cuando la secuencia genómica de L1 difiere en al menos un 10%. Los subtipos se definen como aquellos VPH cuyas secuencias L1 difieren entre un 10% y un 2% y las variantes cuando difieren menos de un 2%.

Todos los VPH aislados del tejido cervico-vaginal pertenecen al género Alphapapillomavirus (α -VP) que agrupa a diferentes especies, α 1- α 15. Existen también los géneros Betapapillomavirus y Gammapapillomavirus. Los virus del género Betapapillomavirus se aíslan de lesiones cutáneas e incluye tipos frecuentemente asociados a trastornos genéticos infrecuentes como epidermodisplasia verruciforme. Los virus pertenecientes al género Betapapillomavirus más frecuentes son el 15 y el 8.

Los Gammapapillomavirus se aíslan del epitelio cutáneo, más concretamente de unas lesiones histológicas definidas por la presencia de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos homogéneos (31).

Los tipos de VPH que pertenecen a la misma especie comparten características como el tropismo de los tejidos y potencial oncogénico (32). Por tanto, las diferencias genéticas en la región temprana son las que determinan el potencial cancerígeno de los diferentes tipos de VPH, se consideran de alto riesgo los que pertenecen a las especies $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$ y $\alpha 11$ (32).

2.3 CICLO VITAL DE VPH

El VPH entra en las células basales y una vez allí puede mantenerse como episoma independiente o integrarse en el núcleo de la célula infectada. Si se integra en el genoma de la célula huésped se activa la expresión de las proteínas virales E6 y E7. Éstas producen la inactivación de las proteínas reguladoras de ciclo (supresores tumorales): p53 y la proteína del retinoblastoma (PRB).

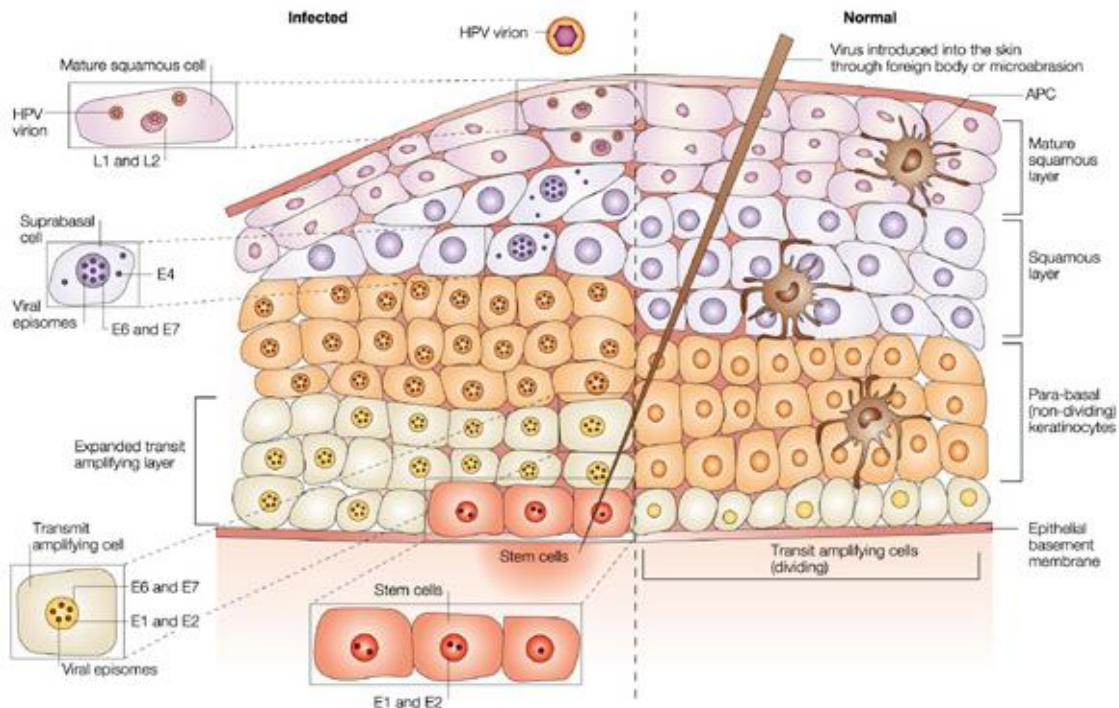
La proteína E6 se une a p53, formando un complejo sobre el cual actúa un grupo de enzimas que degradan a p53. Así, se produce un aumento en la transcripción del ADN dañado y se bloquea la apoptosis de células mutadas. Por otro lado, la proteína E7 se une a la proteína del Retinoblastoma y la inactiva, lo cual resulta en una sobreexpresión de p16. P16 es el gen de un supresor tumoral y al aumentar su expresión produce un aumento en la transcripción de E6/E7. Esto resulta en células del huésped inmortales y con capacidad de invasión. Un aumento en la expresión de E6 y E7 refleja la integración del ADN viral en el genoma de las células huésped y la sobreexpresión de p16 es usada como biomarcador de la integración de virus de alto riesgo (33).

El ciclo de vida del VPH sigue el programa de diferenciación de la célula huésped, el queratinocito.

Durante la infección del epitelio de las mucosas, el VPH debe alcanzar las células basales, probablemente a través de microabrasiones que permiten un acceso más fácil. Al entrar en contacto con dichas células, el virus se asocia con receptores y entra en las células epiteliales por endocitosis mediada por vesículas recubiertas de clatrina y/o caveolina. Una vez en el interior celular, el genoma viral es transportado al núcleo, donde se mantiene como un minicromosoma circular libre. Se transcriben

entonces los genes tempranos (E), lo que permite realizar una replicación del ADN inicial que resulta en un número de copias de entre 50-100 genomas virales por célula. A partir de este momento, el genoma viral se replica una vez por ciclo celular y cuando las células basales se dividen, los genomas virales se reparten a partes iguales entre las células hijas. El ciclo vital del VPH se muestra en la figura 3 (34).

Figura 3. Ciclo vital del VPH (34) y su relación con el queratinocito.



Nature Reviews | Immunology

Cuando las células basales entran en el proceso de diferenciación que las convertirá en queratinocitos, a medida que migran hacia las capas superiores del epitelio, tiene lugar la replicación vegetativa del ADN viral. Además, en las capas superiores del epitelio se desencadena un mecanismo de transcripción y se expresan los genes tardíos L1 y L2, que encapsidan los genomas virales amplificados. El ensamblaje de los viriones tiene lugar en el núcleo, liberándose cuando se descaman las células muertas del epitelio del huésped.

En los estados preinvasivos de la neoplasia cervical el VPH se presenta como episoma sin modificar la secuencia de ADN que regula la expresión de genes. La transición de CIN 2 a CIN 3 o más se correlaciona con el grado de integración del ADN viral (35).

Una diferencia significativa entre los tipos de VPH de bajo y alto riesgo oncogénico estaría en la afinidad de sus respectivas proteínas E6 y E7 con las proteínas p53 y PRB y la integración del ADN viral al genoma de la célula huésped (VPH de bajo riesgo no se integraría y VPH de alto riesgo sí lo haría). L1 y L2 se encargan de crear las proteínas para la cápside viral. En los últimos estadios de una lesión de alto grado para convertirse en cáncer, estas proteínas no se expresan. Partículas como virus (VLP) hechas desde la proteína L1 de VPH de alto riesgo inducen a neutralizar la respuesta de los anticuerpos. Como ya se ha explicado, ésta es la base de las vacunas profilácticas para el cáncer de cérvix (26).

3. DETECCIÓN DE VPH

3.1 MÉTODOS DE DETECCIÓN DE VPH

Actualmente existen en el mercado más de cien pruebas comerciales para la detección de VPH que se pueden dividir en tres grupos según detecten: el ADN de los VPH de alto riesgo (sin genotipificación individual), el ADN de los VPH de alto riesgo con la genotipificación de algunos de los principales tipos de alto riesgo y el ARN mensajero (ARNm) de las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo. También se han desarrollado dos pruebas que detectan la sobreexpresión de las proteínas E6 y E7.

Sólo existen 4 técnicas validadas por la Food and Drug Administration (FDA):

3.1.1 Captura de híbridos: es la prueba más antigua y más frecuentemente utilizada a nivel mundial y se fundamenta en la hibridación de ácidos nucleicos en fase líquida. La hibridación se lleva a cabo con una mezcla de sondas de ARN correspondientes a 12 tipos de VPH de alto riesgo más el 68 y el 66. La presencia de cualquiera de estos virus permite la formación de un híbrido. La prueba no identifica tipos virales individuales.

3.1.2 Test cervista®: fue la segunda prueba para VPH aprobada en Estados Unidos. Consiste en un método que amplifica la señal para la detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos virales. Detecta cualquiera de los 12 tipos de VPH de alto riesgo más el 68.

3.1.3 Test ADN COBAS® 4800: realiza una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real que amplifica un fragmento de gen viral L1 y

detección simultánea del ADN amplificado. Detecta los 12 tipos de alto riesgo más el 66 y 68. Además permite identificar de forma individual a los VPH 16 y 18.

3.1.4 Test ARN APTIMA®: permite la detección de ARNm de los 12 tipos de VPH de alto riesgo más 66 y 68 pero no discrimina ninguno. La detección de los ARNm de E6 y E7 permite identificar los genotipos de VPH más frecuentes y además es indicativa de la expresión de dichas proteínas virales por lo que aporta un mayor valor predictivo positivo en cuanto a la actividad carcinogénica viral.

3.2 MOMENTO DE DETECCIÓN Y RECOGIDA DE MUESTRA

En cuanto a si existen diferencias en la detección de VPH dependiendo del ciclo menstrual, en numerosos estudios se ha confirmado que no existe una diferencia en el resultado de la determinación de VPH entre las 4 fases del ciclo: fase folicular, fase periovulatoria o mitad de ciclo, fase lutea o fase menstrual. Por tanto, el momento del ciclo para realizar la toma para la determinación de VPH no influirá en el resultado, incluso si esta se realiza durante la menstruación (36).

En referencia a la recogida de la muestra cervical para la determinación de VPH, actualmente existen diversos artículos sobre la auto recogida de muestra de VPH. La evidencia reciente demuestra que la calidad de la muestra para VPH auto recogida por la paciente es similar que las muestras obtenidas por el médico y muchas veces mejor aceptada por la paciente (37). Se está empleando principalmente en países de bajos recursos económicos ya que aumenta la participación y mejora la detección y tratamiento de pacientes con lesiones cervicales, aunque en España no se está realizando actualmente.

4. VPH Y LESIONES ASOCIADAS

4.1 LESIONES PRENEOPLÁSICAS CERVICALES

Los cambios morfológicos que produce la infección por VPH van desde alteraciones celulares asociadas a la infección transitoria como cambios neoplásicos premalignos y carcinoma invasivo.

La citología se clasifica según el sistema de Bethesda en la que las alteraciones del epitelio escamoso se denominan lesiones escamosas intraepiteliales, las cuales se subdividen en lesiones de bajo grado (L SIL) y alto grado (H SIL) según el riesgo de progresión a cáncer de cérvix.

La mayoría de las infecciones por VPH no persisten. Solo un 10% de las mujeres infectadas con un tipo oncogénico de VPH progresarán a una lesión preinvasiva y de estas, aproximadamente un 20-30% desarrollaran cáncer si no reciben tratamiento (14).

Aunque el VPH puede infectar células proliferativas de la mucosa o epitelio el riesgo de progresión es mayor en las zonas de transformación metaplásicas de cérvix, ano y orofaringe (38). Como la vagina carece de zona de transformación, el cáncer de vagina asociado a VPH es mucho menos frecuente.

El L-SIL define a una proliferación de células escamosas o metaplásicas con características nucleares anormales aumento del tamaño nuclear, membrana nuclear irregular y aumento de la relación núcleo/citoplasma, con poca maduración del citoplasma en el tercio inferior del epitelio. La maduración comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Las figuras mitóticas solo están en el tercio inferior del epitelio y pueden observarse coilocitos con agrandamiento del núcleo, pleomorfismo, halo perinuclear y multinucleación. Aquí se incluyen las lesiones denominadas CIN I (neoplasia intraepitelial cervical de grado 1) (11).

En el H-SIL esas células anormales con poca o nula diferenciación citoplasmática se encuentran en los tercios medio y superficial del epitelio, donde también se encuentran figuras mitóticas. Aquí se incluyen las lesiones CIN 2 y 3.

Las lesiones L-SIL corresponden a una infección autolimitada por VPH y en la mayoría de los casos regresa espontáneamente. Sin embargo, las lesiones H-SIL se consideran neoplasias intraepiteliales con elevado potencial de progresión, siendo la lesión precursora necesaria para el cáncer de cérvix.

Existen diferentes tipos histológicos de cáncer de cérvix pero los más frecuentes son el carcinoma escamoso (69% de todos los cánceres de cérvix) y adenocarcinoma (25%), ambos originados por el VPH.

4.2 CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX

El objetivo del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Actualmente en España no existe una política común de cribado de cáncer de cérvix sino diferentes estrategias de Salud Pública en cada una de las 17 Comunidades Autónomas. En general el cribado es oportunista y deficitario en la equidad y eficacia. Un 60% de las neoplasias de cérvix diagnosticadas recaen en mujeres sin cribado previo o con cribado inadecuado (11).

La edad de inicio recomendada para iniciar el cribado son los 25 años. Los programas de cribado no deben comenzar antes, independientemente del inicio de las relaciones sexuales u otros factores de riesgo ya que la incidencia de cáncer de cuello antes de los 25 años es extremadamente baja. La edad de finalización serían los 65 años siempre y cuando se cumplan 2 criterios: cribado previo adecuado y negativo durante los 10 años anteriores y no antecedentes de neoplasia cervical intraepitelial tratada durante los 20 años anteriores (39).

Se recomienda que entre los 25 y 30 años el cribado sea con citología y no con determinación de VPH por la alta prevalencia de la infección en este grupo etario. Si es negativa se repetirá cada 3 años (39).

Entre los 30 y 65 años el cribado debe hacerse con determinación de VPH cada 5 años. Ante una prueba de VPH positiva, realizar una determinación a los 12 meses ha demostrado una sensibilidad para detectar lesiones CIN 2 comparable a la colposcopia inmediata. Sin embargo, ante un caso positivo para 16 o 18 se recomienda remitir directamente a colposcopia. En el resto de VPH se realizará una nueva determinación y citología tras 1 año. Si a los 12 meses la determinación de VPH vuelve a ser positiva se remitiría a colposcopia y si es negativa al cribado rutinario (39).

5. VPH E INMUNIDAD

La interrelación entre el VPH y el huésped es compleja y variada. Tanto el reconocimiento de la infección por la célula huésped como el tropismo específico de cada tipo viral van a determinar los efectos citostáticos en cada tejido. Una vez infectado el epitelio, el reconocimiento del VPH por el sistema inmune moviliza a la inmunidad específica frente al mismo. Ésta puede ser humoral (que generará

anticuerpos para los siguientes contactos con ese mismo patógeno) y celular (utilizada para eliminar las células infectadas). De hecho, una respuesta inmune comprometida es la base para la progresión a cáncer cervical.

5.1 VPH E INMUNIDAD INNATA

La infección por VPH promueve una migración celular a la dermis en la que macrófagos, células de Langerhans, natural killers, linfocitos T y células dendríticas juegan un papel importante. El contacto con VPH induce una respuesta inmune innata que está mediada por citoquinas, es la primera línea de defensa y es crítica en el control temprano de la infección por VPH. Estas citoquinas implicadas (como la interleuquina (IL) 12 o 10) junto con las células de Langerhans activan los linfocitos T nativos y dirigen su diferenciación a células efectoras, las cuales tienen un papel predominante en el aclaramiento viral (40).

Un aumento de las citoquinas producidas por los linfocitos Th2 (como la IL-10) y disminución de las citoquinas producidas por los Th 1 (Interferon γ (INF- γ), IL -12, IL-2 y FNT- α) han sido encontrados en exudados cervicales de pacientes con infección por VPH de alto riesgo. Esto muestra que una disminución de la respuesta Th1 y aumento de la Th2 induce una supresión de la inmunidad celular y a la progresión de la lesión cervical. De hecho, la infección por VPH podría suprimir las citoquinas producidas por los linfocitos Th1 (41).

La mayor parte de linfocitos T en el epitelio cervical pertenecen al subgrupo CD8 y en menor cantidad al CD4. Un infiltrado leucocitario a expensas de CD4 favorece la regresión de la infección por VPH, pero si el predominio es de CD8 puede significar su persistencia.

5.2 VPH E INMUNIDAD HUMORAL

En cuanto a la inmunidad humoral, la infección genital por VPH produce anticuerpos contra la cápside viral, que está formada por 2 proteínas L1 y L2. Esta respuesta humoral es baja, con gran variabilidad en la producción de anticuerpos ya que los anticuerpos contra VPH son altamente específicos. Los anticuerpos específicos para la proteína de la cápside L1 de VPH 16 se detectan entre 4 meses y cinco años después de la infección (42). Existe un número significativo de mujeres que

no llegan a desarrollar anticuerpos contra VPH, probablemente gracias a los mecanismos de evasión inmune del VPH a través de las proteínas virales E6 y E7, capaces de bloquear la apoptosis celular.

5.3 VPH Y EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Se han postulado diferentes mecanismos a través de los cuales el VPH elude el sistema inmunitario, como que infecta sólo las células basales del epitelio cervical o limita la expresión de proteínas virales hasta estadios más tardíos de diferenciación epitelial. Además, el virus de papiloma humano suprime las proteínas proinflamatorias que activan los linfocitos T, los cuales atacarían a las células infectadas por VPH y disminuye las células de Langerhans. Igualmente, la ausencia de un proceso inflamatorio o de necrosis impiden la correcta actuación de la inmunidad de la paciente. Finalmente, la ausencia de viremia impide una correcta síntesis de anticuerpos.

Otros métodos de evasión inmune consistirían en el hecho de mantener una población viral no productiva con índices de replicación de ADN bajos y la utilización de queratinocitos que al tener un periodo de vida corto y al infectarse por el virus no desencadenan una respuesta inflamatoria adecuada que alerte al sistema inmune.

La proteína E6 de VPH puede inhibir la diferenciación de monocitos a células dendríticas funcionales, que son fundamentales en la respuesta inmune adaptativa. De hecho, un alto nivel estromal de células dendríticas se asocia a una mayor frecuencia de regresión de la infección. Por el contrario, en pacientes con cáncer de cérvix existe una baja distribución o completa ausencia de células dendríticas. La proteína E5 de VPH disminuye la actividad del complejo de histocompatibilidad (HLA) en las células infectadas facilitando la evasión inmune (41). Además, el VPH compromete la activación de las células natural killers.

6. PERSISTENCIA Y ACLARAMIENTO VIRAL

La persistencia del virus es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix. La persistencia se define como la detección del mismo tipo de virus en 2 o más ocasiones durante un periodo de 1 a 2 años. El mínimo periodo de tiempo de determinación de VPH positiva en una mujer para considerarse infección

persistente es de 6 a 12 meses aunque la duración media de la infección por VPH varía según las series entre 6-12 meses y 2 años.

