



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

**El Virus del Papiloma Humano en cavidad oral y
orofaríngea en estudiantes universitarios
de 18 a 25 años en valencia**

Programa de doctorado en Medicina 3042

Departamento de Medicina

Tesis doctoral presentada por

Macrina Sastre Cantón

Licenciada en Farmacia

Dirigida por

Dr. Javier Díez Domingo

Dr. Juan José Vilata Corell

Mayo, 2017

D. Javier Díez Domingo, Jefe del Área de Investigación en Vacunas de FISABIO y D. Juan José Vilata Corell, Catedrático de Dermatología de la Universitat de València

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada “El Virus del Papiloma Humano en cavidad oral y orofaríngea en estudiantes universitarios de 18 a 25 años en valencia”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Macrina Sastre Cantón, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina 3042 de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia,

a de de 2017.

Fdo.

Fdo.

Dr. Javier Díez Domingo

Dr. Juan José Vilata Corell

Para ti mamá, mi Pepito Grillo

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a mis dos directores: al Dr. Díez Domingo, Javier, por ofrecerme la oportunidad formar parte de su equipo y, con ello, haberme regalado tantas experiencias y unas amistades que siempre conservaré. Gracias por confiar en mí, por tu cercanía y por tu tiempo. Ha sido verdadero placer trabajar contigo. Y al Dr. Vilata, por su disposición, eficacia y por esos ánimos cuando lo he necesitado.

A mi familia: a Fernando, mi padre, por la compañía en esos paseos de vuelta a casa, lecciones de vida diarias, y por poner su granito de arena en este trabajo, siendo el mejor corrector de estilo que podría tener. A Emilia, mi madre, la mujer incansable. Sin ella no hubiese acabado este trabajo. Muchas gracias por tu apoyo incondicional y ¡por esos tirones de oreja diarios!. No puedo olvidarme de Santiago, mi versión mejorada y mi mejor regalo. Muchas gracias por tu madurez, por tu bondad y por ser parte de este libro con tu colaboración como voluntario y, así, haber arrastrado a todos tus amigos con ello. Gracias a los tres, ¡os quiero mucho!.

Mención especial a Pepito Grillo número dos, y casi empate con el número uno. Dra. Silvia Pérez Vilar, eres un ejemplo del buen hacer y del trabajo duro. Gracias por empujarme a acabar esta tesis y, sobretodo, por todas esas lecciones personalizadas de ciencia y de vida. ¡Mi oreja y yo te echamos mucho de menos!.

A Marian Martín, la mujer prácticamente perfecta (v10.10). Gracias por tomarte todo el interés del mundo en los principios y en el final de este trabajo, a pesar de que no querer dejarme ayudar. Siempre ahí, incondicional. Muchas gracias por animarme en mis momentos bajos y por tus abrazos “cruje huesos”. Mi mamá en el trabajo, ¡eres irreplicable!. Ha sido un placer compartir tanto contigo.

A Sara Alemán y Lorena Platero por vivir conmigo un cierre de etapa y el inicio de una nueva. Por enseñarme lo que es ser

equipo, estés donde estés, y porque ese sentimiento vaya más allá de lo laboral. Gracias por estar siempre ahí.

A Lina Pérez, porque una tortura compartida es media tortura. Muchas gracias por no dejarme darme por vencida y obligarme a aprender mis odiados libros verdes. Por todos esos cursos que hemos hecho juntas y por todos los ánimos que me has dado.

A todo el Departamento de Investigación en Vacunas, por lo vivido y por esa gran ayuda en la recogida de muestras, con momentos de congelación incluidos: Begoña, Esther, Eva Jara, Sergio, Carlos, Vanessa Supertramp, Nuria, Mónica, Cintia y becarios varios. ¡Gracias chicos!

A Alma, Conxa y Llúcia, del Departamento de Genómica y vecinas de sótano. Gracias por esos ánimos, por resolverme mis dudas de laboratorio y, sobretodo, por ese trabajo de análisis de muestras.

No quiero olvidarme de Paco Giner, documentalista de Fisabio y amigo, gracias por todos esos artículos que me has hecho llegar ¡sin ni siquiera pedirlos!. Siempre atento y dispuesto a subir la moral, con el buen humor por bandera. ¡Tú sí que eres bonico!.

Al Dr. Jose María Tenías, por ese cable que me echó.

También me gustaría agradecer al Departamento de Calidad de Edward's Lifesciences, en especial a mi equipo de Critical Care, todo el apoyo que me han dado en el final de este trabajo. Ellos también han sido parte muy importante, a pesar de no estar involucrados. Gracias por hacerme sentir como en casa desde el primer día y por ser tan comprensivos en este difícil fin de año. Pedro, Blanca, Carmen y Diego, ¡sois un diez!.

A mi Tía Morena, porque sé que estará muy orgullosa de que haya terminado este trabajo. Gracias por ser la acompañante silenciosa de mis tecléos.

Y a todos los amigos, primos, sobrino y gente con la que me he cruzado a la que he dejado de dedicarle tiempo por centrarme en este trabajo. Por todos esos viajes que me he dejado en el tintero, esas cervezas y reuniones pendientes. ¡En nada estoy de vuelta!

ÍNDICE

ABREVIATURAS	15
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 DESCRIPCIÓN	19
1.2 CLASIFICACIÓN	22
1.2.1 CLASIFICACIÓN FILOGENÉTICA	22
1.2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	30
1.2.3 CLASIFICACIÓN SEGÚN SU LOCALIZACIÓN	30
1.2.4 CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	32
1.3 RELACIÓN CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DEL PAPILOMA	33
1.3.1 TIPO DE LESIONES	36
1.3.2 MODO DE TRANSMISIÓN Y ADQUISICIÓN	39
1.4 INCIDENCIA, PREVALENCIA, PERSISTENCIA Y ACLARAMIENTO DEL CÁNCER CERVICAL	40
1.4.1 INCIDENCIA	46
1.4.2 PREVALENCIA	46
1.4.3 PERSISTENCIA Y ACLARAMIENTO	49
1.5 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER CERVICAL	51
1.5.1 COFACTORES EXÓGENOS O MEDIOAMBIENTALES	51
1.5.2 COFACTORES VIRALES	54
1.5.3 COFACTORES DEL HUÉSPED	55
1.6 MÉTODOS DE DETECCIÓN Y GENOTIPADO DEL VPH	56
1.6.1 ENSAYOS HIBRIDACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS	56
1.6.2 MÉTODOS DE AMPLIFICACIÓN DE SEÑAL COMO EL MÉTODO DE CAPTURA DE HÍBRIDOS (HC2)	56
1.6.3 MÉTODOS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS BASADOS EN LA PCR	57
1.7 ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO Y CÁNCERES GENITALES	60
1.7.1 ESTRATEGIA PRIMARIA	60
1.7.2 ESTRATEGIA SECUNDARIA	66
1.8 RELACIÓN DEL VPH CON OTRO TIPO DE CÁNCERES	69
1.8.1 CÁNCER ANAL	70
1.8.2 CÁNCER VULVAR	70
1.8.3 CÁNCER DE VAGINA	70
1.8.4 CÁNCER DE PENE	71

1.8.5 CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	71
1.9 CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO	72
1.9.1 BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN CAVIDAD ORAL Y OROFARÍNGEA	75
1.9.2 TIPOS DE LESIONES	76
1.9.3 MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y ADQUISICIÓN	80
1.9.4 INCIDENCIA DE LOS CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO	82
1.9.5 CÁNCERES DE CAVIDAD ORAL Y CÁNCERES OROFARÍNGEOS	85
1.9.6 MÉTODOS DE DETECCIÓN, GENOTIPADO Y RECOGIDA DE MUESTRAS DEL VPH ORAL	118
1.9.7 ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER ORAL RELACIONADO CON EL VPH	120
<u>2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</u>	<u>125</u>
<u>3 HIPÓTESIS</u>	<u>129</u>
<u>4 OBJETIVOS</u>	<u>133</u>
<u>5 MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>137</u>
5.1 DISEÑO DEL TIPO DE ESTUDIO	137
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	137
5.3 ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO	137
5.4 TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	138
5.5 RECLUTAMIENTO DE PARTICIPANTES	139
5.6 RECOGIDA DE DATOS MEDIANTE ENCUESTA	140
5.7 RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS	143
5.8 DETECCIÓN Y GENOTIPADO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS	143
5.8.1 DEFINICIONES	144
5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	145
5.10 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	146
<u>6 RESULTADOS</u>	<u>151</u>
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	151
6.2 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS	177
6.3 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VPH EN NO VACUNADOS	185
6.3.1. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VPH EN HOMBRES NO VACUNADOS	187

6.3.2. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VPH EN MUJERES NO VACUNADAS	189
6.4 PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VPH EN MUJERES VACUNADAS	191
6.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS CON INFECCIÓN ORAL POR VPH	191
6.6 PERSISTENCIA, NUEVAS INFECCIONES ORALES Y ACLARAMIENTO	201
6.6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS CON PERSISTENCIA DE INFECCIÓN ORAL POR VPH A LOS SEIS MESES	204
6.7 CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS CON UNA NUEVA INFECCIÓN ORAL POR VPH A LOS SEIS MESES	206
6.8 FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ORAL POR VPH	208
<u>7 DISCUSIÓN</u>	<u>223</u>
<u>8 CONCLUSIONES</u>	<u>259</u>
<u>9 RECOMENDACIONES</u>	<u>263</u>
<u>10 BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>267</u>
<u>11 ANEXOS</u>	<u>289</u>
11.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	289
11.2 CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO	293

ABREVIATURAS

AEMPS, Española del Medicamento y Productos Sanitarios

CCAA, Comunidades Autónomas

CDC, Centers for Disease Control (siglas en inglés)

CI, consentimiento informado

CIN, neoplasia intraepitelial cervical (siglas en inglés)

CR, cociente de riesgo

CSISP, Centro Superior de Investigación en Salud Pública

DGSP, Dirección General de Salud Pública

ELU, unidades relativas de luz (siglas en inglés)

ETS, enfermedad de transmisión sexual

ETSE, Escuela Técnica Superior de Ingeniería

EV, Epidermodisplasia verruciformis

FDA, Food and Drug Administration (siglas en inglés)

FFHPVS, Finish Family Human Papillomavirus Study (siglas en inglés)

GEE, ecuaciones de estimación generalizadas (siglas en inglés)

HIM, Healthy International Men

HLA, moléculas de histocompatibilidad (siglas en inglés)

HSH, relaciones sexuales con otros hombres

HSIL, lesiones en escamosas intraepiteliales de alto grado (siglas en inglés)

IARC, Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (siglas en inglés)

IARC, International Agency for Research on Cancer (siglas en inglés)

IC, intervalo de confianza

ICTV, Comité Internacional de Taxonomía de los Virus

IVAA, Inspección visual con ácido acético (siglas en inglés)

LCR, “long control region” (siglas en inglés)

LSIL, lesiones en escamosas intraepiteliales de bajo grado (siglas en inglés)

NCR, “non coding región” (siglas en inglés)

NHANES, Encuesta Nacional de Examen sobre Salud y Nutrición (siglas en i inglés)

OCC, cáncer de cavidad oral (siglas en inglés)

OMS, Organización Mundial de la Salud

OPC, cáncer orofaríngeo

ORF, “Open Reading Frame” (siglas en inglés)

PCR, reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés)

URR, “Upstream Regulatory Region” (siglas en inglés)

VLP, Virus Like Particles (siglas en inglés)

VP, virus del papiloma

VPH, virus del papiloma humano

1. Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción

El virus del papiloma (VP) es una familia de virus muy extendida en el mundo que infecta tanto aves como a la mayoría de los mamíferos, incluyendo entre estos, al hombre. Se considera, además, que estos virus son específicos para cada especie. Fue descubierto a principios de los años treinta cuando se observó que era capaz de causar lesiones benignas (verrugas o papilomas) en el hombre y, en ocasiones, en especies animales. En 1935, Francis Peyton Rous apuntó que los VPs podían causar cáncer de piel en conejos infectados, siendo la primera vez que se demostró que un virus podía causar cáncer en mamíferos.¹ Dentro de estos, el virus del papiloma humano (VPH) presenta una creciente importancia en Salud Pública, fundamentalmente, por originar la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más prevalente en el mundo y tener demostrada una asociación con el cáncer cervical.

Los VPs fueron originariamente incluidos en la familia de los *Poliomavirus*, los *Papovaviridae*, basándose en una estructura genómica similar en ambos, aunque posteriormente se reconocieron diferencias sustantivas en el tamaño, organización y en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos, pasando entonces a ser reconocidos oficialmente como dos familias

separadas. En la actualidad, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) lo incluye en la familia *Papillomaviridae*.²

El VPH es un virus sin envoltura, de pequeño tamaño (55nm), con una sola molécula de DNA circular de doble cadena y formado aproximadamente por 8.000 pares de bases. Su estructura consta de tres grandes regiones³:

1-Región reguladora inicial “Upstream Regulatory Region” (URR), conocida también como “long control region” (LCR) y ésta, a su vez, como “non coding región” (NCR). Esta región regula la transcripción y replicación del genoma vírico. Cubre alrededor del 10% del genoma.

2- La región temprana, que cubre el 50% del genoma y que contiene los genes de expresión temprana o *early* (*E1*, *E2*, *E4-E7*). Las proteínas reguladoras *E1* y *E2* modulan la transcripción y la replicación, mientras que los oncogenes *E5*, *E6* y *E7*, modulan el proceso de transformación.

3-La región tardía, que ocupa el 40% del genoma y que contiene los genes de expresión tardía o *late* (*L1* y *L2*). Estos genes codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside del virus, de morfología icosaédrica y formada por 72 capsómeros pentaméricos.

-L1 se ensambla a viriones o partículas *virus-like* y cuenta con epítomos de conformación que son reconocibles por el sistema antigénico.

-L2 actúa en el ensamblaje y encapsulación en el núcleo de la célula huésped.

El genoma viral queda regulado por la porción denominada URR, que regula los genes tempranos y tardíos. Las tres regiones en todo el virus papiloma están separadas por dos locus pA: locus pA temprano y pA tardío (Figura 1-1).

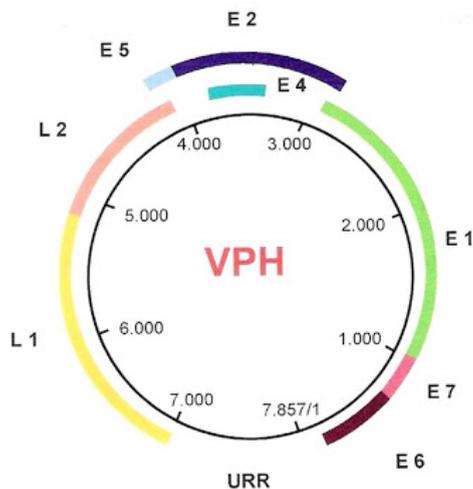


Figura 1.1-1. Estructura genómica del VPH

1.2 Clasificación

1.2.1 Clasificación filogenética

El virus infecta a la mayoría de mamíferos y aves, siendo el ser humano el huésped más estudiado. Se han necesitado tres décadas de investigación, de un gran número de especialistas, y de la secuenciación de miles de VPs, para establecer una base de datos que permita un sistema de clasificación que ha dado lugar a los diferentes niveles taxonómicos. Inicialmente, esta clasificación estaba basada en métodos de hibridación genómica cruzada y procedimientos de restricción, pero se ha ido cambiando a sistemas basados en algoritmos filogenéticos que comparan tanto secuencias completas del genoma viral como segmentos subgenómicos. Este avance científico ha dado lugar a un perfeccionamiento de la taxonomía previa, sin caer en contradicciones con las anteriores clasificaciones.

Existen evidencias claras que el genoma del VP es muy estático, por lo que los cambios de secuencia por mutaciones o recombinaciones son raros de observar.⁴ El marco abierto de lectura *LI* (Open Reading Frame, ORF en inglés) es la región más conservada del gen dentro del genoma del VPH, por lo que ha sido la parte utilizada para la identificación de nuevos tipos de VPs.

La actual clasificación fue aceptada por ICTV en el 2003. La familia *Papillomaviridae* incluye 39 géneros⁵ que se identifican en letras griegas y constituyen la rama principal del árbol filogenético construido para su clasificación. Se considera que un genoma representa un tipo nuevo cuando las secuencias del gen *L1* difieren en más del 10% de las de cualquier tipo conocido. Las ramas secundarias del árbol incorporan a las especies y reúnen a tipos de papilomas que presentan diferencias a nivel de genoma pero no en sus propiedades biológicas, son los subtipos y variantes que muestran diferencias genómicas secundarias, entre el 2-10% en su homología para los subtipos, y menores del 2% para las variantes (Figura 1.2.1-1).

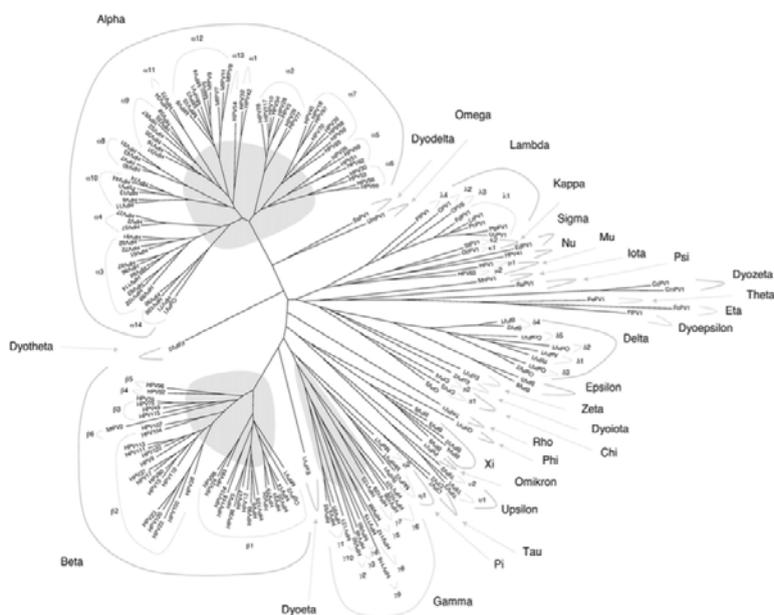


Figura 1.2.1-1. Árbol filogenético con los diferentes tipos de VPH.⁶

El VPH está incluido en 5 de los 39 géneros: Alfa-Papilomavirus, Beta-Papilomavirus, Gamma-Papilomavirus, Mu-Papilomavirus y Nu-Papilomavirus. Únicamente los géneros Gamma-Papilomavirus, Mu-Papilomavirus y Nu-Papilomavirus se aíslan en humanos. Los otros dos géneros contienen virus que se aíslan en otros mamíferos y/o aves. Las especies de cada género se les conoce con la letra griega más un número (ejemplo, Alfa-7). Dentro de la especie, las distintas cepas se conocen como “tipos” y se designan como VPH seguido de un número (ejemplo, VPH-16). En las Tablas 1.2.1-2 hasta la 1.2.1-6 se exponen los géneros, especies y tipos de VPH.

Tabla 1.2.1-1. Géneros y especies del VPH

Genero	Especies
Alfa-papilomavirus	Alfa-1, Alfa-2, Alfa-3, Alfa-4, Alfa-5,... Alfa-14
Beta-papilomavirus	Beta-1, Beta-2, Beta-3, Beta-4, Beta-5, Beta-6
Gama-papilomavirus	Gama-1, Gama-2, Gama-3, Gama-4, Gama-5, Gama-6,... Gama-27
Mu-papilomavirus	Mu-1, Mu-2
Nu-papilomavirus	Nu-1

VPH, Virus del Papiloma Humano

Tabla 1.2.1-2. Especies y tipos del VPH pertenecientes al género Alfa-papilomavirus

Especies	Tipos
Alfa-1	32, 42
Alfa-2	3, 10, 28, 29, 77, 78, 94, 117, 125, 160
Alfa-3	61, 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 102, 114
Alfa-4	2, 27, 57
Alfa-5	26, 51 , 69, 82
Alfa-6	30, 53, 56 , 66
Alfa-7	18, 39, 45, 59, 68 , 70, 85, 97
Alfa-8	7, 40, 43, 91
Alfa-9	16, 31, 33, 35, 52, 58 , 67
Alfa-10	6, 11, 13, 44, 74
Alfa-11	34, 73, 177
Alfa-12	No aislado en humanos
Alfa-13	54
Alfa-14	71, 90, 106

VPH, virus del papiloma humano. En negrita y de mayor tamaño los tipos carcinogénicos. En cursiva posiblemente carcinogénicos. En cursiva y negrita probablemente carcinogénico

Tabla 1.2.1-3. Especies y tipos del VPH pertenecientes al género Beta-papilomavirus

Especies	Tipos
Beta-1	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 47, 93, 98, 99, 105, 118, 124, 143, 152, 174, 195, 196
Beta-2	9, 15, 17, 37, 38, 80, 100, 104, 107, 110, 111, 113, 120, 122, 145, 151, 159, 174, 182, 198
Beta-3	49, 75, 76, 115
Beta-4	92, 96, 150, 185
Beta-5	96, 150, 185
Beta-6	No aislado en humanos

VPH, virus del papiloma humano

Introducción

Tabla 1.2.1-4. Especies y tipos del VPH pertenecientes al género Gama-papilomavirus.

Especies	Tipos
Gama-1	4, 65, 95, 158,173,205
Gama-2	48, 200
Gama-3	50, 188
Gama-4	60
Gama-5	88
Gama-6	101, 103, 108
Gama-7	109, 123, 134, 138, 139, 149, 155, 170, 186, 189, 193
Gama-8	112, 119, 147, 164, 168, 176
Gama-9	116, 129
Gama-10	121, 130, 133, 142, 180, 191
Gama-11	126, 136, 140, 141, 154, 169, 171, 181, 202
Gama-12	127, 132, 148, 157, 165, 199
Gama-13	128, 153
Gama-14	131
Gama-15	135, 146, 179, 192
Gama-16	137
Gama-17	144
Gama-18	156
Gama-19	161, 162, 166
Gama-20	163, 183, 194
Gama-21	167
Gama-22	172*
Gama-23	175*
Gama-24	178*, 190*, 197*
Gama-25	184*
Gama-26	187*
Gama-27	201*
	203 ^a

VPH, virus del papiloma humano, *Asignación provisional, ^a clasificado como Gamapapilomavirus y por el momento sin asignación de especie

Tabla 1.2.1-5. Especies y tipos de VPH de los géneros indicados.

Género	Especie	Tipo
Mupapilomavirus	Mu-1	1
	Mu-2	63
		204 ^a
Nupapilomavirus	Nu-1	41

^aClasificado como Mu-papilomavirus y por el momento sin asignación de especie

NOTA: Los tipos del VPH-46, VPH-55, VPH-67 y VPH-79 han sido reclasificados y sus números dejados vacantes

Hasta la fecha, se han aislado y secuenciado más de 170 tipos de VPs en función de las similitudes de su secuencia genética, denominándose por tanto, como genotipos.⁷ Es importante recordar que no debe utilizarse el término serotipo para ellos, ya que los medios serológicos todavía no permiten diferenciar unos tipos de VPs de otros.⁸

Se han realizado diferentes clasificaciones de estos virus: por criterios filogenéticos, que los diferencia por letras griegas; por sus manifestaciones clínicas, diferencia los distintos tipos en números arábigo; y por su localización.

Siguiendo los criterios filogenéticos, los géneros más comunes de VPs son:

-Alfa-Papilomavirus: Producen lesiones de alto (pre y malignas) y bajo riesgo (benignas) en mucosa y cutáneas en humanos y primates.

-Beta-Papilomavirus: Producen lesiones cutáneas en humanos. La infección existe en modo latente en la población general y se activa bajo condiciones de inmunosupresión. También suele referirse a ellos como EV-VPH debido a su estrecha asociación con la enfermedad *Epidermodisplasia verruciformis* (EV).

-Gamma-Papilomavirus: Producen lesiones cutáneas en humanos. Histologicamente distinguible por los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos específicos para cada tipo de esta especie.

-Delta-Papilomavirus: Producen lesiones cutáneas en ungulados. Induce fibropapilomas en sus respectivos huéspedes. Las transmisiones transespecies ocurren induciendo sarcoides.

-Epsilon-Papilomavirus: Produce papilomas cutáneos en ganado bovino.

-Zeta-Papilomavirus: Produce lesiones cutáneas en caballos.

-Eta-Papilomavirus: Es el papilomavirus aviar. Produce lesiones cutáneas en el huésped.

-Theta-Papilomavirus: También es el papilomavirus aviar y produce lesiones cutáneas en el huésped.

-Iota-Papilomavirus: Es el papilomavirus de los roedores. Produce lesiones cutáneas.

-Kappa-Papilomavirus: Aislado en conejos. Produce lesiones en piel y mucosas.

-Lamda-Papilomavirus: Papilomavirus animal. Produce lesiones benignas cutáneas y en mucosa.

-Mu-Papilomavirus: Papilomavirus humano. Lesiones cutáneas histologicamente distinguible por los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos específicos para los tipos incluidos en la especie.

-Nu-Papilomavirus: Papilomavirus humano. Produce lesiones cutáneas tanto benignas como malignas.

-Xi-Papilomavirus: Papilomavirus bovino. Induce verdaderos papilomas en el huésped. Lesiones tanto en mucosa como cutáneas.

-Omikron-Papilomavirus: Aislado de verrugas genitales en cetáceos.

-Pi-Papilomavirus: Aislados en hámster. Produce lesiones de mucosa.

1.2.2 Clasificación según sus manifestaciones clínicas

La clasificación filogenética en géneros es útil, puesto que une virus relacionados filogenéticamente pero biológicamente distintos, y la organización en especies, además de su similitud en filogenia, abarca tipos virales similares también en sus propiedades tanto biológicas como patogénicas.

Los subtipos de VPs se asocian a manifestaciones clínicas concretas dependiendo de la tipología de los genotipos, pudiendo estar clasificados según las siguientes expresiones clínicas:

- Verrugas plantares: producidas por los genotipos 1, 2, 4
- Verrugas comunes: producidas por los genotipos 2, 7
- Verrugas cutáneas planas: producidas por los genotipos 3, 10
- Verrugas genitales o anales: producidas por los genotipos 6, 11, 42, 43, 44, 55
- Hiperplasias genitales malignas: clasificados según su riesgo (ver clasificación epidemiológica)
- Hiperplasias focales orales: producidas por los genotipos 13, 32
- Papilomas orales: producidas por los genotipos 6, 7, 11, 16, 32

1.2.3 Clasificación según su localización

Los VPs están perfectamente adaptados a los tejidos de su huésped, las células diferenciadas del epitelio de la piel o

mucosa, y utilizan la maquinaria celular en su propio beneficio. El VPH infecta las células epiteliales escamosas de la piel o las membranas mucosas de su huésped, iniciándose el ciclo cuando las partículas infecciosas alcanzan la membrana basal del epitelio, donde se adhieren y penetran en las células a través de pequeñas roturas. Se ha sugerido que para que la infección se mantenga, el virus debe infectar a una célula madre epitelial.^{9,10}

El ciclo de replicación en el epitelio puede dividirse en dos: en primer lugar, el genoma del virus se replica (unas 100 copias) y se mantiene en períodos de tiempo variables, en un bajo número de copias dentro de las células competentes infectadas inicialmente pero aún en periodo de replicación. Las proteínas virales E1 y E2 son esenciales para esta replicación del DNA basal. En segundo lugar, una vez las células basales son empujadas al compartimento suprabasal estas pierden su habilidad para dividirse y, en su lugar, inician su diferenciación terminal. Las moléculas críticas para este proceso son las proteínas virales E6 y E7, que interactúan con proteínas celulares, pudiendo inducir proliferación y, con el tiempo, inmortalización y transformación maligna de las células.¹¹

Según la localización de las lesiones, los VPs pueden clasificarse en:

- Lesiones en epitelio cutáneo
- Lesiones en epitelio mucoso del sistema respiratorio
- Lesiones en epitelio mucoso del tracto ano-genital

(aproximadamente 40 tipos se transmiten por vía sexual).