6.1 PERSISTENCIA DE VPH Y ESTADO INMUNE

Los ácidos nucleicos del virus pueden ser detectados por los receptores endosomales tipo Toll de los queratinocitos, de los cuales se puede medir su expresión mediante PCR de su ARNm en una muestra recogida por cepillado endocervical. Un aumento de la expresión de dichos receptores está relacionado con el aclaramiento viral (38). A su vez, las proteínas virales E6 y E7 disminuyen la producción de receptor tipo toll 9 (TLR9), lo cual favorece la evasión de la respuesta inmune.

Por otro lado, frente al intento de evasión inmune del virus, y persistencia de la infección, el sistema inmunitario trata de aclarar dicha infección. Estudios *in vitro* han demostrado la rápida inducción de una importante respuesta inmune celular en queratinocitos infectados por VPH y así como de células natural killer con una producción de gran variedad de citoquinas las cuales colaboran en el reclutamiento y coordinación de las células implicadas en el control de patógenos (43). Factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), IL -1 e INF gamma han demostrado inhibir la transcripción de oncogenes de VPH y el crecimiento de líneas celulares que albergan el virus (44).

Parece ser que la activación de citoquinas ocurre poco tiempo después del establecimiento de la infección por VPH (posiblemente días o semanas) y sus niveles disminuyen tras el aclaramiento de VPH. Esta disminución de los niveles de mediadores inflamatorios tras el aclaramiento protege contra posibles daños tóxicos sobre el tejido (45).

La inmunidad cervical se puede modular mediante abrasión u otras técnicas facilitando el aclaramiento de VPH en pacientes con alteraciones citológicas. De hecho, varios estudios han demostrado que el microtrauma producido por la realización de una citología podría reducir el riesgo de cáncer cervical desencadenando una respuesta inmune inflamatoria.

Una adecuada microbiota vaginal con presencia de lactobacilos también influye en la persistencia o aclaramiento de la infección de VPH. Numerosos estudios han sugerido la relación entre la infección cervical por VPH y la presencia de vaginosis

bacteriana, que se caracteriza por una disminución de la población de lactobacilos vaginales. Se ha hallado una relación entre la presencia predominante de *Lactobacillus gasseri* en la microbiota vaginal y el mayor aclaramiento de VPH. Además, se ha observado que las pacientes con determinación positiva para VPH presentaban menor proporción de población de *Lactobacillus* en la flora vaginal, lo cual sugiere que el microambiente vaginal podría aumentar el riesgo de adquisición o persistencia de VPH. El mecanismo no es bien conocido pero sabemos que los *Lactobacillus* producen gran cantidad de sustancias bactericidas, como el ácido láctico, el cual controla el sobrecrecimiento bacteriano, pudiendo influir también en el VPH (46).

Por tanto, para que la infección por VPH persista requiere un ambiente local inmune que permita la infección y evite o reprima la respuesta inmune adaptativa o innata (47) pero se desconoce porque hay mujeres que desarrollan una infección persistente. Además, la infección persistente de un VPH de alto riesgo no siempre produce una lesión preinvasiva o cáncer en el cuello del útero.

6.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PERSISTENCIA VIRAL

La persistencia también varía según el tipo de virus, siendo el periodo de infección más largo en los virus de alto riesgo que en los de bajo riesgo. Los VPH más persistentes son el 16, 31, 33 y 52 (48). Para mujeres con determinación de VPH positiva y citología normal la media de duración de cualquier infección por VPH es de 11.5 meses, en virus de alto riesgo de 10.9 meses y en VPH 16 de 12.4 meses. Se estima que la mitad de las infecciones por VPH persisten pasados 6-12 meses, aunque existe una gran variabilidad. Una vez que se han detectado, el 30% de las infecciones de VPH 16, el 44% de las de VPH 18, el 63% de las de HPV 31 y el 55% de las de VPH 52 se aclaran a los 6 meses (49).

En general, un 53 % de las infecciones por VPH se aclaran a los 12 meses, un 79% a los 24 meses, un 87% a los 36 meses y un 89% a los 48 meses (50). Solo un 5-10% de las infecciones por VPH progresan a infección persistente. Repetir el test de VPH a intervalos de 12 meses podría identificar a las mujeres con alto riesgo de desarrollar una lesión de alto grado en cérvix ya que en términos generales un 50% de las infecciones desaparecen al año. El aclaramiento de la infección precede a la remisión de los cambios citológicos si estos se habían producido. Stensen et al objetivaron en su estudio una persistencia de VPH de alto riesgo de un 31.4% al cabo de un año, siendo el VPH 16 el genotipo que más persistía (51).

El hábito tabáquico, la alta paridad y el uso de anticonceptivos hormonales así como la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual y una respuesta inmune deficitaria aumenta el riesgo de persistencia de la infección por VPH. Además, Stensen et al objetivaron un aumento del riesgo de persistencia de VPH de alto riesgo en mujeres con episodios previos de condilomas genitales y en usuarias de glucocorticoides sistémicos (51). Agenjo et al destacan la infección con varios tipos de VPH frente a la infección con un solo tipo como factor de riesgo para la persistencia de a infección (52).

7. DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)

La anticoncepción intrauterina es un método reversible de larga duración que engloba el DIU de cobre y DIU de levonorgestrel. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 160 millones de mujeres utilizan el DIU como método anticonceptivo a nivel mundial. Lo utilizan un 13% de las parejas, con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo (53).

7.1 FRECUENCIA DE USO

El DIU y el implante anticonceptivo son métodos reversibles de larga duración altamente eficaces y costoefectivos en todos los grupos de edad (54). El DIU tiene una eficacia del 98.8% ya que no depende de la adherencia de la usuaria.

Dos terceras partes del número total de usuarias de DIU en el mundo se concentran en China, siendo el porcentaje de uso en Europa y otros países industrializados del 10% y en África menor al 3%. En Europa los países con más usuarias de anticonceptivos reversibles de larga duración son Noruega (con una tasa del 27%) y Francia (del 19%) (55).

En 2007 el American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) recomendó el DIU y el implante anticonceptivo como primera línea de anticonceptivos en adolescentes para evitar el embarazo no deseado y en 2009 ampliaron la recomendación al resto de mujeres (56).

Mientras que en Estados Unidos la tasa de uso de DIU es del 7% y está en crecimiento, o en los países escandinavos del 20%, en España es de alrededor de un 8% (57). Hasta 2014 la incidencia de uso de DIU en España no había sufrido modificaciones en los ocho años anteriores, aunque parece que actualmente estamos

experimentando un incremento en su uso. El uso del DIU se produce principalmente a partir de los 30 años. Según la encuesta de la SEC de 2018 el 72% de las mujeres españolas en edad fértil utilizan algún método anticonceptivo. El preservativo es el método anticonceptivo más utilizado (29.6%) seguido de los anticonceptivos orales (17.3%), a continuación se encuentra la salpingoligadura (5,4%), DIU de Cobre (4.3%), DIU hormonal (4.3%), anillo vaginal (2.9%), parche (0.7%) implante subdérmico (1%) y píldora de sólo gestágenos (0,1%). 27.8% de las mujeres españolas no usan ningún método anticonceptivo (57).

Las razones para la escasa utilización del DIU en España incluyen la necesidad de intervención médica, la actitud restrictiva de algunos profesionales sobre el uso de DIU en nulíparas o adolescentes, antecedentes personales de embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica o falta de experiencia en la inserción o resolución de posibles efectos secundarios (58).

7.2 HISTORIA DEL DIU

El primer DIU anticonceptivo se diseñó en 1909 por Richter pero el modelo más usado en los años 20 fue el de Grafenberg que consistía en un anillo compuesto por hilos de plata, acero y oro, muy similar al actual DIU de cobre.

Posteriormente se comercializó el escudo de Dalkon, compuesto por múltiples filamentos rodeados de una cubierta plástica que favorecía el ascenso de microorganismos y fue retirado del mercado en la década de los 70 por asociarse a la enfermedad inflamatoria pélvica.

Más tarde se desarrolló en Finlandia en el año 2000 el sistema intrauterino de levonorgestrel (Mirena), introducido en España en 2001 y posteriormente un modelo de menor tamaño (Jaydess).

Los DIU se clasifican en cuatro categorías: inertes o de primera generación, liberadores de cobre de baja carga o de segunda generación, liberadores de cobre de alta carga o tercera generación y DIU medicado o cuarta generación. La tasa de embarazo es del 0.5-2.2% para los DIU de baja carga y del 0.1-1.0% para los de alta carga (58). El DIU también se puede usar como anticonceptivo de emergencia en los cinco días posteriores a la relación sexual de riesgo con una eficacia del 99-100% (59).

7.3 INSERCIÓN Y UTILIZACIÓN DEL DIU

El DIU se puede insertar en cualquier momento del ciclo menstrual siempre y cuando la paciente no esté embarazada. También se puede introducir inmediatamente después del parto vaginal o la cesárea, aunque el riesgo de expulsión es mayor que si se retrasa. Además, se puede insertar inmediatamente después de un aborto tanto inducido como espontáneo. En el caso de un aborto séptico o infección periparto como corioamnionitis, endometritis o sepsis puerperal la inserción se debe retrasar hasta tres meses después (60).

Aunque en el pasado no se recomendaba el DIU para nulíparas, estudios actuales no encuentran diferencias significativas en cuanto a la tasa de complicaciones o expulsión de DIU entre nulíparas y multíparas. El efecto tóxico del DIU de cobre es inmediato tras su inserción mientras que el DIU de levonorgestrel tarda 7 días en tener eficacia anticonceptiva, aunque si la inserción se ha producido en los siete primeros días de la menstruación no es necesario ningún método anticonceptivo adicional. Así mismo, el DIU puede ser retirado en cualquier momento del ciclo.

Se ha objetivado un pequeño aumento del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica en los veinte días posteriores a la inserción del DIU, relacionada sobre todo con la técnica de inserción, aunque el riesgo posteriormente disminuye hasta ser similar al de no usuarias, aproximadamente 1.6 por 100 mujeres al año (61). En mujeres asintomáticas no hay evidencia sobre la necesidad de detección de rutina de microorganismos del tracto genital inferior previo a la inserción aunque en casos de elevado riesgo de infección de transmisión sexual es recomendable descartarlo mediante exudado vaginal o endocervical o tratar profilácticamente en poblaciones con alta prevalencia de infecciones de transmisión sexual, cubriendo *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (62).

Ni el uso de antiinflamatorios no esteroideos ni de misoprostol previo a la inserción han demostrado facilitar el procedimiento o disminuir el dolor.

En cuanto al seguimiento, la Organización Mundial de la Salud recomienda una única visita de control tras la primera menstruación o a las 3-6 semanas postinserción donde se comprobará la normocolocación del DIU y se identificarán posibles síntomas de enfermedad inflamatoria pélvica (63).

7.4 COMPLICACIONES O EFECTOS ADVERSOS DEL DIU

La complicación más frecuente es el dolor durante la inserción, que a veces puede provocar una reacción vaso vago.

La perforación uterina es una complicación infrecuente, que se da en 1-2 por 1.000 mujeres y cuyo principal factor de riesgo es la falta de experiencia del clínico.

La expulsión parcial o total del DIU ocurre en una de cada 20 mujeres y se produce principalmente en los tres primeros meses tras la inserción.

En cuanto a los efectos adversos, el 50% de usuarias de DIU de cobre padecen en algún momento sangrado abundante o prolongado y dismenorrea, que suele ser más frecuente los primeros meses de uso.

Si se produce gestación intrauterina durante la utilización del DIU la Organización Mundial de la Salud recomienda la extracción siempre que sea posible sin utilizar procedimientos invasivos. El DIU no aumenta el riesgo de gestación ectópica pero el riesgo de embarazo ectópico es mayor que con otros anticonceptivos aunque menor que si no se usara ningún método (60). El uso del DIU no altera la fertilidad futura.

7.5 SISTEMA INTRAUTERINO DE LIBERACIÓN DE LEVONORGESTREL

Consiste en un dispositivo intrauterino de plástico cuyo brazo más largo tiene un cilindro que contiene 52 mg de levonorgestrel que libera diariamente 20 mcg.

A su eficacia como anticonceptivo se le añade el gestágeno a nivel uterino impidiendo la proliferación del endometrio y espesando el moco vaginal. Al cabo de un año el 20% de las usuarias presentan amenorrea y un 50% a los cinco años. Se utiliza como tratamiento de la menorragia con una disminución del sangrado de un 90% (64). Su duración es de 5 años aunque se recomienda reemplazarlo a los 4 años cuando se está utilizando para proporcionar un componente protector de endometrio en el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

Existe otro dispositivo más pequeño (Jaydess) que contiene 13.5mg de levonorgestrel y su duración es de 3 años. Recientemente se ha comercializado otro dispositivo (Kyleena), del mismo tamaño que el anterior pero con 19.5 mg de levonorgestrel y duración de 5 años.

7.6 CAMBIOS CITOLÓGICOS ASOCIADOS AL USO DEL DIU

En usuarias de DIU de cobre y DIU de levonorgestrel se pueden apreciar cambios inflamatorios no específicos en la citología que se mantienen el mismo tiempo en ambos tipos de usuarias (65).

El DIU produce alteraciones en endometrio y cérvix que se traducen en hallazgos histológicos e inmunológicos derivados de la presencia de un cuerpo extraño. Todos los tipos de DIU inducen una reacción inflamatoria en el endometrio con aumento de las citoquinas proinflamatorias. En citologías realizadas en usuarias de DIU tras un año después de la inserción se objetivó un aumento de leucocitos en el 80% de los casos con aumento del número de histiocitos con formas multinucleadas (42%) y alteraciones en la flora vaginal.

El número de células que representan la inmunidad innata (y expresan CD69), como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas aumenta significativamente tras dos meses de la inserción de DIU de cobre, siendo el aumento menos marcado en las mujeres usuarias de DIU de levonorgestrel (66). También se objetivaron atipias en el epitelio escamoso y columnar de las cuales el 70% eran benignas y representaban cambios inflamatorios o reparadores. Además, se observó una hiperplasia del epitelio endocervical, multinucleación y metaplasia escamosa (67).

Tras la inserción del DIU se produce una inflamación endometrial con infiltración de linfocitos en región subepitelial y aparición de diferentes citoquinas entre las que destaca TNF- α que regula el proceso de inflamación y recluta macrófagos (68) y como se ha descrito previamente ha demostrado inhibir la transcripción de oncogenes de VPH y el crecimiento de líneas celulares que albergan el virus.

A nivel endocervical, se ha observado que el DIU de levonorgestrel se asocia a un aumento significativo de la concentración de citoquinas inflamatorias como el TNF alfa, IL-1 beta, IFN - gamma, IL-12 e INF alfa 2, lo cual indica una fuerte respuesta inmune innata local que podría aumentar la protección contra la infección viral (69).

Se ha objetivado un aumento significativo en el moco cervical de los niveles de IL-2SR tras la inserción de DIU de cobre. Este aumento se mantiene durante 6 meses tras la inserción. La salida de IL-2SR a los fluidos biológicos es uno de los indicadores más sensibles de la presencia de linfocitos activados *in vivo*. Esta elevación se puede explicar por el aumento de la producción de IL-1 y IL-6, que son los mayores inductores de IL -2SR así como de proteínas de fase aguda. Se ha demostrado que el

nivel de IL-1 y FNT están significativamente aumentados en el endometrio expuesto al DIU de cobre (70).

8. CARCINOMA DE CÉRVIX Y DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)

Estudios epidemiológicos han demostrado que el uso de DIU disminuye el riesgo de cáncer de endometrio (71) (72). Sin embargo, hasta hace unos años, la influencia del DIU en el cáncer de cérvix seguía sin aclararse ya que los estudios clínicos y epidemiológicos mostraban resultados inconsistentes (73) y ninguno había incluido la infección por VPH en sus análisis. La hipótesis de que el uso del DIU podía promover el cáncer de cérvix ha sido considerada desde la introducción del DIU a principios del siglo XX.

En 1991 Lassis et al demostraron una disminución de riesgo no significativa de cáncer de cérvix en usuarias de DIU de cobre. Esta disminución del riesgo aumentaba al aumentar la duración del uso del DIU, lo que sugería un posible efecto protector del DIU de cobre frente al carcinoma de cérvix (73).

Un estudio israelí reveló que el uso del DIU no aumentaba la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas (74), pero se trataba de un estudio prospectivo sin control en los factores de confusión.

Ganacharya et al compararon las posibles displasias originadas entre el DIU de Cobre y DIU inerte no medicalizado Szontagh de nylon tras un uso de 10 años y concluyeron que no había diferencias significativas en cuanto a la aparición de cáncer de cérvix en ambos grupos. Aunque no pudieron comparar los resultados con no usuarias de DIU ya que no disponían de un grupo control comparable y con un seguimiento a 10 años. Utilizando datos demográficos de la población general, sugirieron que la incidencia de cáncer de cérvix podría ser menor en las usuarias de DIU, pero lo atribuían a que tenían un control ginecológico más estricto (75).

Un estudio multicéntrico en Estados Unidos encontró una disminución no significativa del riesgo de cáncer de cérvix en usuarias de DIU de cobre así como una disminución del riesgo de cáncer de cérvix con mayor duración del uso del DIU sugiriendo un posible efecto protector del DIU en el desarrollo del cáncer de cérvix (55). Baris et al encontraron un aumento significativo del carcinoma in situ y de incidencia de displasia cervical en mujeres usuarias de anticonceptivos orales comparado con las usuarias de diafragma o DIU (76). En contraste, en 2007 una

revisión que incluía cuatro estudios caso-control no encontró asociación entre el uso del DIU y el cáncer de cérvix (77).

Un estudio realizado en Nigeria en el que se comparaba las citologías en 2 grupos de pacientes, un grupo de usuarias de DIU y el otro de cualquier otro anticonceptivo o ninguno, demostró que incluso aunque la proporción de mujeres con cualquier tipo de CIN en la citología fue mayor en el grupo de usuarias de DIU la diferencia no fue estadísticamente significativa. Así pues, no se halló asociación significativa entre el uso de DIU y la neoplasia cervical (78).

Posteriormente se ha podido demostrar una importante relación inversa entre el uso del DIU y el riesgo de cáncer de cérvix. Las mujeres usuarias de DIU tenían la mitad de riesgo de desarrollo de carcinoma cervical. Ese riesgo se reduce a la mitad durante el primer año de uso y la asociación inversa continúa siendo significativa tras 10 años de uso (79). Roura et al demostraron una disminución no estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollo de CIN 3 y de carcinoma cervical en usuarias de DIU (19). También se ha podido demostrar una relación inversa entre el uso de DIU y riesgo de adenocarcinoma de cérvix lo que situaría al DIU como un factor de protección frente a este tipo histológico (80).

En un estudio chino, en el que se comparaba el uso del DIU o la esterilización tubárica con el riesgo de carcinoma cervical se observó que el uso del DIU se asociaba con una disminución del riesgo de carcinoma cervical (81).

Cortessis et al (82) estudió 16 trabajos sobre la relación del uso de DIU y cáncer de cérvix y objetivó una incidencia en cáncer de cérvix un 30% menor en las usuarias de DIU, aunque no se diferenció el tipo de DIU, la duración de uso o edad.

No se ha podido demostrar que el efecto protector del DIU se consiga disminuyendo la persistencia de la infección por VPH o simplemente disminuyendo la progresión a cáncer. Gavric -Lovrec et al no encontraron asociación entre el uso de DIU y la presencia de infección por VPH 16 o 18. Encontraron que la tasa de infección por estos tipos de VPH era similar entre usuarias de DIU o de otros métodos anticonceptivos (83). Stensen et al objetivaron que el uso de DIU hormonal no influía en el riesgo de persistencia del VPH, es decir, el uso del DIU durante el periodo de un año no se asoció significativamente con un aumento del riesgo de persistencia de VPH (51).

El mecanismo por el cual el DIU disminuye la incidencia de carcinoma de cérvix podría ser estimulando una reacción inflamatoria crónica y de bajo grado en endometrio, canal endocervical y cérvix que podría alterar el estado inmune de la mucosa local. Además, el microtrauma originado por la inserción y retirada del DIU podría fomentar dicha respuesta. También es posible que se produzca una respuesta inmune con aumento de los linfocitos Th1 que influiría en la persistencia de VPH, en la progresión a cáncer de cérvix desde una lesión preneoplásica o en los dos (79).

Se ha comparado el aclaramiento viral entre las usuarias de DIU de cobre y las de DIU de levonorgestrel y se observa un menor aclaramiento de la infección con DIU de levonorgestrel que con DIU de cobre (84) siendo el resultado estadísticamente significativo.

Averbach et al estudió si existe relación entre la adquisición de VPH de alto riesgo y el uso de DIU, observando una tendencia protectora del DIU en cuanto a la adquisición de VPH, sin que la diferencia con no usuarias de DIU fuera estadísticamente significativa (85). En dicho estudio, no se observó una asociación entre el uso del DIU y el aclaramiento o persistencia de VPH. Se objetivó que en el periodo de seguimiento de 5 años, el 100% de las usuarias de DIU habían aclarado la infección de VPH y el 77% de las no usuarias, sin ser la diferencia estadísticamente significativa.

II OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

La finalidad de la tesis doctoral “Influencia del DIU en el aclaramiento de Virus de Papiloma Humano” es analizar si con el uso de DIU se produce una mayor tasa de aclaramiento de la infección de VPH en un año que cuando no se usa DIU. Es decir, comprobar si en un año hay más pacientes en las que desaparece la infección por VPH siendo usuarias de DIU que en el grupo que no use DIU y por lo tanto considerar al DIU como un factor protector en el desarrollo de cáncer de cérvix al disminuir la persistencia de infección por VPH.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comprobar la diferencia de aclaramiento según el tipo de DIU utilizado (DIU de cobre o DIU de levonorgestrel).
2. Comprobar la diferencia de aclaramiento según la edad de la paciente (mayor de 35 años y menor de 35 años)
3. Valorar la diferencia de aclaramiento según el tipo de VPH (alto riesgo y bajo riesgo) y 16 o 18 frente al resto de VPH
4. Valorar diferencia de aclaramiento según si se tiene infección por 1 tipo o varios de VPH
5. Valorar diferencia de aclaramiento según hábito tabáquico (fumadoras o no fumadoras)
6. Valorar diferencia de aclaramiento según el tipo de anticonceptivo utilizado en el grupo control.
7. Analizar por grupos de edad diferentes variables: tipo de anticonceptivo utilizado hábito tabáquico.

III MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El trabajo es un estudio de cohortes observacional prospectivo siguiendo la práctica clínica habitual que incluye a mujeres reclutadas entre octubre de 2015 y abril de 2018. La serie de casos incluyen a mujeres con determinación para VPH positiva y usuarias de DIU. La serie control está compuesta por mujeres con determinación de VPH positiva que sean usuarias de cualquier otro tipo de anticonceptivo o ninguno, recogidos en la práctica habitual.

En ambos grupos se realizan dos determinaciones de VPH separadas en un año. Las pacientes que en su segunda determinación obtengan un resultado negativo para la detección del mismo tipo de VPH que mostraron en la primera determinación se considerará que han aclarado la infección. Posteriormente se compararán ambos grupos, para intentar concluir si el DIU facilita el aclaramiento de la infección de VPH.

2. PACIENTES Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Se han incluido pacientes de 4 centros ginecológicos privados de la Comunidad de Madrid todos ellos pertenecientes al Hospital Universitario de La Zarzuela que son: Milenium de Alcorcón, Milenium de Las Rozas, Milenium de Reina Victoria y el propio Hospital de La Zarzuela. Los cuatro centros pertenecen al mismo servicio de Ginecología y Obstetricia por lo que siguen los mismos protocolos y directrices, cuentan con el mismo laboratorio y recursos.

La serie de mujeres estudiadas corresponde a 59 pacientes con determinación positiva para VPH y portadoras de DIU en edades comprendidas entre 25 y 50 años, frente a 120 mujeres con determinación positiva para VPH y no usuarias de DIU, recogidas a través del marco asistencial habitual en el mismo periodo de tiempo y con el mismo rango de edad. En ambos grupos y en todas las mujeres se realizó una determinación de VPH al año respecto a la primera, considerando aclaramiento de la infección cuando la segunda determinación muestra un resultado negativo para el mismo tipo de VPH.

Se realizó un estudio prospectivo entre octubre de 2015 y abril de 2018 comparando las dos muestras y analizando si existe diferencia estadísticamente significativa en la tasa de aclaramiento entre usuarias o no usuarias de DIU.

2.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS PACIENTES

Como criterios de inclusión se ha considerado:

- Edad, incluyendo a mujeres de entre 25 y 50 años.
- Mujeres no gestantes.
- Con diagnóstico de infección por VPH.

Quedan excluidas las pacientes menores de 25 años o mayores de 50, pacientes con histerectomía total previa o aquellas que previamente se hayan sometido a una cirugía del cuello uterino (electrocoagulación, conización o cerclaje cervical). También fueron excluidas las pacientes con historia previa de lesión cervical (L SIL o H SIL) o determinación positiva para VPH (tabla 1).

Las pacientes que hayan conseguido gestación durante el periodo de seguimiento del estudio (1 año) se excluyeron del trabajo, ya que se ha observado un cambio de inmunidad durante la gestación que puede afectar al aclaramiento del VPH y por lo tanto alterar los resultados del estudio. Además, solo las pacientes del grupo control pueden conseguir gestación (a las pacientes del grupo casos se les ha insertado un DIU como anticonceptivo), por lo que el resultado de aclaramiento de VPH sería desigual en ambos grupos.

Las pacientes que no completen el periodo de seguimiento de 1 año quedarán excluidas del estudio. Si las pacientes no acuden a realizarse la segunda determinación 1 año más tarde que la primera, reciben una llamada telefónica para indicarles que deben acudir. De igual forma, las pacientes del grupo casos (usuarias de DIU) que se retiren el DIU antes de finalizar el año de seguimiento quedaron excluidas del estudio (tanto si es porque deseen intentar gestación, cambiar de método anticonceptivo o porque noten alguna alteración tras la inserción del DIU y decidan voluntariamente retirarlo).

En el momento de la inclusión en el estudio, y tras la explicación del proyecto de investigación y las necesidades de las visitas concertadas, las pacientes dieron su consentimiento informado por escrito (consentimiento informado incluido en el anexo 1). Además, se informó a todas las pacientes que en cualquier momento podían abandonar el seguimiento y, por tanto, el estudio si así lo deseaban.

Las mujeres incluidas respondieron al cuestionario incluido como anexo 2 con preguntas sobre su actividad sexual y otros antecedentes personales de interés para el estudio, como el tipo de anticonceptivos usados hasta el momento o el hábito tabáquico.

Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión.

<u>Criterios de Inclusión</u>	<u>Criterios de Exclusión</u>
Edad 25- 50 años	Edad menor de 25 o mayor de 50 años
VPH positivo	Histerectomía o cirugía cervical previa
	Determinación positiva para VPH previa o Antecedentes de H SIL o L SIL
	Gestación conseguida previa o durante el periodo de seguimiento
	Retirada de DIU en grupo casos antes de 1 año
	No realización de segunda determinación de VPH

2.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población objeto de estudio han sido mujeres con infección genital por VPH. El factor de exposición es el uso de DIU. La cohorte de pacientes expuestos está compuesta por todas aquellas mujeres que quieran comenzar a usar DIU como método anticonceptivo o para el tratamiento de hipermenorreas.

La cohorte de pacientes no expuestos sería todas aquellas mujeres con diagnóstico de infección por VPH reciente (menor de 3 meses) que no hayan usado DIU hasta la fecha. Las pacientes que cumplan criterios de inclusión han sido incluidas de manera consecutiva en el estudio.

2.3 IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS / CONTROLES Y SEGUIMIENTO

Se ha realizado un examen ginecológico a todas las pacientes y se les ha explicado el proceso, de forma que todas las pacientes que han querido participar han dado su consentimiento informado por escrito.

Se han tomado muestras cervicales en todas las pacientes para realizar PCR del ADN viral de 18 virus oncogénicos o de alto riesgo y 20 virus no oncogénicos o de bajo riesgo, así como una citología. Se ha realizado una entrevista a las pacientes sobre su edad, paridad, hábito tabáquico, edad al inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales, así como el tratamiento anticonceptivo hormonal previo y el uso de preservativo, ya que son variables que pueden afectar al aclaramiento del virus independientemente al uso de DIU.

Se realizaron tan sólo dos visitas a las pacientes incluidas en el estudio y en las dos se hicieron determinaciones del virus, al inicio del estudio y al año de la primera visita, en la que se vuelve a realizar una determinación de VPH. En el grupo de casos, la primera determinación de VPH se realizó en el momento previo a la inserción del DIU.

El periodo de seguimiento en cada paciente ha sido de 1 año, el periodo de reclutamiento total ha sido desde octubre de 2015 a abril de 2018.

En los casos en los que la determinación de VPH informó como positiva para 16 o 18 se remitió a la paciente para la realización de colposcopia, tal y como recomiendan las guías clínicas. También se remitieron para la realización de colposcopia si se obtuvo una citología que informara de: ASCUS, L SIL o H SIL (siguiendo los protocolos diagnósticos de la SEGO), aunque dichas pacientes continuaron en el estudio.

3. DIUs EMPLEADOS

Se han usado 3 tipos de dispositivos diferentes: DIU de cobre de alta carga (Effi-T y nova T), DIU de levonorgestrel Mirena® y DIU de levonorgestrel Jaydess®, que cada paciente ha podido elegir tras el consejo contraceptivo e independientemente de si iban a ser incluidas en el estudio o no.

El DIU Mirena® es un dispositivo intrauterino de plástico cuyo brazo más largo tiene un cilindro que contiene 52 mg del gestágeno levonorgestrel (LNG) que libera diariamente 20 mcg y su duración es de 5 años. Este tipo de DIU se ha usado principalmente como anticonceptivo en pacientes con alguna gestación previa. También se administra en pacientes con hipermenorrea con el fin de disminuir el sangrado vaginal.

El DIU Jaydess® contiene 13.5mg de levonorgestrel y su duración es de 3 años. Este tipo de DIU se ha administrado preferiblemente a pacientes nulíparas debido a su menor tamaño y que desearan un efecto sobre la menstruación similar al de los anticonceptivos orales.

Los DIU de Cobre insertados durante el estudio pertenecen a los DIUs de tercera generación o liberadores de cobre de alta carga (> 300 mm). Los utilizados durante el estudio han sido: Effi-T 380, cuya duración es de 4 años, y Nova T 380, cuya duración es de 5 años. Principalmente, se han insertado en mujeres que no deseaban ningún tipo de hormonas como anticonceptivos, aunque se les ha informado que el volumen de la menstruación puede ser mayor. Este DIU también está recomendado en pacientes en las que el DIU de LNG está contraindicado, como en mujeres con un antecedente personal de tumor dependiente de gestágenos como carcinoma de mama o enfermedad hepática, además de otras circunstancias en las que debe aplicarse con precaución (antecedentes de migrañas, cefalea intensa, ictericia, hipertensión arterial, enfermedades arteriales graves o tromboembolismo venoso).

En nuestro estudio no hemos contado con ninguna paciente con alguna contraindicación absoluta o relativa para cualquiera de los DIUs, por lo que ellas mismas, con la información explicada por el ginecólogo han decidido el tipo DIU a implantarse. En todos los casos han firmado un Consentimiento Informado de inserción de DIU según la práctica médica habitual, en el que se explican las complicaciones más frecuentes y se adjunta como anexo 3.

La inserción del DIU se ha realizado en la mayoría de las pacientes durante la menstruación, aunque no en todos los casos. En las mujeres a las que se ha administrado durante el periodo puerperal, la inserción se ha realizado a partir de la sexta semana postparto.

En general, siguiendo los protocolos habituales y las guías de la Sociedad Española de Contracepción, no se ha realizado un exudado de rutina previo a la

inserción del DIU, aunque en determinadas pacientes en las que se podía sospechar un mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual se les realizó la determinación y se administró azitromicina en dosis única. Aunque el efecto anticonceptivo del DIU se inicia inmediatamente tras la inserción si ésta se realiza durante la menstruación, se ha recomendado a todas las pacientes acudir a una visita tras 1 mes de la inserción para valorar ecográficamente la normocolocación del DIU y valorar posibles síntomas de una Enfermedad Inflamatoria Pélvica.

4. EXAMEN GINECOLÓGICO Y RECOGIDA DE LA MUESTRA

A todas las mujeres incluidas en el estudio se les ha realizado un examen ginecológico que incluye especuloscopia y revisión de genitales externos, citología con doble toma (exocervical y endocervical) y determinación de VPH.

Las muestras fueron recogidas en el siguiente orden: en el grupo de casos se realizó el examen pélvico y la recogida de la citología previa a la inserción del DIU. En la mayoría de mujeres se insertó el DIU durante la menstruación y fue en ese momento, previo a la inserción y tras la discusión del proyecto de investigación y firma del consentimiento informado, cuando se realizó la determinación de VPH.

En el grupo control se realizó el examen pélvico junto con la toma de citología y la determinación en el mismo momento siguiendo el siguiente orden: citología doble toma sobre porta de cristal, secado al aire y fijado; posteriormente se realizó la determinación de VPH.

La recogida de VPH se realiza en ambos grupos con torunda de algodón seca, sin medio, con recogida sobre endocérnix y ectocérnix. Posteriormente se envía al laboratorio, donde la muestra se introducirá en un medio de conservación para virus y se mantendrá en frigorífico a 2-8° C.

Se remitieron a colposcopia los sujetos con VPH positivo 16 o 18 o con citología: ASCUS, L SIL, H SIL. Durante el examen colposcópico se aplicó ácido acético al 5% y lugol. Cualquier alteración colposcópica sugerente de cambios mayores requirió la realización de biopsia. A las mujeres del grupo casos que por cualquier alteración citológica requirieron realización de colposcopia no se les retiró el DIU por este motivo.

A todas las pacientes de ambos grupos con determinación positiva para VPH en la primera toma, y por lo tanto incluidas en el estudio, se les recomendó el cese de hábito tabáquico y el uso de preservativo, incluso a las portadoras de DIU. No se administró ningún fármaco vaginal a ninguno de los grupos de pacientes que se sospeche que pueda tener influencia en el aclaramiento virus de papiloma humano o en la flora vaginal.

En la visita realizada al año se repitió la determinación de VPH de la misma forma que en la primera.

A todas las pacientes que no acudieron espontáneamente a la consulta para realizar la segunda determinación de VPH (al año respecto a la primera) se les contactó telefónicamente para indicar que debían acudir a la consulta de ginecología.

5. ESTUDIO DE LABORATORIO

La determinación de VPH se ha realizado en laboratorios Megalab en el Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela.

La técnica de biología molecular utilizada para el análisis de VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple. El análisis de sonda fluorogénica, desarrollado en 1997, es un método sencillo que puede ser aplicado a la detección de VPH y subtipos en varios tipos de muestras. La técnica se basa en la actividad 5'->3' exonucleolítica de la Taq polimerasa que aumenta la señal de marcadores fluorescentes al liberarlos de las sondas específicas para esos genomas durante PCR múltiple. Esa fluorescencia puede ser detectada en un fluorómetro automático y se correlaciona con la cantidad de ADN de VPH presente en la muestra antes de la amplificación.

La técnica consiste en realizar diversas amplificaciones en el mismo tubo de reacción colocando múltiples parejas de cebadores. Las secuencias a detectar han de estar lo suficientemente lejos unas de otras para que las amplificaciones no interfieran entre sí. En concreto, se produce la amplificación de los genes E6 y E7, detectando así 18 tipos de VPH de alto riesgo.

Posteriormente se realiza la amplificación y análisis de secuencias de una región conservada en L1. Esta técnica se realiza cuando la técnica multiplex es negativa y existe VPH, detectando así hasta 5 tipos de VPH de bajo riesgo.

VPH de bajo riesgo detectados: 4, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 55, 62, 67, 70, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 y 91.

VPH de alto riesgo detectados: 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 y 73.

Los diferentes genotipos se identifican gracias a que existen áreas del ADN del VPH que muestran polimorfismo tipo-específico. Existen varias regiones con variabilidad de secuencias tipo-específicas, pero el gen L1 de la región tardía parece ser la más polimórfica. Además, existen polimorfismos de secuencia en los genes E6 y E7 de las regiones tempranas. Estas diferencias de secuencias otorgan a los tipos individuales de VPH variados grados de potencial oncogénico y son explotadas para realizar pruebas moleculares diagnósticas tipo-específicas.

6. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente: Tasa de aclaramiento de infección por VPH al año.

Variables independientes:

Factor de exposición: Uso de DIU

Factores de confusión: edad, paridad, hábito tabáquico (fumador activo), edad al inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, tipo de DIU, tratamiento anticonceptivo hormonal, uso de preservativo y el genotipo del virus.

7. RECOGIDA DE DATOS

Para cada paciente se ha recogido datos referentes a los siguientes apartados:

1. Identificación: Número de historia clínica. Nombre y apellidos. Edad.
2. Paridad. Número de partos, abortos o cesáreas previos.
3. Hábito tabáquico: respuesta afirmativa incluye a mujeres fumadoras de más de 3 cigarrillos/ día en el momento de la inclusión en el estudio.
4. Anticonceptivo usado: En el caso del grupo control hace referencia al anticonceptivo usado en el momento de la inclusión en el estudio. Se diferencian en: preservativo, ausencia de anticonceptivo, anticoncepción hormonal no intrauterina.

5. Citología: resultado de la citología realizada durante la revisión.
6. Edad al inicio de las relaciones sexuales.
7. Número de parejas sexuales.
8. DIU (recogido solo en el grupo casos): incluye el tipo de DIU utilizado y la fecha de inserción.
9. VPH 1: fecha de la recogida de la primera determinación de VPH y el tipo de VPH detectado
10. VPH 2: fecha de recogida de la segunda determinación de VPH y el tipo de VPH detectado.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todas las participantes del estudio han sido informadas de forma oral y por escrito y han expresado su consentimiento firmando el documento de consentimiento informado aprobado por el Comité Ético que se adjunta como anexo.

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid con el número de Acta 314.

9. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Estudios previos estiman aproximadamente un 50% de aclaramiento de la infección por VPH al año en la población general, pero no existen datos publicados sobre aclaramiento de la infección específicamente en usuarias de DIU, dato indispensable para el cálculo de tamaño muestral. Por ello no se tienen datos para realizar un cálculo del tamaño muestral fiable que demuestre o refute la hipótesis.