1.2.4 Clasificación epidemiológica

Al investigar tanto las propiedades biológicas como patológicas del VPH, y confirmándose la relación de ciertos genotipos con el cáncer genital y en especial el cáncer cervical,¹² surge la clasificación por criterios epidemiológicos, pudiéndose agrupar los VPs según su potencial riesgo oncogénico, encontrando los tipos:

-Alto riesgo (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-39, VPH-45, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-58 y VPH-59) por su capacidad para producir cáncer de cuello uterino u otros cánceres del área genital.

-Bajo riesgo (VPH-6, VPH-11, VPH-40, VPH-42, VPH-43, VPH-44, VPH-54, VPH-61, VPH-70, VPH-72, VPH-81, VPH-89 y CP6108), asociado con proliferaciones epiteliales benignas.

-Probablemente carcinogénicos (VPH-26, VPH-34 VPH-53, VPH-66, VPH-68, VPH-73 y VPH-82), asociados a cánceres cervicales en algunos estudios de casos-contrroles.

-Riesgo indeterminado (VPH VPH-2, VPH-3, VPH-7, VPH-10, VPH-27, VPH-28, VPH-29, VPH-30, VPH-32, VPH-55, VPH-

57, VPH-62, VPH-67, VPH-69, VPH-71, VPH-74, VPH-77, VPH-83, VPH-85, VPH-86, VPH-87, VPH-90 y VPH-91), cuya oncogenicidad aún no ha sido definida.

Tabla 1.2.4-1. Clasificación filogenética y epidemiológica de los genotipos de VPH

Clasificación filogenética	Clasificación epidemiológica	
	Alto riesgo	Bajo riesgo
Alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26*, 53*, 66*	70
Bajo riesgo	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

* Clasificados como probablemente carcinogénicos (Adaptado de Muñoz *et al.* 2003).¹³

1.3 Relación con patología oncológica y epidemiología de la infección genital por el virus del papiloma

Los VPs causan tumores benignos (verrugas, papilomas) o malignos en su huésped natural y, ocasionalmente, en especies relacionadas. La infección deriva frecuentemente hacia microlesiones. Los VPs suelen coexistir junto a su huésped por largos períodos de tiempo en fase latente y son las condiciones de inmunosupresión, tanto en humanos como en animales, las que llevan a la activación o el aumento de la susceptibilidad a la

reinoculación de infecciones activas, dando lugar a lesiones manifiestas.¹⁴

El Dr. Harald zur Hausen, en los años 70, propuso que el cáncer cervical y el condiloma acuminado podían tener una etiología viral común, además de poder aislar y clonar diferentes cepas del virus. Por este descubrimiento, fue premiado con el Nobel de Medicina en el 2008.¹⁵

Uno de los principales descubrimientos de la investigación oncológica de los últimos 40 años ha sido la gran evidencia encontrada entre la infección por VPH y su papel en el desarrollo del cáncer cervical, promovido éste por una infección persistente o no resuelta de ciertos genotipos de alto riesgo.¹⁶

A través de estudios de casos y controles se ha determinado que entre el 90%-95% de los casos, el agente causal es el VPH, considerándolo por tanto como una causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) pero insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad) para un carcinoma invasor.¹²

El VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente mundialmente¹⁷ y estudios epidemiológicos sugieren que el 75% de la población sexualmente activa se infectará con el VPH en algún momento durante su vida.¹⁸

De los más de 140 genotipos aislados de los humanos alrededor de 40 tipos muestran evidencias de infección del epitelio mucoso del tracto ano-genital además de otras áreas mucosas del cuerpo humano como la oral. Estos están clasificados según su potencial riesgo oncogénico, encontrándonos los genotipos de bajo riesgo, causantes de lesiones benignas, y los genotipos de alto riesgo, que pueden provocar tanto lesiones benignas como precancerosas, y que también se encuentran en cánceres invasivos.^{6,13}

El VPH está involucrado aproximadamente en el 5% de los cánceres humanos.⁴ Se ha visto su asociación etiológica con la práctica totalidad de los cánceres cervicales, pero datos significativos revelan la importancia del VPH en otro tipo de cánceres anogenitales. Se asume que el VPH es responsable del 88% de cánceres de ano, 70% de vagina, 50% de pene y 43% de los cánceres de vulva¹⁹ siendo causados, mayoritariamente, por los tipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18.²⁰

La epidemiología del VPH es conocida, sobretodo, por los estudios realizados en el cérvix uterino y en la vagina y, por tanto, es este tipo de cáncer el que proporciona el mejor modelo para conocer la historia natural del VPH.

1.3.1 Tipo de lesiones

Para llegar a una carcinogénesis cervical debe existir una infección previa por VPH, una persistencia de ella, que puede progresar o no a lesiones pre-cancerosas, hasta derivar finalmente en un cáncer invasivo. Antes de llegar a esta última etapa, los anteriores pasos son reversibles y basta con un aclaramiento de la infección, para conseguir la regresión de la infección, que es lo que normalmente ocurre en la mayoría de mujeres infectadas por VPH (Figura 1.3.1-1).

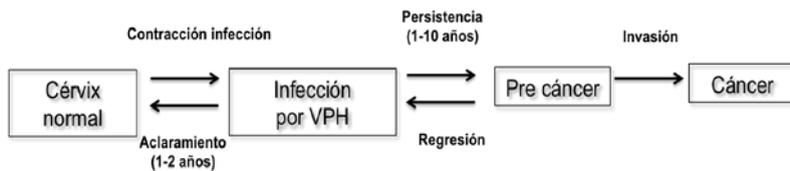


Figura 1.3.1-1. Evolución del cáncer cervical

Las manifestaciones clínicas suelen ser asintomáticas y es la persistencia de los genotipos de alto riesgo las que suelen generar alteraciones citológicas englobadas, mayoritariamente, en el grupo de las neoplasias intraepiteliales.

Los tipos de lesiones que una infección por VPH pueden provocar son las siguientes:

-Verrugas genitales o *Condiloma acuminado*

Las infecciones por VPH con tropismo por mucosas pueden causar verrugas genitales, también conocidas como *Condiloma*

acuminado. Se trata de una hiperplasia de los órganos genitales y zona perianal de la piel, que también puede encontrarse en otro tipo de mucosas como la oral. Suelen ser lesiones planas, papulosas o pediculadas, apareciendo con diferentes aspectos macroscópicos y causan una reducción de la calidad de vida de los pacientes que las padecen²¹ en este tipo de lesiones pueden encontrarse diferentes genotipos, tanto de alto como de bajo riesgo, más del 90% de los *Condilomas acuminados* están causados por los de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11.^{22,23} Los *Condilomas acuminados* son de rara conversión maligna y tan sólo ha sido documentada en pacientes inmunodeprimidos.

-Neoplasias escamosas intraepiteliales

Además de las verrugas genitales, el VPH puede producir múltiples lesiones premalignas, denominadas neoplasias escamosas intraepiteliales. Concretamente, en el caso del cuello uterino, las lesiones son conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y, según su grado de atipia histológica, se pueden agrupar en dos clasificaciones:

1- La clasificación CIN, utilizada hasta el año 1991, y que divide a las lesiones en neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado (CIN1) y neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado (CIN2, CIN3).

2- La clasificación Bethesda, usada a partir del consenso llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer Americano,

que divide a las lesiones en escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y en lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL).

Las lesiones CIN1/LSIL se consideran displasias leves y pueden aparecer debido a una infección por cualquiera de los genotipos de VPH genitales, aunque suelen ocurrir a partir de genotipos de bajo riesgo, razón por la que raramente progresan y por lo que no representan un precursor de cáncer. Los *Condilomas acuminados* también suelen considerarse lesiones CIN1. Los genotipos más frecuentes en este grado de lesión son el VPH-6 y VPH-11. Las lesiones displásicas habitualmente remiten de forma espontánea y esta remisión natural ocurre, en la mayoría de los casos, sin que la propia mujer advierta su presencia y desaparición.

Las lesiones CIN2, CIN3/HSIL ocurren en una proporción menor a las CIN1. Se consideran displasias moderadas (CIN2) o severas y carcinoma “in situ” (CIN3) siendo estas últimas las lesiones que preceden al cáncer invasivo. Los genotipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 son los que tienen un rol principal en el desarrollo de este tipo de lesiones²⁴ y se les asocia con el desarrollo de alrededor del 70% de los cánceres de cérvix en Europa y en el mundo.^{13,25,26} En la Tabla 2.1-1 se muestra los diferentes tipos de displasia junto con la clasificación de lesiones premalignas y maligna del cuello uterino.

Tabla 1.3.1-1. Tipos de displasia y lesiones que producen

Tipo de displasia	Clasificación Neoplasia Intraepitelial Cervical	Clasificación Bethesda
Displasia leve	CIN1	SIL de bajo riesgo (LSIL)
Displasia moderada	CIN2	SIL de alto riesgo (HSIL)
Displasia severa	CIN3	
Carcinoma <i>in situ</i>		

CIN: neoplasia cervical intraepitelial, SIL: lesión escamosa intraepitelial (Adaptado de Llongueras *et al.* 2006).²⁷

1.3.2 Modo de transmisión y adquisición

-Horizontal

Es el modo más común de transmisión de VPH genital se produce por contacto sexual, a través de erosiones mínimas o microscópicas de la piel o mucosas, que entran en contacto con el epitelio infectado de las áreas genitales más susceptibles, como son la cervix, vagina, pene o ano.

Otra forma alternativa horizontal también descrita, pero con un impacto mínimo en el número de infecciones por VPH o en las patologías asociadas a través de éstas, es mediante contacto por fómites.

-Vertical

La transmisión del VPH mediante contacto no sexual también ha sido descrita. Una de sus formas es a través de infección vertical o transmisión materno-fetal. Además, distintos estudios han concretado que para el desarrollo de la papilomatosis recurrente juvenil, la transmisión exclusiva es a través de transmisión perinatal.

-Autoinoculación

El alto grado de concordancia en genotipos específicos de la zona genital sugiere que puede estar actuando como reservorio para el VPH, siendo plausible pensar en la autoinoculación como modo de transmisión.²⁸

1.4 Incidencia, prevalencia, persistencia y aclaramiento del cáncer cervical

El cáncer de cérvix es el cuarto más común a nivel mundial en mujeres, con una estimación de 527.624 casos y 265.653 muertes en 2012,^{29,30} siendo los casos más frecuentes los carcinomas de células escamosas seguidos de los adenocarcinomas.⁴ Además, en edades comprendidas entre 15-44 años, es el segundo cáncer más común en mujeres.

La mayor incidencia estandarizada por edad se encuentra en

regiones no desarrolladas donde se superan los 30 por 100.000 casos, incluyendo las zonas del África del Este, 42,7, Melanesia, 33,3, África del Sur, 31,5 y África Central 30,6 por 100.000. Las estimaciones más bajas, por el contrario, se encuentran en países desarrollados como Australia/Nueva Zelanda (5,5) y el Oeste de Asia (4,4). Datos del proyecto GLOBOCAN³⁰ dieron en el 2012 una estimación mundial de muertes por cáncer cervical de 266.000, cifra que supone el 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres. Aproximadamente, 9 de cada 10 (87%) cánceres de cérvix se producen en los países menos desarrollados y la mortalidad puede variar hasta 18 veces entre las diferentes regiones de la población mundial, oscilando desde menos de 2 por 100.000 en el Oeste de Asia, Oeste de Europa y Australia/Nueva Zelanda hasta más del 20 por 100.000 en Melanesia, África Central, llegando al 27,6 en el Este de África (Figura 1.4-1).

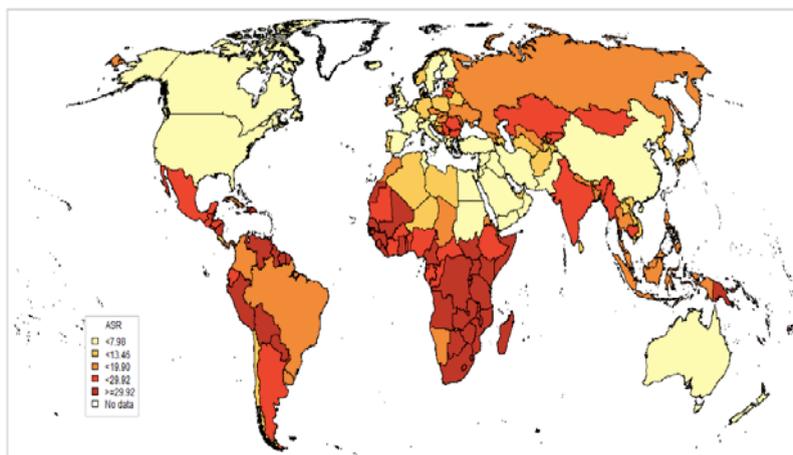


Figura 1.4-1. Estimaciones de incidencia estandarizadas por edad del cáncer cervical en el mundo.³⁰

En Europa se diagnosticaron alrededor de 58.373 nuevos casos de cáncer cervical anualmente (estimaciones hechas en 2012), es la sexta causa de cáncer en mujeres y ocupa el segundo lugar en cánceres en mujeres en edades comprendidas entre los 15 y los 44 años. Con respecto a la mortalidad, alrededor de 24.385 muertes son debidas a este tipo de cáncer. Es la séptima causa de muerte dentro de los cánceres en mujeres y el segundo entre mujeres de 15 hasta 44 años. El riesgo de muerte en Europa Central es 10 veces mayor que en el Oeste³¹ (Figura 1.4-2).

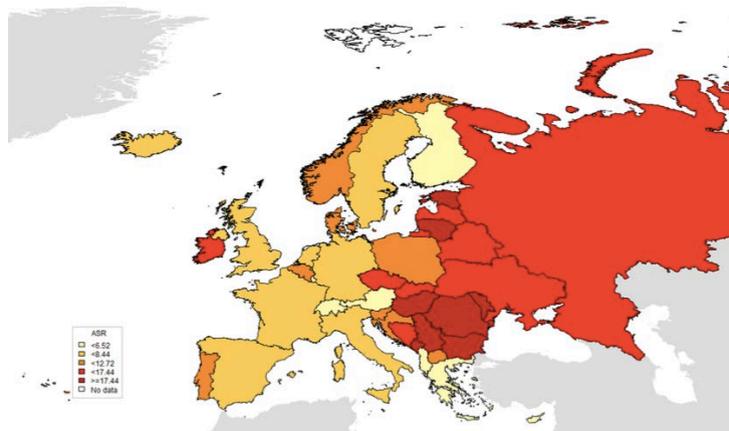


Figura 1.4-2. Estimaciones de incidencia estandarizadas por edad del cáncer cervical en Europa³⁰

España tiene una población de 20,25 millones de mujeres mayores de 14 años de edad. Actualmente, las estimaciones indican que cada año 2.511 mujeres son diagnosticadas de cáncer cervical y 848 mueren de esta enfermedad. El cáncer de cérvix en España ocupa el décimo puesto entre los cánceres más frecuentes en las mujeres y el segundo entre las mujeres de 15 a 44 años de edad^{29,30} (Figura 1.4-3).

Introducción

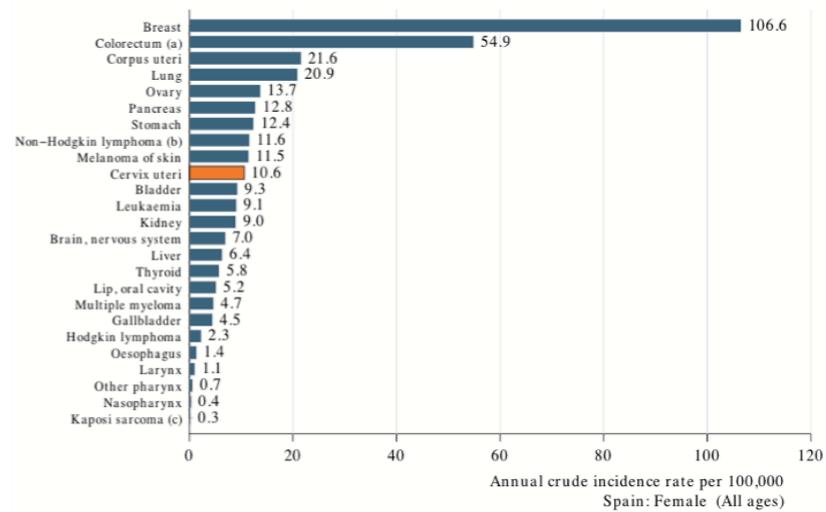
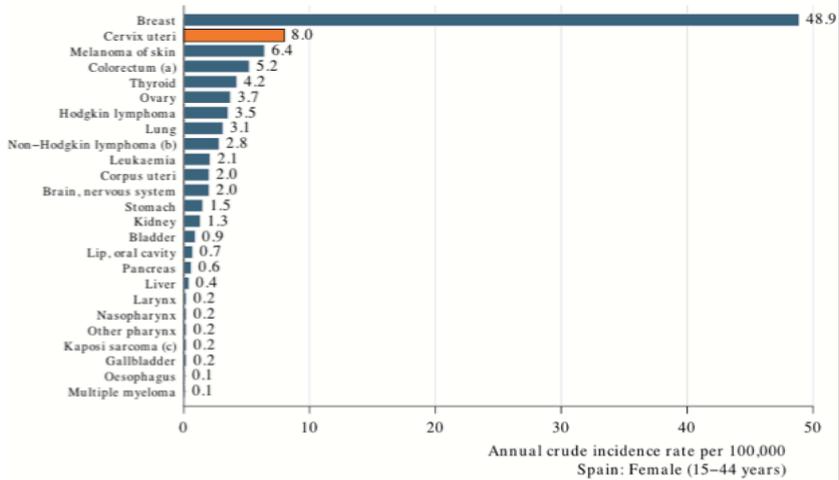


Figura 1.4-3. Incidencia de cáncer cervical por edad comparado con otros cánceres en mujeres de todas las edades y en aquellas mujeres de 15-44 años de edad en España ^{29,30}

La incidencia y mortalidad por cáncer cervical en nuestro país es una de las más bajas de Europa y del mundo, con unas tasas estandarizadas por edad y una mortalidad por 100.000 mujeres

de 9,1 y 2,1 respectivamente.³² En la Figura 1.4-4 se representan la incidencia y las tasas de mortalidad del cáncer cervical en España, Europa y mundial para cada grupo de edad.

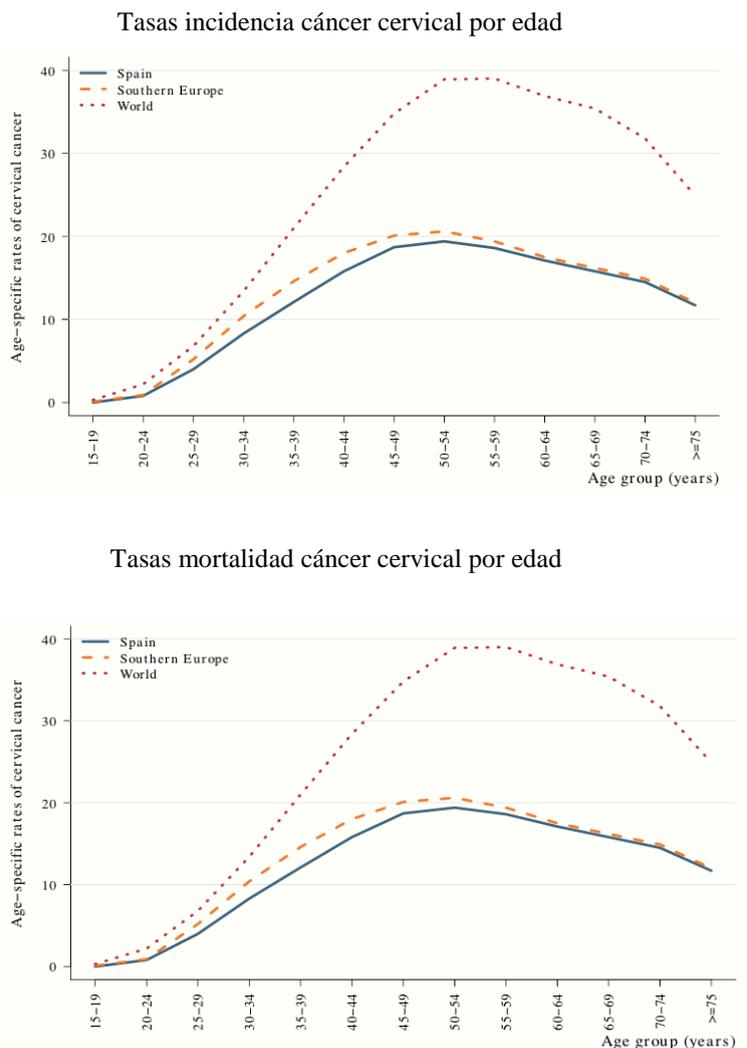


Figura 1.4-4. Incidencia de cáncer cervical por edad y tasas de mortalidad del cáncer cervical en España y en el mundo³⁰

1.4.1 Incidencia

La infección genital por el VPH es una de las más comunes de transmisión sexual en todo el mundo. A través de estudios transversales, se ha estimado que alrededor de un 10% de mujeres con resultados citológicos normales son portadoras de una infección cervical por VPH detectable,^{33,34} aunque existe un amplio rango que va desde el 6,1% hasta el 35,5%, dependiendo de la tecnología utilizada para su detección, del tamaño muestral del estudio y de los grupos de edad y regiones demográficas revisadas.³³

1.4.2 Prevalencia

La estimación global de la prevalencia en un meta-análisis realizado en 1 millón de mujeres fue de 11,7%, y se encontró una gran variabilidad según regiones demográficas y edad. Las mujeres africanas (24,0%) e hispanoamericanas (16,1%) son las que presentaron una mayor prevalencia, aunque los datos de prevalencia ajustados por región, varían del 1,6% al 41,9%. En la Figura 1.4.2-1 se muestran los datos de prevalencia estimados en el mundo y en la Figura 1.4.2-2 la prevalencia en cuatro continentes.

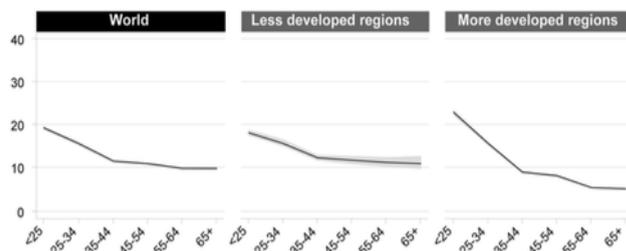


Figura 1.4.2-1. Prevalencia VPH con IC al 95% (zona sombreada) por región y edad³⁵

Se observa un primer pico en las edades más jóvenes (<25 años) seguida de un descenso hasta los 44 años donde se estabilizan excepto en las regiones más desarrolladas, que sigue bajando hasta >65años. Por continentes se observa que hay un incremento de la prevalencia en las mujeres ≥ 45 años del continente americano y africano.

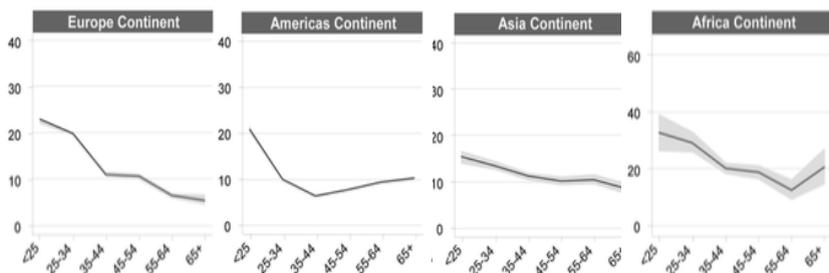


Figura 1.4.2-2. Prevalencia VPH con IC al 95% (zona sombreada) por continente y edad³⁵

En cuanto a los genotipos específicos, se observó que el 70% de las infecciones eran debidas a los clasificados por el IARC como de alto riesgo, siendo los 5 más comunes el VPH-16 (3,2%),

VPH-18 (1,4%), VPH-52 (0,9%), VPH-31 (0,8%) y VPH-51 (0,7%). Aunque los datos de prevalencia variaron según países, los resultados de los genotipos son similares, siendo el VPH-16 el más común en todos ellos.³⁶ Respecto a los datos en España, tomados de 5 estudios, la prevalencia del genotipo VPH-16 es del 8,8% (IC 95%; 8,5%-9,0%), mientras que en el continente europeo es del 4,8%.³⁵ En la Figura 1.4.2-3 se representa los gráficos publicados de la prevalencia de los genotipos en distintos continentes y en el mundo.

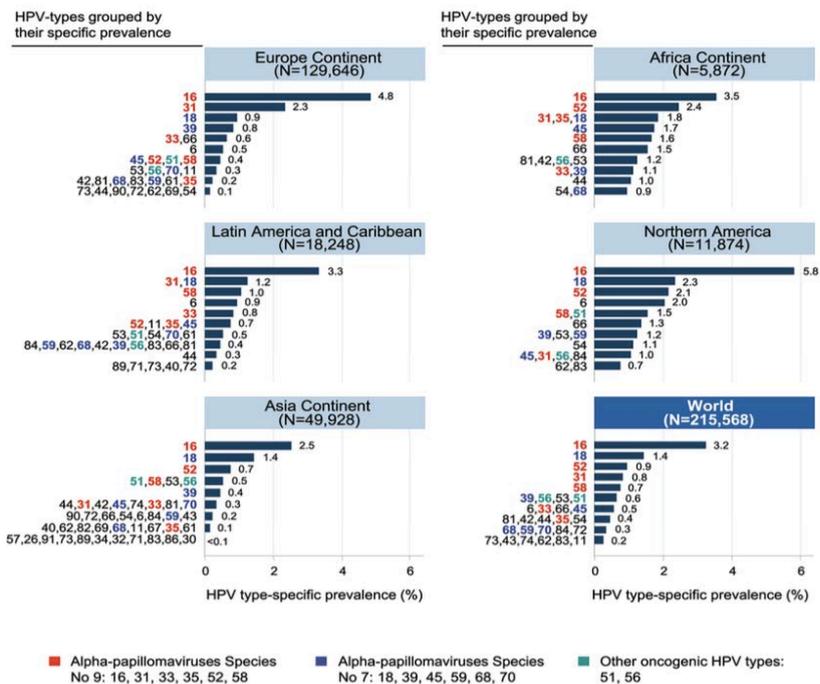


Figura 1.4.2-3. Prevalencia (%) de los diferentes genotipos por áreas geográficas³⁵

1.4.3 Persistencia y aclaramiento

La persistencia de la infección por VPH es crucial a la hora de la aparición de lesiones precancerosas o el desarrollo de un cáncer cervical. Actualmente, la relación entre la infección persistente por genotipos de alto riesgo oncogénico y la carcinogénesis en el cuello uterino y otro tipo de cánceres ha sido estudiada de manera extensa, aunque el término de persistencia en estos estudios se ha definido de una manera imprecisa, lo que dificulta la comparación entre estudios.

La mayoría toma como persistencia la detección de un mismo genotipo de VPH, dos o más veces, en un intervalo de tiempo definido entre las diferentes visitas programadas para el estudio^{37,38,39,40}. Otros la definen como la proporción de visitas en las que la muestra fue positiva para un mismo genotipo de VPH, o la positividad frente al virus una vez completado el seguimiento. Incluso hay estudios en los que el término viene definido por la duración de la infección, lo que se conoce como el aclaramiento. La revisión sistemática de Koshiol⁴¹ menciona que en aproximadamente el 50% de los estudios, la definición de persistencia utilizada fue la positividad frente a la infección en sólo dos momentos en el tiempo. Algunos estudios requerían además muestras positivas consecutivas para VPH, aunque otros permitían visitas con muestras negativas. Además, los períodos

de detección de la infección para considerar la persistencia también varían mucho entre estudios. El período de tiempo más corto encontrado para clasificar una muestra como persistente fue de menos de seis meses, al menos, en el 30% de los estudios revisados por Koshiol⁴¹ y el tiempo más largo, de un período de doce meses, en el 25% de ellos. La media de tiempo entre toma de muestra en las visitas de seguimiento también es un dato muy variable según estudios, y la media entre visitas que encontró esta revisión sistemática fue de seis meses.