De forma ficticia, si esperaríamos encontrar una diferencia del 25% de aclaramiento mayor en las usuarias de DIU, es decir 50% de las pacientes control (sin DIU) aclaran la infección en 1 año y 75% de las pacientes del grupo de casos (las usuarias de DIU), necesitaríamos un tamaño muestral de 100 pacientes no expuestos (controles) y 51 pacientes del grupo de expuestos (casos).

El número de DIUs aproximado que se insertan al año en los cuatro centros que abarca el estudio (Hospital Zarzuela, Milenium Las Rozas, Milenium Reina

Victoria y Milenium Alcorcón) es de 200 (calculado con respecto a los datos de inserción de DIUs en los años 2013 y 2014). Como se ha especificado previamente, la prevalencia de infección por VPH en España es del 14.3%, lo que en nuestra población de pacientes con DIU supondría 28,6 casos al año (pacientes con inserción de DIU y VPH positivo), que en un periodo de reclutamiento de 2 años supondrían 57 pacientes. Por tanto, el tamaño muestral esperado en el grupo de casos es de 57 y en el de controles 114 pacientes.

Se planifica un periodo de reclutamiento de 2 años, debiendo añadir 1 año más para que las pacientes incluidas al final del periodo de reclutamiento completen su periodo de seguimiento individual de 1 año. El estudio finaliza cuando se consiga el tamaño muestral esperado habiendo completado las 2 tomas de VPH.

La tasa de pérdidas en un año se estima en un 5%.

10. MÉTODO ESTADÍSTICO

Se efectuó análisis estadístico mediante el Software SPSS 21.0. Se presentaron las variables cuantitativas mediante medias y desviación estándar y las variables cualitativas mediante porcentajes y tantos por ciento.

Se efectuó test de normalidad para las variables cuantitativas mediante Kolmogorov-Smirnov.

La inferencia estadística se llevó a cabo mediante test Chi-square para cualitativas nominales y U de Mann-Whitney para cuantitativas que no presentaron distribución normal. Se efectuó regresión logística binaria para modelo multivariante para conocer el riesgo mediante Odd Ratio (OR) y 95% de intervalo de confianza, siendo la variable dependiente el aclaramiento en las variables predictoras seleccionadas.

Se estimaron diferencias estadísticas aquellas con valor $p < 0.05$.

IV RESULTADOS

Este trabajo ha sido realizado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela y sus tres centros asociados: Milenium de Alcorcón, Milenium Las Rozas y Milenium Reina Victoria, perteneciendo los cuatro a mismo Servicio de Ginecología y Obstetricia. Se ha incluido a mujeres con infección por VPH que se han dividido en dos grupos: grupo de casos, en los que se incluyeron mujeres en las que se les implantó DIU y grupo control en el que se reclutaron mujeres usuarias de cualquier método anticonceptivo excepto DIU.

1. TAMAÑO MUESTRAL Y PÉRDIDAS

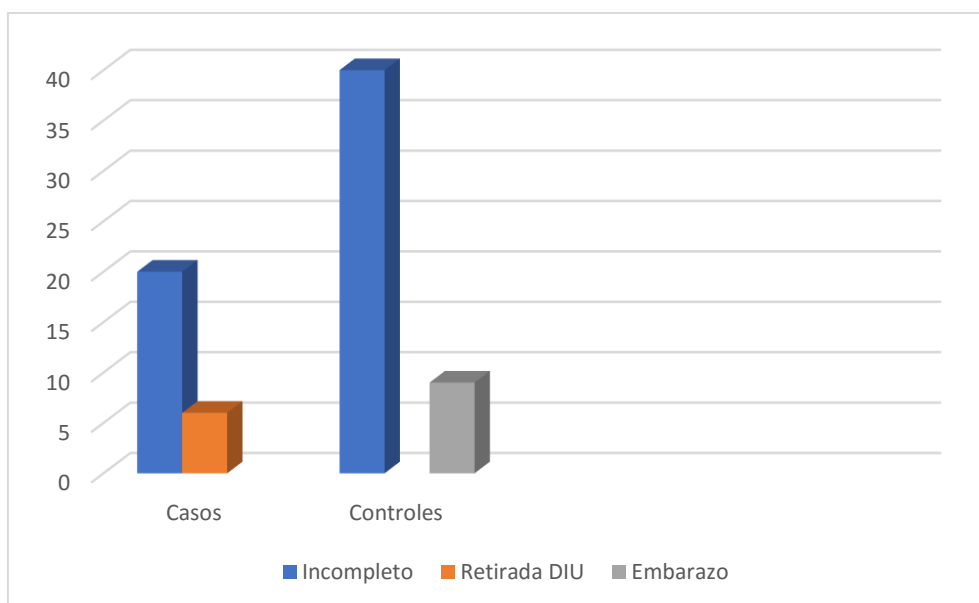
Se comenzó el estudio con 254 pacientes, 85 en el grupo de casos y 169 en el grupo control. De ellas, 179 pacientes completaron el año de seguimiento, siendo 59 mujeres las incluidas en el grupo casos (33%) y 120 pacientes las que conformaron el grupo de controles (67%). Se perdieron 75 pacientes, 26 en el grupo de casos (30,6%) y en el grupo control las pérdidas fueron de 49 pacientes (29%).

Las causas de estas pérdidas de pacientes se describen en la Figura 4, siendo la causa más frecuente de pérdida el seguimiento incompleto, es decir, no acudir a la segunda toma de VPH un año más tarde que la primera. En el grupo de los casos esta causa representó el 76,9% de todas las pérdidas (20 pacientes) y en el grupo control el 81,6% (40 pacientes).

Otras causas de pérdidas de pacientes han sido: la retirada de DIU antes del año de seguimiento en el grupo casos, que ha supuesto el 23,1% restante (6 pacientes). Los motivos de la retirada del DIU antes de completar el año de seguimiento han sido: deseos de intentar gestación en 3 pacientes, y retirada por manchado irregular durante todo el ciclo en las otras 3. En el grupo de controles, el 18,4% restante de las pérdidas fue por embarazo durante el periodo de seguimiento.

Dentro del formulario inicial que se realizó a todas las pacientes se incluyeron dos cuestiones sobre la actividad sexual: número de parejas sexuales o edad al inicio de las relaciones sexuales. Hubo un elevado número de mujeres que se negó a contestar dichas preguntas por lo que fueron eliminadas del formulario, ya que no se podían incluir en los análisis cuando menos de la mitad de las participantes las habían contestado.

Figura 4. Causas de pérdida de pacientes en el estudio.



2. DATOS DEMOGRÁFICOS

Las características demográficas de las pacientes se resumen en la tabla 2. Ambos grupos (casos y controles) son homogéneos y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, hábito tabáquico, resultado citológico, presencia de VPH de alto o bajo riesgo y presentar uno o más de un tipo de VPH.

Tabla 2. Características epidemiológicas de las participantes.

	<i>Grupo DIU (n=54)</i>	<i>Grupo no DIU (n=120)</i>	<i>Valor p</i>
<i>Edad (años)</i>	37.15	37.22	0.949
<i>Fumadoras (%)</i>	22.2	17.8	0.494
<i>No fumadoras (%)</i>	77.8	82.2	
<i>Citología</i>			
<i>Normal (%)</i>	74.1	78.3	0,418
<i>Anormal (%)</i>	25.9	21.7	
<i>VPH</i>			
<i>Alto Riesgo (%)</i>	84.7	15.3	0.537
<i>Bajo Riesgo (%)</i>	78.3	21.7	
<i>VPH subtipo</i>			
<i>Uno (%)</i>	83.3	16.7	0.223
<i>Más de uno (%)</i>	75	25	

2.1 EDAD

La edad media de las pacientes del estudio fue de 37,13 años ($\pm 6,488$ años), rango de 25 años (25-50). En los grupos del estudio, la edad media en los casos correspondió a 36,97 años ($\pm 6,856$ años), siendo en los controles de 37,22 años ($\pm 6,327$ años).

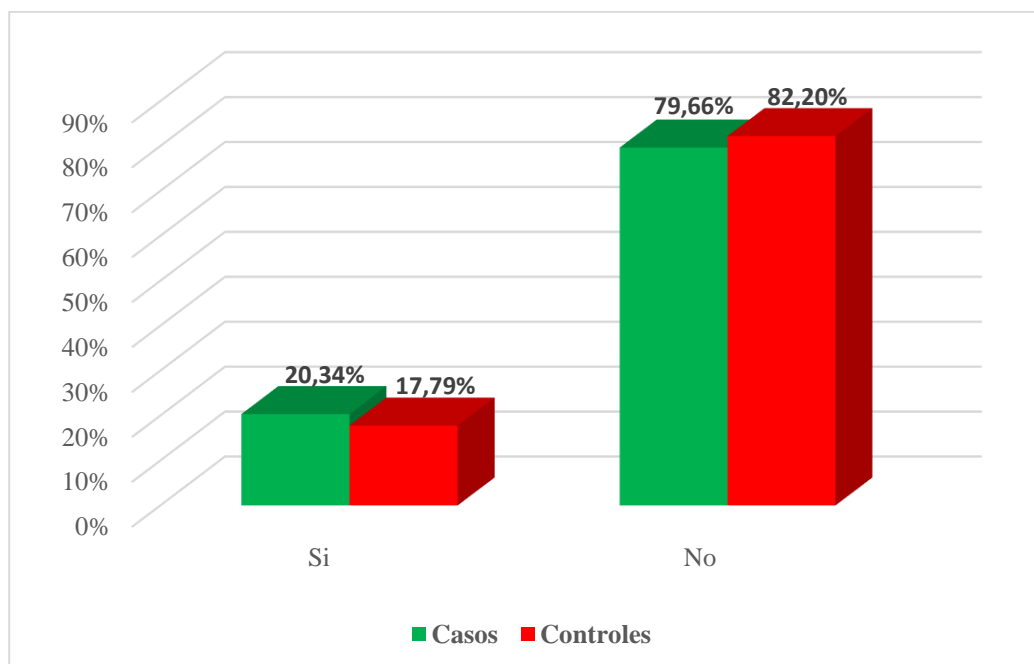
La moda de la edad en las pacientes del grupo de casos correspondió a 42 años (6 pacientes), mientras que la moda en el grupo control correspondió a 30 años (11 pacientes).

2.2 TABACO

Del total de participantes incluidas en el estudio 144 mujeres eran no fumadoras (81,4%), mientras que 33 sí lo eran (18,6%), siendo esta distribución en el grupo de casos y controles como se representa en la Figura 5.

En el grupo casos 20,34% de las mujeres eran no fumadoras y 79,66% fumadoras. En el grupo control 17,79% de las mujeres eran fumadoras y 82,20% no fumadoras.

Figura 5. Distribución de las pacientes fumadoras y no fumadoras en los dos grupos del estudio.



2.3 ANTICONCEPTIVOS UTILIZADOS EN EL GRUPO CONTROL

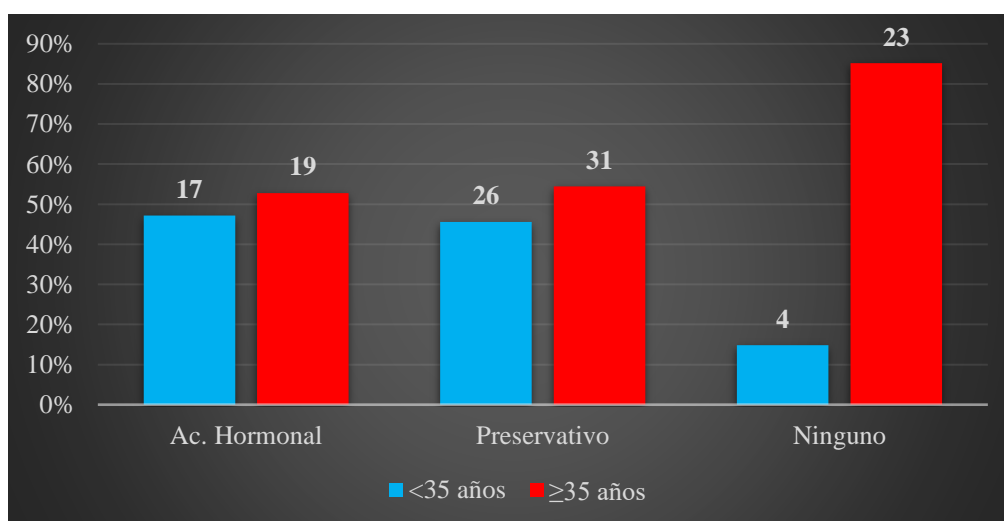
El método anticonceptivo más utilizado en las pacientes del grupo control fue el preservativo. Los métodos anticonceptivos y el porcentaje de usuarias dentro del grupo control se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Métodos anticonceptivos en el grupo no DIU y porcentaje de usuarias.

	<i>Método anticonceptivo en el grupo no DIU</i>
<i>Preservativo n (%)</i>	57 (47.5)
<i>Anticonceptivos hormonales n (%)</i>	36 (30)
<i>Ninguno n (%)</i>	27 (22.5)

Se han dividido a las pacientes del grupo control en dos subgrupos según la edad: menores 35 años y mayores de 35 años. La distribución de los métodos anticonceptivos usados en el grupo control en relación con la edad se muestran en la Figura 6.

Figura 6. Distribución de los métodos anticonceptivos del grupo control según la categorización de las edades.



En ambos grupos el anticonceptivo más usado fue el preservativo (lo usaban 26 mujeres menores de 35 años y 31 mujeres mayores de 35 años). En las mujeres menores de 35 años el segundo método más utilizado fueron los anticonceptivos hormonales (17 usuarias) y el tercero fue ausencia de anticonceptivos (4 mujeres).

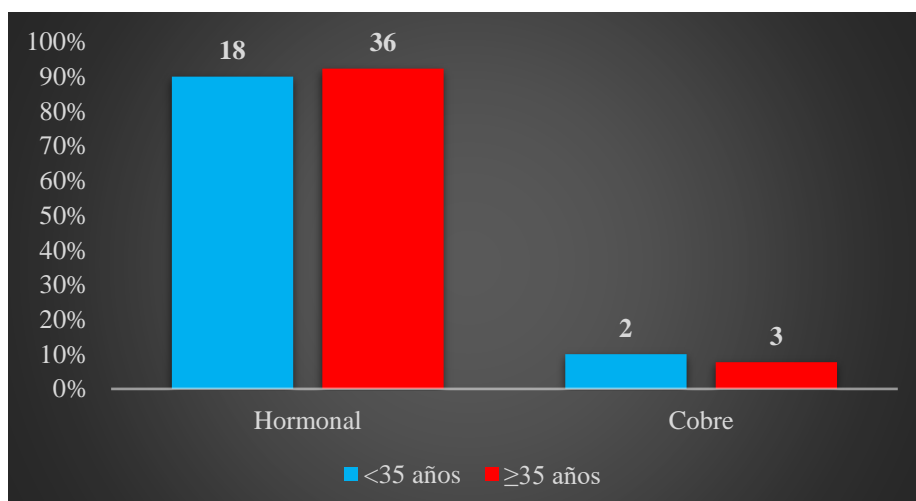
En las mujeres mayores de 35 años, el segundo método anticonceptivo por orden de frecuencia fue la ausencia de anticonceptivo (23 mujeres no utilizaban ningún método) y el tercero los anticonceptivos hormonales (19 mujeres).

2.4 TIPOS DE DIU UTILIZADOS

La mayoría de las mujeres del grupo de casos (usuarias de DIU) eligieron un DIU hormonal (Jaydess® o Mirena®). Se dividieron a las pacientes de este grupo en 2 subgrupos de edad para considerar el tipo de DIU elegido según la misma: menores de 35 años y mayores de 35 años. Se observa que en el grupo de mujeres menores de 35 años 18 eligieron el DIU hormonal y 2 mujeres eligieron el DIU de cobre. En el grupo de mujeres mayores de 35 años, 36 participantes eligieron el DIU hormonal y 3 el de cobre.

Esta distribución de los subtipos de DIU empleados en el grupo de casos (hormonal y cobre) en relación con la edad se refleja en la Figura 7.

Figura 7. Distribución de los tipos de DIU según la categorización de la edad.



2.5 PARIDAD

En lo referente al estado gestacional de las pacientes del estudio, se valoraron los antecedentes obstétricos de las pacientes según: gestaciones, partos, abortos y cesáreas. Se representaron estas distribuciones en mediana, correspondiendo a un valor de 0 en todas ellas, con rango en las gestaciones de 9 (0-9), en los partos de 3 (0-3), al igual que en cesáreas, siendo en los abortos este rango de 5 (0-5). Los resultados se mostraron con sus correspondientes gráficos de cajas en las gestaciones y el número de partos (Figuras 8 y 9).

Figura 8. Diagrama de distribución mediante cajas del número de gestaciones.

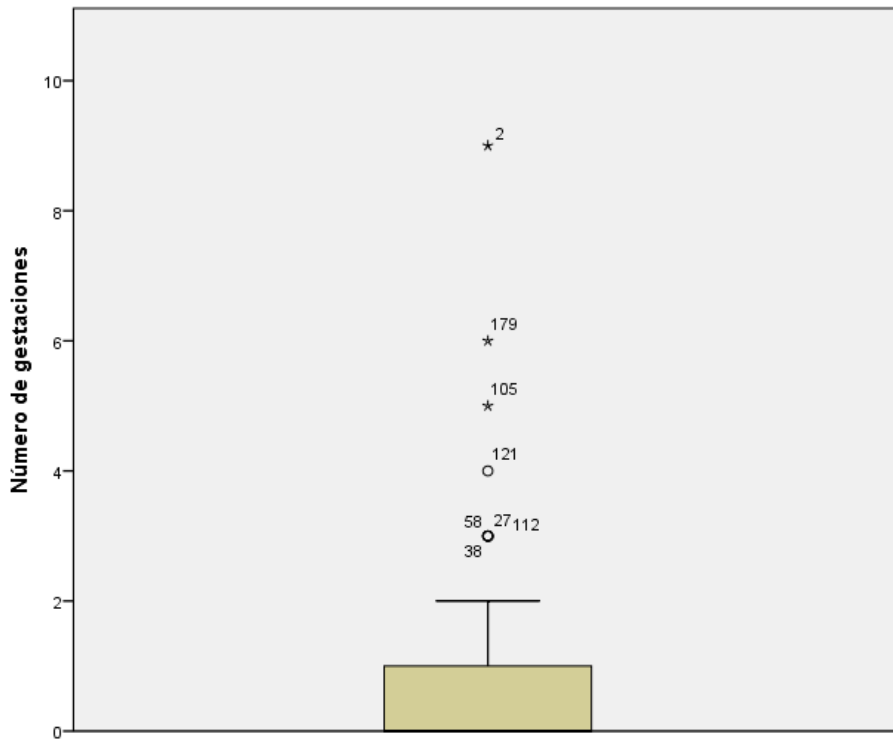
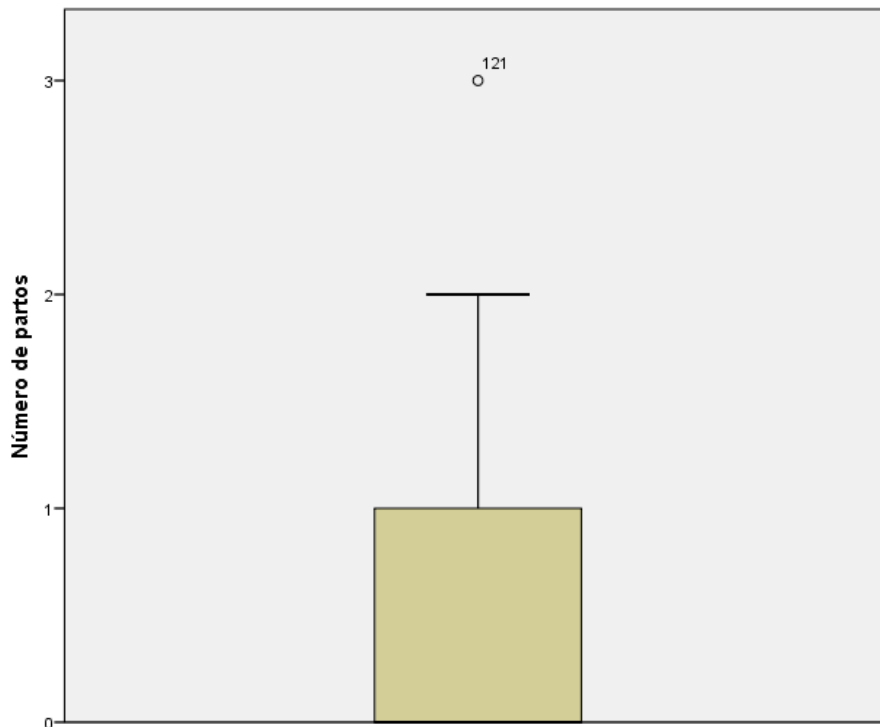


Figura 9. Diagrama de distribución mediante cajas del número de partos.



2.6 CITOLOGÍA AL INICIO DEL ESTUDIO

2.6.1 Frecuencia de citologías normal y anormal en los dos grupos de estudio.

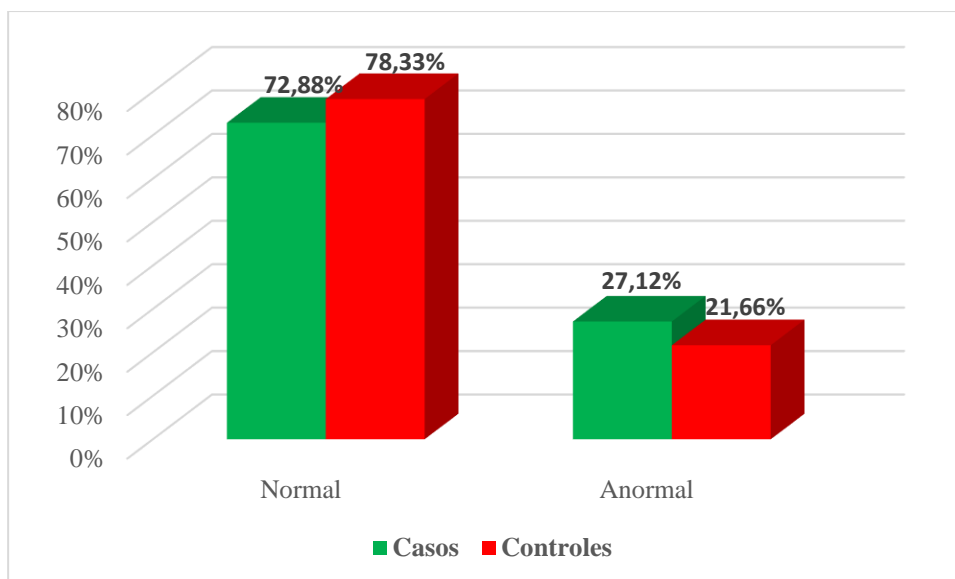
Al inicio del estudio, se les realizó a las participantes una citología a la vez que la determinación de VPH. El número de citologías normales en el total de mujeres fueron de 137 (76,5%), mientras que aparecieron 42 citologías (23,5%) con resultados anormales.

Se considera citología anormal aquella con resultados de: células escamosas de significado incierto (ASCUS), células glandulares de significado incierto (AGUS), células escamosas de significado incierto y probable alto grado (ASC-H), lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL), lesión intraepitelial de alto grado (H-SIL).

En el grupo casos, en el 72.88% de las pacientes la citología fue normal y en el 27.12% el resultado fue alterado. En el grupo control 78.33% de las mujeres tuvieron una citología con resultados normal y 21.66% con resultado alterado.

En los dos grupos, la distribución de estas citologías fue la que se muestra en la Figura 10.

Figura 10. Distribución de las frecuencias de las citologías al inicio del estudio en los dos grupos.



2.6.2 Distribución de citologías anormales según tipo de alteración

Dentro de las 42 citologías con resultados anormales, se distribuyeron en los diferentes tipos en las frecuencias que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de las citologías anormales al inicio del estudio.

	N (%)
<i>ASCUS</i>	18 (42,85)
<i>L SIL</i>	18 (42,85)
<i>H SIL</i>	4 (9,52)
<i>AGUS</i>	1 (2,38)
<i>ASC-h</i>	1 (2,38)

ASCUS: atipia de células escamosas de significado incierto.

L SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado

H SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

AGUS: atipias de células glandulares de significado incerto.

ASC-h: atipias de células escamosas que no descarta lesión de alto grado.

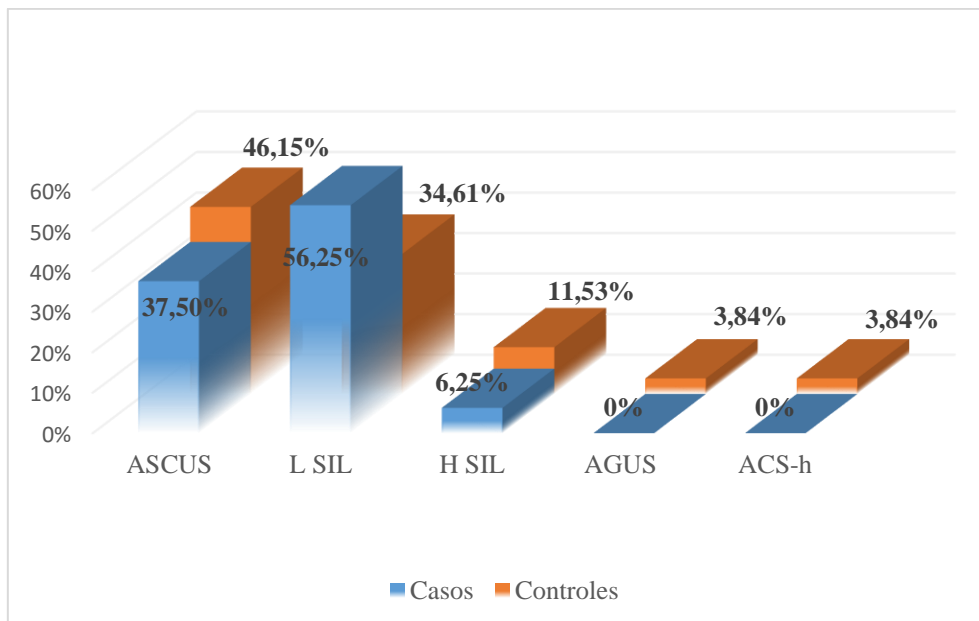
2.6.3 Diferentes alteraciones citológicas según los dos grupos de estudio

Analizando los resultados de citología alterado en ambos grupos de estudio, se encontraron en 16 pacientes del grupo de casos (27,12%) y 26 pacientes del grupo control (21,66%). La distribución de los diferentes resultados citológicos en los dos grupos del estudio se muestra en la Figura 11.

Se observa que dentro del grupo casos, la mayoría de las citologías alteradas fueron L SIL (56.25%), seguida por ASCUS (37.50%) y H SIL (6.25%).

En el grupo de controles la mayoría de las citologías alteradas fueron ASCUS (46.51%), seguidas por resultado de L SIL (34.61%), H SIL (11.5%), AGUS (3.8%) y ASC-H (3.8%).

Figura 11. Distribución de las frecuencias de citologías anormales al inicio en los dos grupos del estudio.



2.6.4 Relación entre citología normal o alterada y edad

Se quiso estudiar si había relación entre tener la citología normal o alterada al inicio del estudio y la edad de la paciente (mayor o menor de 35 años). Para ello, se utilizó el test U de Mann-Whitney, mostrando resultados estadísticamente significativos ($p=0,008$) entre los grupos de edad, y siendo más frecuente presentar una citología con resultado alterado en las mujeres menores de 35 años, como se puede comprobar en la tabla 5.

En el grupo de pacientes menores de 35 años, 44 mujeres (65,7%) tuvieron una citología normal y 23 mujeres (34,3%) una citología anormal. En el grupo de edad de participantes mayores de 35 años, 93 mujeres (83%) tuvieron una citología normal y 19 (17%) una citología alterada.

Tabla 5. Tabla de contingencia de la relación entre las citologías normales y anormales al inicio del estudio en ambos grupos de edad.

	<i>Edad</i>	
	<i><35 años</i>	<i>≥35 años</i>
<i>Normal</i>	44 (65,7%)	93 (83,0%)
<i>Anormal</i>	23 (34,3%)	19 (17,0%)

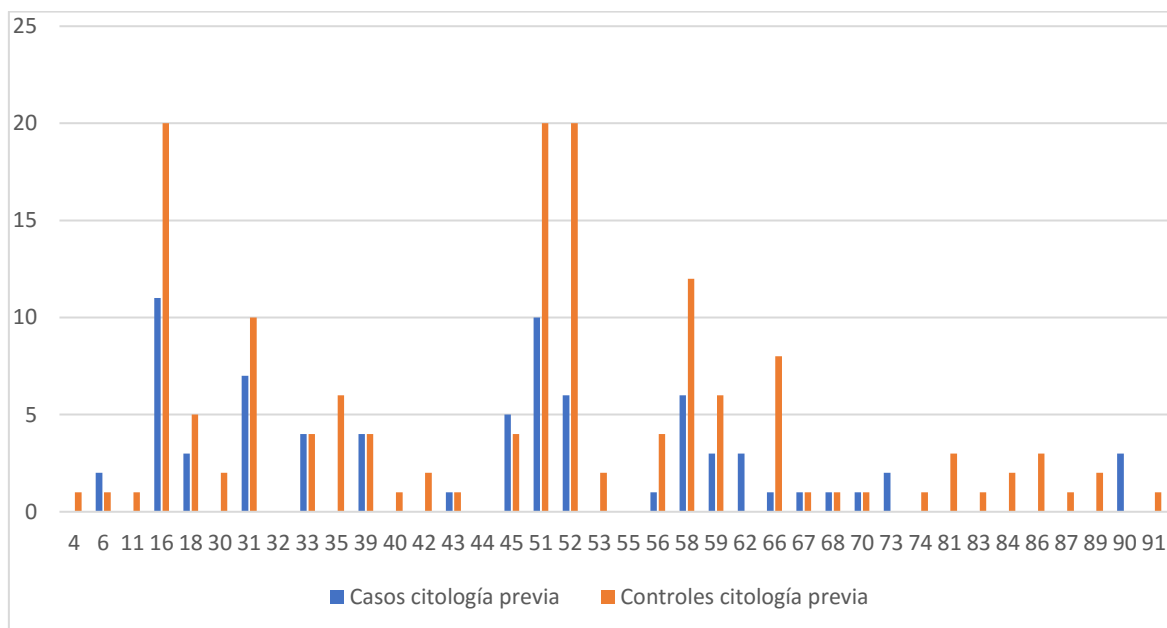
3. TIPOS DE VPH DETECTADOS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

3.1 TIPOS DE VPH AL INICIO DEL ESTUDIO Y SU FRECUENCIA EN AMBOS GRUPOS

Al inicio del estudio se realizó una determinación de VPH endocervical y exocervical a todas las participantes y se repitió un año más tarde.

La frecuencia de los subtipos de VPH encontrados en la determinación al inicio del estudio se representó gráficamente en la figura 12, dividiendo a las participantes en los dos grupos de estudio: casos y controles.

Figura 12. Frecuencias de los subtipos de VPH en el grupo de casos y control en la determinación inicial.



3.2 RELACIÓN ENTRE LOS VPH MÁS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS Y LA EDAD DE LAS PACIENTES EN AMBOS GRUPOS

Los tipos de VPH más frecuentes encontrados en el estudio, fueron los de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 58, 59 y 66 y las edades de las pacientes que los padecían, tanto en el conjunto general de los datos presentados como en los distintos grupos, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Tipos más frecuentes de VPH y edad media de las pacientes.

Subtipo VPH	Edad media (años) (SD)		
	Casos	Control	General
16	36,39 (6,15)	34,28 (5,43)	34,97 (5,69)
18	36,78 (7,63)	34,06 (9,52)	34,92 (8,38)
31	38,60 (7,86)	36,26 (5,23)	37,21 (6,36)
33	34,60 (7,19)	34,69 (6,61)	34,64 (6,51)
39	26,21 (1,5)	40,47 (5,25)	32,57 (8,53)
45	40,72 (2,77)	39,68 (5,59)	40,25 (3,97)
51	34,26 (7,60)	34,81 (5,76)	34,63 (6,30)
52	34,80 (5,49)	36,90 (6,87)	36,41 (6,55)
58	36,10 (6,89)	36,79 (4,96)	36,56 (5,47)
59	30,27 (6,02)	34,37 (5,04)	32,95 (5,38)

3.3 FRECUENCIA DE PACIENTES CON UN SOLO TIPO DE VPH O CON MÁS DE UNO EN EL CONJUNTO GENERAL Y AMBOS GRUPOS

En la población general del estudio se encontraron 138 pacientes (77,1%) que presentaron un único tipo de VPH, siendo 41 (22,9%) las que tenían más de un tipo diferente de VPH. Entre los grupos de estudio, en el grupo de los casos, el 81,4% de las pacientes (48) tuvieron únicamente un tipo de VPH, siendo el 18,6% restante (11) el que presentó más de un tipo diferente. En el grupo control, el 75% de las mismas (90) sólo presentaron un tipo de VPH, siendo el 25% (30) el que presentó más de un tipo de VPH.

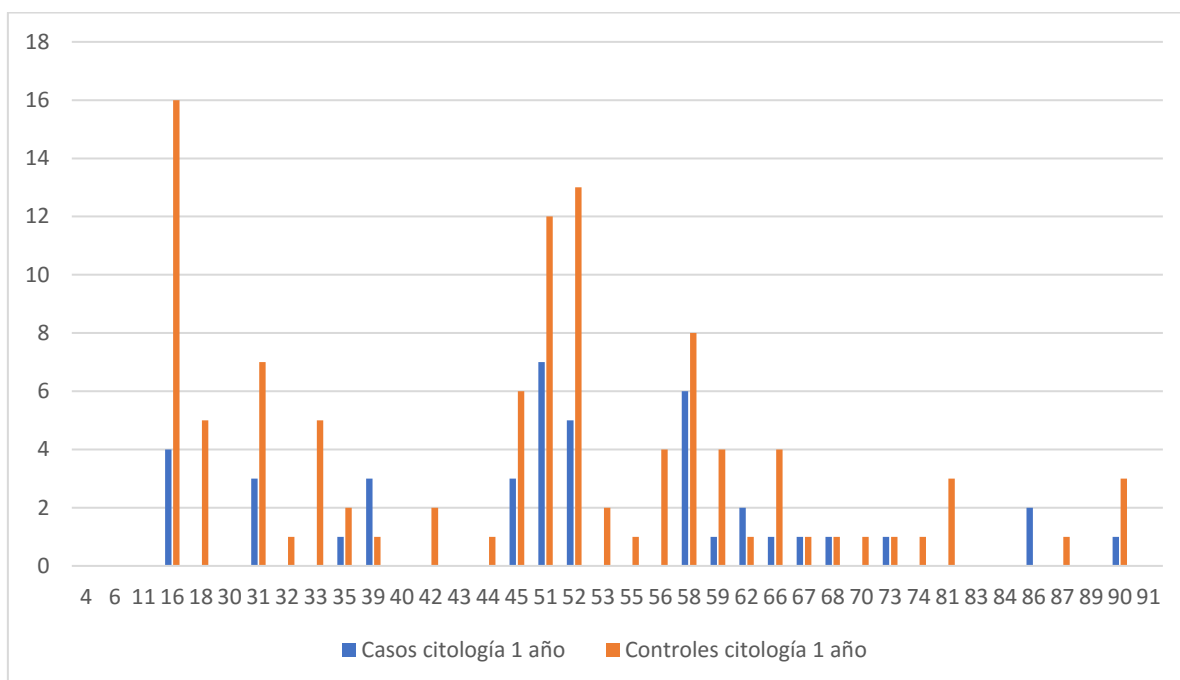
3.4 FRECUENCIA DE PACIENTES CON VPH DE ALTO RIESGO Y VPH DE BAJO RIESGO EN AMBOS GRUPOS

Considerando que los VPH pueden ser de bajo riesgo o alto riesgo se han identificado las pacientes que tenían uno u otro tipo. En cuanto a los VPH de alto riesgo, en el total del estudio, se detectaron en 144 pacientes (80,4%), siendo únicamente 35 pacientes (19,6%) las que presentaron VPH de bajo riesgo. Dentro de los grupos del estudio, en el grupo de casos, el 84,7% de las pacientes (50) tuvieron VPH de alto riesgo, siendo únicamente el 15,3% (9) las que presentaron VPH de bajo riesgo. En el grupo de los controles se presentó un 78,3% de pacientes con VPH de alto riesgo (94) y un 21,7% (26) con VPH de bajo riesgo.

3.5 TIPOS DE VPH EN LA SEGUNDA DETERMINACIÓN Y SU FRECUENCIA

En la segunda determinación para VPH que se realizó a todas las participantes del estudio 1 año después de la primera, las frecuencias según el tipo de VPH que se encontraron según el grupo de casos o controles se muestra en la figura 13.

Figura 13. Frecuencias de los subtipos de VPH en el grupo de casos y control en la citología al año de seguimiento.



4. ACLARAMIENTO DE VPH

Se considera aclaramiento de la infección por VPH cuando la determinación de VPH fue negativa al año de seguimiento para un tipo determinado habiendo sido positiva al inicio del estudio para ese mismo tipo.

En el grupo de casos, al inicio del estudio se obtuvieron 75 determinaciones positivas para diferentes tipos de VPH. En la segunda determinación al año de seguimiento, se encontraron 42 determinaciones positivas para VPH, lo que supuso un aclaramiento del 44%.

En los controles, se encontraron en la determinación al inicio del estudio 151 determinaciones positivas para un subtipo de VPH, siendo en la segunda determinación realizada al año de seguimiento de 107 positivos, suponiendo el 29,1% de aclaramiento.

En la tabla 7 se muestra la frecuencia de mujeres con infección para cada tipo de VPH en los grupos casos y controles, tanto al inicio del estudio como al año de seguimiento.

Tabla 7. Frecuencias de los distintos tipos de VPH en los dos grupos del estudio.