Cuando hablamos de infección oral por VPH, habitualmente ésta es transitoria, y puede resultar indetectable al cabo de 1-2 años, incluso por técnicas de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa, siglas en inglés). Se trata, por tanto, de una infección que se resuelve de manera espontánea, probablemente mediante el sistema inmunitario por mediadores celulares del huésped y autolimitada, aunque puede permanecer en un período de latencia a largo plazo,⁴² como lleva a pensar los resultados obtenidos en algunos estudios en inmunodeprimidos, donde se observó que el VPH permanece presente en el huésped en un bajo número de copias, y por esto es indetectable.⁴³

Los distintos estudios realizados sugieren que el VPH-16 persiste durante un período más prolongado de tiempo que otros tipos⁴⁴ pero, más que la duración de la persistencia, lo que lleva a desarrollar una lesión carcinogénica es el genotipo del virus infectante, siendo los de alto riesgo los que están ligados al

desarrollo del cáncer.^{44,45}

En cuanto al aclaramiento, el tiempo medio de resolución de una infección por VPH varía según los estudios de 4-6 meses hasta de 1-2 años, dependiendo de la estrategia seguida para las visitas de seguimientos y de la definición del aclaramiento.⁴⁶

1.5 Factores de Riesgo del cáncer cervical

Aunque la infección por genotipos de alto riesgo es causa necesaria para el cáncer cervical y para lesiones precursoras,⁴⁷ la alta prevalencia en la población general femenina y la relativa baja tasa de cáncer, hace pensar que son otros factores los que influyen en el riesgo de progresión de la infección al cáncer.⁴⁸ Estos factores se pueden clasificar como: cofactores exógenos o medioambientales, cofactores virales y cofactores del huésped.

El papel que desempeñan estos factores en la carcinogénesis cervical ha sido estudiado ampliamente por diversos autores.

1.5.1 Cofactores exógenos o medioambientales

Relaciones sexuales: El inicio precoz de éstas, el elevado número de compañeros sexuales y relaciones con varones promiscuos elevan el riesgo tanto de infección por VPH como por otras infecciones de transmisión sexual, que también juegan un papel importante como cofactores para el desarrollo del

cáncer cervical. El contagio por el virus se produce por contacto cutáneo o mucoso. Se ha observado que el preservativo no es una medida eficaz contra el VPH como método de barrera, al no proteger zonas genitales adyacentes ni aquellas susceptibles de mantener carga viral suficiente para el desarrollo de la infección.⁴⁹

Anticonceptivos orales: Si bien existe disparidad de resultados en los diferentes estudios, parece ser que un uso prolongado y superior a 5 años incrementa el riesgo de carcinogénesis debida al VPH, ya que aumentan el nivel de expresión de las proteínas E6 y E7 del virus. Además, los estrógenos inducen la actividad mitótica favoreciendo la integración del DNA viral aunque no están bien definidos.^{50,51}

Hábito tabáquico: los efectos del tabaco han sido ampliamente analizados en numerosos estudios de casos y controles, así como en estudios desarrollados exclusivamente en mujeres infectadas por el VPH. Todos mostraron cierto grado de asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y el cáncer de cérvix. Asimismo, estudios prospectivos que estimaron el riesgo de acuerdo con la intensidad, duración o paquetes/años, sugieren un aumento del riesgo relacionado con un aumento a la exposición al tabaco. En un estudio de intervención realizado en mujeres con lesiones de bajo grado y dentro de un programa de cese del tabaquismo, se observó una asociación significativa entre la reducción del uso del tabaco y

la disminución del tamaño de la lesión, lo que hace más admisible el rol que tiene el hábito tabáquico en la carcinogénesis del VPH.⁵²

Multiparidad: el trauma cervical al que se expone el útero con un número elevado de gestaciones hace que las microrroturas y lesiones sean una puerta entrada para el VPH. Se ha postulado que el mantenimiento durante muchos años de la zona de transformación en el exocérvix puede facilitar la exposición al virus, aunque también podrían ser factores hormonales los que justifiquen esta implicación.⁵³

Coinfección con agentes de transmisión sexual: los más estudiados y para los que se ha demostrado alguna asociación con el cáncer de cérvix son *Clamidia trachomatis*, virus *Herpes simples 2* (VHS-2) y el VIH. En el caso de los dos primeros, el aumento de riesgo puede deberse a una respuesta inflamatoria asociada a la generación de radicales libres y al desarrollo de una inestabilidad genética.⁵⁴ Una infección por VIH aumenta el riesgo de infección por VPH, aumentando a su vez el riesgo de padecer cáncer de cérvix, debido al estado de inmunodeficiencia asociado en estos pacientes y el papel de ésta en el desarrollo de lesiones.

Factores nutricionales: No existen conclusiones definitivas que relacionen la dieta con el VPH y el riesgo de cáncer de cuello de útero, aunque hay hipótesis que sugieren el

papel protector de los nutrientes antioxidantes frente a la carcinogénesis cervical.

1.5.2 Cofactores virales

Infección por tipos específicos de VPH: el factor de riesgo más importante para la persistencia del virus y su progresión a lesión precancerosa y cáncer de cérvix es el genotipo viral. El VPH-16 y VPH-18 son los genotipos que presentan un mayor riesgo hacia la progresión.

Carga viral: diversos estudios han sugerido la presencia de una elevada carga de DNA de VPH como posible marcador para identificar a las mujeres con un mayor riesgo de progresión a lesiones CIN. De hecho, algunos de ellos han señalado que una elevada carga viral en el epitelio citológico normal, podría ser un factor de riesgo para la progresión neoplásica,^{55,56,57} aunque es discutible su utilidad para pronosticar la progresión ya que bajas cargas no son excluyentes de una lesión de alto grado.⁵⁸

Integración viral: para la integración viral, deben existir roturas tanto en el DNA del huésped como en el episoma circular viral. Esta integración viral está incrementada por la inducción de esta ruptura de las hebras de DNA y son los procesos de inflamación, que generan especies reactivas de oxígeno, los que tienen el potencial de producirla. Es plausible que dicha ruptura permita una mayor frecuencia de integración

del VPH-DNA y esto contribuya a la carcinogénesis, siendo consistente además con las ideas de que las coinfecciones de transmisión sexual, que conllevan procesos de inflamación del cérvix, actúen como cofactores para la progresión de la infección a una carcinogénesis.⁵⁹

1.5.3 Cofactores del huésped

Hormonas endógenas: los glucocorticoides y la progesterona disminuyen la expresión de las moléculas de histocompatibilidad (HLA) de clase I, responsables de que se lleve a cabo la respuesta inmune, en la superficie celular de los tumores cervicales positivos para el VPH, contribuyendo a que los linfocitos T citotóxicos no reconozcan la célula infectada y que no sea posible la defensa del organismo frente al virus.

Factores genéticos: pueden jugar un papel importante en la susceptibilidad y evolución de la infección por el VPH. Se habla de determinados patrones genéticos como polimorfismos, mutaciones o mecanismos de inactivación por metilación.⁶⁰

Respuesta inmunitaria del huésped: La inmunosupresión, bien por infección por VIH o trasplantadas con tratamiento inmunosupresor, tiene un riesgo relativo 17 veces mayor de infección por VPH y 9 veces mayor para desarrollar un cáncer cervical. Se ha comprobado a nivel cervical una disminución de los linfocitos CD4, así como de células *natural killer*, que

facilitarían la integración de DNA viral del VPH.⁵¹

1.6 Métodos de detección y genotipado del VPH

El VPH no puede crecer en cultivos celulares convencionales y los ensayos serológicos tienen una limitada precisión y no están comercializados. Por eso, el diagnóstico preciso de las infecciones por VPH está basado en la detección de DNA genómico del virus en las muestras celulares o biopsias, a través de tecnología molecular por sondas de ácidos nucleicos.

1.6.1 Ensayos hibridación de ácidos nucleicos

Como pueden ser las técnicas de *Southern blotting* y *dot blot* donde se utilizan ensayos de hibridación con radio-etiqueta para detectar la infección del VPH. Pero, aunque éstas generan información de elevada calidad, tienen la desventaja de tener una baja sensibilidad, además de la necesidad de unas cantidades elevadas de DNA purificado y cuenta con unos procedimientos muy largos que consumen mucho tiempo.⁶¹

1.6.2 Métodos de amplificación de señal como el método de captura de híbridos (HC2)

Fue el primer método aceptado por la Food and Drug Administration (FDA, siglas en inglés) para la detección del VPH. Consiste en la hibridación del DNA liberado de la muestra en estudio con sondas de RNA específicas para la identificación grupal de genotipos de alto riesgo y de bajo riesgo. Los híbridos

DNA:RNA son capturados por una superficie que contiene anticuerpos específicos para estos híbridos que, a continuación, reaccionan con anticuerpos conjugados con fosfatasa alcalina. Un sustrato quimioluminiscente de dioxetano detecta esta unión y produce una señal amplificada unas 3.000 veces, que es detectada por un luminómetro que la mide en unidades relativas de luz (ELU). Esta técnica puede distinguir entre grupos de alto y bajo riesgo de VPH, pero no permite la identificación individual de genotipos⁶².

1.6.3 Métodos de amplificación de ácidos nucleicos basados en la PCR

Amplifica partes del genoma de DNA del virus, dando altos niveles de sensibilidad y especificidad analítica, aunque el alto grado de heterogeneidad genética entre los diferentes genotipos del VPH complica el diagnóstico efectivo. Para realizar la PCR son necesarios los *primers* o iniciadores, secuencias cortas de ácidos nucleicos que sirven como punto de partida para la replicación del DNA que se quiere amplificar. La PCR puede utilizar⁶²:

-Primers específicos: sirven para la detección de genotipos de VPH individuales y requieren de múltiples reacciones. Las PCR específicas cuentan con la dificultad de la existencia de secuencias virales no caracterizadas que pueden no coincidir de manera eficaz con los *primers*.

-Primers de amplio espectro: una sola reacción permite la amplificación de una amplia gama de genotipos de VPH. Estos *primers* permiten diferenciar secuencias genómicas relativamente bien conservadas y coincidir con múltiples genotipos de VPH. Dado que los *primers* de amplio espectro no tienen la misma sensibilidad y especificidad para cada genotipo, la eficacia de la amplificación puede diferir según genotipos. De hecho, la PCR de amplio espectro está afectada por la competición entre los diferentes genotipos de VPH presentes en la misma muestra y debido a esta competición, la presencia de genotipos múltiples puede estar subestimada, especialmente en especies minoritarias, que se encuentren presentes a unas concentraciones relativamente bajas en la muestra. Utilizando esta técnica, existen tres diferentes enfoques:

- a) Seleccionar un único primer *forward* y uno *reverse* para la PCR que coincida de manera perfecta con uno sólo o varios genotipos de VPH. Un ejemplo de este enfoque sería el sistema GP5+/GP6+ y PCR.
- b) Utilizar un set de *primers* degenerados, que son una mezcla de *primers* similares pero no idénticos. El set contiene una mezcla indeterminada de diferentes oligonucleótidos. Esta técnica puede reducir la especificidad de la amplificación por PCR. Un

ejemplo sería el My11/My09.

- c) El uso de un cocktail que comprenda varios *primers forward* y varios *reverse*. Este set no contendrá *primers* degenerados pero sí iosina, nucleótido análogo que coincide con múltiples nucleótidos en la cadena opuesta. El uso de esta mezcla de *primers* no degenerados aumenta la sensibilidad, especificidad y reproductibilidad de la prueba. Estaríamos hablando de los *primers* PGMY y SPF10.

Los ensayos clínicos actuales se centran en el desarrollo de vacunas de VPH con los genotipos específicos involucrados en el desarrollo de cánceres. Por ello, a la hora de evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas, las variables *endpoint* virológico, incidencia y persistencia, actúan/son como importantes *surrogates*. Por eso, además de la detección de la infección, es importante una elevada sensibilidad de la técnica en cuanto a genotipado. Existen numerosos kits comerciales basados en el método de PCR como el Amplicor®, Duopap®, Linear Array®, INNO-LIPA® o DNA microarray chips® diferenciándose todos ellos por los distintos *primers* utilizados, el tipo de hibridación o el número de genotipos que pueden detectar.

En la Figura 1.6-1 se puede observar un esquema de las técnicas desarrolladas.

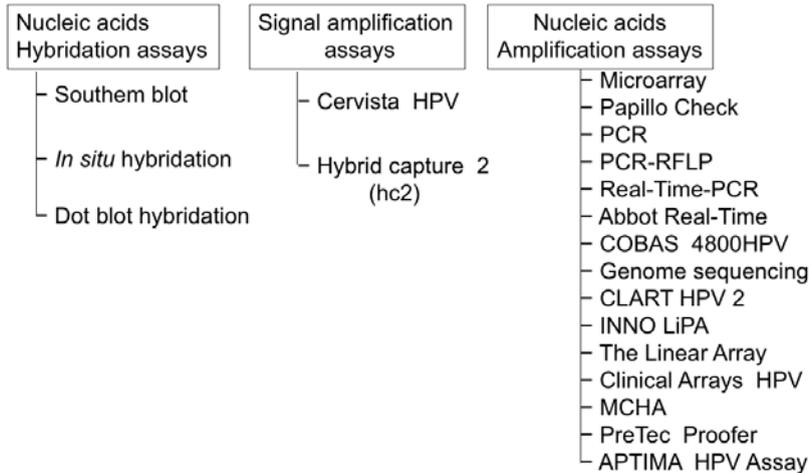


Figura 1.6-1. Revisión de los métodos para la detección del VPH.⁶²

1.7 Estrategia de prevención del cáncer de cuello de útero y cánceres genitales

1.7.1 Estrategia primaria

Actualmente, se reconoce a la vacunación frente al VPH como la estrategia preventiva primaria para reducir la infección por este virus y los cánceres relacionados con éste. Se estima que en EEUU, aproximadamente pueden prevenirse 21.000 cánceres causados por el VPH cada año.⁶³ Estas vacunas están compuestas por partículas semejantes a los virus nativos, las VLPs (Virus Like Particles). Se trata de estructuras esféricas

conformadas a partir de la propiedad de autoensamblaje de la proteína L1, gen estructural inmunógeno mayor de la cápside viral, obtenida por recombinación fénica en el laboratorio. Las VLPs son morfológica e inmunogénicamente similares a los viriones nativos, pero carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no poseer DNA viral. Cada VLP está constituida por 72 pentámeros de L1. Actualmente, existen dos generaciones de vacunas que protegen para los tipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18, además de tener protección cruzada contra otros genotipos menos frecuentes que también son causantes del cáncer cervical.

La primera generación de vacunas son las VPH2 y VPH4 (dependiendo del número de genotipos que las forman). Estas previenen contra los dos principales tipos oncogénicos, causantes de al menos un 70% de los cánceres cervicales además de ofrecer protección cruzada para otros genotipos menos frecuentes pero también responsables del cáncer cervical y otro tipo de cánceres genitales.

VPH2: es la vacuna bivalente Cervarix®, con autorización en España desde el 2007 y con protección para los genotipos oncogénicos VPH-16 y VPH-18, además de demostrada protección cruzada consistente frente al VPH-31, VPH-33 y VPH-45 para infección persistente a 6 meses y lesiones CIN2+. La vacuna utiliza el adyuvante AS04.

VPH4: se trata de la vacuna cuadrivalente Gardasil®, absorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante, con autorización en nuestro país desde el 2006 y con protección para los genotipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18, además de los genotipos de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11, causantes estos dos, del 90% de las verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres. Incluye además protección cruzada estadísticamente significativa frente a los tipos del VPH filogenéticamente relacionados con el VPH-16 (principalmente el VPH-31) pero no significativa para los filogenéticamente relacionados con el VPH-18 (incluyendo el VPH-45).

Ambas vacunas han demostrado su alta efectividad y seguridad en la prevención de la infección por VPH-16 y VPH-18 y ambas obtienen mejores resultados si se administran previamente al primer contacto sexual, ya que las vacunas no tratan la infección ni las enfermedades relacionadas, como el cáncer.

En la tabla 1.7.1-1 se exponen los datos publicados sobre los genotipos que protegen las vacunas de primera generación y su eficacia.

Tabla 1.7.1-1. Eficacia de Cervarix® y Gardasil® contra CIN 2+ para genotipos incluidos y no incluidos en la vacuna, con su prevalencia en cáncer cervical invasivo, cáncer cervical escamoso y adenocarcinomas.⁶⁴

Genotipos VPH	Cervarix		Gardasil		CCI (%)	CCS (%)	ADC (%)
	Eficacia	95% IC	Eficacia	95% IC			
Genotipos de la vacuna							
16	98,8	93,3 a 100	99	92 a 100	63,3	62,2	54,2
18	100	79,9 a 100	100	31 a 100	15,2	10,8	40,4
16, 18	99	92,2 a 100	99	93 a 100			
Genotipos no vacunales							
31	89,4	65,5 a 97,9	70	32,1 a 2	3,7	4,1	1,4
33	82,3	53,4 a 94,7	24	-71,2 a 67,2	4,6	5,3	1,5
45	100	41,7 a 100	-51,9	-17,8 a 82,6	5,3	5,0	8,3
51	70,2	35,6 a 87,6		92 a 100	0,4	0,4	1,4
56	100	31 a 100		92 a 100	0,8	1	0
Combinación genotipos no vacunales							
31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,58, 59			32,5	6 a 51,9			
31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56,58, 59, 66, 68	56,2	37,2 a 69,9					

CIN 2+, neoplasia cervical intraepitelial grado ≥2; ADC, adenocarcinoma; CCI, cáncer cervical invasivo; CCS, cáncer cervical escamoso

La segunda generación de vacunas incluye la VPH9, recientemente con licencia para la inmunización activa de mujeres y hombres desde los 9 años.

VPH9: vacuna nonavalente con nombre Gardasil 9 ®, absorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante, que además de los genotipos VPH-16, VPH-18, VPH-6 y VPH-11, presenta cobertura adicional para otros cinco genotipos de alto riesgo oncogénico como el VPH-31, VPH-33, VPH-45, VPH-52 y VPH-58. Esta vacuna tiene además el potencial de prevenir el 90% de los cánceres cervicales comparada con las vacunas VPH4 y VPH2, con una cobertura del 70% de estos cánceres.⁶⁵ También tiene gran eficacia, 96% (IC 95%; 92,3%-98,2%, frente a lesiones CIN1, CIN2/3 o adenocarcinomas in situ relacionados con los genotipos VPH-6,

VPH-11, VPH-16 y VPH-18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años.^{66,67} Esta vacuna está aprobada en Europa desde Marzo de 2015, aunque en España, en Septiembre de 2016, aún no está comercializada. Protege contra las lesiones pre-malignas y cáncer que afectan la cérvix, vulva, vagina y ano, causados por los genotipos de VPH incluidos en la vacuna, y verrugas genitales, causadas por tipos específicos de VPH.

Los primeros países en introducir la vacunación contra el VPH en sus programas rutinarios de vacunación fueron Estados Unidos, Australia, Canadá y Reino Unido.⁶⁸ En Europa, el número de países que la han introducido ha pasado de 3 en el año 2007 a 22 en el año 2012.⁶⁹ Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la vacunación para niñas con edades de 9-13 años, al ser la estrategia más coste-efectiva para la salud pública contra el cáncer cervical.⁷⁰ Las estrategias de vacunación difieren según los diferentes países así como la financiación de los programas. Algunos países como Australia o Austria han empezado a vacunar a los varones, ya que la vacunación también previene los cánceres genitales tanto en hombres como en mujeres.⁷⁰

En España, la Comisión Salud Pública de consejo Interterritorial de Sanidad acuerda incluir la vacuna VPH en calendario vacunal en las cohortes de niñas de 11 a 14 años. Las Comunidades Autónomas (CCAA) comenzaron a trabajar en la implantación

del programa de vacunación para el VPH de acuerdo a su propia logística, iniciándose en el año 2007 en algunas, a principios del año 2008 en otras y en el último trimestre del año 2008 en las restantes.⁶⁶ Estrategias y edades de vacunación variaron según las CCAA, aunque la mayoría adoptó la estrategia de vacunación rutinaria y no realizaron campañas de repesca a excepción de Navarra y La Rioja que vacunó a dos cohortes durante 3 años. Las tasas de cobertura con pauta completa varían entre las CCAA manteniéndose en el intervalo de 49,9% a 98%, pero son generalmente más bajas de lo esperado. Las coberturas más elevadas se obtienen en aquellas CCAA que han establecido un programa de vacunación escolar. En nuestro país las estrategias elegidas han sido la vacunación en centros escolares a través del servicio de salud escolar, en otros casos, desplazando equipos de atención primaria a los colegios y en última instancia vacunando en los centros de salud. La vacuna se administra rutinariamente y de forma gratuita para la población objeto.

En la Comunidad Valenciana, el 8 Octubre 2008 se introduce vacunación sistemática frente a VPH en niñas de 14 años (nacidas año 1994)⁷¹ siguiendo un plan de administración escalonado (3 dosis): Noviembre 2008, Febrero 2009 y Abril 2009. En Febrero de 2009, la notificación de dos casos con crisis convulsivas graves en dos niñas tras la administración de la segunda dosis de la vacuna tetravalente, con una proximidad

geográfica y temporal muy estrecha estuvo acompañada de un gran impacto mediático.⁷² Como consecuencia inmediata, la vacunación con el lote relacionado con los episodios, se suspendió temporalmente en toda España y en la Comunidad Valenciana, estas vacunas pasaron a administrarse únicamente en los centros de Salud.⁷³ Tras dos meses y medio, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) dictaminó que “la ausencia de base biológica que explique la posible asociación entre los trastornos paroxísticos y la vacuna hace muy improbable que dichos cuadros puedan considerarse como efectos adversos de la misma», pero se produjo una caída de las coberturas de vacunación en España, al igual que en países de nuestro entorno;⁷⁴ desde entonces se adoptaron medidas para intentar mejorarlas pero, a pesar del esfuerzo de las autoridades sanitarias, la cobertura sigue siendo menor de la esperada. En el año 2011, la cobertura en España era del 65% y en la Comunidad Valenciana del 58%,⁷⁵ llegando a unas coberturas del 74.9% en el año 2013-2014.

1.7.2 Estrategia secundaria

En los países desarrollados, existen programas de cribado que permiten la detección de lesiones pre-cancerosas, identificando a la gran mayoría en unas primeras etapas donde pueden ser tratadas fácilmente. El tratamiento precoz previene más del 80% de los cánceres cervicales en estos

países. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo, el acceso limitado a un estudio de detección efectivo, hace que la enfermedad no sea frecuentemente identificada hasta que se encuentra en un estado avanzado y los síntomas ya se han desarrollado. Además, las expectativas de tratamiento de las etapas avanzadas de la enfermedad son pobres, resultando en una elevada tasa de mortalidad por cáncer cervical en estos países.

La prevención del cáncer cervical es uno de los aspectos más importantes de la ginecología preventiva. El objetivo del cribado para la prevención del cáncer invasivo de cérvix es la detección de lesiones escamosas de alto grado (HSIL, CIN2/3), el cáncer microinvasivo y el adenocarcinoma, pero no de las lesiones escamosas de bajo grado (LSIL, CIN1), pues la gran mayoría de éstas son transitorias y carecen de potencial maligno, especialmente en mujeres jóvenes. Los programas de cribado están recomendados en mujeres desde los 30-49 años al menos una vez en la vida, e idealmente, de una manera más frecuente.

Actualmente, hay tres tipos de cribado disponibles:

-Citología convencional (test de Papanicolaou) o citología en medio líquido: es el método habitual de citología. Consiste en la toma de muestra de células del cuello uterino mediante cepillo. Posee una elevada especificidad (86%-100%) para lesiones CIN I o superiores pero una sensibilidad muy variable que va

del 37% al 84%.⁷⁶ La citología en medio líquido es una técnica más novedosa que parece incrementar, de manera más o menos significativa, la detección de lesiones cervicales pre-neoplásicas y, por tanto, mejora el rendimiento de la citología cervicovaginal aunque sigue siendo ésta el método de elección para el cribado.

-Inspección visual con ácido acético (IVAA): de especificidad moderada pero con una sencilla técnica de bajos costos y con resultados disponibles de inmediato y con una sencilla visita. Consiste en la aplicación de ácido acético al cuello uterino durante la exploración. El tejido anormal queda expuesto y adquiere temporalmente una coloración blanca.

-Prueba del VPH para genotipos de alto riesgo: se basan en la detección de DNA mediante test de captura de híbridos (sondas DNA:RNA viral) o por métodos de amplificación de secuencias diana mediante PCR. Debido a la gran variedad de métodos de detección existentes, éstos se describen en el siguiente punto.

En España y según la Comunidad Autónoma, se siguen diferentes protocolos de cribado, aunque la estrategia recomendada se resume en la Figura 1.7.2-1.

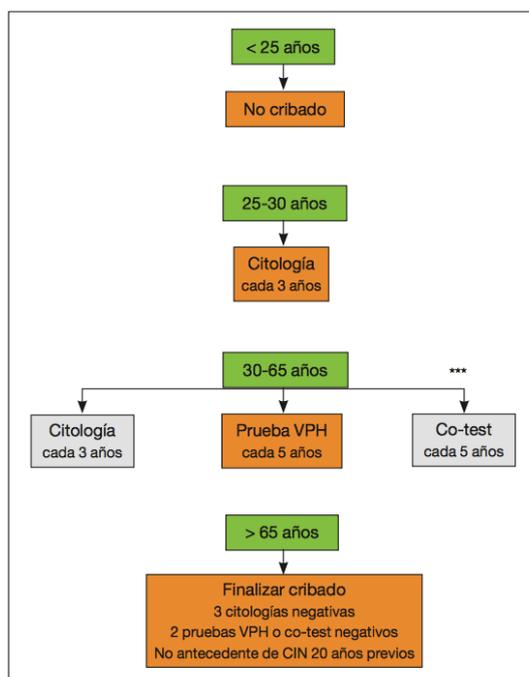


Figura 1.7.2-1. Estrategia recomendada para el cribado de cáncer de cérvix⁷⁷
 ***Co-test: prueba de VPH y citología

1.8 Relación del VPH con otro tipo de cánceres

Los datos acerca de la implicación del VPH en el cáncer anogenital, diferentes al cáncer de cérvix, son limitados aunque hay una creciente evidencia de la asociación del DNA de VPH con el cáncer de ano, vulva, vagina y pene. Aunque estos cánceres son menos frecuentes, comparados con el de cérvix, su asociación con el VPH los hace potencialmente prevenibles y están sujetos a estrategias de prevención similares a las utilizadas para el cáncer cervical.

1.8.1 Cáncer anal

El cáncer anal es poco frecuente en la población general, con una incidencia media mundial del 1 por 100.000, aunque su cifra está aumentando en las regiones más desarrolladas. Se estima a nivel global unos 27.000 nuevos casos cada año.^{19,29} Las mujeres tienen unas incidencias más altas en cáncer anal que los hombres. En estos es particularmente elevada en los que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH). También es alta en las mujeres con historia de cáncer cervical o vulvar, y en población inmunodeprimida, incluyendo a pacientes VIH positivos o con una historia de trasplante de órganos. Normalmente, los cánceres suelen ser, predominantemente, cánceres de células escamosas, adenocarcinomas o carcinomas basalioides (cloacogénicos).

1.8.2 Cáncer vulvar

Este tipo de cáncer es poco común en mujeres, con unos datos estimados en 2008 de 27.000 nuevos casos a nivel mundial, representando el 4% de los cánceres ginecológicos.^{19,29} Alrededor del 60% de estos casos suceden en los países desarrollados.