Subtipo VPH	Casos N (%)		Controles N (%)	
	<i>Determinación inicial</i>	<i>Determinación al año</i>	<i>Determinación inicial</i>	<i>Determinación al año</i>
4	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
6	2 (2,6)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
11	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
16	11 (14,6)	4 (9,5)	20 (13,2)	16 (14,9)
18	3 (4)	0 (0)	5 (3,3)	5 (4,6)
30	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)
31	7 (9,3)	3 (7,1)	10 (6,6)	7 (6,5)
32	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,3)
33	4 (5,3)	0 (0)	4 (2,6)	5 (4,6)
35	0 (0)	1 (2,3)	6 (3,9)	2 (1,8)
39	4 (5,3)	3 (7,1)	4 (2,6)	1 (9,3)
40	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
42	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	2 (1,8)
43	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
44	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,3)
45	5 (6,6)	3 (7,1)	4 (2,6)	6 (5,6)
51	10 (13,3)	7 (16,6)	20 (13,2)	12 (11,2)
52	6 (8)	5 (11,9)	20 (13,2)	13 (12,1)
53	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	2 (1,8)
55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,3)
56	1 (1,3)	0 (0)	4 (2,6)	4 (3,7)
58	6 (8)	6 (14,3)	12 (7,9)	8 (7,5)
59	3 (4)	1 (2,3)	6 (3,9)	4 (3,7)
62	3 (4)	2 (4,6)	0 (0)	1 (9,3)
66	1 (1,3)	1 (2,3)	8 (5,3)	4 (3,7)
67	1 (1,3)	1 (2,3)	1 (0,6)	1 (9,3)
68	1 (1,3)	1 (2,3)	1 (0,6)	1 (9,3)
70	1 (1,3)	0 (0)	1 (0,6)	1 (9,3)
73	2 (2,6)	1 (2,3)	0 (0)	1 (9,3)
74	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	1 (9,3)
81	0 (0)	0 (0)	3 (1,9)	3 (2,8)
83	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
84	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)
86	0 (0)	2 (4,6)	3 (1,9)	0 (0)
87	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	1 (9,3)
89	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)
90	3 (4)	1 (2,3)	0 (0)	3 (2,8)
91	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)

4.1 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE CASOS Y CONTROLES

El objetivo principal del estudio fue comprobar si el uso del DIU induce una tasa de aclaramiento de VPH en un año mayor que en las pacientes que no usaron DIU. Para ello, se usó tabla de contingencia mediante el test Chi-square con resultado estadísticamente significativo; $p=0,0498$, presentando por el estadístico de Fisher resultados cercanos a la significación estadística ($p=0,054$), mostrando los porcentajes de aclaramiento de ambos grupos en la tabla 8.

Se objetivo que dentro del grupo casos 41 pacientes (69,5%) aclararon la infección mientras que 18 mujeres (30,5) no la aclararon. En el grupo control 65 pacientes aclararon la infección (54,2%) mientras que 55 participantes (45,8%) no la aclararon.

Tabla 8. Tabla de contingencia del aclaramiento de VPH en los dos grupos del estudio.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Casos	18 (30,5%)	41 (69,5%)
Controles	55 (45,8%)	65 (54,2%)

4.2 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE CASOS Y DIFERENTES ANTICONCEPTIVOS

En la tabla 9 se realiza una comparativa en el aclaramiento de VPH entre las pacientes del grupo DIU (excluyendo a las 5 pacientes con DIU de cobre) y del grupo control. Además, se realizan diferentes subanálisis entre usuarias de DIU y los diferentes métodos anticonceptivos del grupo control por separado.

Del grupo DIU se han excluido los DIUs de cobre ya que solo había 5 pacientes con DIU de cobre y podría ser un sesgo a la hora de comparar el aclaramiento, por lo que solo se incluyen en este análisis a pacientes con DIU de levonorgestrel.

Primero se compara el aclaramiento de VPH entre usuarias de DIU de levonorgestrel y pacientes del grupo control, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa (p 0.044).

También se compara el aclaramiento de VPH entre usuarias de DIU de levonorgestrel y usuarias de preservativo (p 0,052). Posteriormente se compara aclaramiento de VPH entre usuarias de DIU de levonorgestrel y pacientes que no usan ningún anticonceptivo (p 0.734). La siguiente comparativa es entre usuarias de DIU de levonorgestrel y usuarias de anticoncepción hormonal (p 0.22). Y por último, se compara el aclaramiento de VPH entre usuarias de DIU de levonorgestrel y usuarias de anticonceptivo no hormonal (preservativo o ninguno) (p 0.118)

Tabla 9. Comparativa de aclaramiento entre usuarias de DIU de levonorgestrel y: no DIU/ Preservativo/ ningún anticonceptivo/ anticoncepción hormonal/ anticoncepción no hormonal.

	<i>Aclaramiento (%)</i>	<i>p</i>
<i>Grupo DIU (casos)</i>	70.4	p=0.044
<i>Grupo no DIU (controles)</i>	54.2	
<i>Grupo DIU</i>	70.4	p=0.052
<i>Grupo no DIU (preservativo)</i>	52.6	
<i>Grupo DIU</i>	70.4	p=0.734
<i>Grupo no DIU (ningún anticonceptivo)</i>	66.7	
<i>Grupo DIU</i>	70.4	p=0.022
<i>Grupo no DIU (anticoncepción hormonal)</i>	47.2	
<i>Grupo DIU</i>	70.4	p=0.118
<i>Grupo no DIU (anticoncepción no hormonal)</i>	57.1	

4.3 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH SEGÚN EL TIPO DE DIU EMPLEADO

Con los datos mostrados, se quiso ver dentro del grupo de DIU, si según el tipo de DIU utilizado, se mostraban diferencias en cuanto al aclaramiento de VPH, siendo estos dos tipos DIU hormonal y DIU cobre. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en el aclaramiento entre los dos tipos de DIU utilizados ($p=0,690$), mostrando las frecuencias de los casos en la tabla 10.

38 usuarias de DIU hormonal (70,4%) aclararon la infección de VPH mientras que 18 (29,6%) no la aclararon. 3 usuarias de DIU de cobre (60%) aclararon la infección mientras que 2 (40%) no la aclararon.

Tabla 10. Tabla de contingencia del aclaramiento en los dos subtipos de DIU (Hormonal y Cobre) utilizados por los casos del estudio.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Hormonal	18 (29,6%)	38 (70,4%)
Cobre	2 (40,0%)	3 (60,0%)

4.4 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH EN EL GRUPO CONTROL SEGÚN EL TIPO DE ANTICONCEPTIVO

En el grupo control, se determinó el aclaramiento encontrado dependiendo del método anticonceptivo utilizado (anticonceptivo hormonal, preservativo o ninguno), no viendo diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento entre los diferentes tipos, usando el test Chi-square ($p=0,293$), mostrando las frecuencias mediante tablas de contingencia mostradas en la tabla 11.

Tabla 11. Tabla de contingencia del aclaramiento entre los tipos de anticonceptivos utilizados por los controles del estudio.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Anticonceptivo hormonal	19 (52,8%)	17 (47,2%)
Preservativo	27 (47,4%)	30 (52,6%)
Ninguno	9 (33,3%)	18 (66,7%)

4.5 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH SEGÚN LA EDAD

Se quiso comprobar a su vez si la edad influía en el aclaramiento de la infección por VPH, categorizando a las participantes en menores de 35 años y mayores de 35 años. Se efectuó la comparativa mediante U de Mann-Whitney, no mostrando resultados estadísticamente significativos ($p=0,599$). La frecuencia de aclaramiento de VPH encontrada en los dos grupos se muestra en la tabla 12.

38 mujeres menores de 35 años aclararon la infección, mientras que 29 pacientes no lo hicieron. 68 pacientes mayores de 35 años aclararon la infección mientras que 44 no la aclararon.

Tabla 12. Tabla de contingencia del aclaramiento en los grupos de edad del estudio.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
<35 años	29 (43,3%)	38 (56,7%)
≥35 años	44 (39,3%)	68 (60,7%)

4.6 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH SEGÚN EL RESULTADO DE LA CITOLOGÍA (NORMAL O ANORMAL)

A partir de la citología realizada al inicio del estudio, se quiso comprobar si las pacientes con citología con resultado normal presentaban una mayor tasa de aclaramiento de la infección por VPH que aquellas que tenían una citología alterada. Para ello, se utilizó el test U de Mann-Withney, no arrojando resultados estadísticamente significativos ($p=0,080$) en el aclaramiento de VPH entre pacientes con citología normal y aquellas con resultado anormal, como se puede comprobar en la tabla 13.

Tabla 13. Tabla de contingencia del aclaramiento entre las citologías normales y anormales realizadas al inicio del estudio.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Normal	51 (37,2%)	86 (62,8%)
Anormal	22 (52,4%)	20 (47,6%)

4.7 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE FUMADORAS Y NO FUMADORAS

No se vieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aclaramiento de VPH y el ser o no fumadora, mediante el test Chi-square ($p=0,879$), mostrando las frecuencias en la tabla 14. Dentro del grupo de fumadoras, 19 participantes (57,6%) aclararon la infección por VPH y en el grupo de las no fumadoras, 85 mujeres (59%) aclararon la infección.

Tabla 14. Tabla de contingencia del aclaramiento de VPH entre las pacientes fumadoras y no fumadoras.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
No fumadora	59 (41,0%)	85 (59,0%)
Fumadora	14 (42,4%)	19 (57,6%)

4.8 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH DE ALTO RIESGO Y VPH DE BAJO RIESGO

Se quiso comprobar si existía una diferencia estadísticamente significativa en el aclaramiento por infección de VPH entre VPH de alto riesgo y VPH de bajo riesgo.

Los virus de alto riesgo encontrados en las participantes del estudio han sido: 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 y 73. Los VPH de bajo riesgo encontrados en las pacientes del estudio han sido: 4, 6, 11, 40, 42, 43, 44, 55, 62, 67, 70, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 y 91.

Se efectuó comparativa mediante el test U de Mann-Whitney comprobando diferencias estadísticamente significativas entre el aclaramiento de los subtipos de VPH de alto riesgo y los de bajo riesgo ($p=0,016$), siendo las frecuencias de los aclaramientos, las que se muestran en la tabla 15. 79 pacientes con VPH de alto riesgo (54,9%) aclararon la infección frente a 27 pacientes (77,1%) con infección por VPH de bajo riesgo.

Tabla 15. Tabla de contingencia del aclaramiento de VPH entre las pacientes que presentaron subtipos de VPH de alto riesgo y bajo riesgo.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Alto riesgo	65 (45,1%)	79 (54,9%)
Bajo riesgo	8 (22,9%)	27 (77,1%)

4.9 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO ENTRE PACIENTES CON UN SOLO TIPO DE VPH O MÁS DE 1 TIPO

Con los subtipos de VPH encontrados en la primera citología, se quiso ver si padecer infección por un tipo o por más de uno influía en el aclaramiento. Para ello se dividieron a las participantes en dos grupos, mujeres con sólo un VPH encontrado en la determinación y mujeres con más de un subtipo de VPH, realizando la comparativa mediante el test U de Mann-Whitney. Se vieron diferencias estadísticamente significativas entre tener uno o más de un subtipo diferente ($p<0,001$), viendo claramente las diferencias en las frecuencias mostradas en la tabla 16.

Tabla 16. Tabla de contingencia del aclaramiento entre las pacientes que presentaron un subtipo de VPH y varios subtipos.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Un VPH	44 (31,9%)	94 (68,1%)
Más de un VPH	29 (70,7%)	12 (29,3%)

4.10 DIFERENCIA DE ACLARAMIENTO DE VPH ENTRE USUARIAS DE PRESERVATIVO Y DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES O AUSENCIA DE ANTICONCEPTIVO

Respecto al aclaramiento de VPH, también se quiso comprobar si dentro del grupo control, el uso del preservativo influía en el aclaramiento de VPH con relación al uso de anticonceptivos hormonales (Tabla 17) o entre el preservativo y no usar ningún otro anticonceptivo (Tabla 18). No se observaron mediante el test Chi-square diferencias en el aclaramiento entre el uso de preservativo y anticonceptivos hormonales ($p=0,669$). Tampoco se observaron diferencias en el aclaramiento entre usuarias de preservativo y el no utilizar ningún tipo de anticonceptivo ($p=0,225$).

Tabla 17. Tabla de contingencia del aclaramiento de VPH entre las pacientes que usaron preservativo y anticonceptivos orales.

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Preservativo	27 (48,2%)	29 (51,8%)
AC Hormonales	19 (52,8%)	17 (47,2%)

Tabla 18. Tabla de contingencia del aclaramiento de VPH entre las pacientes que usaron preservativo y las que no usaron ningún anticonceptivo

	Aclaramiento	
	<i>No</i>	<i>Si</i>
Preservativo	27 (48,2%)	29 (51,8%)
Ninguno	9 (33,3%)	18 (66,7%)

4.11 RELACIÓN ENTRE VPH 16 Y 18 Y RESULTADO DE LA CITOLOGÍA AL INICIO

Ya que los tipos de VPH de mayor riesgo son el 16 y 18, se quiso comprobar si éstos influían en presentar una citología alterada al inicio del estudio, mediante un test Chi-cuadrado. No se vieron diferencias estadísticamente significativas entre tener los subtipos de VPH de más alto riesgo (16 y 18) y presentar un resultado anormal en la citología con respecto a los demás tipos de VPH ($p=0,640$), como se presenta en la tabla 19.

Tabla 19. Tabla de contingencia entre el resultado de la citología al inicio del estudio y los subtipos de VPH 16 o 18y otros.

	Subtipos VPH	
	<i>16/18</i>	<i>Otros</i>
Normal	28 (20,4%)	109 (79,6%)
Anormal	10 (23,8%)	32 (76,2%)

5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS ENCONTRADOS EN EL TRABAJO

En los resultados estadísticamente significativos encontrados, se determinó mediante regresión logística binaria el OR y su intervalo de confianza al 95%, datos que se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Regresión logística de las comparativas en el aclaramiento.

	OR	I.C. 95%		P value
		Inferior	Superior	
Control vs. DIU	0,519	,268	1,004	p=0,051
Bajo Riesgo vs. Alto Riesgo	2,596	1,405	4,798	p=0,002
Más de un VPH vs. Un VPH	0,194	0,090	0,415	p<0,001

Este estudio de regresión logística nos muestra que el OR del aclaramiento se confirma con los datos de las comparativas entre los dos grupos, otorgando el valor del intervalo de confianza al 95%.

También se realizó el análisis mediante regresión logística binaria comparando el grupo DIU (excluyendo usuarias de DIU de cobre) y grupo control, los resultados de exponen en la tabla 21.

Tabla 21. Análisis de regresión logística excluyendo a las pacientes con DIU de cobre.

	OR	CI 95%		p value
		Inferior	Superior	
<i>DIU levonorgestrel vs. No DIU</i>	0.648	0.251	0.998	p=0.046
<i>VPH alto riesgo y VPH bajo riesgo</i>	1.078	1.126	6.281	p=0.002
<i>Uno o más de un tipo de VPH</i>	1.695	0.084	0.403	p<0.001

A su vez, se quiso terminar con un modelo de regresión logística binaria multivariante para determinar si el aclaramiento venía determinado por el conjunto de variables introducidas en el mismo; grupo de estudio, edad categorizada, fumadora, VPH de alto o bajo riesgo y uno o más tipos de VPH, mostrando los resultados de este modelo en la Tabla 22, comprobando que es un modelo válido por el test de Hosmer-Lemeshov ($p=0,793$) y asumiendo la existencia de variables que inducen el aclaramiento, como se puede ver en la misma.

Tabla 22. Regresión logística binaria del modelo de la relación del aclaramiento con variables predictoras del mismo.

	Sig.	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
Grupos EDAD	0,816	0,923	0,470	1,812
FUMADORA	0,714	0,857	0,375	1,959
VPH AR, BR	0,089	2,189	0,887	5,401
VPH número	0,000	0,232	0,105	0,514
GRUPO	0,045	0,485	0,239	0,985
Constante	0,006	3,101		

V DISCUSION

Una vez presentados todos los resultados del análisis estadístico, exponemos nuestros datos confrontados con la literatura actual.

1.ANÁLISIS DE PARTICIPANTES

1.1 PÉRDIDA DE PACIENTES

A la hora de calcular la n necesaria para el estudio ya contábamos con la posibilidad de pérdidas de pacientes.

El total de pérdidas de pacientes fue del 29%, lo cual ha sido más de lo esperado. El 80% de las pérdidas (representando el 76,9% del grupo casos y el 81,6% del grupo control) ha sido el seguimiento incompleto, es decir, participantes que no acudieron a la segunda visita para la determinación de VPH. Todas las pacientes recibieron una llamada si no acudían a la segunda visita, aun así, 60 pacientes no lo hicieron, bien porque no contestaron al teléfono, habían cancelado su póliza del seguro de salud con la aseguradora propietaria del Hospital o decidieron obviar la visita.

Dentro del grupo DIU (casos), 6 pacientes se lo retiraron antes de finalizar el año de seguimiento, 3 de ellas porque querían intentar gestación y 3 por manchados durante todo el ciclo. Este último es un efecto secundario conocido y descrito en la ficha técnica.

Las pacientes del grupo control (no usuarias de DIU) que se quedaron embarazadas durante el año de seguimiento también fueron excluidas del estudio. Es bien conocido que el embarazo altera la inmunidad creando un estado de inmunosupresión. Además, la elevación de la progesterona, propia en la gestación, hace que la zona de transformación cervical se mantenga durante más tiempo en el ectocérvix (17). Ambas cosas pueden alterar la inmunidad local y por tanto afectar a la tasa de aclaramiento de VPH, motivo por lo que han sido excluidas del estudio.

1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS PACIENTES

En nuestro estudio, ambos grupos de trabajo (grupo DIU y no DIU) son homogéneos en las variables de estudio (tabla 1). No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: edad, hábito tabáquico, porcentaje de citología normal o anormal, presentar infección por VPH de alto riesgo o bajo riesgo, o presentar infección por uno o más de un tipo de VPH. Esto nos indica que aparentemente no existe ningún factor de confusión que pudiera explicar diferencias de aclaramiento en ambos grupos.

1.3 ANTICONCEPCIÓN EN EL GRUPO CONTROL

En nuestro estudio, dentro del grupo control, el 47.5% de las pacientes usaban preservativo, 30% anticonceptivos hormonales combinados (se incluyen en este grupo anticonceptivos orales y anillo vaginal) y 22.5% no usaban ningún método anticonceptivo. Los datos obtenidos son fiel reflejo de la anticoncepción en España hoy en día, como lo demuestra el que son muy similares a los de la población general, reflejados en la encuesta SEC (Sociedad Española de Contracepción) del 2018 (57), donde 29.6% de las pacientes usaban preservativo (siendo el método más usado), 22% anticoncepción hormonal y 27.8% ningún anticonceptivo.

El uso del DIU en España en 2018 ha sido del 8.6 % pero su uso está aumentando (en 2014 el uso del DIU era del 5%) pues desde la Sociedad Española de Contracepción (SEC) y otros organismos se está destacando el papel de los LARC (anticoncepción reversible de larga duración) para evitar el embarazo no deseado ya que son más efectivos en evitar el embarazo no deseado que los anticonceptivos hormonales al no depender su uso de la mujer.

Al dividir a las pacientes en dos grupos (mayores y menores de 35 años) el preservativo sigue siendo el método más frecuentemente utilizado en ambos. Llama la atención que el segundo método en frecuencia en las mujeres mayores de 35 fue la ausencia de anticoncepción. Este resultado es explicable porque algunas de estas pacientes se encontraban en la perimenopausia o incluso la menopausia pero hay que recordar que la edad es un factor de riesgo para la persistencia de la infección (11) y que el preservativo es un factor protector (23). Por tanto, es en este grupo de mujeres mayores de 35 años donde el uso de preservativo es fundamental.

De todas formas, sabemos que el preservativo no evita completamente la transmisión de la infección por VPH y que además, en condiciones reales la tasa de fallos llega a alcanzar el 18% - 21%, debido principalmente al uso incorrecto del mismo (29).

2. TIPOS DE DIUs EMPLEADOS

En el grupo de paciente portadoras de DIU, 54 pacientes eligieron un DIU hormonal (con LNG) y 5 pacientes DIU de cobre. Este resultado era esperable, ya que la tendencia actual en España es un aumento del uso de DIUs de levonorgestrel y disminución de la utilización de DIU de cobre, debido principalmente al efecto que tiene disminuyendo el sangrado menstrual. Además, algunos de los DIUs de levonorgestrel se indicaron como tratamiento de hipermenorrea, donde ya han demostrado su eficacia (64).

3. CITOLOGÍA AL INICIO DEL ESTUDIO

En la literatura está descrito que el 25% de las mujeres con infección por VPH tienen un resultado patológico en la citología (12). En nuestro estudio hemos encontrado resultados similares, donde el 23,5% de las mujeres tuvieron una citología alterada al inicio del estudio.

En ambos grupos de mujeres (menores y mayores de 35 años) la mayoría tuvieron una citología normal, pero en el grupo de menores de 35 años este porcentaje de pacientes representó el 65,7% y en el grupo de mayores de 35 años el 83% (tabla 2) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,008$). Este resultado es llamativo ya que según la literatura las pacientes de mayor edad presentan más frecuentemente lesiones preneoplásicas en la citología (11).

También es verdad que la mayoría de las alteraciones citológicas fueron ASCUS o L SIL, que reflejan una infección aguda por VPH y más de la mitad de dichas alteraciones revierten (12), especialmente en las mujeres más jóvenes, con mejor sistema inmunitario, mientras que en las mujeres más mayores son más frecuentes las infecciones persistentes e incluso más fácilmente evolucionan a una lesión de alto grado.

Los VPH 16 y 18 son los virus de mayor riesgo oncogénico, siendo responsables del 70-75% de todos los cánceres de cérvix. Por eso encontramos interesante estudiar la relación entre los subtipos 16 y 18 y las citologías alteradas, aunque no se objetivaron diferencias entre presentar una citología alterada y tener infección por VPH 16/18 o cualquier otro tipo de VPH.

4. TIPOS DE VPH

Como indica la literatura, el VPH 16 es el tipo de VPH más frecuente en España (8) al igual que en los datos obtenidos en nuestro estudio. Diversos trabajos han mostrado que la prevalencia entre VPH de alto riesgo y bajo riesgo es similar en la población (4) mientras que en nuestro estudio la mayoría de las mujeres tenían una infección por VPH de alto riesgo (80,4%), frente a 19,6% que tuvieron infección por VPH de bajo riesgo.

5. ACLARAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VPH

La persistencia de infección por VPH es una causa necesaria aunque no suficiente para el desarrollo de cáncer de cérvix. Si bien es cierto que el periodo de tiempo necesario para hablar de persistencia de la infección no está claro todavía, hoy en día la persistencia se define como la determinación positiva para el mismo tipo de VPH en dos o más muestras separadas por 1 o 2 años. El periodo determinado para considerar persistencia varía según las series aunque la mayoría de los estudios considera 1 año.

En general, el 53% de las infecciones por VPH desaparecen en 12 meses, el 79% en 24 meses, el 87% en 36 meses y el 89% en 48 meses (50). Nuestro estudio es un fiel reflejo de estos datos, dado que revela un resultado similar en las pacientes del grupo control (sin DIU), que podría ser una muestra de la población general, donde el 54,2% de las mujeres aclaraban la infección en 1 año.

5.1 RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DE VPH Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS

Al realizar un subanálisis comparando el aclaramiento de VPH en usuarias de DIU con cada uno de los diferentes métodos anticonceptivos por separado (preservativo, ningún anticonceptivo, anticoncepción hormonal) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (tabla 9). Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que los anticonceptivos hormonales combinados disminuyen el aclaramiento de la infección por VPH debido a que las hormonas sexuales femeninas exógenas (estrógenos y progesterona) inducen los oncogenes E6 y E7 de VPH estimulando la degradación del supresor tumoral p 53 y aumentando la capacidad del ADN viral de transformar las células e inducir carcinogénesis (18) (19).

El hábito tabáquico, la alta paridad y el uso de anticonceptivos hormonales aumentan el riesgo de tener una infección persistente (13) (14). Sin embargo, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas relativas a la persistencia entre fumadoras y no fumadoras. Con nuestros datos no hemos podido demostrar la relación entre diferentes factores de riesgo (tabaco, anticoncepción hormonal) con la persistencia de la infección de VPH.

Como ya hemos comentado, la infección por VPH es más persistente al aumentar la edad de las mujeres (11) pero nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aclaramiento después de separar a las pacientes en dos grupos etarios; de 25 a 35 años y de 35 a 50 años (tabla 12).

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento entre infecciones de VPH de alto riesgo y bajo riesgo (tabla 15), lo cual coincide con lo expuesto en la literatura (48). Desde el punto de vista oncológico, las infecciones por VPH de bajo riesgo no tienen ninguna relevancia.

También se han obtenido resultados estadísticamente significativos en el aclaramiento de VPH entre mujeres que presentaban un solo tipo de VPH o más de un tipo (tabla 12). Este hecho ya se había descrito en la literatura. El hecho de presentar una coinfección por alguna infección de transmisión sexual (chlamydia, gonococo, Virus herpes simple) o con más de un tipo de VPH favorece la persistencia de la infección (13) (21) (12).

5.2 DIFERENCIAS EN EL ACLARAMIENTO ENTRE GRUPO DE CASOS Y CONTROLES

El objetivo principal fue valorar la diferencia de aclaramiento entre grupo casos (mujeres con DIU) y grupo control (mujeres sin DIU). Al analizar la diferencia en la tasa de aclaramiento en los dos grupos (casos y controles) se objetivó unos resultados cercanos a la significación estadística (0,054) (tabla 8) pudiendo considerar que las usuarias de DIU muestran una tendencia favorable al aclaramiento de la infección de VPH. Probablemente esta tendencia se convertiría en significativa si aumentáramos el tamaño muestral. Aun así, como se explica en los siguientes párrafos, existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio al modificar un factor.

Como sólo 5 pacientes eran usuarias de DIU de cobre se ha realizado un subanálisis de aclaramiento excluyendo estas 5 pacientes para evitar un posible sesgo y por tanto comparando el aclaramiento entre usuarias de DIU de levonorgestrel y el grupo control (tabla 9). Al excluir a las 5 pacientes usuarias de DIU de cobre se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en el aclaramiento de VPH entre pacientes de grupo DIU levonorgestrel y pacientes del grupo no DIU (p 0,044).

Esta diferencia en el aclaramiento que se vuelve significativa al excluir los DIUS de cobre ha sido inesperada, ya que en principio cabría pensar que la progesterona influyera negativamente en el aclaramiento de VPH. Por un lado, una elevada progesterona endógena favorece la persistencia de la zona de transformación en el ectocérvix (17), y por otro, la progesterona exógena administrada como progesterona inyectable produce un pequeño aumento del riesgo de cáncer de cérvix en mujeres cuando su uso se prolonga 5 años o más, aunque es menor que en el caso de anticonceptivos combinados (20).

5.3 DIFERENCIAS EN ACLARAMIENTO ENTRE DIU DE LEVONORGESTREL Y DIU DE COBRE

Para valorar la diferencia entre ambos DIUs hemos analizado los diferentes aclaramientos de VPH. Lekovich et al encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento de VPH entre usuarias de DIU de cobre y DIU de levonorgestrel (84). Nosotros no hemos encontrado en nuestro trabajo diferencias

entre los dos tipos de DIU (tabla 10), pero en el grupo DIU de cobre solo contábamos con 5 pacientes, por lo que el resultado puede estar sesgado.

6. RELACIÓN ENTRE VPH Y DIU CON LA INMUNIDAD

La relación entre el VPH y el huésped es compleja. El proceso de replicación del virus promueve por sí mismo un mecanismo de evasión del sistema inmune inhibiendo y retrasando la respuesta inmune del huésped (41). Los mecanismos de los que se sirve para evadirlo serían: el uso del queratinocito, que es una célula con periodo de vida corto; bloquear la apoptosis de la célula huésped, lo cual permite alargar la infección en el tiempo y mantener una población viral no productiva con índices de replicación de ADN bajos.

La inmunidad innata es la principal arma para luchar contra la infección del VPH (43) (44) (45), ya que la activación de la inmunidad humoral es pobre o inexistente. Hay mujeres que nunca generarán anticuerpos y en el caso de que se formen son muy específicos, por lo que no servirían para futuras infecciones con un tipo diferente de VPH. Es por eso que fomentar la inmunidad local sería fundamental para tratar de favorecer el aclaramiento de la infección.

El DIU induce cambios histológicos e inmunológicos en el cérvix y endometrio. Inicialmente, cuando se inserta el DIU, se produce una reacción inflamatoria con un aumento de las citoquinas proinflamatorias (47) (65) (66). El DIU también produce un aumento de leucocitos a nivel local, así como de macrófagos y de células dendríticas (68).

El aumento de células y citoquinas proinflamatorias tras la inserción del DIU, las cuales son las mismas que participan en el aclaramiento de VPH, nos hace pensar que el DIU podría aumentar el aclaramiento de VPH estimulando una respuesta inmune innata.

Diversos estudios han demostrado una relación inversa entre el uso de DIU y el riesgo de cáncer de cérvix. En la tabla 23 se resumen los trabajos más importantes que estudiaron la relación del DIU y el cáncer de cérvix o sus lesiones preneoplásicas.

Tabla 23. Resumen de los principales estudios publicados sobre la relación de DIU y cáncer de cérvix o lesiones preneoplásicas.

AÑO	REFERENCIA	CONCLUSIÓN
1991	Lassise et al (73)	Disminución de riesgo de cáncer de cérvix en usuarias de DIU (NO estadísticamente significativo)
1998	Kaplan et al (74)	No aumento incidencia de lesiones preneoplásicas en usuarias de DIU (prospectivo)
2006	Ganacharva et al (75)	No diferencias significativas en cáncer cérvix entre usuarias DIU cobre y nylon. Disminución cáncer cérvix en usuarias de DIU comparando con población general
2007	Curtis et al (77)	No relación entre DIU y cáncer de cérvix
2009	Li et al (81)	Disminución de cáncer cérvix en usuarias de DIU comparado con mujeres con salpingoligadura
2011	ACOG (61)	Disminución de riesgo de cáncer de cérvix en usuarias DIU cobre (NO estadísticamente significativo)
2011	Castellsagué et al (79)	Relación inversa entre DIU y riesgo de cáncer cérvix
2013	Baris et al (76)	Aumento de riesgo de carcinoma in situ en usuarias de anticonceptivos hormonales comparado con DIU cobre y diafragma
2016	Ajah et al (78)	Aumento de lesión preneoplásica en usuarias de cualquier anticonceptivo frente a DIU (NO estadísticamente significativo)
2016	Roura et al (19)	Disminución de CIN III y cáncer cérvix en usuarias de DIU (NO estadísticamente significativo).

Muchos de los trabajos sugieren una tendencia en el efecto protector del DIU en el cáncer de cérvix, aunque la diferencia no es significativa, por lo que no se puede confirmar dicha hipótesis (19) (61) (73) (74) (75). Los grupos comparados no son los mismos en todos los trabajos: Li et al comparan usuarias de DIU con mujeres a las que se realizó salpingoligadura (81), Ganacharva et al (75) comparan usuarias de DIU con población general y Baris et al (76) comparan usuarias de anticonceptivos hormonales con usuarias de diafragma o DIU de cobre. Castellsague et al (79) en su trabajo en el que analizó 26 estudios epidemiológicos demostró un efecto protector del DIU en el cáncer de cérvix con diferencia estadísticamente significativa.

Aun así, la infección por VPH no ha sido incluida en ninguno de esos trabajos, así que el posible efecto del DIU mejorando el aclaramiento de VPH no ha sido confirmado.

Otra posible explicación al efecto protector del DIU en el cáncer de cérvix podría ser que frenara la progresión desde lesiones preneoplásicas a cáncer de cérvix. Esta hipótesis es muy difícilmente demostrable ya que cuando se detecta una lesión de alto grado en la biopsia cervical el tratamiento es la conización, reservando el seguimiento y observación en casos muy concretos. Por tanto, no sería ético dejar a pacientes sin tratar y valorar si la inserción del DIU favorece la regresión de lesiones de alto grado.

En nuestro estudio hemos incluido la infección por VPH con el fin de comprobar si el DIU mejora el aclaramiento de VPH. Nuestros resultados muestran que más pacientes aclaran la infección entre las usuarias de DIU con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.044$), lo cual puede explicar porqué el DIU es un factor protector del cáncer de cérvix.

VI REFLEXIONES

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, con mayor tasa de transmisión que el VIH o virus herpes simple. La probabilidad de transmisión de hombre a mujer es de 60%-80% en cada relación sexual. Además, el preservativo es menos eficaz en evitar la transmisión que en el caso del VIH o gonococo (23).

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias (especialmente en pacientes menores de 35 años), es decir, desaparecen o aclaran en un periodo corto de tiempo (menor a un año) y por tanto no tienen ninguna repercusión oncológica. Cuando la infección por VPH se hace persistente, en un 10 % de los casos origina una lesión de alto grado y en un 1% lesión invasiva.

Hay factores de riesgo que influyen en la persistencia o aclaramiento de la infección, algunos de ellos son modificables (hábito tabáquico, anticoncepción hormonal, uso de preservativo, coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual) y otros de ellos no (edad, edad al inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales hasta el momento, estado de inmunosupresión).

Además, la relación entre el VPH y el huésped es compleja, el VPH trata de evadir el sistema inmune del huésped mediante diferentes métodos. La estimulación de la inmunidad humoral es muy baja, por lo que es la inmunidad innata la que se enfrenta a la infección viral. Actualmente existen 3 vacunas para la prevención de la infección por VPH: *Cervarix*®, *Gradasil*® y *Gardasil 9*®, pero no existe ningún tratamiento eficaz contra el VPH.

Por tanto, sabemos que el preservativo no es completamente eficaz en evitar la transmisión del VPH y ante la ausencia de tratamiento, es esencial descubrir formas que estimulando la inmunidad del huésped ayuden al aclaramiento del VPH.

El DIU es un LARC adecuado para cualquier edad reproductiva, cuya tasa de fallo anticonceptivo es muy baja (índice de Pearl de 0.3-0.6%).

Además, como el uso de anticonceptivos hormonales no está indicado en pacientes con infección por VPH y el uso de preservativo, aunque aconsejado, es bastante irregular el DIU puede ser una opción anticonceptiva de primera línea en mujeres con infección por VPH.

VII CONCLUSIONES

1.- En pacientes portadoras de DIU de levonorgestrel se demostró un aclaramiento de VPH mayor que en las mujeres no portadoras de DIU, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

2.- En las pacientes portadoras de DIU, se demostró una mayor tasa de aclaramiento viral (si consideramos todos los tipos de DIU) que en las pacientes no portadoras de DIU, sin ser la diferencia que fue estadísticamente significativa.

3.- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento de VPH entre los dos tipos de DIU utilizados.

4.- Se quiso comprobar a su vez si la edad influía en el aclaramiento de la infección de VPH, categorizando en menores de 35 años y mayores de 35 años. No se han mostrado resultados estadísticamente significativos.

4.- Se efectuó comparativa comprobando diferencias estadísticamente significativas entre el aclaramiento de los subtipos de VPH de alto riesgo y los de bajo riesgo, con mayor aclaramiento de los VPH de bajo riesgo.

5.- Se pudo objetivar una mayor tasa de aclaramiento, estadísticamente significativa, en el grupo de pacientes que tenía una sola cepa VPH infectante, frente a las pacientes con más de un subtipo diferente de VPH infectante.

6.- No se vieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aclaramiento y el ser o no fumadora.

7.- En el grupo control, se determinó el aclaramiento encontrado dependiendo del método anticonceptivo utilizado (anticonceptivo hormonal, preservativo o ninguno), no viendo diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento entre los diferentes tipos.

VIII BIBLIOGRAFÍA

1. *Oncoguía 2013*. **SEGO**. 2013.
2. *Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer*. **Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM**. 2013, *J Infect*, Vol. 66, págs. 202-17.
3. *EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site infection*. **Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CM y Goodman M T, Sudenga SL, Monsonego J, franceschi S**. 2015, *Int. J Cancer*, Vol. 136, págs. 2752-60.
4. *The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico and the United States*. **Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL et al**. 2008, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 17, págs. 20376-43.
5. *The Natural history of cervical human papillomavirus infections and cervical cancer. Gaps in knowledge and future horizons*. **CM, Wheeler**. 2013, *Obstet Gynecol Clin N Am*, Vol. 40, págs. 165-76.
6. *Human Papillomavirus vertical transmission: review of current data*. **Freitas AC, Mariz FC, Silva MAR, Jesus ALS**. 2013, *Clin Infect Dis*, Vol. 56, págs. 1451-56.
7. *Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study*. **Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al**. 2012, *J Med Virol*, Vol. 84, págs. 947-56.
8. *Revisión del programa de vacunación frente al virus de papiloma humano en España. Grupo de trabajo HPV 2012 2013*. **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad**. 2013.
9. *Transplacental transmission of Human Papillomavirus*. **Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP**. 2008, *Virol J*, Vol. 25, pág. 106.
10. *Efectos del virus de papiloma humano en la reproducción*. **Agenjo M, Lampaya B, Cristobal I**. 2, 2016, *Cuadernos de Medicina Reproductiva*., Vol. 22.
11. *Prevención del cáncer de cuello de útero*. **SEGO**. 2014, *Oncoguía*.
12. *Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano*. **Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, Sanjosé S et al**. 2006, *Prog Obstet Ginecol*, Vol. 49.
13. *Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial*. **Bahmanyar ER, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D et al**. *Gynecol Oncol* : s.n., 2012, págs. 440-450.