1.8.3 Cáncer de vagina

Es un cáncer muy poco frecuente, con una estimación realizada en 2008 de 13.000 nuevos casos a nivel mundial, representando el 2% de los cánceres ginecológicos.^{19,29} Como acontece en los

cánceres cervicales, la mayoría ocurren en los países no desarrollados (68%), al contrario que los vulvares. Alrededor del 90% de los cánceres vaginales son carcinomas de células escamosas, generalmente atribuibles al VPH. El cáncer vaginal invasivo es normalmente diagnosticado en mujeres mayores de 64 años y es un diagnóstico poco frecuente en las menores de 45 años.

1.8.4 Cáncer de pene

La estimación anual de este tipo de cáncer es de 22.000 casos a nivel mundial, con unas tasas de incidencia fuertemente correlacionadas con las del cáncer cervical.^{19,29} El cáncer de pene es poco frecuente y suele ocurrir en hombres entre 50-70 años. Las tasas de incidencia son mayores en los países no desarrollados y alrededor del 95% son cánceres de células escamosas.

1.8.5 Cáncer de cabeza y cuello

La mayoría de estos cánceres están asociados con el elevado consumo de tabaco y alcohol, pero el aumento en la incidencia en sitios específicos sugiere que otros factores etiológicos están relacionados en su desarrollo, como la infección por genotipos de alto riesgo de VPH. Por la importancia que tienen los últimos en este trabajo, serán desarrollados ampliamente en la siguiente sección.

1.9 Cánceres de cabeza y cuello

El VPH, además de la práctica totalidad de los cánceres cervicales y otro tipo de cánceres genitales, también puede ser el causante de ciertos cánceres de cabeza y cuello y, entre todos ellos, el más prevalente es el cáncer orofaríngeo de células escamosas.⁷⁸

La anatomía de la cabeza y cuello es compleja, por eso se divide en sitios y subsitios anatómicos, ya que los tumores tienen una epidemiología, anatomía e historia natural específica según el lugar anatómico, así como una diferente forma de abordaje terapéutico (ver Figura 1.9-1). En su conjunto, se suele iniciar en las células escamosas que revisten las superficies húmedas y mucosas del interior de la cabeza y del cuello y, de acuerdo con la zona en la que empiezan, estos se clasifican en:

- Cavidad oral: comprende labios, dos terceras partes del frente de la lengua, encías, revestimiento dentro de mejilla y labios, la base de la boca debajo de la lengua, el paladar duro (parte superior ósea de la boca) y la zona pequeña de la encía detrás de las muelas del juicio.

- Faringe: que comprende

- nasofaringe, parte superior de la faringe, detrás de la nariz

- orofaringe, parte central de la faringe, incluido paladar blando (parte posterior de la boca), la base de la lengua y las amígdalas.
- hipofaringe, parte inferior de la faringe.
- Laringe: que contiene las cuerdas vocales, también la epiglotis.
- Senos paranasales y cavidad nasal: los senos comprenden los pequeños espacios huecos en los huesos de la cabeza localizados alrededor de la nariz. La cavidad nasal, el espacio hueco dentro de la nariz.
- Glándulas salivares: la mayoría se encuentra en el piso de la boca y cerca de la mandíbula.

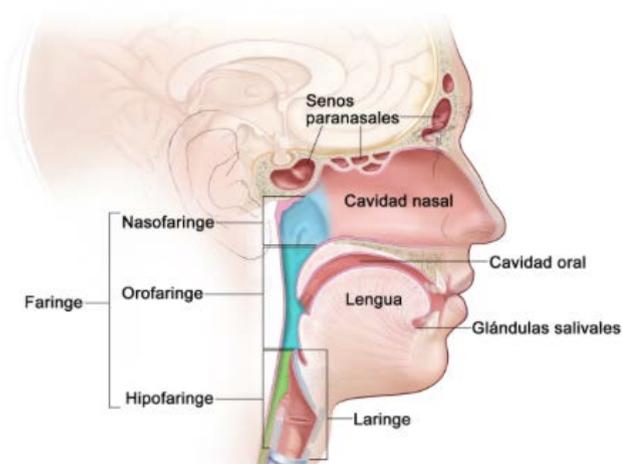


Figura 1.9-1. Localización y clasificación de los cánceres de cabeza y cuello

Alrededor del 90% de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas, los cuales ocupan la sexta posición en incidencia mundial de los principales cánceres y están asociados a una mala prognosis, con un índice de supervivencia a 5 años menor del 50%.

La similitud entre las características morfológicas de las lesiones genitales producidas por VPH y las lesiones orales, así como las similitudes de los epitelios, la afinidad del VPH por la células epiteliales y su potencial oncogénico, llevaron a plantear la posibilidad de que el virus tuviese también un papel importante en los carcinomas de células escamosas orales y faríngeos.^{79,80} Además, estos cánceres están fuertemente asociados a factores ambientales y factores de riesgo vinculados al estilo de vida, como son el consumo excesivo de tabaco y alcohol.⁸¹ El cambio de la sociedad ante estos hábitos, los cuales están disminuyendo, y el incremento observado en la incidencia de los carcinomas de células escamosas, llevó a sugerir la existencia de otros factores etiológicos envueltos en el desarrollo de éstos, siendo demostrada la relación existente entre el VPH y el desarrollo de un subgrupo de carcinomas de células escamosas.^{82,83} El pronóstico de estos pacientes es substancialmente mejor que aquellos relacionados con el tabaco. De hecho, existen estudios que han demostrado las diferencias moleculares entre los carcinomas de células escamosas VPH positivos y los VPH negativos, que son las que pueden dar lugar

a esas diferencias en la respuesta al tratamiento entre diferentes pacientes.^{84,85,86}

1.9.1 Biología de la infección por VPH en cavidad oral y orofaríngea

La exhaustiva investigación llevada a cabo en la infección por VPH en el tracto genital ha permitido una mejor interpretación de los datos en cuanto a incidencia, prevalencia, historia natural, modo de transmisión y factores de riesgo de la infección oral por VPH.

Mientras que en la cervix el VPH penetra e infecta los keratinocitos de la capa basal por trauma en el epitelio cervical y exposición de la membrana basal,^{87,88} en la orofaringe se especula que el virus penetra por la capa basal del epitelio tonsilar, infectando las células de la cripta expuestas. Las zonas del epitelio escamoso de éstas (basal, intermedio y capas superficiales), se alteran por la migración de células no epiteliales, que incluye el tráfico de antígenos, linfocitos y células presentadoras de antígenos y es la pérdida de la integridad estructural, la que deja a la membrana basal expuesta a la deposición de partículas virales^{87,89} (Figura 1.9.1-1).

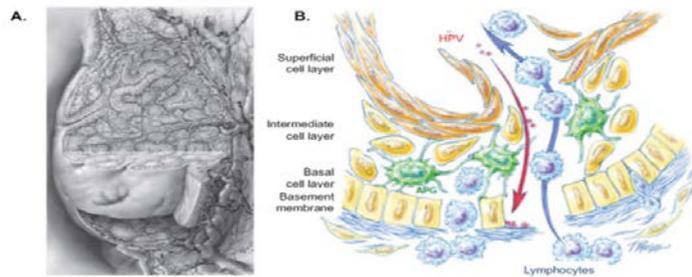


Figura 1.9.1-1. A) Topografía de la amígdala palatina tonsilar; B) El revestimiento del epitelio reticular especializado en las criptas tonsilares⁸⁷

1.9.2 Tipos de lesiones

La infección por VPH abarca desde lesiones asintomáticas no visibles a aquellas visibles, las cuales pueden ser benignas o malignas. Habitualmente, suelen ser benignas, asintomáticas, y pueden persistir o reincidir de manera espontánea.

Las manifestaciones orales más comunes relacionadas con el VPH son:

- Verruga vulgar

Es la lesión más prevalente causada por el VPH en piel pero también puede ser encontrada en cavidad oral. Esta lesión normalmente está asociada a los genotipos VPH-2 y VPH-4. En boca, se puede encontrar en la superficie queratinizada de la encía. Estas verrugas son contagiosas y se pueden encontrar en la encía y en el paladar.

- Hiperplasia epitelial focal

También conocida como enfermedad de Heck. Es una afección benigna asintomática y de muy baja frecuencia y está causada por los genotipos VPH-13 y VPH-32. Se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas circunscriptas o nódulos en la cavidad oral, especialmente en la mucosa labial, yugal y lingual. Tienen una evolución variable, aunque suele persistir durante unos meses o años, y extrañamente puede haber transformación maligna. Se presenta habitualmente en indígenas americanos, niños o adolescentes.

- Condiloma acuminado

Más frecuente en región ano-genital y considerado de transmisión sexual. En cavidad oral aparece en labios, paladar blando encía y lengua. Se relacionan con los genotipos VPH-2, VPH-6 y VPH-11. Clínicamente, las lesiones son similares en apariencia a los papilomas, pero normalmente con un tamaño mayor y más agrupadas. Suelen aparecer en cavidad oral debido al sexo oral, auto-inoculación o transmisión vertical. Normalmente, están relacionados con el contacto oral-genital. Son lesiones que pueden ser eliminadas quirúrgicamente. Estudios de hibridación de ADN han detectado la presencia de los genotipos: VPH-2, VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-32 en el condiloma acuminado de la cavidad bucal, estando presentes los genotipos VPH-6 y VPH-11 en más del 85% de estas

lesiones.^{90,91}

- Papiloma bucal

Lesión benigna que aparece en cualquier parte de la mucosa bucal, principalmente en lengua, labios y paladar. La presencia de los genotipos VPH-6, VPH-11, VPH-13, VPH-16 y VPH-32 sugiere el papel causal del virus en esta lesión.

En principio, no se conocía la presencia de los VPH en el papiloma bucal, pero posteriormente fue demostrada la presencia de partículas virales principalmente de los VPH-6 y VPH-11, estos hallazgos sugieren el papel causal de los VPH en el desarrollo de esta lesión.⁹²

-Leucoplasia oral

Está considerada una lesión potencialmente malignizable debido a la alta frecuencia de carcinomas bucales desarrollados en zonas donde existe leucoplasia oral. Clínicamente está definida como una placa o parche blanco que no puede ser eliminada al frotarse. Los genotipos VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18 se han encontrado en lesiones leucoplásicas con diferentes grados de displasia y en aquellas potencialmente malignizables.

-Liquen plano oral

Es una enfermedad relativamente común, de etiología

desconocida, que puede comprometer la piel y las membranas de la mucosa bucal. El liquen plano ha estado asociado a diversas enfermedades generalizadas como pueden ser la diabetes, la hipertensión o las alteraciones inmunológicas. Las lesiones bucales pueden encontrarse en cualquier superficie de la mucosa, pero la mucosa bucal está casi siempre afectada y la lengua comúnmente comprometida. La posible etiología viral ha sido también propuesta por recientes estudios con presencia de VPH en un alto porcentaje de las lesiones bucales. Hasta el momento, los genotipos VPH-11 y VPH-16 se han encontrado asociados a estas lesiones.

-Carcinoma epidermoide o carcinoma oral de células escamosas

El carcinoma epidermoide es la neoplasia maligna más común de la cavidad bucal. Se ha descrito con mayor frecuencia en zonas como: lengua, piso de la boca, mucosa alveolar, paladar, mucosa vestibular. Los factores etiológicos ambientales a los que se atribuye la formación del cáncer bucal son: tabaco, alcohol, sífilis, deficiencias nutricionales, luz solar, calor proveniente de diversas fuentes tales como, la boquilla de la pipa, fumar con la brasa hacia adentro, combustión del tabaco, traumatismos e irritación. Lesiones potencialmente malignas antes descritas pueden evolucionar a carcinomas epidermoides. Los VPH-16 y VPH-18 son los tipos de virus más comunes en el carcinoma bucal, están presentes en un 80% de las lesiones.

Además, los VPH-2, VPH-6 y VPH-11 han sido hallados en carcinoma de células escamosas.²³

1.9.3 Mecanismos de transmisión y adquisición

Los mecanismos de transmisión de la infección oral por VPH aún no están claramente definidos, aunque existe fuerte evidencia de que son a través del contacto sexual.

- Horizontal: datos de diferentes estudios muestran resultados conflictivos y sigue habiendo un amplio debate sobre este tema. El hecho de que los comportamientos sexuales son factores colineales hace que resulte difícil diferenciar qué comportamientos transmiten la infección por VPH a la cavidad oral.

Estudios transversales apuntan al contacto oral-genital u oral-anal como posible causa para la transmisión, pero aunque el sexo oral ha sido asociado significativamente con la prevalencia de VPH oral en muchos de ellos, existen otros en los que no se ha encontrado asociación. La mayor incidencia de cáncer orofaríngeo encontrada en las parejas de mujeres con cáncer cervical con respecto a la población general apoya la idea de la transmisión del VPH desde la región genital de una mujer infectada a boca durante el sexo oral.⁹³ Otros estudios, como el realizado por Kreimer en una cohorte de hombres sanos de diferentes países, muestran una prevalencia similar en individuos que reportaron no haber tenido sexo oral con

aquellos que sí indicaron esta práctica (3,8% vs. 4,1%).^{94,95} Otros estudios apuntan a los besos íntimos como posible causa de transmisión oral, como algunos recientes, donde se ha visto una asociación entre una infección por VPH oral y aquellos sujetos con un elevado número de parejas/besos íntimos, incluso en los que nunca habían practicado sexo oral, si bien el número de éstos era reducido.^{96,97}

- Vertical: también se han sugerido otro tipo de transmisiones que no sean sexuales. El estudio longitudinal denominado “The Finnish Family HPV Study” (FFHPVS), llevado a cabo en madres finlandesas y sus hijos con muestras de sangre del cordón umbilical y de la placenta, muestra datos de infección oral por VPH en los recién nacidos. La concordancia de genotipos de VPH con el de las madres, al menos durante los dos primeros meses de vida, sugiere un transmisión vía placenta o cordón umbilical.⁹⁸ Se encontró concordancia asociada significativamente en muestras orales de aquellos recién nacidos en los que se detectó previamente el VPH en placenta.

- Autoinoculación: aunque no hay datos acerca de la autoinoculación o cualquier otra transmisión de tipo no sexual, no podemos descartar esta posibilidad. Estudios de concordancia de genotipos de VPH entre muestras cervicales y orales muestran tasas bajas, como el metanálisis realizado en una cohorte de mujeres en Italia, donde se encontró una concordancia de genotipo del 27%,⁹⁹ demostrando sólo cierto

grado de dependencia con respecto a los genotipos cervicales. Cifras similares se encontraron en otros estudios donde se buscaba la concordancia entre muestras orales vs. anales/cervicales.^{100,101} Estos datos de baja concordancia entre las muestras, específicamente la baja concordancia de genotipo en un mismo individuo, hace pensar que la auto-transmisión a boca es poco común, pero sin poder descartarla.

- Fómites: tampoco existe evidencia, pero también se ha sugerido dicha transmisión por fómites como posible causa de infección oral por VPH.

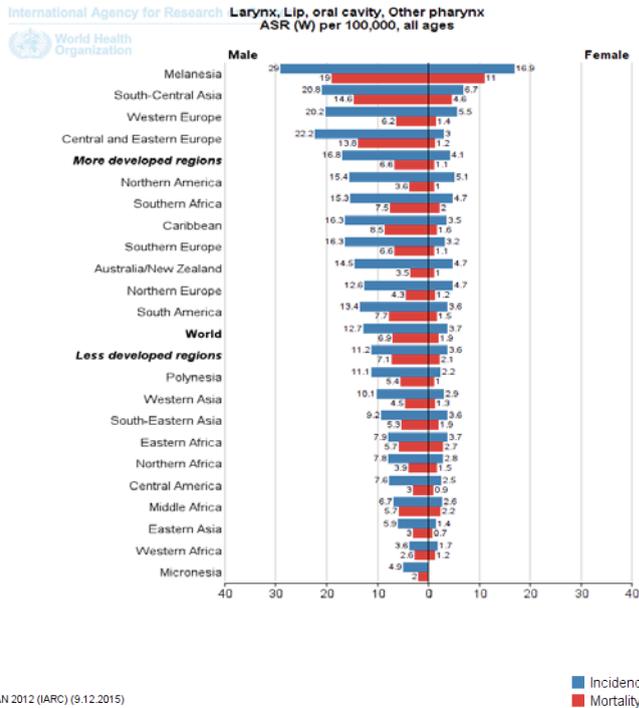
1.9.4 Incidencia de los cánceres de cabeza y cuello

A nivel mundial, la OMS estimó en 2002 una incidencia anual de 600.000 nuevos casos de cánceres de cabeza y cuello, los cuales afectan en su mayoría a la cavidad oral (389.000 casos), la laringe (160.000) y la faringe (65.000), y alrededor de 300.000 personas mueren a causa de estos cánceres cada año, aunque los datos son variables dependiendo del área geográfica estudiada, dos tercios de estos casos corresponden a países en vías de desarrollo.¹⁰²

Se encuentra una alta incidencia en India, Australia, Hungría, Francia, Brasil y Sudáfrica, siendo el área más afectada Melanesia, con una tasa de incidencia de 29,0 por cada 100.000 hombres y 16,9 por cada 100.000 mujeres.³⁰ Estas elevadas tasas, en una población relativamente pequeña, pueden ser

debidas al uso del betel masticado (nuez de areca) y a los hábitos tabáquicos de esta zona. Como regiones de alto riesgo de cáncer de cavidad oral también se encuentra la zona sur y central de Asia, Europa del sur y occidental y la zona sur de África. La incidencia anual estimada para cánceres de cavidad oral es de 275.000 casos nuevos y de 130.300 para cánceres orofaríngeos e hipofaringe.¹⁰³ Además, la proporción varía según el sexo y, de acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), la incidencia media global específica por edad de cáncer de cavidad oral/labios y cáncer faríngeo (excluyendo nasofaringe pues es un cáncer de cabeza y cuello relacionado con el virus del Epstein-Barr) para hombres es de 12,7 por 1.000.000 comparado con el 3,7 para mujeres. Esta disparidad puede ser debida a la presencia de los factores de riesgo más importantes para estos tipos de cáncer, como son el consumo elevado de alcohol y tabaco, así como la exposición al sol para el cáncer de labio en trabajadores al exterior. No obstante, el cáncer oral en mujeres está aumentando sus cifras en ciertos países.¹⁰⁴

En la Figura 1.9.4-1 y en la Figura 1.9.4-2 se muestra los datos de incidencia y mortalidad de los cánceres de cabeza y cuello en hombres y mujeres por países, reportados por la IARC en el año 2012, según su grado de desarrollo, y en Europa respectivamente.



GLOBOCAN 2012 (IARC) (9.12.2015)

Figura 1.9.4-1. Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello por sexo, en el mundo³⁰

En Europa, las tasas de incidencia estimada calculadas son de 19,0 por 100.000 para hombres frente al 3,9 en mujeres. Hungría es el país con las tasas más altas, con un 40,9 por 100.000 en hombres y 8,0 en mujeres. También son altas las cifras de Portugal y Francia, con cifras de 29,1 y 22,2 por 100.000 en hombres y 3,2 y 6,3 en mujeres. Los datos para España, en comparación, muestran una incidencia estimada de cáncer de cavidad oral y labios, laringe y orofaringe (excluyendo nasofaringe) mucho más baja, con cifras del 19,1 por 100.000 en hombres y del 3,4 en mujeres³⁰ y cifras aún más

bajas en cuanto a mortalidad, con un 6,6 por 100.000 en hombres y del 1,0 en mujeres.

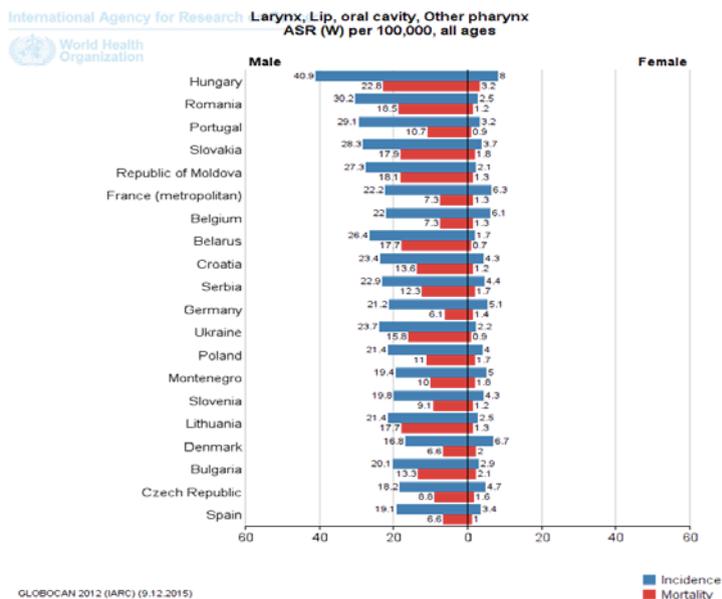


Figura 1.9.4-2. Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello por sexo, en Europa³⁰

1.9.5 Cánceres de cavidad oral y cánceres orofaríngeos

La relación del VPH en la carcinogénesis de cabeza y cuello se conoce desde hace 30 años, no obstante, ha sido recientemente cuando se ha reconocido como factor de riesgo emergente la infección por VPH para el desarrollo de carcinomas orofaríngeos de células escamosas.¹⁰⁵ Los cánceres de cabeza y cuello normalmente ocurren en edades entre los 60-70 años,

pero distintos estudios han sugerido que alrededor del 4-6% de los cánceres orales ahora ocurren a edades más tempranas,¹⁰⁶ encontrándose un aumento en sujetos entre los 18-45 años, especialmente en cánceres de cavidad oral y de orofaringe. Estos sujetos no suelen presentar los factores de riesgo tradicionales de los cánceres orales ya expuestos anteriormente, como son el tabaco y el alcohol. La incidencia de los carcinomas orales de células escamosas ha aumentado significativamente en las últimas 3 décadas en varios países, siendo el VPH la causa subyacente.^{107,108,109}

El cáncer de cavidad oral y el cáncer orofaríngeo representan un grupo importante dentro de los cánceres de cabeza y cuello, ya que representan el 50% de los procesos malignos de esa zona corporal. Los tumores de cavidad oral y orofaringe pueden ser epiteliales, mesenquimales o hematolinfoides. Dentro de estos, los tumores epiteliales se clasifican en los que se originan en el epitelio de recubrimiento de la cavidad oral y orofaringe y los derivados de los tejidos de las glándulas salivares.¹¹⁰

Con frecuencia, las neoplasias orales y orofaríngeas han sido estudiadas en conjunto, ya que existía la noción de que compartían aspectos etiológicos, fisiopatológicos, abordajes diagnósticos y principios de tratamiento, aunque las evidencias recientes sugieren que, además de los factores de riesgo derivados de la exposición al tabaco y el alcohol, el VPH juega un papel importante en la patogénesis del carcinoma escamoso

de cavidad oral, y especialmente en orofaringe, con independencia de la participación del tabaco, el alcohol o ambos.^{111,112} Pero la asociación del VPH es heterogénea, ya que es causa establecida en los cánceres orofaríngeos (incluyendo amígdalas, base de la lengua y otras partes de la faringe)^{82,111} aunque el papel etiológico en los cánceres de cavidad oral no está tan claro.

1.9.5.1 Incidencia de los cánceres de cavidad oral y cánceres orofaríngeos

La incidencia de los cánceres de cavidad oral (OCCs, siglas en inglés) ha disminuido en años recientes en casi todo el mundo, consistente con el cambio en el hábito tabáquico.^{113,114} Por el contrario, la incidencia del cáncer orofaríngeo (OPC) ha incrementado en los últimos 20 años en diversos países, como Australia,¹⁰⁸ Canadá,^{115,116} Suecia¹¹⁷ y los EEUU.^{118,119} Estos patrones de incidencia tan divergentes para estos dos tipos de cánceres llevaron a pensar en otra exposición, además del tabaco, para esa incidencia creciente sobre todo del cáncer orofaríngeo, especialmente entre hombres jóvenes.

En un estudio realizado con bases de datos, para investigar el papel del VPH como causa del aumento del cáncer orofaríngeo en algunos países y si éste representaba un fenómeno global, se evaluó la incidencia del mismo y el cáncer de cavidad oral en 23 países de cuatro continentes. Se observó un aumento significativo del cáncer orofaríngeo durante los años 1983 y

2002 en países desarrollados. La incidencia de este cáncer creció significativamente en varones de los EEUU, Australia, Canadá, Japón y Eslovaquia, a pesar del descenso significativo o no, de los de cavidad oral. Además, el aumento en los orofaríngeos estuvo acompañado de un descenso del cáncer de pulmón. La magnitud del aumento en la incidencia fue significativamente alta en edades jóvenes. En cambio, en todos los países con un aumento de la incidencia del cáncer orofaríngeo en mujeres (Dinamarca, Estonia, Francia, Holanda, Polonia, Eslovaquia, Suiza y Reino Unido) se apreció también un incremento concomitante del de cavidad oral y del cáncer de pulmón. En España, se obtienen datos de tasas de incidencia entre los años 1998 y 2002, diferenciados por sexos y por tipo de cáncer (orofaríngeo y cavidad oral), encontrando una tasa de incidencia de 5,7 en hombres y 0,4 en mujeres por 100.000 en el caso de los orofaríngeos y del 9,8 en hombres y 2,7 en mujeres por 100.000, en los de cavidad oral. Este aumento en la incidencia fue significativo en los cánceres de cavidad oral.¹²⁰ Ver Figura 1.9.5.1-1.

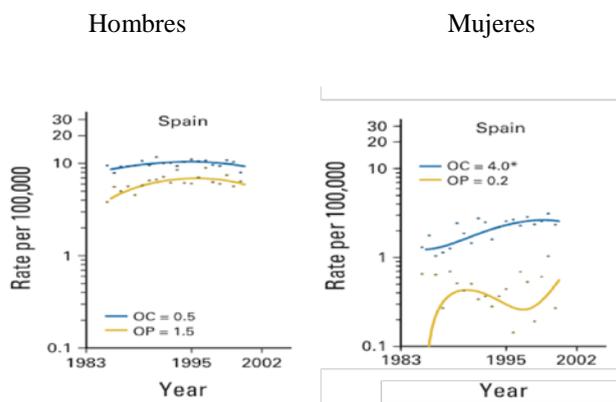


Figura 1.9.5.1-1. Tasas de incidencia del Cáncer Orofaringeo (OP; amarillo) y del Cáncer Cavityad Oral (OC; azul) en España¹²⁰

Por tanto, se sugieren diferencias significativas en cuanto a sexo en el potencial impacto del VPH en la incidencia del cáncer orofaríngeo. En cuanto a mujeres, parece ser que el hábito tabáquico y alcohólico¹¹³ podrían explicar el aumento de estas incidencias tanto en cánceres orofaríngeos como en cavidad oral y de pulmón. Tal vez, este cambio de hábitos enmascare el potencial efecto que el VPH está teniendo en mujeres en cuanto a la incidencia del cáncer orofaríngeo.¹²⁰

1.9.5.2 Prevalencia de los cánceres de cavidad oral y cánceres orofaríngeos

Muchos estudios indican que las infecciones por VPH juegan un papel importante en el desarrollo de una carcinogénesis oral^{82,121} aunque su interpretación es complicada por la extrema

variabilidad en la prevalencia encontrada en los estudios con muestras de tejidos de lesiones de carcinoma orales de células escamosas con genotipos de VPH oncogénicos, junto con los estudios epidemiológicos de casos y controles con individuos sanos, que son los que han demostrado la evidencia del efecto etiológico del VPH en los carcinomas orales de células escamosas.^{107,111,122}

Los carcinomas orales de células escamosas se han caracterizado clínicamente por la presencia de secuencias de DNA de genotipos de alto riesgo de VPH en los tumores, siendo aproximadamente el 95% DNA del VPH-16 y predominantemente en el carcinoma orofaríngeo de células escamosas, localizadas en las regiones lingual y palatina tonsilar con una mala diferenciación de histopatología basaloide.¹²³

En una revisión sistemática que incluía 60 estudios de casos y controles en cánceres de cavidad oral y orofaríngeos en nueve países, se encontró una prevalencia total del 26% (95% IC; 24,7%-27,2%) y se observó que en tejidos de biopsia de cáncer de cavidad oral, el DNA del VPH estaba presente en el 3,9% frente a un 18,3% en orofaríngeos. Además, se comprobó que el 89,3% correspondían al genotipo de alto riesgo VPH-16.¹²⁴ En otro estudio de casos y controles realizado en una cohorte de varones de EEUU, México y Brasil, se relacionó el riesgo de cáncer orofaríngeo con la infección por VPH-16, encontrando una OR de 14,6 (95% IC; 6,3%-36,6%). También se observó en

infecciones orales con cualquiera de los 37 genotipos de alto riesgo de VPH [OR=12,3% (95% IC; 5,4%-26,4%)].¹¹¹

En el estudio realizado en Suecia de casos y controles,¹²⁵ el 36% de los pacientes con cáncer tuvo al menos una muestra positiva para VPH de alto riesgo, siendo el 81% de los casos VPH-16 frente al 0,94% encontrado en los controles positivos para genotipos de alto riesgo. Para cánceres orales y orofaríngeos de células escamosas, los datos demostraron que una infección por VPH era riesgo determinante para el cáncer oral [OR=63 (IC 95%; 14%-280%)]. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo y prevalencia.

Casi todos los estudios coinciden en la mayor prevalencia del genotipo VPH-16, aunque hay excepciones como el realizado por Remmerbach,¹²⁶ que encontró dentro del 65% de las muestras positivas para DNA-VPH en lesiones cancerosas, que el VPH-6 fue el genotipo más prevalente (64%). Además, en países como Grecia (44%),¹²⁷ India (47%)¹²⁸ e Italia (86%),¹²⁹ el VPH-18 fue el genotipo más frecuente encontrado en las muestras de carcinomas orales de células escamosas.

1.9.5.3 Prevalencia y distribución de genotipos del VPH en cavidad oral en individuos sanos

La relación del VPH con el cáncer oral hace importante la estimación de la presencia de VPH en cavidad oral de

individuos sanos. En estudios previos de casos y controles, ya se observan diferencias de prevalencia entre pacientes con lesiones orales e individuos sanos. Comparado con la infección genital, las cifras se ven reducidas y la presencia de VPH oral parece ser cerca de 10 veces menos prevalente que la infección en la zona genital, por ejemplo, en hombres (4% vs. 40%).⁹⁴

Las estimaciones de prevalencia oral, además, varían según países y poblaciones estudiadas, encontrando rangos que van del 0,6% al 81%.^{94,97,130,131,37,132,133,134} Esta variabilidad viene sugerida por la gran heterogeneidad de los estudios, con diferencias en los tamaños de muestra, el diseño de los estudios y por los diferentes métodos de recogida de muestra junto con su procesamiento y genotipado. Todo esto hace que los datos sean difíciles de comparar y que limiten la interpretación de los resultados para llegar a conclusiones unánimes. Además, son escasos los datos acerca de la distribución de genotipos, encontrándose su presencia en infecciones asintomáticas, en lesiones benignas y también malignas, tanto de tipos de alto como de bajo riesgo.

En el mayor estudio realizado en los EEUU, se encontró una prevalencia global de 6,9% (IC 95%; 5,7%-8,3%) en una población total de 5.501 sujetos entre 14 y 69 años.¹³⁰ En este estudio las muestras se recogieron mediante enjuague bucal. Además, se encontraron diferencias significativas entre sexos, con un 10,1% de prevalencia en hombres y un 3,6% en mujeres,

consistente además con los datos en cuanto a distribución por sexos de los cánceres orofaríngeos asociados al VPH. Los genotipos de alto riesgo se encontraron en el 3,7% (95% CI, 3,0%- 4,6%) de las muestras VPH-positivas y los de bajo riesgo en el 3,1% (95% CI, 2,5%-3,9%). El más prevalente fue el VPH-16, presente en el 1,0% (95% CI, 0,7%-1,3%). En sujetos con edades comprendidas entre los 18-24 y los 25-29 años, se observan prevalencias de 5,6% (IC 95%; 4,1%-7,5%) y 7,1% (IC 95%; 4,3%-11,6%), respectivamente.

Resultados muy parecidos se observaron en otro estudio realizado utilizando los datos obtenidos en los años 2009-2010 por parte de la Encuesta Nacional de Examen sobre Salud y Nutrición (NHANES) y llevado a cabo por el centro nacional de estadística de la salud de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en una muestra representativa de población civil no institucionalizada, con edades comprendidas entre los 18 y los 69 años (edad media 42 años). De los 4.846 participantes en el estudio, el 7,3% (IC 95%; 6,0%-8,9%) presentó una infección oral por VPH de uno o más tipos, con una presencia tres veces mayor en hombres. También fueron similares los datos de prevalencia de tipos oncogénicos, presentes en un 3,1% de los participantes.¹³⁵ En las muestras recogidas mediante enjuague bucal, fue el VPH-16 el más prevalente [1,1% (95% CI, 0,8%-1,4%)], seguidos por orden de prevalencia los genotipos VPH-62 (0,84%), VPH-55 (0,66%), y

VPH-66 (0,61%). El VPH-18 se encontró en un 0,21% (95% CI, 0,09%-0,48%) de la población.

Por otra parte, en el estudio de Pickard,⁹⁷ llevado a cabo en estudiantes universitarios de 18-30 años expone unos datos ligeramente más bajos, con un 2,4% (IC 95%; 1,4%-3,4%) de prevalencia del virus en cavidad oral y 2,7% (IC 95%; 1,7%-3,8%) al cabo de tres meses, además de observar una menor presencia del VPH-16, 0,2% (IC 95%; 0%-0,4%), en la visita inicial. El autor alude al rango de edad escogido para el estudio, ya que se ha visto en otros que la prevalencia del VPH oral aumenta con la edad.^{95,96}

En un estudio realizado en una cohorte internacional de 1.688 hombres sanos de Méjico, Brasil y EEUU, con edades comprendidas entre los 18 y los 74 años, con una media de edad de 31 años, la prevalencia de los 38 tipos encontrados fue del 4,0% (95% CI, 3,1%-5,0%). Además, entre los diferentes países se observó una prevalencia similar de los 12 genotipos de alto riesgo [1,3% (95% CI, 0,8%-2,0%)], siendo el más común el VPH-16, presente en el 0,6% (95% CI; 0,2%-1,1%), destacando la mayor frecuencia del VPH-55 en Méjico con respecto a los otros países y sugiriendo que la prevalencia de los diferentes genotipos puede variar según las poblaciones estudiadas.⁹⁴

También existen estudios en América Central y Sudamérica en cuanto a prevalencia oral del VPH en individuos sanos. En

Costa Rica y utilizando datos obtenidos de un estudio diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna frente a la persistencia de infección de los genotipos VPH-16/18 en zona cervical y lesiones precancerosas, se encontró en la cohorte de 2.926 mujeres entre 18-25 años que formaban parte del brazo control del estudio, y donde ninguna recibió vacuna frente al VPH, una prevalencia de la infección de 1,9% (IC 95%; 0,9%-1,7%), siendo el 1,3% de los genotipos, carcinogénicos. Además del VPH-16, el genotipo más frecuente y presente en el 0,4% de la cohorte, también se detectaron los de alto riesgo VPH-51 y VPH-52 en una proporción similar (0,3% y 0,2% respectivamente). Los genotipos de bajo riesgo más frecuentes fueron el VPH-66 y VPH-44. Asimismo, en las infecciones por más de un genotipo (0,4%), el VPH-51 fue la co-infección más común seguida del VPH-16.¹³⁶

Estudios con un menor número de individuos evaluados, como el realizado en una cohorte de 205 hombres en San Juan de Puerto Rico, también aportan datos de la prevalencia oral del VPH en Latinoamérica, con un resultado del 20% (IC 95%; 14,8%-26,1%). El 10,7% de los genotipos eran de alto riesgo y el genotipo de bajo riesgo VPH-6 fue el más frecuente (3,9%). Entre los de alto riesgo, el más prevalente fue el VPH-52 (2,9%), detectándose DNA de VPH-16 en un 2,4% (IC 95%; 0,8%-5,6%). Los participantes en este estudio se reclutaron en una clínica de salud sexual donde la mitad de la muestra era

VIH positivo y cerca del 30% manifestó tener relaciones homosexuales, no siendo estadísticamente significativo la positividad por VIH para encontrar infección oral por VPH ($p=0,422$).¹³⁷

En Brasil, y en una población de 50 sujetos con edades comprendidas entre los 16-52 años y sin signos de neoplasia en las vías respiratorias altas o cualquier otra patología orofaríngea, la prevalencia fue del 14%, detectándose sólo los genotipos de alto riesgo VPH-16, VPH-18, VPH-52 y VPH-61, este último fue el más prevalente. Las muestras se cogieron mediante raspado quirúrgico previa anestesia.¹³⁸ En otro estudio brasileño con una muestra mayor ($n=559$), pero sólo de hombres y con una media de edad de 23 años, la prevalencia encontrada fue del 1,3%. En este caso, las muestras se recogieron mediante cepillado. El 28,5% de las muestras positivas fueron infecciones por genotipos de alto riesgo y el 42,8% de ellas fueron infecciones con más de un genotipo. Los tipos de bajo riesgo detectados fueron VPH-6, VPH-11 y VPH-89. Los de alto riesgo, VPH-52 y VPH-53. El estudio no aporta datos específicos de prevalencia para cada genotipo encontrado.¹³⁹

Datos de Europa ofrecen una prevalencia en cavidad oral del 9,3% en 483 muestras de jóvenes de 18-23 años en Suecia, donde el 7,2% fueron infecciones por genotipos de alto riesgo, el 15,5% co-infecciones y en el que aparecieron 13 genotipos diferentes, siendo el más frecuente el VPH-16 (2,9%; IC 95%;

1,7%-4,8%). Sólo se observó un genotipo de bajo riesgo, el VPH-42, presente en un 1% de la muestra.¹⁴⁰ Sin embargo, en 337 adolescentes de una escuela secundaria (17-21 años) de este mismo país, la prevalencia encontrada fue del 1,8% (3,1% en mujeres vs. 0,6% en hombres). Hay que destacar que el 64% de las mujeres estaban vacunadas frente al VPH pero no se encontraron diferencias significativas entre aquellas que recibieron la vacuna frente a las que no (3,7% vs. 1,9%; $p=0,08$, $OR=2,0$). Además, el VPH-16 fue el genotipo más frecuente (4/6), encontrándose también los de alto riesgo VPH-56 y VPH-58, ambos en la misma proporción (1/6).¹⁴¹

Kujan, en el Reino Unido, obtuvo datos del 12,5% de prevalencia de infección oral por VPH en mujeres y del 3,9% en hombres, en un estudio en voluntarios sanos procedentes de una clínica dental, el cual se diseñó para evaluar la viabilidad del uso de muestras por raspado mediante citología basada en líquido y fue realizado en un número reducido de sujetos ($n=50$).¹⁴²

Grecia presentó un 9,5% (IC 95%; 5,5%-14,9%) de infección oral por VPH en muestras recogidas mediante citocepillo de 169 pacientes asintomáticos, entre los 14-85 años, por revisión periódica de su cavidad oral. Los genotipos encontrados, en orden de prevalencia, fueron el VPH-6, VPH-16 y VPH-11.¹⁴³

Finlandia es conocida por su estudio prospectivo realizado por

la universidad de Turku, y conocido como el Finnish Family HPV Study (FFHPVS), donde miembros de 329 familias fueron reclutados para esclarecer la dinámica de la infección por VPH oral y genital entre padres e hijos.³⁷ En este estudio se observó una prevalencia de base del 17% en mujeres antes del parto y una prevalencia puntual que varió del 15% al 24% durante los 6 años de seguimiento del estudio. El genotipo más frecuente encontrado en la visita basal fue el VPH-16 (10,5%) seguido del VPH-6 (2,2%) y el VPH-66 (0,9%) con infecciones múltiples en el 1,5% de los sujetos y estando presente el VPH-16 en todas ellas. Además, este genotipo fue el más prevalente a lo largo de todas las visitas de seguimiento durante los 6 años de duración del estudio, seguida de los genotipos VPH-6, VPH-18, VPH-56 y VPH-66.

No tenemos muchos datos de España en voluntarios sanos acerca de la prevalencia de la infección oral por VPH y los rangos varían del 8,0% al 23,3%. Cañadas *et al.*¹⁴⁴ encontraron una prevalencia del 7,9% (IC 95%; 4,9%-13,5%) en su muestra. El estudio lo realizó en una población considerada de alto riesgo, mujeres prostitutas, y las muestras fueron recogidas mediante cepillado dental. Contrariamente a lo observado en la mayoría de los estudios, el genotipo más prevalente fue el de bajo riesgo VPH-6 (2,7%), aunque el VPH-16 se observó en un porcentaje similar (2,1%). Además, también se detectó el genotipo VPH-11. En otro estudio de casos y controles realizado

en pacientes tratados en el departamento de Medicina y cirugía bucofacial de la Universidad Complutense de Madrid en individuos sanos con mucosa oral normal, que fueron asistidos en el Colegio de Odontología para una extracción de muelas,¹⁴⁵ la presencia de infección por VPH oral en los controles fue del 6,7% (2/30). Dentro de las muestras positivas, también el VPH-6 fue el más prevalente (23,3%) y, junto con el VPH-11 (6,7%), fueron los únicos genotipos encontrados. También tenemos datos de infección oral en recién nacidos, procedentes estos de un estudio realizado para evaluar la prevalencia de la infección oral en mujeres embarazadas con infección cervical por VPH y la transmisión perinatal. A los bebés se les recogieron muestras tanto orales como anogenitales en su nacimiento o entre los días 0 y 6 después del nacimiento. Además, se le hizo visitas de seguimiento alrededor de las 6 semanas y a los 3, 6, 12 y 24 meses de edad. La prevalencia global de infección por VPH en estos niños a lo largo de estudio fue de 18,2% y no se encontró relación entre la positividad y el lugar donde se tomaron las muestras, con un 51,6% de las muestras positivas procedentes de la cavidad oral y el 48,4% de la zona genital. El VPH-16 fue el más prevalente, seguido del VPH-6, VPH-11 y el VPH-18 y VPH-31. Además, se encontró una concordancia del 93% entre las muestras genitales y orales de los recién nacidos.¹⁴⁶

Australia reporta una menor prevalencia, con una presencia del VPH en cavidad oral del 2,3% (IC 95%; 0,6%-4,0%) en

estudiantes universitarios entre 18-35 años, siendo el VPH-18 el genotipo más frecuente, presente en el 43% de las muestras.¹⁴⁷ Esta prevalencia es similar a la determinada en un estudio realizado en la universidad de Ohio,⁹⁷ donde se encontró una prevalencia del 2,4% (IC 95%; 1,4%-3,4%) en jóvenes universitarios entre 18 y 30 años, en el que el 40% de los individuos había recibido alguna dosis de vacuna frente al VPH mientras que en el de Australia la habían recibido el 32,8%. En Nueva Zelanda, recientemente, se ha observado también una prevalencia similar con un 3,2% (IC 95%; 1,6%-6,5%) en 234 mujeres entre 18 a 25 años reclutadas en clínicas de salud sexual, pero con una inusual distribución de genotipos, encontrando el VPH-13 como el más prevalente con un 2,3%, mientras que el 0,9% fueron genotipos de alto riesgo.¹⁴⁸

Los datos más bajos de prevalencia los encontramos en países asiáticos, coincidiendo con una baja incidencia tanto en infección por VPH cervical como oral. En un estudio realizado en una población rural de 5.351 habitantes en China, se presentaron datos de prevalencia del 0,6%, siendo el VPH-16 el genotipo más común.¹⁴⁹ Esta vez, las muestras orales fueron obtenidas mediante hisopo. En la isla de Miyako, próxima a Taiwan y perteneciente a Japón, entre 668 voluntarios sanos reclutados en clínicas dentales se detectó DNA-VPH también en el 0,6% de las muestras analizadas. Los genotipos presentes en misma fueron el VPH-16, VPH-53, VPH-71 y VPH-12. La

media de edad fue de 49 años y el genotipo de alto riesgo VPH-16 fue encontrado en una joven de 24 años. Las muestras analizadas fueron obtenidas mediante raspado.¹³¹

Además de los trabajos expuestos llevados a cabo en diferentes países en población sana, existen tres revisiones sistemáticas, la de Kreimer, la de De Matos y, recientemente, la publicada por Shigeishi y Sugiyama. Las dos primeras presentan el VPH-16 como el genotipo más común, con una prevalencia del 1,3% (IC 95%; 1,0%-1,7%) y 1,4% (IC 95%; 1,2%-1,6%), respectivamente.^{150,151,152} La revisión sistemática y metanálisis de Shigeishi y Sugiyama, tan sólo nos indica la prevalencia del VPH-16 (1%), sin confirmar si fue el genotipo más prevalente en todos los estudios. Todas estas revisiones se realizaron a partir de trabajos realizados con diferentes poblaciones, métodos de detección y recogida de muestras orales. Kreimer recogió datos de 4.581 sujetos sanos, De Matos, de 2.060 y Shigeishi y Sugiyama, de 22.756. No obstante, De Matos sólo realizó la revisión a partir de estudios en población exclusivamente brasileña. Las prevalencias globales de infección oral fueron del 4,5% (IC 95%; 3,9%-5,1%) en la revisión de Kreimer, 6,2% (IC 95%; 5,7%-6,7%) en la revisión de De Matos y de 5,5% en la de Shigeishi y Sugiyama.

1.9.5.4 Incidencia, persistencia y aclaramiento

Actualmente todavía se conoce poco acerca de la epidemiología e historia natural de la infección oral por VPH y todavía no disponemos de suficientes estudios que se centren en la incidencia, persistencia y aclaramiento de la infección. Trabajos iniciales sugieren que la historia natural del virus en cavidad oral es similar a la cervical, con la mayoría de las infecciones resueltas por sí mismas en uno o dos años, pudiendo utilizar la infección genital como modelo para ver qué se puede esperar en cavidad oral, aunque no está muy claro si deben extrapolarse los datos de la literatura cervical a la infección oral.

Estimaciones de incidencias en zona genital para hombres y mujeres apuntan a unas tasas más altas que lo que se va a observar en cavidad oral. En un estudio realizado en 1.159 hombres, se obtuvo una incidencia de 38,4 por 1000 personas-mes (95% IC 34,3–43,0).¹⁵³ En cavidad oral, sin embargo, en estudiantes universitarios seguidos durante un período de tres meses, se vio una incidencia de 5,67 por 1000 personas-mes (95% CI, 3,12–8,16) sugiriendo que entre un 4,0% y un 10,0% de individuos en cohortes similares, adquirirían la infección oral cada año.⁹⁷ Aunque datos en sujetos con VIH muestran cifras similares a las encontradas en la infección genital, como el estudio de Beachler, donde la incidencia en cavidad oral fue de 31 por 1000 personas-mes.¹⁵⁴

También de incidencia habla el estudio de Louvanto¹³³ en una cohorte de mujeres embarazadas de 36 semanas, a las que se siguió a lo largo de 6 años. En él, se observó la mayor tasa de incidencia del genotipo de alto riesgo VPH-16 con un 8,7 (95% IC 6,7-10,7) por 1000 mujeres-mes, seguido por las infecciones múltiples [1,63 (95%; IC 0,77-2,48) por 1000 mujeres-mes], de las que el 57,1% estaban formadas por el VPH-16. Aunque la tasa de incidencia cruda más grande (usando como denominador sólo a aquellas mujeres que desarrollaron un evento incidente) fue la del genotipo de alto riesgo VPH-33, con 151,5 (95%; IC 42,2-349) por 1000 mujeres-mes frente a los 75,2 ó 67,4 por 1000 mujeres-mes del VPH-16 y VPH-18, con tasas de incidencia crudas menores que otros genotipos de alto riesgo. También se pudo observar que, de los genotipos de bajo riesgo, el más frecuente y con la media de tiempo más larga para el primer evento incidente fue el VPH-6 (11,4 meses).

La infección por VPH es principalmente un fenómeno transitorio, que mayoritariamente suele revertir de forma espontánea sin derivar en lesiones precancerosas o cánceres. En la zona cervical, las infecciones persistentes por VPH de alto riesgo son el principal factor de riesgo para la carcinogénesis cervical y se ha implicado recientemente este hecho en la carcinogénesis oral y orofaríngea.¹¹¹ Dada la importancia de esta persistencia, el número de estudios ha ido creciendo en los últimos años. Aun así, los datos disponibles siguen siendo

incompletos. Además, en cuanto a la persistencia y el aclaramiento, nos encontramos con el mismo problema que en los estudios de persistencia cervical; donde la falta de una definición común hace difícil la equiparación de los resultados obtenidos.

Si comparamos datos de la infección cervical, en un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de mujeres adolescentes (13-18 años), el 50% de las infecciones cervicales se resolvieron entre 8 y 12 meses y sólo un 10% persistió más allá de los 2,5 años. Además, la persistencia fue mayor en aquellos sujetos VIH positivos.³⁸

Estudios iniciales sugieren que la historia natural del virus es similar en cavidad oral, con la mayoría de las infecciones resueltas por sí mismas en uno o dos años. En un trabajo realizado en 433 hombres VIH positivos y 290 negativos se observó un aclaramiento total al cabo de 12 meses, de prácticamente la mitad de las infecciones orales por genotipos de alto riesgo. Sólo se relacionó marginalmente el estado de infección por VIH con el aclaramiento en el análisis multivariante.¹⁵⁵ También se relacionó el estado de seropositividad frente a VIH en otro estudio realizado para comparar la historia natural oral y cervical del VPH, en mujeres positivas (n=136) y negativas (n=63) para el VIH, donde se observó que las primeras fueron más susceptibles ante una infección oral por VPH que las negativas (33% vs. 15%;

p=0,016) así como en infección cervical (78% vs. 51%; p<0,001). Aun así, con respecto a la persistencia, se obtuvieron datos similares en mujeres VIH positivas y negativas, encontrando que un 60% de las infecciones por VPH continuaron al cabo de seis meses, no siendo este resultado significativo ni para muestras orales, ni para cervicales.¹⁵⁶

La muestra multinacional de hombres del estudio de Kreimer anteriormente mencionada⁹⁴ aportó datos de aclaramiento oral después de un seguimiento de 4 años.¹⁵⁷ En él, la mayoría de las infecciones incidentes se aclararon en el período de un año, con una media de 6,3 meses (95% IC; 0,0%-9,9%) y de 7,3 meses en el caso del VPH-16, el cual persistió durante dos o más visitas de estudio en 8/18 infecciones incidentes con este genotipo. El tipo de estudio hizo que la definición de aclaramiento se tomase como un test negativo de infección oral por VPH tras uno positivo.

Finlandia, en su estudio en familias,³⁷ ofrece datos en el continente europeo de persistencia y aclaramiento. Tras seis años de seguimiento de la cohorte de 324 madres del FFHPVS, se observó que, en total, el 22,5% de las mujeres tuvo, en algún momento del estudio, más de dos muestras consecutivas con el mismo genotipo de VPH, sea una infección simple o múltiple, y la media de persistencia más larga se encontró en el genotipo de bajo riesgo VPH-11, con 55,2 meses de media. Los tipos VPH-6 y VPH-16 fueron los que persistieron en más de dos mujeres

durante el período de seguimiento, mostraron datos similares, con una media de 18,6 y 20,2 meses. El VPH-16 fue el genotipo más frecuente en mucosa oral en todas las visitas de seguimiento, presente en un 10,3% de las participantes en la primera muestra por raspado oral y con una media de 13,9% en las visitas de seguimiento, seguida de las infecciones múltiples (2,7%) y, en menor medida, por el VPH-18 (1%) y VPH-6 (0,31%). Además, se llevó a cabo un análisis de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE, siglas en inglés) para calcular predictores de persistencia específica según especie (sólo calculadas para los genotipos más prevalentes de alto riesgo), donde el ser positivo para VPH de bajo riesgo en la primera visita incrementaba el riesgo de persistencia, mientras que un segundo embarazo o la utilización de anticonceptivos resultó factor protector. También se observó que, aunque el espectro de genotipos detectado en la mucosa oral era similar al del tracto genital, los tipos de bajo riesgo fueron más frecuentes que lo normalmente descrito en diferentes estudios (VPH-6, VPH -11, VPH -70).

En esta misma cohorte, pero en el estudio de Louvanto,¹³³ se vio que el 46,2% de las infecciones se aclararon, siendo el genotipo de alto riesgo VPH-58 el que mayor frecuencia de aclaramiento presentó (88,9%) definido éste por la desaparición de la infección en cualquiera de las visitas hasta el final del seguimiento. El que menor frecuencia de aclaramiento presentó

fue el VPH-6 (25%) pero, a su vez, tuvo un corto tiempo de aclaramiento (4,6 meses) frente a los 20,7 y 16,7 meses del VPH-16 y VPH-18. Parece que los genotipos de alto riesgo tienen más frecuencia de aclaramiento, pero con períodos de tiempo más largos que los de bajo riesgo, como el VPH-11, que fue el que desapareció en el menor tiempo (2,5 meses).

En la cohorte de hombres del estudio FFHPVS (n=131), también seguidos durante seis años, el VPH-16 siguió siendo el más prevalente durante todas las visitas, encontrándose en un porcentaje de 14,2% en la visita basal y con una media de 10,5% en las siguientes muestras, seguido de las infecciones múltiples (3,8%), VPH-82 (0,6%) y VPH-33 (0,3%).¹⁵⁸ No se reportaron datos de persistencia, pero sí de incidencia, con medias de prevalencia, extraídas de las nuevas infección en los hombres VPH negativo en la primera visita, que van de 3,9 meses (VPH-82) a 25,7 meses (VPH-56) y unas tasas de incidencia de 5,0 y 2,15 personas-mes, para los genotipos VPH-16 y VPH-6, respectivamente.

En Japón, donde se encuentra datos de prevalencia de infección oral por VPH más bajos (0,6%),¹³¹ sólo un estudio ofrece vaga información sobre persistencia, encontrando a 2 de los 4 sujetos que fueron positivos en la primera visita, con el mismo genotipo en la visita de seguimiento, la cual sólo se realizó para los sujetos positivos en la primera visita y con una media de 2,5 años entre ambas, tiempo muy largo comparado con los estudios

realizados en la Finnish Family y el de Pickard.^{97,37,133,158} Los sujetos con infección por VPH-16 y el probablemente carcinogénico VPH-53 en la visita basal, aclararon su infección y fueron los genotipos de riesgo indeterminado VPH-71 y el VPH-12 los identificados en la segunda muestra.

1.9.5.5 Factores de riesgo para una infección por VPH oral

Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a los cánceres de cabeza y cuello incluyen el tabaco, el alcohol, el hábito de mascar betel e infecciones virales como puede ser el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), el virus del Epstein-Barr en carcinomas nasofaríngeos, y el VPH. Como antes ha sido comentado, existe evidencia epidemiológica y molecular del rol del VPH, especialmente del VPH-16, en pacientes con cánceres de cabeza y cuello, sobre todo aquellos que aparecen en la base de la lengua y las amígdalas. Estos cánceres orofaríngeos se observan en hombres jóvenes y sin los hábitos de riesgo más comunes. Los datos antes descritos son muy variables y esto puede ser debido, además de a la diferencias geográficas y de técnicas de detección y genotipado, al riesgo de exposición al que las poblaciones estudiadas han sido sometidas.

Aunque los datos sugieren que la infección oral por VPH está fuertemente ligada a los hábitos sexuales, existe mucha diversidad de resultados entre los diferentes estudios y todavía

no se han establecido completamente los factores determinantes para su adquisición a pesar de ser la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial.

El mayor estudio hasta la fecha realizado por Gillison,¹³⁰ en 5.579 individuos estadounidenses, observó cifras ocho veces más altas de infección oral por VPH en individuos con experiencia sexual que en aquellos que nunca habían practicado sexo (7,5% vs. 0,9%). También se vio una distribución bimodal con respecto a la edad, observando picos de prevalencia de genotipos de alto riesgo en individuos con edades comprendidas entre 30-34 años (7,3% IC 95%; 4,6%-11,4%) y un segundo pico en sujetos entre 55-64 años (11,4% IC 95%; 8,5%-15,1%), aunque este pico no acababa completamente de ser explicado por los comportamientos sexuales de la población, pero sugería un relación entre la edad con la persistencia de genotipos de alto riesgo. También encontró como factores independientemente asociados después del análisis multivariante, el sexo, donde la prevalencia fue superior en hombres que en mujeres [10,1% (95% CI, 8,3%- 12,3%)] vs. 3,6% (95% CI, 2,6%-5,0%); $p < 0,001$]. Con respecto a los hábitos sexuales, se encontraron diferencias significativas en el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, la cantidad de tabaco usada y la edad. Además, apunta a la colinearidad de las variables de comportamiento sexual como causa de la no asociación con hábitos apuntados como de riesgo para el carcinoma oral de células escamosas,

como es el sexo oral.¹³⁰

Con respecto al sexo oral, tampoco encontré asociaciones con esta práctica el estudio llevado a cabo en Brasil, México y Estados Unidos en una muestra de 1.688 hombres con edades comprendidas entre 18-74 años. Practicar sexo oral a la pareja y otro tipo de comportamientos sexuales no tiene un rol significativo en la infección oral por VPH. Estratificando por prácticas sexuales, no se encontraron casos de infección en los hombres que practican sexo con otros hombres, mientras que se observó una prevalencia mayor, pero no significativa, en aquellos que mantuvieron sexo oral con hombres y mujeres con respecto a aquellos que sólo tenían relaciones con mujeres. El estudio apunta a una posible infradeclaración de los individuos participantes en las prácticas sexuales como posible causa de la no asociación o a la falta de recogida de la variable “besos íntimos”, que podría tener una relación más relevante en la transmisión del VPH en región oral.⁹⁴ En cambio, el hábito tabáquico sí resultó ser un importante indicador de infección oral, tal vez por la alteración que produce de las funciones inmunológicas de la cavidad oral, tanto en las respuestas adaptativas como las innatas,¹⁵⁹ que hace posible que su uso incremente la persistencia del VPH oral, además del daño genético que ya sufren las células con éste.

Read *et al*,¹⁶⁰ en su estudio realizado en Melbourne en hombres que practican sexo con hombres también encontró una relación

entre uso de tabaco y el VPH oral, apuntando a la abrasión producida por éste en el epitelio de la cavidad oral como causa de un incremento en la detección del VPH en los fumadores. Otro estudio transversal realizado entre individuos sanos en edad universitaria y pacientes control de un centro ambulatorio, también encontró asociación con este hábito, donde tanto en el análisis univariante como multivariante, la odds para infección oral por VPH fue más elevada en aquellos sujetos con uso de tabaco en el momento del estudio [OR=3,9 (95%; IC 1,2%-12,7%)]. Además, aquellos que reportaron haber tenido sexo oral con más de 10 parejas [OR=5,2 (IC 95%; 1,1%-25%)], o más de 25 parejas sexuales para el sexo vaginal [OR=3,9 (95%; IC 1,1%-15%)] también tuvieron asociación significativa. Asimismo, se observó en el subgrupo de hombres en edad universitaria (18-23 años) que la infección oral por VPH aumentaba significativamente con el número de parejas con que se practicó sexo oral a lo largo de la vida ($p=0,029$) y con el número de parejas con besos íntimos ($p=0,08$), incluso ajustando por edad y número de parejas con sexo vaginal a lo largo de la vida. Para poder medir el factor independiente de los besos íntimos, se llevó a cabo un análisis en los 59 universitarios sin historia de sexo oral, donde se vio que el VPH oral era más común en aquellos con 10 o más parejas con besos íntimos a lo largo de la vida (25% vs. 0%; $p=0,002$) y en aquellos con 5 o más parejas recientes con besos íntimos (17% vs. 0%; $p=0,003$).⁹⁶

El estudio de Pickard *et al.*,⁹⁷ también ofrece evidencias acerca del posible papel del contacto oral, tanto oral-oral como oral-genital, en la transmisión del VPH oral, con un riesgo de OR=4,0 (IC 95%; 1,1%-14,8%) para aquellos que tuvieron 5 o más parejas de besos íntimos o OR=4,0 (IC 95%; 1,3%-11,9%) para parejas con sexo oral a lo largo de la vida. Además, sugiere una posible revisión del rango de edades en el que se recibe la vacuna frente al VPH, ya que la edad de inicio de los besos íntimos es substancialmente más temprana que la de inicio en el sexo oral.

El trabajo realizado por Antonsson *et al.*¹⁴⁷ en estudiantes entre 18-35 años en Australia, encontró una estrecha asociación entre recibir sexo oral y la prevalencia del VPH oral ($p=0,0004$), además de una relación con el género masculino (85,7% de prevalencia en hombres *vs.* 14,3% en mujeres), mientras que D'Souza *et al.*¹⁶¹ apunta al cunnilingus como el factor de riesgo más específicamente asociado con la infección oral por VPH que la felación,¹⁵⁴ siendo consistentes los resultados con el mayor riesgo de carcinoma oral de células escamosas en hombres que en mujeres, y que no acaba de ser explicado con la hipótesis del número de parejas con las que se ha practicado sexo oral.

Edelstein *et al.*,¹⁶² en su cohorte de hombres jóvenes (18-24 años) encontró diferencias significativas en aquellos que declararon altas frecuencias en la práctica de sexo oral (≥ 1 vez a

la semana) con un cociente de riesgo (CR) de 3,7 (IC 95%; 1,4%-9,8%) y aquellos que manifestaron haber tenido sexo anal en los últimos 4 meses [CR=42,9 (IC 95%; 8,8%-205,5%)]. Sin embargo, el número de compañeros recientes para sexo oral o vaginal, no fueron asociados con una infección incidente de VPH oral. También se encontraron asociaciones significativas en aquellos sujetos con presencia de infección por el mismo tipo de VPH genital y en hiponiquio, además de cavidad oral, indicando que la transmisión podría ser por inoculación debido a su fuerte relación con la infección oral, con unos cocientes de riesgo de 6,2 y 11,8, respectivamente.

En Suecia, sin embargo, en un estudio en jóvenes entre los 15-23 años, reclutados en una clínica de salud sexual, no se encontró asociación entre infección oral y sexo masculino, pero sí una mayor prevalencia de la infección oral en aquellas mujeres con infección por VPH cervical que en aquellas sin esta infección (17,1% vs. 4,4%), además de observar concordancia de genotipos orales y cervicales, con una presencia dominante del VPH-16.¹⁴¹

En el gran estudio realizado por Sanders¹³⁵ en una población representativa de los EEUU (4.846 sujetos; con un promedio de edad de 42 años), los comportamientos sexuales fueron un factor fuertemente indicativo del estatus de infección oral por VPH, donde la probabilidad de una infección fue casi diez veces mayor en los que tuvieron 20 o más compañeros sexuales en su

vida (OR=9,8; IC 95%; 6,7-14,4%) comparada con aquellos que reportaron menos de 3 parejas sexuales, además de un temprano debut sexual. El grupo étnico también resultó ser significativo con una prevalencia más alta en los negros no hispanicos (11,4%), comparado con los blancos no hispanicos. Los negros no hispanicos tuvieron un riesgo 2,7 veces mayor de infección oral, aunque este riesgo fue atenuado hasta no ser significativo al ajustar por nivel de educación y comportamientos de riesgo. Además, también el sexo fue un factor asociado en este estudio, con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (11% vs. 3,7%) y con una OR tres veces superior en el sexo masculino [3,2 (IC 95%; 2,1-4,9%)].

Por el contrario, en el estudio realizado en Finlandia, no se encontró asociación entre sexo oral ni hábitos sexuales en la persistencia de la infección oral por VPH, pero se trata de una población especialmente estable en cuanto a relaciones, al realizarse el estudio en madres embarazadas y continuarlo a lo largo de 6 años. Lo que sí observaron fue que un nuevo embarazo o tener la misma pareja durante los años de seguimiento actuaba como factor protector frente a una infección oral por VPH.³⁷

Otro factor de riesgo que apunta el estudio de Kreimer⁹⁵ en una población de 396 sujetos es la positividad para herpes virus simplex (HSV-2), con una OR=2,7 (IC 95%; 1,2-5,2%), además de encontrar también asociación en el sexo masculino [OR=3

(IC 95%; 1,3-7,0%)] y mayor prevalencia de infección oral a edades más avanzadas, después de ajustar para evaluar las variables demográficas y de exposición. Sin embargo, el número de compañeros recientes para sexo oral no fue significativo [OR=0,2 (IC 95%; 0,0-1,2%)], cosa que sí se observó con una asociación muy robusta, en los 190 sujetos VIH positivos que declararon haber realizado sexo oral a más de una pareja en los últimos 12 meses [OR=19,0; (IC 95%; 3,1-52,7%)].

Costa Rica, en su ensayo clínico y analizando sólo a las mujeres de 20-29 años pertenecientes al brazo del estudio sin vacunación contra el VPH,¹³⁶ encontraron que el estado civil influía significativamente para el desarrollo de una infección oral por un alfa-papilomavirus. Las jóvenes sin pareja fueron las que presentaron una mayor prevalencia del virus (3,7%), con una OR de 3,2 (IC 95%; 1,8-5,7%) frente a las casadas o viviendo como casadas y divorciadas/separadas [OR=0,7 (IC 95%; 0,2%-3,1%)]. También se observó que la prevalencia oral del VPH aumentó conforme el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, siendo significativo para mujeres con 4 ó más parejas sexuales [OR=2,4 (IC 95%; 1,0%-6,1%)], así como el estatus positivo frente a infección cervical y la sinusitis crónica. Haber practicado sexo oral con más de un compañero sexual dejó de ser significativo a la hora del análisis multivariante, aunque la población con esta exposición fue relativamente baja (>2 compañeros sexo oral a lo largo de la vida, 26%), pero sí se

observó que estas mujeres tuvieron una mayor prevalencia de infección oral frente a aquellas que no practicaron sexo oral o que lo hicieron con una sola pareja (2,9% vs. 1,5%).

En Brasil, en un estudio llevado a cabo en una muestra de 559 hombres asintomáticos de 18-68 años con una media de edad de 23 años y con una prevalencia oral relativamente baja (1,3%), los mayores de 26 años resultaron ser más vulnerables a la infección oral ($p=0,01$), así como aquellos que reportaron prácticas orales, especialmente en esta edad, siendo un porcentaje muy alto los individuos que declararon tener este hábito (71,8%), pudiendo estar estos dos resultados asociados a la adopción de hábitos de riesgo en ese grupo de edad. Tener un amplio número de parejas sexuales también resultó estar asociado a la infección oral por VPH.¹³⁹

En un estudio más pequeño llevado a cabo en San Juan de Puerto Rico¹³⁷ entre 205 hombres hispanos, se vio un aumento de la prevalencia con el incremento de edad, observando un pico entre los hombres con 55-81 años (35,5%), aunque esta asociación desapareció a la hora de ajustar por número de parejas sexuales ($OR=1,02$) y hábito tabáquico ($OR=3,1$; fumador en algún momento de la vida), factores de riesgo que sí continuaron asociados a la infección oral después de la regresión logística multivariante. En cambio, ni el comportamiento sexual ni el sexo oral estuvieron asociados a cualquier tipo de infección oral por VPH, así como tampoco lo fue la positividad frente a

VIH (50,2% de los sujetos reportaron dicha infección), pero estos resultados podrían ser explicados por la selección de un grupo sexual de riesgo, reclutados en una clínica de infecciones de transmisión sexual y con poca heterogeneidad con respecto algunos factores considerados de riesgo. Además, la prevalencia de este grupo resultó ser más alta que lo reportado en otros estudios [20%; (IC 95%; 14,8%-26,1%)].

En China, con datos de prevalencia oral muy bajos [0,67%; (IC 95%; 0,47%-0,93%)], se observó un mayor porcentaje de la infección por tipos pertenecientes al género alfa-papilomavirus en los sujetos más jóvenes (25-35 años; 0,93%; $p < 0,04$), así como aquellos que reportaron historia previa de enfermedad oral (úlceras, enfermedad en encías o inflamación crónica), pero no se observaron diferencias en cuanto a sexo, estado civil, hábito tabáquico, número de compañeros sexuales a lo largo de la vida ni con la práctica de sexo oral, aunque la asociación de ésta podría verse atenuada por la baja participación de jóvenes, quienes mostraron ser los que más practicaron este hábito sexual.¹⁴⁹

Los datos más recientes que podemos encontrar provienen de la revisión sistemática y meta análisis llevado a cabo por Shigeishi y Sugiyama.¹⁵² Ellos encontraron, con respecto a los hábitos sexuales, que la prevalencia oral del VPH era mayor en aquellos sujetos que reportaron haber practicado sexo oral comparado con aquellos que no [OR 1,90 (IC 95%; 1,51%-2,39%),

$p < 0,0001$]. Sin embargo, esta asociación desapareció si se comparaba el sexo oral con la infección de VPH en mujeres. También se observó una asociación significativa entre el hábito tabáquico y la infección oral [OR 2,13 (IC 95%; 1,32%-3,43%), $p < 0,0024$], que también lo fue si se estratificaba por sexo femenino [OR 2,19 (IC 95%; 1,26%-3,82%), $p < 0,0058$].

1.9.6 Métodos de detección, genotipado y recogida de muestras del VPH oral

1.9.6.1 Métodos de detección y genotipado del VPH oral

La evidencia acerca del papel que el VPH juega en la etiología de un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello ha ido creciendo a lo largo de los años, presentando estos una mejor respuesta al tratamiento,¹⁶³ además de una mejor prognosis. Actualmente, se han descrito métodos de detección y análisis de VPH pero todavía no existe un *gold standard* así como tampoco un método común acordado para la obtención de muestras orales. Tanto la técnica como el método de recogida utilizados son de gran importancia, ya que la prevalencia del VPH varía ampliamente, dependiendo de ambas.

Para muestras orales, los métodos de detección son los mismos ya descritos para el cáncer cervical y otros cánceres genitales, luego no serán expuestos de nuevo.

En nuestro estudio, decidimos utilizar el kit HPV SPF10 PCR-DEIA-LiPA₂₅ (LaboBiomedial Product, Rijswijk, The Netherlands) capaz de detectar de manera simultánea 25 genotipos mediante hibridación reversa por un ensayo de prueba de sondas. Esta técnica ha demostrado alto rendimiento en cuanto a sensibilidad, reproductibilidad y cobertura de tipos de VPH en otros estudios.^{164,165}

1.9.6.2 Recogida de muestras del VPH oral

Para la detección de la infección oral por VPH no hay un *gold standard* en cuanto a la técnica ni tampoco existe un cribado estandarizado, como sí ocurre con el cáncer cervical. Con respecto a la recogida de muestras, tampoco se conoce un método que sea superior a otro en cuanto a sensibilidad y especificidad, pudiéndonos encontrar una amplia variación de la prevalencia oral del VPH, incluso en poblaciones similares según el método de muestreo.¹⁵⁴

Actualmente, los métodos más comunes utilizados son la toma de muestra mediante enjuague bucal, el citocepillado o utilización de hisopo, así como el raspado bucal. La biopsia es un buen método para obtener material de una lesión orofaríngea, ya que permite recuperar la capa de células basales, donde el VPH se encuentra en su forma latente,¹⁶⁶ pero se trata de una

técnica relativamente cara, además de ser un procedimiento quirúrgico invasivo, por lo que no es útil para grandes estudios epidemiológicos en población general, siendo, además, que la infección oral por VPH suele cursar de manera asintomática.

En nuestro estudio, hemos elegido el enjuague bucal junto con gárgaras, al ser una técnica rápida y simple, ya que es no invasiva para el paciente, además de económica y capaz de recoger suficiente DNA de VPH para su detección. Es la técnica más habitual de recogida de muestras orales para este virus ya que una sola muestra de enjuague bucal proporciona una gran cantidad de DNA de alto peso molecular.¹⁶⁷

1.9.7 Estrategias de prevención del cáncer oral relacionado con el VPH

El VPH oral y los cánceres orofaríngeos son más difíciles de descubrir que aquellos relacionados con el tabaco, debido a que los síntomas no son tan obvios para el individuo que desarrolla la enfermedad ni para los profesionales especializados, como pueden ser los otorrinolaringólogos, cirujanos de cabeza y cuello o dentistas. Aunque encontramos numerosos test complementarios, no existe todavía ninguna prueba diagnóstica aprobada por la FDA para la detección del VPH orofaríngeo, ni las organizaciones médicas o dentales recomiendan el cribado para el VPH oral. Se necesita todavía más investigación para

encontrar qué tipo de cribado para cánceres orofaríngeos podría tener ventajas sanitarias.

De momento, la mejor forma de detección es a través de un examen visual y táctil realizado por un médico profesional o dentista. Al contrario que el cáncer cervical, donde contamos con métodos aprobados tanto para estrategias primarias como secundarias, aún son necesarios más estudios para encontrar el tipo de cribado para cánceres orofaríngeos.

Dado que la mayoría de los cánceres orofaríngeos relacionados con el VPH están causados por el VPH-16, genotipo incluido tanto en la vacuna Cervarix® como Gardasil® y Gardasil 9®, es razonable esperar que estas vacunas puedan también prevenir la infección orofaríngea por VPH-16 y VPH-18. No obstante, no se han diseñado ensayos clínicos que respondan a esta cuestión por lo que el impacto de la vacunación como medida profiláctica para el cáncer orofaríngeo todavía no se conoce, aunque estudios iniciales sugieren que la vacunación puede ser efectiva.^{166,168}

En un ensayo clínico realizado entre 7.466 mujeres de 18 a 25 años, aleatorizadas para recibir vacuna Cervarix® o Hepatitis A, como brazo control, se evaluó la prevalencia de la infección oral por VPH y, aunque este dato no fue recogido en la visita inicial, después de 4 años post-vacunación, la prevalencia de la

infección oral por los genotipos de la vacuna VPH-16/18 fue mucho menor en el grupo de vacunadas (1/2.910) que en el grupo control (15/2.924), con una eficacia estimada de la vacuna del 93.3%.¹⁶⁹ Estos datos sugieren que la vacuna puede conferir protección contra la infección por los genotipos VPH-16/18, con potenciales implicaciones para la prevención del cáncer orofaríngeo relacionado con el VPH. Este posible impacto también fue sugerido por Gillinson en su estudio realizado en una muestra representativa de USA, donde la prevalencia en las 290 mujeres vacunadas entre 14-59 años fue del 0% frente al 0,5% de las 1.985 mujeres no vacunadas.¹³⁰

El rol de una posible vacunación profiláctica para aquellos cánceres orofaríngeos relacionados con el VPH necesita aún más datos y, aunque los ya existentes apuntan a una protección frente al VPH oral, la pregunta acerca de la eficacia de la vacunación frente al VPH y estos cánceres sigue abierta.

2. Justificación del estudio

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El VPH fue aislado por primera vez en 1983 de un cáncer cervical y, doce años después, fue declarado agente carcinógeno humano necesario para el desarrollo de este cáncer. Desde entonces, se ha conseguido realizar importantes intervenciones en salud pública, como son la implantación de programas de cribado y el uso de vacunas para prevenir la infección por VPH. Posteriores revisiones llevadas a cabo por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) concluyeron que existía la suficiente evidencia para la carcinogénesis del VPH-16 en orofarínge y, posiblemente, en cavidad oral. Al contrario que en el cáncer cervical, todavía no existe una infraestructura clínica clara para el cribado, ni se tiene el suficiente conocimiento de las lesiones pre-cancerosas que ocurren en los cánceres de cabeza y cuello.

Estudios longitudinales han esclarecido la historia natural de la infección cervical por VPH y la asociación de la persistencia de esa infección con la neoplasia cervical. Recientemente, este hecho también ha sido vinculado a la carcinogénesis oral y orofaríngea y, dada su relevancia, el número de estudios en la población sana han aumentado en los últimos años, emergiendo cada año nueva información. No obstante, todavía no se conoce bien la historia natural de la infección oral por VPH, y los datos de que se dispone son aún insuficientes y difíciles de comparar.

Los resultados en la prevalencia de la infección oral por VPH en sujetos sanos presentan gran variabilidad (0,6%-17%).^{131,37,149} La prevalencia de la infección en el grupo de edad universitaria se sitúa en torno al 2%-10%.^{96,97,147,161,162} Esta diversidad de resultados puede deberse a las posibles diferencias geográficas, a la gran heterogeneidad de los estudios, con diferencias en tamaños de muestras o población estudiada, así como al uso de diferentes técnicas de detección y recogida de muestras. Además, el número de estudios que estiman la persistencia de las infecciones así como tasas de nuevas infecciones, son anecdóticos. Tampoco se conoce la implicación de infecciones múltiples por VPH.

Por todo ello, se hace necesaria la realización de estudios prospectivos epidemiológicos para estimar la proporción de individuos sanos con la infección, la distribución de genotipos por grupos específicos de edad, siendo los jóvenes de 18-25 años aquellos que presentan la prevalencia más alta de enfermedades de transmisión sexual,¹⁶¹ así como la existencia de infecciones múltiples, para poder desarrollar intervenciones efectivas que reduzcan la carga de la infección por VPH, la cual sigue siendo desconocida en los jóvenes adultos sanos de España.^{144,146,170}

3. Hipótesis

3 HIPÓTESIS

Alrededor del 10% de la población de estudio (jóvenes universitarios de edades comprendidas entre los 18-25 años) presenta una infección oral por el VPH.

Las infecciones persistentes (mismo genotipo después de seis meses) ocurren en menos del 1%.

4. Objetivos

4 OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es:

- Estimar la prevalencia de la infección oral por VPH y determinar la distribución de genotipos de VPH hallados en la cavidad oral/orofaríngea en estudiantes universitarios de Valencia.

Los objetivos secundarios son:

- Conocer la prevalencia de las infecciones persistentes del VPH en la cavidad oral/orofaríngea en estudiantes universitarios de Valencia.

- Determinar la tasa aclaramiento de infecciones por VPH en estudiantes universitarios de Valencia previamente infectados.

- Describir y estimar los posibles factores de riesgo asociados al estado del portador del VPH en cavidad oral/orofaríngea en estudiantes universitarios de Valencia.

5. Material y métodos

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del tipo de estudio

Estudio epidemiológico, descriptivo, transversal.

5.2 Población de estudio

Estudiantes universitarios de la Universidad de Valencia, con edades comprendidas entre 18-25 años, y residentes en la región durante la realización del estudio, que expresan su consentimiento por escrito para la participación en la investigación.

5.3 Ámbito y período de estudio

El reclutamiento del presente estudio se realizó en Noviembre de 2012 en las instalaciones de los campus universitarios de las carreras de Medicina, Psicología, Educación Física/Fisioterapia, Escuela Técnica Superior de Ingeniería (ETSE), Magisterio, y el campus de Los Naranjos, así como su biblioteca. Todas estas instalaciones pertenecen a la Universidad de Valencia, que contaba con 63.940 estudiantes matriculados durante el curso 2012-2013. El número de estudiantes reclutados en cada facultad o escuela técnica se exponen en la Tabla 5.3-1. Se intentó que la proporción de hombres y mujeres fuese la misma.

Tabla 5.3-1 N° de estudiantes reclutados en cada centro Universitario

Centro Universitario	Hombres	Mujeres	Total
Facultad de Medicina	17	72	89
Facultad de Psicología	9	44	53
Facultad de Fisioterapia	34	37	71
ETSE	65	41	106
Facultad de Magisterio	28	66	94
Campus de los Naranjos	102	28	130
Total	255	288	543

5.4 Tamaño de muestra y análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó asumiendo una prevalencia de VPH del 10% con una potencia estadística del 95% y una precisión de $\pm 2.63\%$, concluyendo que precisaríamos de 500 voluntarios sanos para el estudio. Finalmente, se incluyeron 548 estudiantes en nuestro trabajo de investigación para evitar posibles pérdidas por muestras con insuficiente cantidad de células.

Se realiza una descripción de todas las variables recogidas. Las correspondientes características demográficas, hábito tabáquico y consumo de alcohol, comportamientos sexuales y enfermedades de transmisión sexual previas se describen utilizando medias y proporciones.

Las variables cualitativas se describen mediante las correspondientes frecuencias y su intervalo de confianza al 95%. En las cuantitativas, se calcula la media y la desviación

estándar.

La prevalencia de infección oral por VPH y la prevalencia de los distintos genotipos, así como las persistencias y nuevas infecciones, en estudiantes con una infección oral previa con sus intervalos de confianza al 95%, se estiman en global, según el género y según su estado de vacunación.

Para determinar la asociación de las variables se efectuó un análisis univariante. La diferencia entre grupos, se analiza mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2) en las variables cualitativas, y, el test t de Student para las variables cuantitativas. Se han considerado significativos aquellos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico ha realizado utilizando el paquete estadístico STATA/IC 12.1 (StataCorp LP Texas, USA).

5.5 Reclutamiento de participantes

Tras contacto con el Rectorado de la Universidad de Valencia para el trámite de los permisos necesarios según la normativa vigente, se procedió al reclutamiento de los sujetos de estudio, previo anuncio de fechas y horarios vía correo electrónico de la universidad, para informar de la visita del equipo investigador a los diferentes campus participantes.

Todos los estudiantes interesados firmaron el documento de

consentimiento informado (Anexo 11.1), previa explicación oral de los procedimientos del estudio por parte del equipo investigador y tras dejar el tiempo necesario para la lectura del documento y posibles preguntas.

5.6 Recogida de datos mediante encuesta

Posterior a la firma del CI, se solicitó la auto-cumplimentación de una encuesta de factores de riesgo, donde se preguntó al alumno por sus características demográficas, el hábito tabáquico y de consumo de alcohol, los comportamientos sexuales y enfermedades de transmisión sexual previas, así como su estado de vacunación frente al VPH.

Las encuestas fueron completadas por los alumnos en las instalaciones facilitadas por la Universidad. Se recogieron 35 variables a través de preguntas clasificadas en cinco grupos:

- Información general

Sexo

Edad

Fecha recogida de muestra

Código postal vivienda habitual

Código postal residencia padres

Situación personal

Profesión del padre y de la madre

Vacunación frente a VPH

- Consumo de alcohol

La ingesta de alcohol y número de días de consumo fue requerida teniendo en cuenta la graduación alcohólica por bebida utilizada en la Encuesta Nacional de Salud ¹⁷¹. Se consideró una bebida a un botellín, lata o vaso de cerveza; un vaso de vino champán o cava; un cubata, cocktail o chupito.

Días a la semana en que se consume una bebida (cerveza, vino, cubata/chupito).

Bebidas que se toman al día, cuando se bebe (cerveza, vino, cubata/chupito).

- Higiene bucal

Uso de enjuague bucal/colutorio para la higiene bucal

Frecuencia de uso (si aplica)

Marca enjuague bucal (si aplica)

Enjuague bucal con o sin alcohol (si aplica)

Tiempo de enjuague (si aplica)

-Hábito tabáquico

Fue evaluado en la entrevista siguiendo la clasificación utilizada por la OMS: fumador habitual (más de un cigarro/día),

ocasional (menos de un cigarro al día), ex fumador (al menos seis meses sin fumar) y no fumador.

Clasificación según el hábito tabáquico

Edad de inicio del hábito tabáquico

Tiempo fumando (sin contar períodos sin consumo de tabaco)

Número de cigarrillos fumados al día

- Hábitos sexuales

Enfermedades de transmisión sexual (ETS) previas

Verrugas genitales previas: esta pregunta fue realizada para evitar la posible no inclusión de éstas como parte de una ETS por los estudiantes

Besos íntimos, definidos como “besos con lengua”

Relaciones sexuales, definidas como “con penetración”

Edad de la primera relación sexual (años)

Uso del preservativo en las relaciones sexuales

Práctica de sexo oral, definido como “contacto buco-genital con pareja sexual”

Uso del preservativo en la práctica de sexo oral

Para los hombres, circuncisión

Orientación sexual

Ir al Anexo 11.2 para ver la encuesta completa

5.7 Recogida de muestras biológicas

Una vez completada la encuesta, se procedió a la toma de una muestra oral, mediante un enjuague bucal enérgico y “ruidoso” acompañado de gárgaras por toda la cavidad oral, de una duración al menos de 30 segundos, para asegurar la recogida de un número adecuado de células escamosas, y realizado en 15 mL de suero salino. Tras éste, el líquido se conservó en un recipiente estéril a una temperatura entre 2-8°C para su transporte y almacenamiento en el laboratorio, a temperaturas inferiores a -20°C hasta su posterior procesado. El tiempo máximo transcurrido entre la toma de muestra y su congelación fue siempre menor de 6 horas.

A los seis meses y sólo aquellos estudiantes que dieron resultado positivo para una infección oral por VPH, se recogió una segunda muestra del mismo modo que la anterior.

5.8 Detección y genotipado de las muestras biológicas

Los especímenes se centrifugaron y el contenido celular fue sometido a una purificación de DNA. El DNA fue aislado utilizando el extractor de ácido nucléico NucliSENS® EasyMAG® (BioMérieux Clinical Diagnostics, UK) siguiendo las instrucciones del fabricante.

La detección y genotipado del VPH se realizó utilizando el kit

HPVSPF10 PCR-DEIA-LiPA₂₅ (LaboBiomedial Product, Rijswijk, The Netherlands) capaz de detectar simultáneamente los genotipos de alto riesgo VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70; los genotipos de bajo riesgo VPH-6, 11, 34, 40, 41, 43, 44, 53, 54; y el tipo de riesgo indeterminado VPH-74.

Tabla 5.8. Genotipos que identifica el kit HPVSPF10 PCR-DEIA-LiPA₂₅

Genotipos alto riesgo
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68
Genotipos bajo riesgo
6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61
Genotipos Riesgo indeterminado
34, 74

5.8.1 Definiciones

- Prevalencia: estudiantes VPH positivos a cualquier genotipo dividido por el número de estudiantes reclutados.
- Infección oral: presencia de DNA de VPH en la muestra.
- Infección simple: infección producida por un solo genotipo
- Infección múltiple: infección producida por más de un genotipo.
- Infección persistente: Cuando el genotipo encontrado en la segunda muestra (a los 6 meses) es el mismo que en la primera muestra.

-Nueva infección: Si el genotipo de la segunda muestra es diferente al encontrado en la primera muestra.

-Aclarado: cuando en la segunda muestra no se detectan genotipos o no es el mismo que en la primera.

5.9 Análisis estadístico

Se realiza una descripción de todas las variables recogidas. Las correspondientes características demográficas, hábito tabáquico y consumo de alcohol, comportamientos sexuales y enfermedades de transmisión sexual previas se describen utilizando medias y proporciones.

Las variables cualitativas se describen mediante las correspondientes frecuencias y su intervalo de confianza al 95%. En las cuantitativas, se calcula la media y la desviación estándar.

La prevalencia de infección oral por VPH y la prevalencia de los distintos genotipos, así como las persistencias y nuevas infecciones, en estudiantes con una infección oral previa con sus intervalos de confianza al 95%, se estiman en global, según el género y según su estado de vacunación.

Para determinar la asociación de las variables se efectuó un análisis univariante. La diferencia entre grupos, se analiza mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2) en las variables

cualitativas, y, el test t de Student para las variables cuantitativas. Se han considerado significativos aquellos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico ha realizado utilizando el paquete estadístico STATA/IC 12.1 (StataCorp LP Texas, USA).

5.10 Aspectos ético-legales

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Epidemiológicas (BPE), además de seguir la normativa legal vigente.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de la Dirección General de Salud Pública/Centro Superior de Investigación en Salud Pública (DGSP/CSISP).

Los participantes firmaron el Consentimiento Informado (CI) tras la información verbal y escrita en la Hoja de Información al Paciente, antes de cualquier procedimiento del estudio. Todos recibieron una copia del CI. Su información personal se mantuvo disociada, ya que fue necesario contactar con aquellos que fueron positivos en la primera muestra para poder llevar a cabo la recogida de una segunda muestra a los seis meses, y así estimar la prevalencia y la persistencia en sujetos con una infección previa de VPH.

La Universidad de Valencia participó en la difusión del estudio y facilitó el espacio para el reclutamiento y la toma de muestras.

6. Resultados

6 RESULTADOS

Un total de 548 estudiantes universitarios, pertenecientes a 6 diferentes campus de la Universidad de Valencia, participaron en el estudio. Se recogieron cuestionarios autocumplimentados y muestras orales de todos ellos. Se excluyeron del análisis 5 muestras, junto con sus respectivos cuestionarios, al no ser interpretables los resultados de laboratorio. Por tanto, nuestra población final del estudio fue de 543 estudiantes, 255 varones y 288 mujeres.

6.1 Características de la población de estudio

Estado vacunal

De los 543 sujetos participantes, 70 (12,9%) había recibido al menos una dosis de vacuna frente al VPH, siendo todas mujeres. Aquellas que reportaron no recordar su estado vacunal frente al virus, fueron tratadas como no vacunadas (Figura 6.1-1).

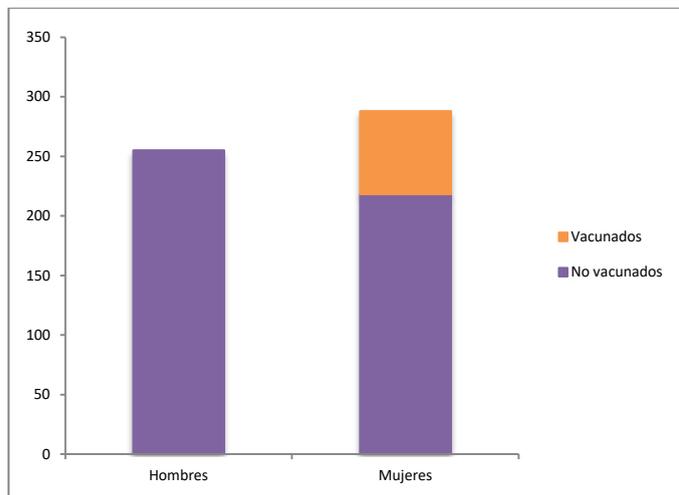


Figura 6.1-1. Número de estudiantes universitarios que participaron, por género y estado vacunal frente al VPH

Edad

La edad media fue de $21,1 \pm 1,9$ años, en un rango de 18 a 25 años. La edad media en los hombres fue de $21,1 \pm 1,9$ años y en las mujeres de $21,5 \pm 1,6$ años. De las 70 vacunadas, la edad media fue de $19,6 \pm 1,8$ años (rango 18-25). De ellas, 31 (44,3%) tenían 18 años; en las restantes 39, la edad media fue de $20,8 \pm 1,6$ años.

Hábito tabáquico

Respondieron a esta pregunta 541 estudiantes y, de acuerdo con las respuestas dadas en el cuestionario, 354 (65,43%) de los estudiantes no eran fumadores, mientras que 92 (17,1%) se declararon fumadores habituales y 62 (11,46%) ocasionales y 33

(6,10%) eran ex fumadores. En la Tabla 6.1-1 se representan estos datos y en la Figura 6.1-1 los porcentajes estratificados por género.

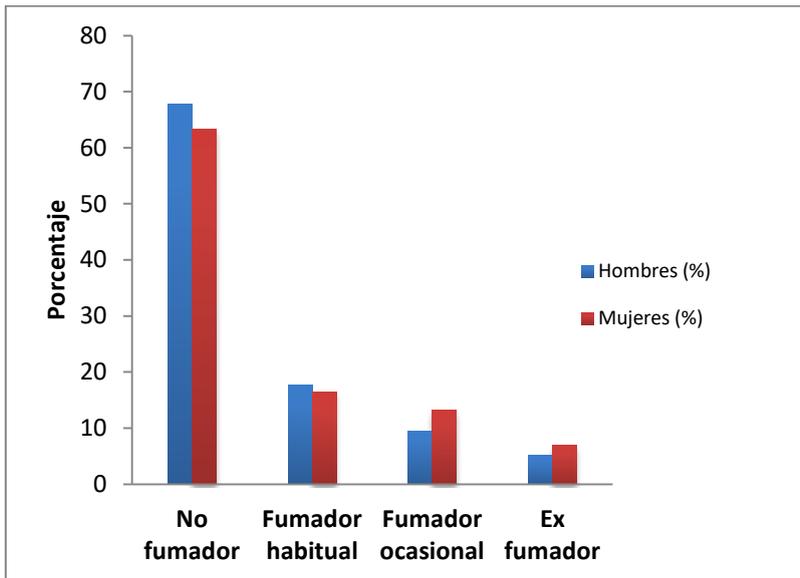


Figura 6.1-2. Hábito tabáquico en el grupo de hombres y mujeres

Entre los 527 estudiantes que respondieron a la pregunta de la cantidad de cigarrillos que fumaban al día durante el tiempo que fumaron, 135 (78,03%), lo hicieron en una cantidad menor a 10 cigarrillos/día, 32 (18,5%) fumaron entre 11-20 cigarrillos/día, siendo anecdótico el consumo de más de 20 cigarrillos/día en la población estudiada (6; 3,47%). Sólo una estudiante reportó fumar más de 30 cigarrillos/día. En la Figura 6.1-3 se muestra la cantidad de cigarrillos/día consumida por los estudiantes estratificada por género.

Resultados

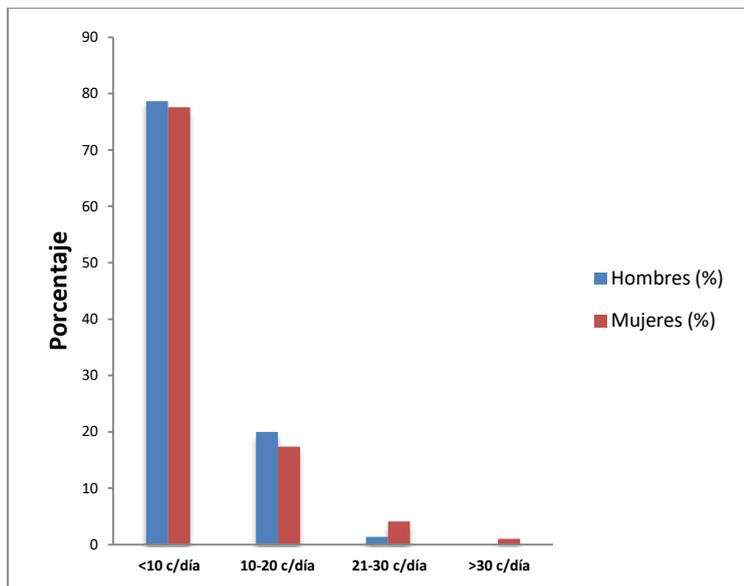


Figura 6.1-3. Número de cigarrillos consumidos diariamente en hombres y mujeres

La edad media de inicio de consumo de tabaco, dentro del total de estudiantes que reportaron hábito tabáquico en algún momento de su vida, fue $16,27 \pm 1,39$ años. No se aprecian grandes diferencias en cuanto a género para la edad de inicio de este hábito ($16,43 \pm 2,04$ en hombres y $16,14 \pm 1,9$ en mujeres). En la Figura 6.1-4 se representa la edad de inicio del hábito tabáquico, en cada género.

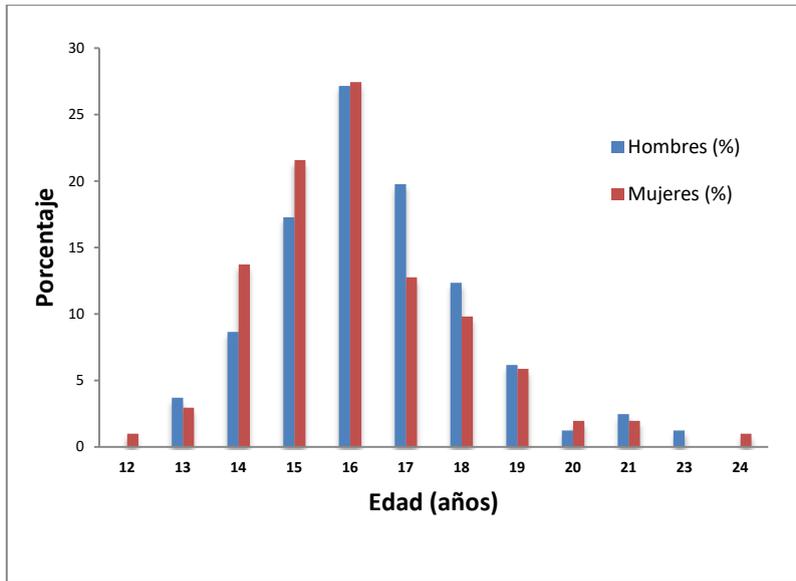


Figura 6.1-4. Edad de inicio del hábito tabáquico de los estudiantes según el género

Tabla 6.1-1. Hábito tabáquico de la población estudiada (%)

	Hombres (n=254)	Mujeres (n=287)	Total (n=541)
No fumador	172 (67,72)	182 (63,41)	354 (65,43)
Ex fumador	13 (5,12)	20 (6,97)	33 (6,10)
Fumador ocasional	24 (9,45)	38 (13,24)	62 (11,46)
Fumador habitual	45 (17,72)	47 (16,38)	92 (17,01)
N° de cigarrillos al día			
≤ 10	59 (78,67)	76 (77,55)	135 (78,03)
11 - 20	15 (20)	17 (17,35)	32 (18,50)
21 - 30	1 (1,33)	4 (4,08)	5 (2,89)
>30	0 (0,00)	1 (1,02)	1 (0,58)
Edad media inicio	16,43±2	16,14±1,4	16,27±1,2

Consumo de alcohol

Con respecto al consumo de alcohol, 82 (15,13%) estudiantes manifestaron ser abstemios y 460 (84,87%) dijeron consumir alcohol. En la Figura 6.1-5 se representa el porcentaje de consumidores y no consumidores de alcohol y en la Figura 6.1-6 los porcentajes de tipo de bebida alcohólica consumida estratificados por género.

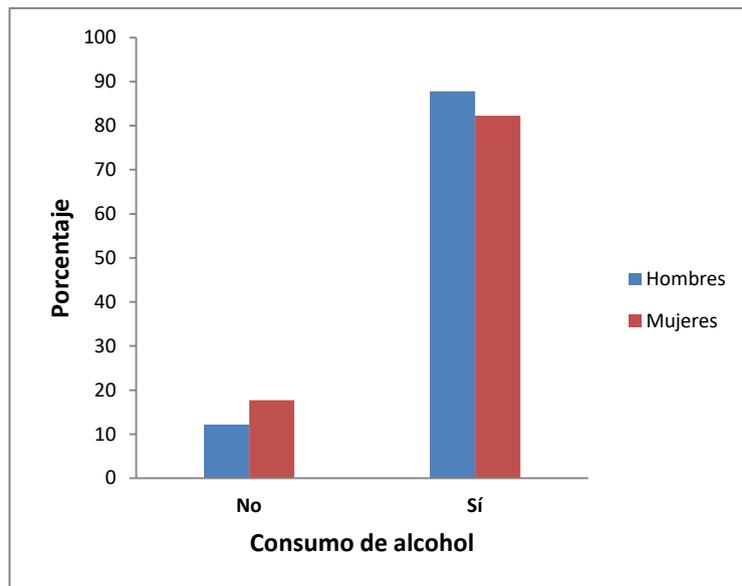


Figura 6.1-5. Porcentaje consumidores de alcohol, por género

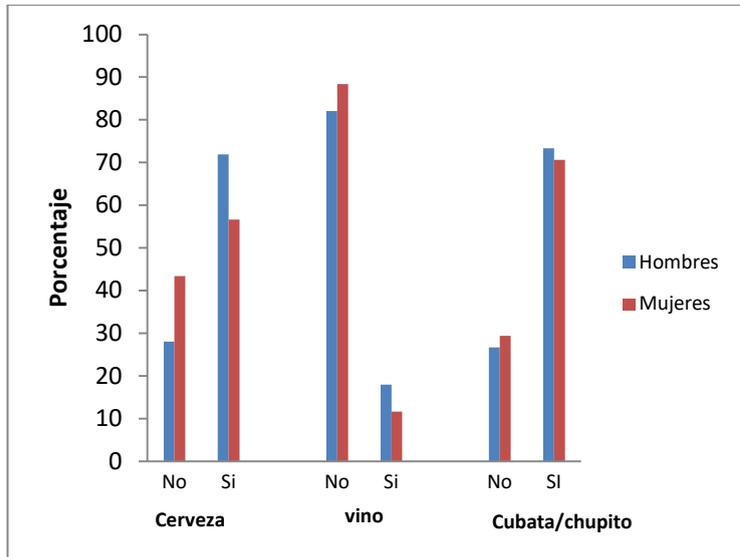


Figura 6.1-6. Porcentajes de tipo de bebida alcohólica en cada género.

Entre aquellos estudiantes que manifestaron consumir alcohol, 392 (85,59%) dijo hacerlo entre 1-2 días a la semana mientras que 66 (14,41%) consume más de dos días a la semana. En la Figura 6.1-7 se representa el consumo y tipo de bebida alcohólica, por género.

Resultados

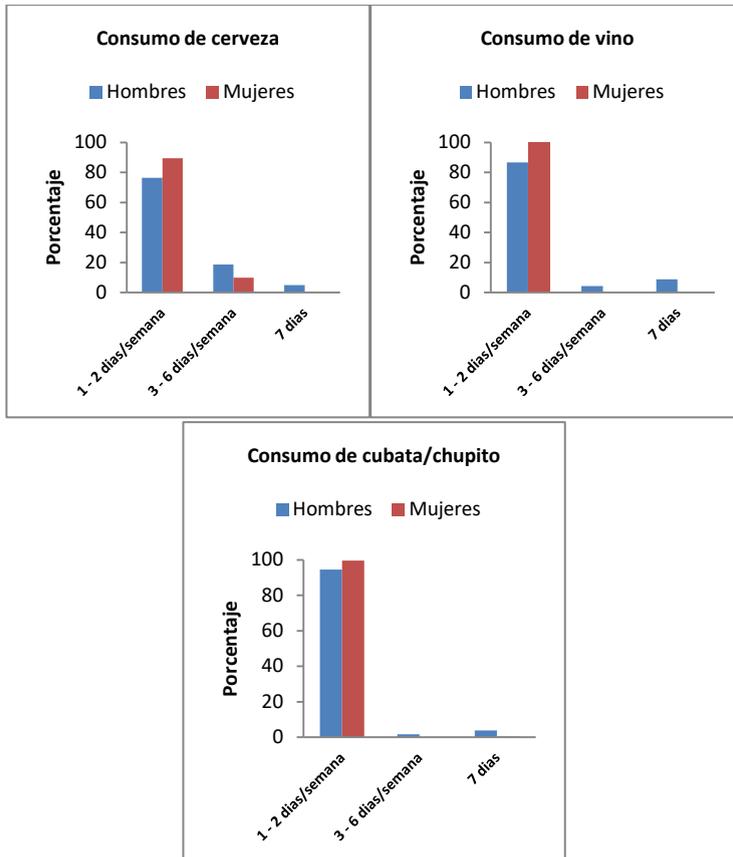


Figura 6.1-7. Consumo de alcohol durante la semana en cada género.

En general, la bebida más consumida fue el cubata/chupito (71,88%), seguido de la cerveza (63,82%) y el vino (14,58%). En cuanto a la frecuencia, la mayoría suele tomar alcohol entre uno o dos días a la semana: cerveza (82,26%), vino (92,31%) y cubata/chupito (97,15%). Las cantidades de alcohol que se toman son moderadas, entre uno y dos vasos el día que consumen; cerveza (73,21%), vino (81,82%) y cubata/chupito (47,41%). La bebida alcohólica más consumida el mayor

número de días a la semana es la cerveza, manifestando 50 (14,53%) de los universitarios beberla entre 3-6 días a la semana. El cubata es la bebida que se toma en mayor exceso, 52,59% de los estudiantes declararon tomar más de dos copas el día que ingerían alcohol frente al 26,79% de cerveza y al 17,98% de vino. No es usual el consumo de vino en nuestra muestra, donde un 84,99% declara no beberlo frente al 36,12% que no toman cerveza y el 27,58% que no beben cubata/chupito. El consumo de alcohol tiende a ser más habitual en hombres que en mujeres, excepto el cubata (Figura 6.1-8 y Tabla 6.1-2).

Resultados

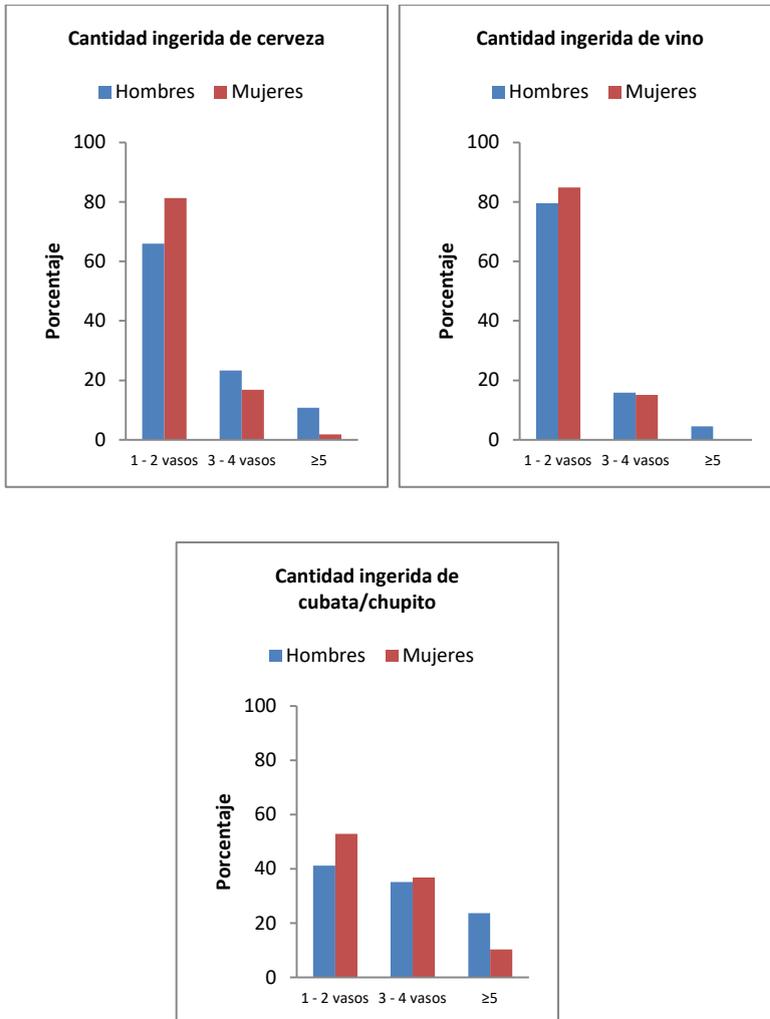


Figura 6.1-8. Cantidad ingerida de alcohol por género.

Tabla 6.1-2. Consumo de alcohol de la población estudiada (%)

Clase bebida	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Cerveza			
No	71 (28,06)	124 (43,36)	195 (36,18)
Si	182 (71,94)	162 (56,64)	344 (63,82)
Vino			
No	206 (82,07)	251 (88,38)	437 (81,68)
Si	45 (17,93)	33 (11,62)	78 (14,58)
Cubata/chupito			
No	67 (26,69)	84 (29,37)	151 (28,12)
SI	184 (73,31)	202 (70,63)	386 (71,88)
Frecuencia bebida (días/semana)			
<u>Cerveza</u>			
1 - 2	139 (76,37)	145 (89,51)	284 (82,56)
3 - 6	34 (18,69)	16 (9,88)	50 (14,53)
7	9 (4,95)	1 (0,62)	10 (2,91)
<u>Vino</u>			
1 - 2	39 (86,67)	33 (100)	72 (92,31)
3 - 6	2 (4,44)	0,00	2 (2,56)
7	4 (8,89)	0,00	4 (5,13)
<u>Cubata/Chupito</u>			
1 - 2	174 (94,57)	201 (99,50)	375 (97,15)
3 - 6	3 (1,63)	0,00	3 (0,78)
7	7 (3,8)	1 (0,50)	8 (2,07)
Cantidad ingerida cada vez			
<u>Cerveza</u>			
1 - 2 vasos	116 (65,91)	130 (81,25)	246 (73,21)
3 - 4 vasos	41 (23,30)	27 (16,88)	68 (20,24)
≥5	19 (10,80)	3 (1,88)	22 (6,55)
<u>Vino</u>			
1 - 2 vasos	35 (79,55)	28 (84,85)	63 (81,82)
3 - 4 vasos	7 (15,91)	5 (15,15)	12 (15,58)
≥5	2 (4,55)	0,00	2 (2,60)
<u>Cubata/Chupito</u>			
1 - 2 vasos	75 (41,21)	108 (52,94)	183 (47,41)
3 - 4 vasos	64 (35,16)	75 (36,76)	139 (36,01)
≥5	43 (23,63)	21 (10,29)	64 (16,58)

Higiene bucal

De los 540 estudiantes que respondieron a la pregunta acerca del uso de colutorios para su higiene bucal, 130 (24,07%) manifestó utilizarlo de manera habitual, 209 (38,70%) dijo hacerlo sólo de manera ocasional y 201 (37,22%) declaró no utilizarlo. Los porcentajes fueron similares tanto en hombres como en mujeres (Figura 6.1-9).

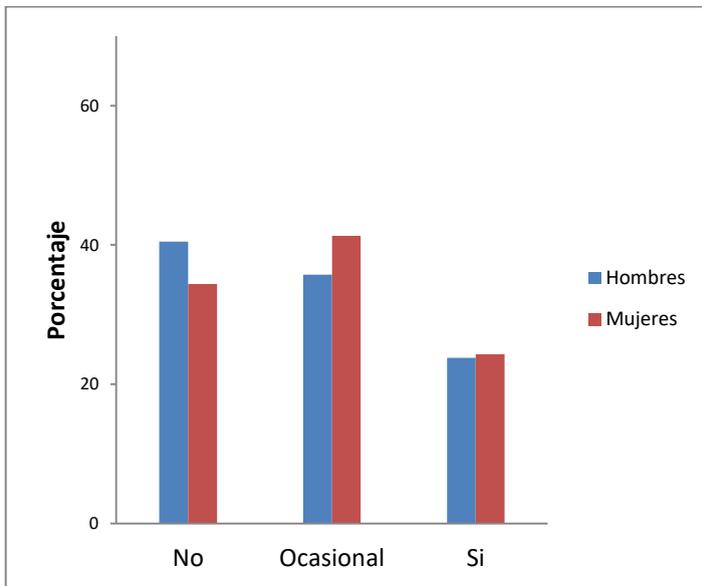


Figura 6.1-9 Uso de enjuague bucal, por género

Hábitos sexuales

El 97,79% de los estudiantes de nuestra muestra tuvo algún tipo de comportamiento de riesgo para adquirir una infección oral de

VPH (besos íntimos, relaciones sexuales o sexo oral). Entre las prácticas sexuales, los besos íntimos fue la más extendida entre ambos sexos con cifras muy similares, el 97,42% informaron haber besado íntimamente alguna vez en su vida. También, el 92,44% de los estudiantes dijo haber mantenido relaciones sexuales. La edad media de inicio de estas relaciones fue a los $16,67 \pm 1,52$ años. El 19,29% nunca ha practicado sexo oral. En cuanto al uso del preservativo, es más habitual entre los estudiantes utilizarlo para el coito, donde el 62,65% de ellos reporta hacerlo de manera habitual, pero no en el sexo oral, donde sólo el 4,65% de los estudiantes declaró utilizarlo (Figura 6.1-10 y Tabla).

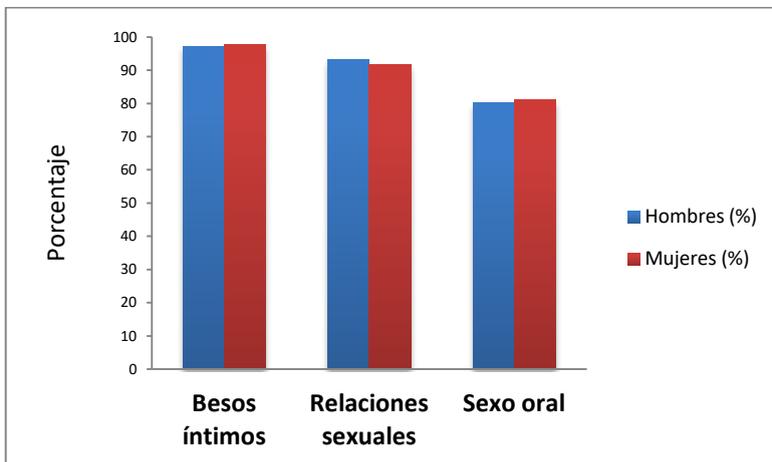


Figura 6.1-10. Comportamientos sexuales de los estudiantes universitarios

Besos íntimos

De los estudiantes que respondieron a esta pregunta, el 2,58% dijo nunca haber besado íntimamente. Entre los que besaron, la mayoría lo hizo, a lo largo de la vida, con más de diez parejas (42,51%), seguido del 28,74% que tuvo entre seis y diez parejas, el 23,68% con entre dos y cinco parejas y, por último, el 5,06% quien sólo se besó íntimamente con una pareja (Tabla 6.1-3). Los hombres reportaron tener más parejas con quien se han besado íntimamente a lo largo de la vida que las mujeres. El 49,57% de los hombres tuvieron más de diez parejas a lo largo de la vida frente al 36,26% de las mujeres. En la Figura 6.1-11 se especifican los porcentajes obtenidos estratificado por sexo. Sin embargo preguntados por los besos íntimos en el último año, el 1,16% de los estudiantes declaró no haber besado y la mayoría (47,49%) lo hizo sólo con una sola pareja. El 31,27%, declaró haber besado entre dos y cinco parejas, el 12,16% a más de diez parejas en el último año y el 7,92%, entre seis a diez (Tabla 6.1-3).

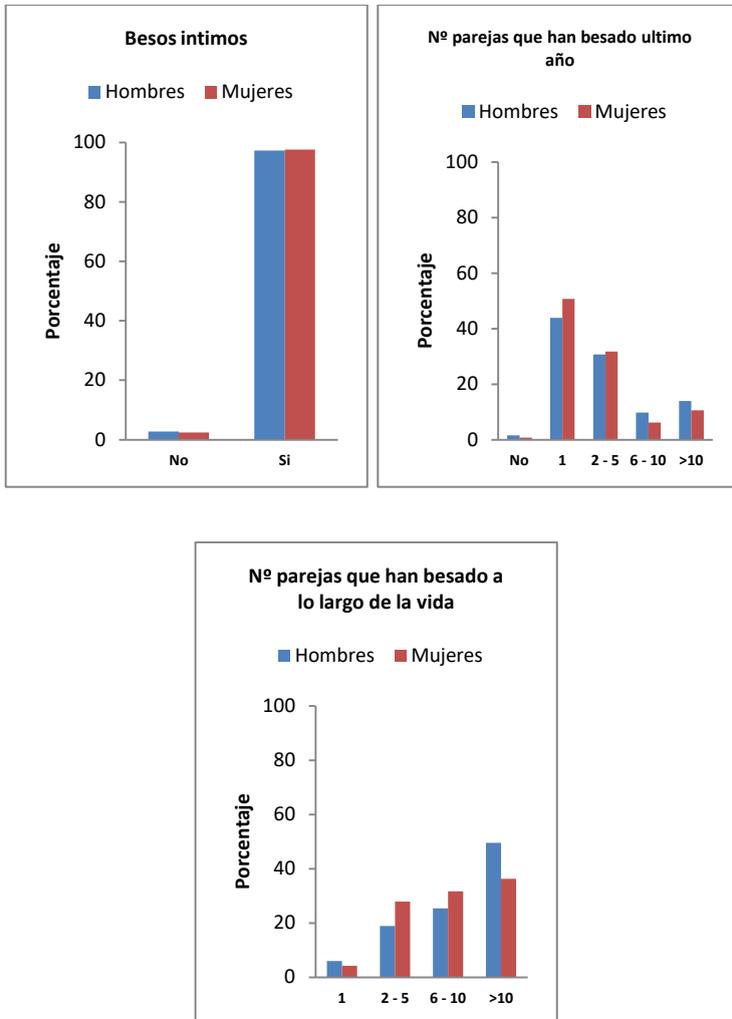


Figura 6.1-11. Besos íntimos, por género

Relaciones sexuales

En nuestra muestra, la edad media de la primera relación sexual fue de $16,67 \pm 1,52$ (rango 13-22 años); en los hombres de 16,75

$\pm 1,55$ y $16,59 \pm 1,5$ en las mujeres. La mayoría de los estudiantes (79,59%) iniciaron sus relaciones sexuales con más de 16 años y el 20,41% era menor de 16 años. No han tenido relaciones sexuales el 7,75% de los estudiantes de nuestra muestra. La mayoría dijo haber tenido relaciones sexuales a lo largo de la vida, con entre dos y cinco parejas (48,58%), seguido de aquellos que declararon tener sólo una (24,20%). El 12,48% declaró haber tenido entre seis y diez parejas y el 6,99% dijo haber tenido más de diez (Tabla 6.1-3).

Un total de 471 estudiantes tuvieron relaciones sexuales en el último año. La mayoría de ellos, sólo con una pareja (67,94%). Entre dos y cinco parejas, el 28,03%, entre seis y diez, el 2,76% y más de diez parejas, el 1,27% (Tabla 6.1-3).

En la Figura 6.1-12 se presenta el porcentaje de las parejas sexuales habidas a lo largo de la vida y durante el último año, estratificadas por sexo.

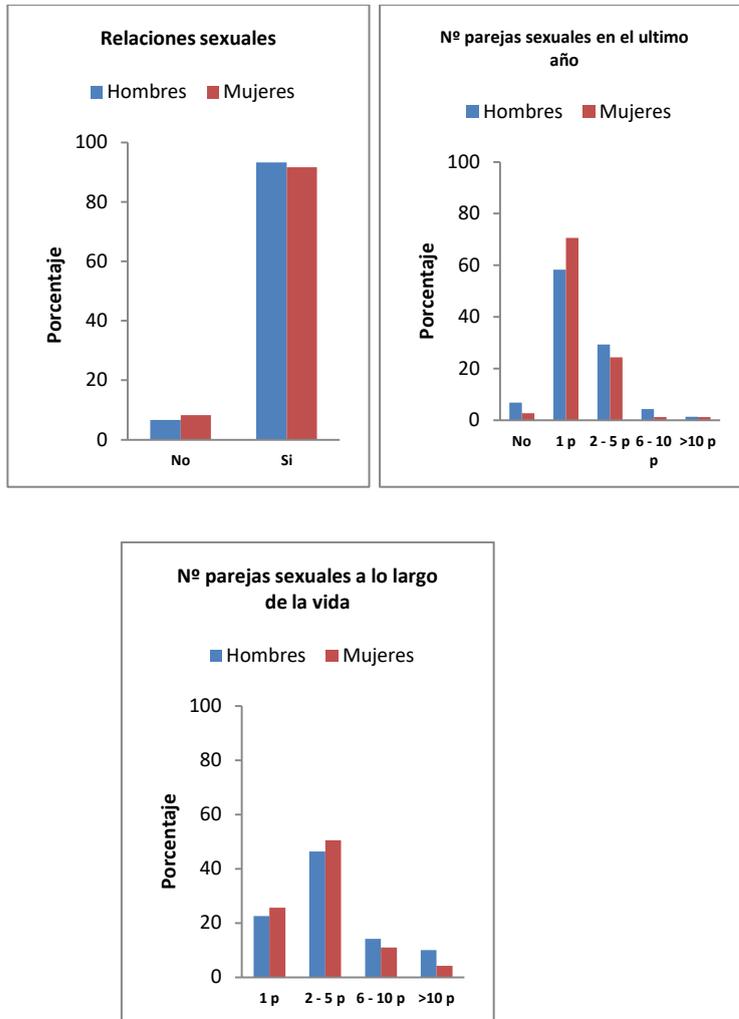


Figura 6.1-12. Parejas sexuales a lo largo de la vida y durante el último año, por género

En las relaciones sexuales hay un 14,86% de los estudiantes que no utilizan preservativo. El 22,49% lo utiliza ocasionalmente y el 62,65% dice usarlo de manera habitual (Tabla 6.1-3).

Resultados

Además, en la Figura 6.1-13 se especifica el uso del preservativo por sexo.

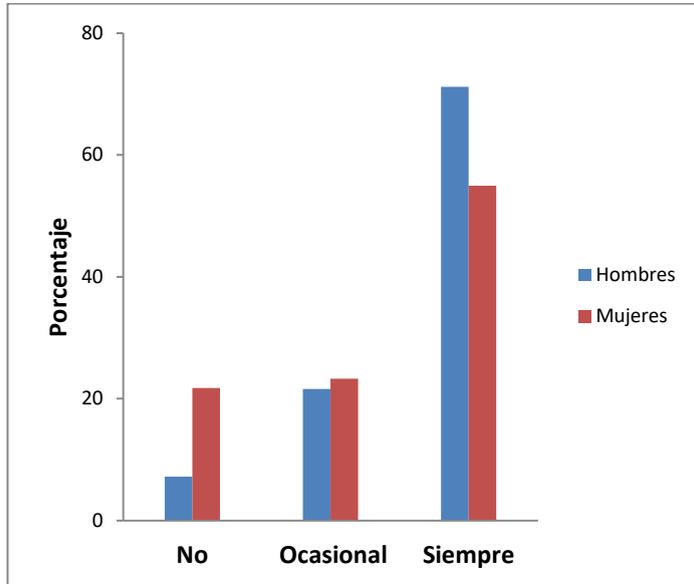


Figura 6.1-13. Uso de preservativo estratificado por género

Pareja estable en el momento del estudio

De los 525 estudiantes, 189 (36%) declararon no tener pareja en el momento del estudio. El 53,33% dijeron tener pareja estable y el 10,67% pareja esporádica (Tabla 6.1-3) En la Figura 6.1-14 se muestra la situación actual de los estudiantes estratificada por género.

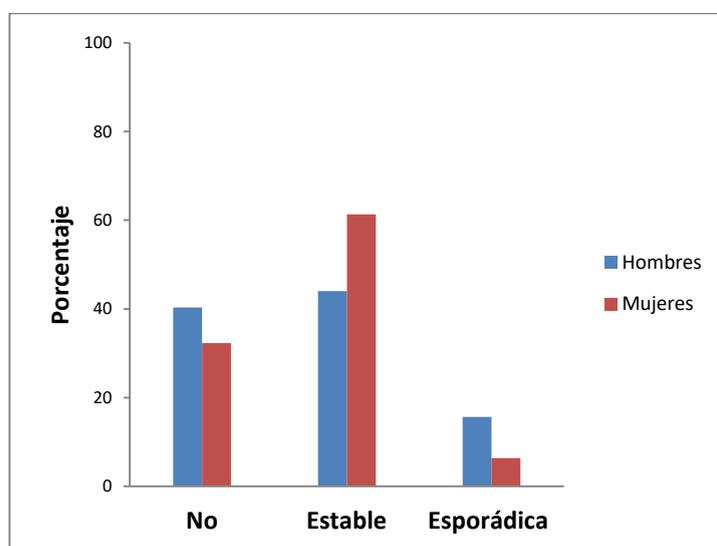


Figura 6.1-14. Estudiantes con pareja estratificado por género

Sexo oral

La práctica del sexo oral es común en el 80,71% de los estudiantes, donde el 46,99% de ellos practicó sexo oral con entre dos y cinco parejas a lo largo de la vida. El 38,43% tuvo una sola pareja, el 8,56% entre seis y diez parejas y el 6,02%

Resultados

declaró haber practicado sexo oral con más de diez parejas (Tabla 6.1-3).

En el último año, el 2,55% de los estudiantes declaró no haber practicado sexo oral y la mayoría (72,92%) dijo haberlo hecho con una sola pareja. El 21,3% tuvieron relaciones orales con entre dos y cinco parejas, el 1,62% entre seis y diez y con más de diez parejas, también el 1,62% (Tabla 6.1-3). La Figura 6.1-15 muestra el porcentaje de parejas en el último año de nuestra muestra, estratificado por género.

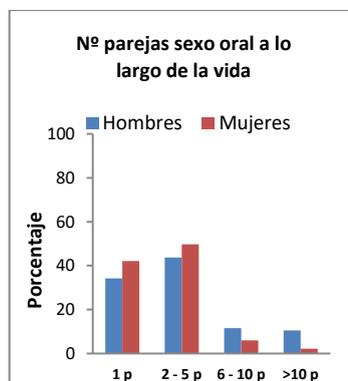
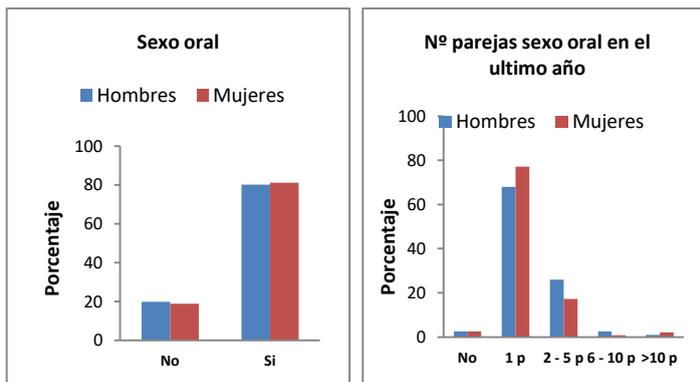


Figura 6.1-15. Parejas sexo oral a lo largo de la vida y durante el último año estratificado por género

En general, no se utiliza preservativo en el sexo oral (83,02%). El 4,65% declaró utilizarlo siempre y el 12,33% manifestó usarlo ocasionalmente (Tabla 6.1-3). En la Figura 6.1-16 se muestra el porcentaje de uso del preservativo en el sexo oral, estratificada por género.

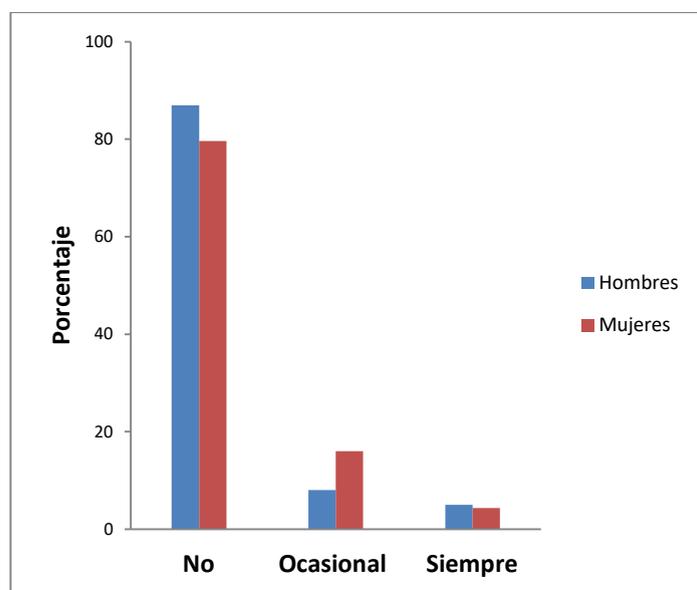


Figura 6.1-16. Uso del preservativo en el sexo oral, por género

Orientación sexual

En cuanto a la orientación sexual, el 93,32% se declaró heterosexual y el 3,71%, homosexual. El 2,97% de los

estudiantes dijo ser bisexual (Tabla 6.1-3). En la Figura 6.1-17 se muestran los porcentajes dentro de cada género.

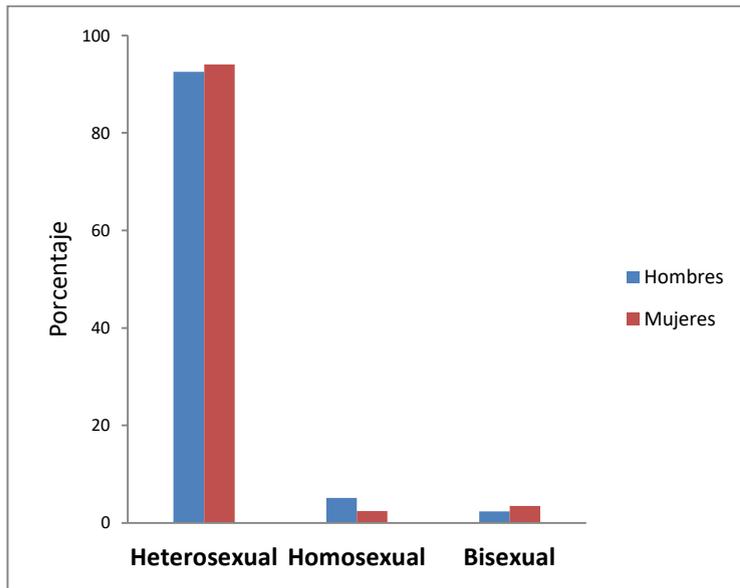


Figura 6.1-17. Orientación sexual, por género

Enfermedades de transmisión sexual

La mayoría de los estudiantes participantes en el estudio han declarado no haber padecido enfermedades de transmisión sexual previas y un 2,79% haber padecido alguna. Si preguntamos si han tenido verrugas genitales, el 1,49% (8/537) contestaron afirmativamente (Tabla 6.1-3). En la Figura 6.1-18 se presentan los porcentajes declarados para esta pregunta, según el género.

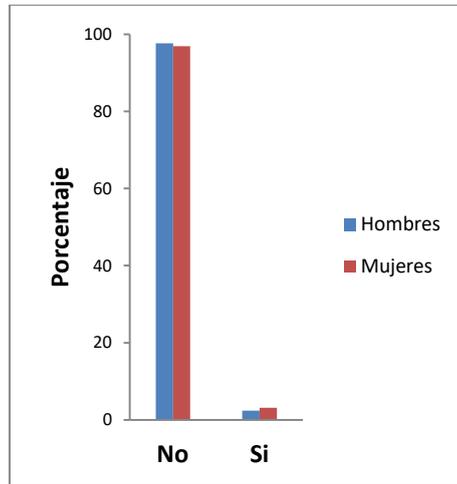


Figura 6.1-18. Enfermedades de transmisión sexual, por género

Circuncisión

De los 251 varones que respondieron a la pregunta, hubo 29 (5,34%) que dijeron estar circuncidados (Figura 6.1-19).

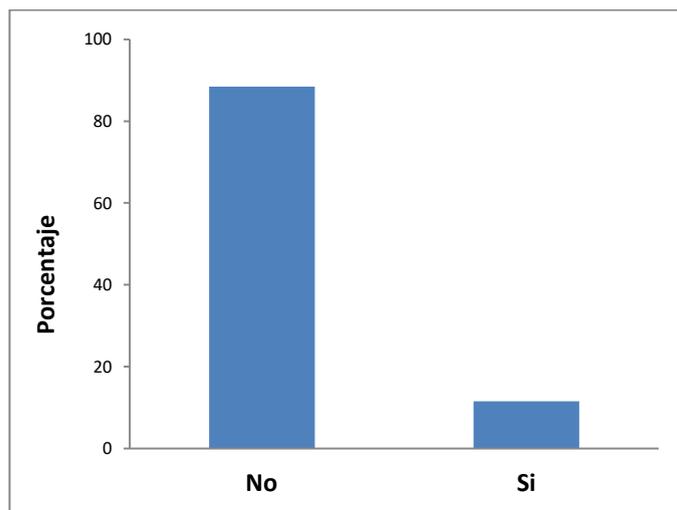


Figura 6.1-19. Hombres circuncidados

Resultados

Tabla 6.1-3 Hábitos sexuales de la población estudiada

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Pareja estable en momento del estudio			
No	98 (40,33)	91 (32,27)	189 (36,00)
Sí	107 (44,03)	173 (61,35)	289 (53,33)
Esporádica	38 (15,64)	18 (6,38)	56 (10,67)
Besos íntimos			
No	7 (2,76)	7 (2,43)	14 (2,58)
Si	247 (97,24)	281 (97,57)	528 (97,42)
<u>Nº de parejas con las que se ha besado en el último año</u>			
No	4 (1,64)	2 (0,73)	6 (1,16)
1	107 (43,85)	139 (50,73)	246 (47,49)
2 - 5	75 (30,74)	87 (31,75)	162 (31,27)
6 - 10	24 (9,84)	17 (6,20)	41 (7,92)
>10	34 (13,93)	29 (10,58)	63 (12,16)
<u>Nº de parejas con las que se ha besado a lo largo de la vida</u>			
1	14 (6,03)	11 (4,20)	25 (5,06)
2 - 5	44 (18,97)	73 (27,86)	117 (23,68)
6 - 10	59 (25,43)	83 (31,68)	142 (28,74)
>10	115 (49,57)	95 (36,26)	210 (42,51)
Relaciones sexuales			
No	17 (6,69)	24 (8,33)	41 (7,56)
Si	237 (93,31)	264 (91,67)	501 (92,44)
<u>Edad inicio relaciones sexuales</u>			
<16 años	44 (18,97)	56 (21,71)	100 (20,41)
>16 años	188 (81,03)	202 (78,29)	390 (79,59)
<u>Nº parejas sexuales en el último año</u>			
Ninguna	16 (6,81)	7 (2,70)	23 (4,66)
1	137 (58,3)	183 (70,66)	320 (64,78)
2 - 5	69 (29,36)	63 (24,32)	132 (26,72)
6 - 10	10 (4,26)	3 (1,16)	13 (2,63)
>10	3 (1,28)	3 (1,16)	6 (1,21)
<u>Nº parejas con las que han tenido sexo a lo largo de la vida</u>			
1	24,56	72 (27,61)	128 (26,23)
2 - 5	115 (50,44)	142 (55,04)	257 (52,66)
6 - 10	32 (14,04)	32 (12,40)	66 (13,52)
>10	25 (10,96)	12 (4,65)	37 (7,58)

Resultados

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Uso Preservativo			
No	17 (7,20)	57 (21,76)	74 (14,86)
Ocasional	51 (21,61)	61 (23,28)	112 (22,49)
Siempre	168 (71,19)	144 (54,96)	312 (62,65)
Sexo oral			
No	50 (19,84)	54 (18,82)	104 (19,29)
Si	202 (80,16)	233 (81,18)	435 (80,71)
<u>Nº parejas han tenido sexo oral en el último año</u>			
No	5 (2,50)	6 (2,59)	11 (2,55)
1	136 (68)	179 (77,16)	315 (72,92)
2 - 5	52 (26)	40 (17,24)	92 (21,30)
6 - 10	5 (2,50)	2 (0,86)	7 (1,62)
>10	2 (1,00)	5 (2,16)	7 (1,62)
<u>Nº parejas han tenido sexo oral a lo largo de la vida</u>			
1	68 (34,17)	98 (42,06)	166 (38,43)
2 - 5	87 (43,72)	116 (49,79)	203 (46,99)
6 - 10	23 (11,56)	14 (6,01)	37 (8,56)
>10	21 (10,55)	5 (2,15)	26 (6,02)
<u>Sexo oral con preservativo</u>			
No	173 (86,93)	184 (79,65)	357 (83,02)
Ocasional	16 (8,04)	37 (16,02)	53 (12,33)
Siempre	10 (5,03)	10 (4,33)	20 (4,65)
Hombres circuncidados			
No	222 (40,88)	-	-
Si	29 (5,34)	-	-
Enfermedades transmisión sexual			
No	244 (97,6)	278 (96,56)	522 (97,21)
Si	6 (2,40)	9 (3,14)	15 (2,79)
Verrugas genitales			
No	246 (98,49)	283 (98,61)	529 (98,51)
Si	4 (1,60)	4 (1,39)	8 (1,49)
Enjuague bucal con colutorios			
No	102 (40,48)	99 (34,38)	201 (37,22)
Ocasional	90 (35,71)	119 (41,32)	209 (38,70)
Si	60 (23,81)	70 (24,31)	130 (24,07)

Resultados

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Orientación sexual			
Heterosexual	235 (92,52)	268 (94,04)	503 (93,32)
Homosexual	13 (5,12)	7 (2,46)	20 (3,71)
Bisexual	6 (2,36)	10 (3,51)	16 (2,97)

6.2 Prevalencia de la infección oral por VPH y distribución de genotipos

En los 543 sujetos analizados, 39 estudiantes tenían una infección oral por VPH; de ellos, 20 eran hombres y 19 mujeres.

La prevalencia total fue de 7,18% (95% IC; 5,16%-9,69%). En la población masculina fue de 7,84% (95% IC; 4,86%-11,85%) y en las mujeres de 6,6% (95% IC; 4,02%-10,11%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a género ($p=0,575$) (Figura 6.2-1).

El genotipo específico de VPH se identificó en 20 de las 39 muestras positivas (51,28%); en las 19 restantes sólo se pudo detectar la presencia del DNA del virus. En las muestras genotipadas, se identificaron 12 genotipos diferentes; 9 de los genotipos identificados fueron de alto riesgo (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-45, VPH-51 VPH-52, VPH-56 y VPH-66). Dos de bajo riesgo (VPH-34 y VPH-44) y uno de riesgo indeterminado (VPH-74).

La prevalencia total de los tipos de alto riesgo en la primera muestra fue de 3,5% (95% IC; 2.1%-5.5%), 0,37% (95% IC; 0.045%-1.32%) para los genotipos de bajo riesgo y 0,55% (95% IC; 0.11-1.61%) para los genotipos de riesgo indeterminado. El 2,76% restante corresponde a las 19 muestras positivas en las que no se pudo identificar el genotipo al no estar estos incluidos en el kit LipA₂₅. (Ver Figura 6.2-1).

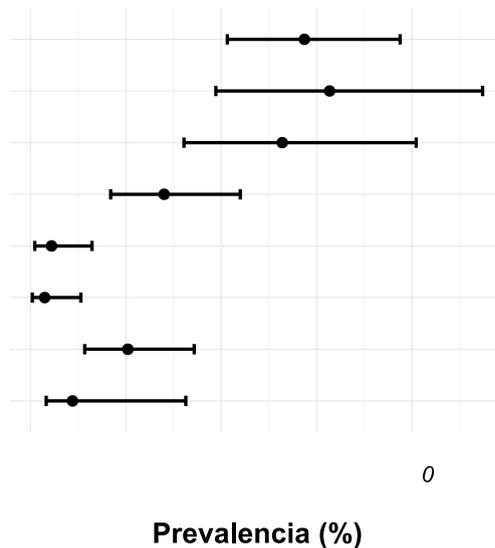


Figura 6.2-1. Prevalencias de la infección oral por VPH con sus intervalos de confianza

Entre los genotipos de alto riesgo identificados, el VPH-16 apareció en el 0,36% (95% IC; 0,04%-1,3%) del total de estudiantes. Tanto el VPH-18 como el VPH-51 se detectó en el 1,1% (95% IC; 0,41%-4,07%) de los especímenes y fueron los más frecuentes. El VPH-31 se localizó en el 0,92% (95% IC; 0,30%-2,14%) de los sujetos, el VPH-66 en el 0,55% (95% CI; 0,11%-1,61%) y los genotipos VPH-33, VPH-45, VPH-52, y VPH-56 en el 0,18% (95% CI; 0,0047%-1,02%). El genotipo clasificado como de riesgo indeterminado, VPH-74, fue detectado en el 0,55% (95% CI; 0,11-1,61%) de los universitarios, tanto en infección simple o formando