14. *Human papillomavirus (HPV) cofactors by disease progression and HPV types in the Study to Understand Cervical Cancer Early Endpoints and Determinants (SUCCEED)*. **Cancer Epidemiol Bi. Wang SS, Zuna RE, Wentzensen N, Dunn ST, Sherman ME, Gold MA et al.** 2009, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 18, págs. 113-120.
15. *Multiple sexual partners as a potential independent risk factor for cervical cancer: a Meta-analysis of epidemiological studies*. **Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD.** 2015, *Asian Pac*, Vol. 16, págs. 3893-3900.
16. *HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors*. **Ribeiro AA, Costa MC, Rieiro R, Villa LL, Saddi VA, dos Santos MA et al.** 2015, *Infect Agent Cancer*, Vol. 10.
17. *Contraceptive and reproductive risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in American Indian women*. **Schiff M, Miller J, van Asselt L, Altobelli KK, Wheeler CM, Becker TM.** 2000, *Int J Epidemiol*, Vol. 29, págs. 983-998.
18. *The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence*. **Marks M, Gravitt PE, Gupta Sb, Liaw KI, Kim E, Phongnarisorn C et al.** 2011, *Int J Cancer*, Vol. 128, págs. 2962-70.
19. *The influence of hormonal factors on the risk of developing of cervical cancer and precancer: Results from the EPIC cohort*. **Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M.** 2016, Vol. 11.
20. *Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies*. **Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A et al.** 2007, *Lancet*, Vol. 370, págs. 1609-21.
21. *Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples*. **Wohlmeister D, Renz D, Etges V, Gimenes F, Edilaine M, Bones R et al.** 2016, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Vol. 111, págs. 106-113.
22. *Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women*. **Oh HY, Kim MK, Seo SS, Lee JK.** 2016, *J Epidemiol*, Vol. 1, págs. 22-9.
23. *Primary prevention of human papillomavirus-dependent neoplasia: No condom, no sex*. **Epstein RJ.** 2005, *Eur J Cancer*, Vol. 41, págs. 2595-2600.
24. *Male circumcision decrease high-risk human papillomavirus viral load in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda*. **Davis MA, Gray RG, Grabowski SM, Serwadda D, Kigozi G, Gravitt PE et al.** 2013, *Int J Cancer*, Vol. 5, págs. 1247-52.
25. *Dietary Consumption of Antioxidant Nutrients and Risk of Incident Cervical Intraepithelial Neoplasia*. **Siegel EM, Salemi JL, Villa L, Ferenczy A, Franco EL, Giuliano AR.** 2010, *Gynecol Oncol*, Vol. 3, págs. 289-94.
26. *HPV Genomics: Past, Present and Future*. **Harari A, Chen Z et Birk RD.** 2014, *Curr Probl Dermatol*, Vol. 45, págs. 1-18.

27. *Detección de virus de papiloma humano en la prevención del cáncer cervico-uterino.* **MA, Picconi.** 2013, *Medicina*, Vol. 73, págs. 585-596.
28. *A novel candidate HPV vaccine: MS2 phage VLP displaying a tandem HPV L2 peptide offers similar protection in mice to Gardasil-9.* **Zhai L, Peabody J, Pang YS, Schiller J, Chackerian B, Tumban** **147:116-123.** 2017, *Antiviral Res.*, Vol. 147, págs. 116-23.
29. *AEPCG-Guía: MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS Y VPH.* **Bosch JM, Serrano JR, González JV, Lobo P, López-Aguerrí E, Quesada M.** 2018, págs. 1-47.
30. *Classification of papillomaviruses.* **Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H.** 2004, *Virology*, Vol. 324, págs. 17-27.
31. —. **de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen.** 2004, *Virology*, Vol. 324, págs. 17-27.
32. *Human Papillomaviruses: Genetic Basis of Carcinogenicity.* **Burk RD, Chen Z, Doorslaer KV.** 2009, *Public Health Genomics*, Vol. 12, págs. 281-90.
33. *Cervical preneoplasia biomarkers: a conundrum for the community based gynecologic surgical pathologist.* **LJ, Bogaert.** 2014, *J Gynecol Oncol*, Vol. 25, págs. 3-5.
34. *Cancer vaccines: between the idea and the reality.* **OJ, Finn.** 2003, *Nature rev (Immunology)*, Vol. 3, págs. 630-64.
35. *Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities.* **Hopman AH, Smedts F, Dignef W, Ummelen M, Sonke G, Mravunac M et al.** 2004, *J Pathol*, Vol. 202, págs. 23-33.
36. *Cervical human papillomavirus detection is not affected by menstrual phase.* **Tota J.E.; Ramanakumar A.V.; Mahmud S.M.; Trevisan A.; Villa L.L.; Franco, E.L.** 3, 2013, *Sex Transm Infect*, Vol. 89, págs. 202-6.
37. *Cervical cancer screening in a low-resource setting: a pilot study on an HPV-based screen-and-treat approach.* **Kunckler M, Schumacher F, Kenfack B, Catarino R, Viviano M, Tincho E et al.** 2017, *Cancer Med*, Vol. doi: 10.1002/cam4.1089.
38. *Early defensive mechanism against Human Papillomavirus Infection.* **Moerman-herzog A, Nakagawa M.** 2015, *Clin Vaccine Immunol*, Vol. 22, págs. 850-857.
39. *Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España. Órgano de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Citología.* 2014, *Patología*, Vol. 47.
40. *Local cervical immunity in women with low-grade squamous intraepithelial lesions and immune responses after abrasion.* **Ekalaksananan T, Malat P, Pientong C, Kongyngyoes B, Chumworathayi B, Kleebkaow P.** 201, *Asian Pac J Cancer Prev*, Vol. 15, págs. 4197-4201.

41. *Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer.* **Song D, Li H, Li H, Dai J.** 2015, *Oncology letters.*, Vol. 10, págs. 600-606.
42. *virus del papiloma humano, respuesta inmune y cáncer cervical: una relación compleja.* **Rincón OL, Pareja LR, Jaramillo S, Aristizabal BH.** 3, 2007, *Rev Colomb Obstet Ginecol*, Vol. 58, págs. 202-2012.
43. *The role of inflammation in HPV carcinogenesis.* **Boccardo E, Lepique AP, Villa LL.** 2010, *Carcinogenesis*, Vol. 31, págs. 1905-12.
44. *Immunobiology of HPV and HPV vaccines.* **M, Stanley.** 2008, *Gynecol Onco*, Vol. 109, págs. 15-21.
45. *Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy.* **O'Byrne KJ, Dalgleish AG.** 2001, *BR J Cancer*, Vol. 85, págs. 473-83.
46. *Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota en human papillomavirus detection.* **Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy K, Zenilman JM, Ravel J, Gracitt P.** 2014, *JID*, Vol. 210.
47. *Cervical cytokines and clearance of incident human Papillomavirus Infection: Hawaii HPV Cohort study.* **Scott, ME, Shvetsov YB, Thompson PJ, Hernández BY, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Vo DD, Moscicki AB, Goodman MT.** 2013, *Int J Cance*, Vol. 133, págs. 1187-1196.
48. *Patterns of persistent genital Human Papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis.* **Rositch AF, Koshiol J, Hudgens M, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM.** 2013, *Int J Cancer*, Vol. 133, págs. 1271-1285.
49. *Human papillomavirus (HPV) types 16,18,31,45 DNA loads and HPV-16 integration in persistent and transient infections in young women.* **Ramanakumar AV, Goncalves O, Richardson H, Tellier P, Ferenczy A, Coutlée F et al.** 2010, *Infectious Diseases*, Vol. 10, págs. 326.
50. *Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical lesion or Clearance: Analysis of the Control ARm of the Large, Randomised PATRICIA study.* **Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J et al.** 2013, *PLOS ONE*, Vol. 11.
51. *Factors associated with type-specific persistence of high- risk human papillomavirus infection: A population-based study.* **Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, Frederiksen K, Junge J, Ifner T et Munk C.** 2016, *Int J. Cancer*, Vol. 138, págs. 361-368.
52. *Influence of intrauterine dispositive in human papillomavirus clearance.* **Agenjo González M, Lampaya Nasarre B, Salazar F, Varillas D, Cristobal I.** 2019, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol. 232, págs. 65-69.
53. *Worldwide use of intrauterine devices for contraception.* **C, d'Arcangues.** 2007, *Contraception*, Vol. 75, págs. S2-S7.

54. *Cost and effectiveness of contraceptive in the United States.* **Trusell J, Lalla A.M, Doan QV, Reyes E, Pinto L, Gricar J.** 2009, *Contraception*, págs. 5-14.
55. *World Contraceptive Patterns.* **Population, United Nation Department of Economic and Social Affairs.** 2012, Division.
56. *Projections and opinion from 100 experts in long-acting reversible contraception.* **Greene,D; Barar,R; Gould,H; Gomez,I; Nguyen,D; Biggs, M.A.** 543-52, 201, *Contraception*, Vol. 92, págs. 543-52.
57. *Encuesta Anticoncepción SEC.* **Contracepción, Sociedad Española de.** 2014.
58. *Anticoncepción intrauterina.* **Martínez M; Navalón Z; Labrador R.** 2013, *Protocolos SEGO/SEC.*
59. *Copper Intrauterine Device for Emergency Contraception: Clinical among contraceptive providers.* **CC, Harper.** 2012, *Obstet Gynecol*, Vol. 119, págs. 220-26.
60. *Intrauterine devices: an update.* **Hademan J, Weiss BD.** 2014, *Am Fam Physician*, Vol. 6, págs. 445-50.
61. *bulletin nº121: Long-acting reversible contraception:implants and intrauterine devices.* **American College of Obstetricians and Gynecologist.** 2011, *Obstet Gyneco*, Vol. 1, págs. 184-196.
62. *Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Guidance: Intrauterine Contraception Clinical Effectiveness Unit.* **Royal College of Obstetrician and Gynaecologist.** RCOG : s.n., 2007.
63. *Does insertion and use of intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review.* **Mohllajee AP; Curtis KM, Peterson HB.** 2006, *Elsevier*, Vol. 73, págs. 145-53.
64. *Anticonceptivos sólo gestágenos.* **Quesada, M.** 2013, *Protocolos SEGO/SEC.*
65. *The impact of copper-containing and levonorgestrel- releasing intrauterine contraceptives on cervicovaginal cytology and microbiological flora: A prospective study .* **Erol O,Simavli S, Derbent AU, Ayrim A, Kafali H.** 2014, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, Vol. 19, págs. 187-193.
66. *Changes in genital tract immune cell populations after initiation of intrauterine contraception.* **Achilles SL, Creinin MD, Stoner KA, Chen BA, Meyn L, Hillier S.** 5, 2014, *Am J Obstet Gyneco*, Vol. 211, pág. 489.
67. *Cytopathologic Changes Associated with Intrauterine Contraceptive Devices. A review of cervico-vaginal smears in 350 women.* **Pillay B; Gregory M; Subbiah M.** 1994, *Med J Malaysia*, Vol. 49, págs. 74-77.

68. *Divergent endometrial inflammatory cytokine expression at peri-implantation period and after the stimulation by copper intrauterine device.* **Chou, C.-H et al.** 5, *Sci Rep* : s.n., 2015, Vol. 15.
69. *Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device on the immune microenvironment of the human cervix and endometrium.* **Shanmugasundaram U, Hilton JF, Critchfield JW, Greenblatt RM, Giudice LC, Averbach S et al.** 2016, *Am J Reprod Immunol*, Vol. 76, págs. 137-148.
70. *Cervical mucus granulocyte macrophage colony stimulating factor and interleukin-2 soluble receptor in women using copper intrauterine contraceptive devices* *Amal Shobokshia,*, Mohamed Shaarawy b King Abdul-Aziz University, Jeddah, Saudi Arabia b Cairo Uni.* **Shobokshia A, Shaarawub M, Abdul-Aziz K.** 2002, *Contraception*, Vol. 66, págs. 129-132.
71. *A meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer.* **Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A.** 2008, *Ann Epidemiol*, Vol. 18, págs. 492-99.
72. *IUD use and the risk of endometrial cancer.* **al., Benschushan A et.** 2002, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Vol. 105, págs. 166-9.
73. *Invasive cervical cancer and intrauterine device use.* **Lassise DL, Savitz DA, Hamman RF, Baron AE, Brinton LA, Levines RS.** 1991, *Int J Epidemiol*, Vol. 20, págs. 865-70.
74. *The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine.* **Kaplan B, Orvieto Rhirsch M, Rabinerson D, Braslavski D, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z.** 2, 1998, *Eur J Contracept Reprod Health care*, Vol. 3, págs. 75-77.
75. *Pre-malignant and malignant cervical pathologies among inert and copper-bearing intrauterine contraceptive device users: A 10-year follow-up study.* **Ganacharya S, Bhattoa HP, Batar I.** 2, 2006, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, Vol. 11, págs. 89-97.
76. *Effects of contraception on cervical cytology: data from Mardin city.* **Baris II, Karakaya YA.** 2013, *Turk Patoloji Derg*, Vol. 29, págs. 117-121.
77. *Neoplasia with use of intrauterine devices.* **Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB.** 2007, *Contraception*, págs. 60-69.
78. *Association of Intrauterine Device (IUD) and Cervical Neoplasia study in poor nigerian population.* **Ajah LO, Chigbu CO, Ozumba BC, Oguanuo TC, Ezeonu PO.** 6, 2016, *J Clin Diagn Res*, Vol. 10.
79. *Intrauterine device use, cervical information and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies.* **Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al.** 2011, *Lancet Oncol*, Vol. 12, págs. 10-23-31.
80. *Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and its Cofactors: Implications for Screening and Prevention.* **Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Francesch S et al.** 2006, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 98, págs. 3003-15.

81. *Tubal sterilization and use of an IUD and risk of cervical cancer.* **Li HQ, Thomas DB, Jin SK et Wu F.** 3, 2009, *J Womens Health Gend Based Med*, Vol. 9, págs. 303-10.
82. *Intrauterine device use and cervical cancer risk: a systematic review and meta-analysis.* **Cortessis VK, Barrett M, Brown Wade N, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J.** 2017, *Obstet Gynecol*, Vol. 130, págs. 1226-36.
83. *Use of various contraceptives and human papillomavirus 16 and 18 infections in women with cervical intraepithelial neoplasia.* **Gavric -Lovrec V, Takac I.** 2010, *International Journal of STD and AIDS*, Vol. 21, págs. 424-27.
84. *Comparaison of human papillomavirus infection and cervical cytology in women using copper-containing and levonorgestrel-containing intrauterine devices.* **Lekovich JP, Amrane S, Pangasa M, Pereira N, Frey MK, Varrey A, Holcomb K.** 2015, *Obstet Gynecol*, Vol. 5, págs. 1101-5.
85. *The effect of intrauterine devices on acquisition and clearance of human papillomavirus.* **Averbach SH, Yifei Ma, Smith -McCune K, Shiboski S et Moscicki AB.** 2017, *Am J Obstet Gynecol*, Vol. 216, págs. 368.e1-5.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: “Influencia del DIU en el aclaramiento de Virus de Papiloma Humano”

Investigador principal: Dra Marta Agenjo González

Investigadores colaboradores:

A usted se le va a insertar DIU por petición propia previa firma del consentimiento informado pertinente.

Con el fin de investigar el efecto que pueda tener la inserción del DIU sobre el aclaramiento de virus de papiloma humano se le realizara en el momento de la inserción una determinación de la infección por virus de papiloma humano.

Si la determinación de virus de papiloma humano es positiva se requerirá una nueva toma en 1 año para valorar si ha desaparecido.

También se requieren algunos datos sobre su historia clínica que en ningún momento se publicarán asociados a sus datos identificativos.

En ningún caso la participación en el estudio afectará al tratamiento óptimo de su patología ya que el seguimiento será el mismo aunque no participe en el estudio.

Yo,

(nombre y apellidos)

acepto participar en el estudio del cual he sido informada.

“He recibido copia de este documento.

“He podido hacer preguntas sobre el estudio.

“He hablado con el Doctor.....

(nombre del investigaor)

“Comprendo que mi participación es voluntaria.

“Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Expreso libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento expreso y revocable para la obtención de determinaciones de virus de papiloma humano y la revisión de mis datos clínicos por parte del personal cualificado del Hospital de la Zarzuela comprometiéndose a la más estricta confidencialidad y anonimato.

Nombre y Apellidos de la
Paciente:.....

Firma del paciente Fecha:

He comentado este estudio de investigación básica con el paciente en un lenguaje comprensible idóneo. He informado a la participante de la naturaleza de su colaboración y creo que la participante ha comprendido esta explicación.

Nombre y apellidos del
investigador:.....

(La persona que obtiene el consentimiento debe firmar y fechar el impreso al mismo tiempo que el participante)

Firma del investigador: Fecha:

ANEXO 2

**CUESTIONARIO A CUMPLIMENTAR POR EL INVESTIGADOR HECHO A LAS
PACIENTES QUE PARTICIPE DE FORMA VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO
“INFLUENCIA DEL DIU EN EL ACLARAMIENTO DE VIRUS DE PAPILOMA
HUMANO”**

1. Edad

2. Número de gestaciones previas, partos, cesáreas y abortos

3. Método anticonceptivo utilizado

4. Edad al inicio de las relaciones sexuales

5. Número de parejas sexuales a lo largo de la vida

6. Hábito tabáquico

ANEXO 3

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA INSERCIÓN DE UN DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)**

Nº Historia:

Doña: de años
de edad

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en y DNI

Nº

Don/Doña: de

..... años de edad

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio en y DNI

Nº

En calidad de de Doña:

.....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO) (NOMBRE Y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

DECLARO

Que el

DOCTOR/A.....

(NOMBRE Y DOS APELLIDOS DEL FACULTATIVO QUE PROPORCIONA LA INFORMACIÓN)

1. Me ha informado de los métodos anticonceptivos disponibles, de sus ventajas e inconvenientes, tras lo cual y para mi situación, mi elección es la colocación de un Dispositivo intrauterino (DIU), del modelo.....

.....
.....

El DIU es un dispositivo de distintos materiales, recubierto por metales o que contiene medicamentos, **que se coloca dentro del útero** con fines anticonceptivos y/o como tratamiento de algunas metrorragias. La colocación del DIU y del modelo serán indicados en consulta ambulatoria por el ginecólogo, que me indicará los controles posteriores a los que me debo someter, así como la duración del mismo.

2. Complicaciones y/o riesgos y fracasos:

a. En el momento de la inserción:

Dolor

Perforación uterina

Infección en un período menor de un mes, pasado este período de tiempo la infección se debe a otras causas y no al DIU.

b. En la evolución:

Gestación (1-3%), si ésta se produce, existe un mayor riesgo de aborto y de embarazo ectópico. La tasa real de fracaso como método anticonceptivo es mayor en el 1º año, entre 1-3%.

Descenso y expulsión, puede ser asintomático o cursar con dolor o sangrado.

Alteraciones menstruales: aumento de la cantidad y/o duración del sangrado menstrual, manchado intermenstrual, así como disminución e incluso ausencia de menstruación con los DIUs con medicación.

Dolor.

Migración a cavidad abdominal con las complicaciones subsiguientes.

c. En su extracción:

Pérdida de referencia de los hilos y la rotura con retención de un fragmento.

En caso de producirse alguna de estas complicaciones el ginecólogo me indicará la necesidad de someterme a las pruebas o tratamientos complementarios necesarios, que pueden ser: Extracción si gestación o infección, tratamiento antibiótico, laparoscopia/microlaparotomía si perforación o embarazo ectópico, histeroscopia...

3. mi situación actual, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones

como.....
.....
.....

He comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. Por ello, manifiesto que estoy **satisfecha** con la información recibida y que **comprendo** el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones

CONSENTO

Que se me realice la colocación de un Dispositivo Intrauterino (DIU) modelo
En

.....

(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

REVOCACIÓN

DÑA: DE.....AÑOS DE
EDAD

(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN..... y DNI

Nº.....

DON/DÑA: DE.....AÑOS DE
EDAD

(NOMBRE y DOS APELLIDOS)

CON DOMICILIO EN..... y DNI

Nº.....

EN CALIDAD

DE.....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

DE

DÑA.....

(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento
propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....

....

(LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede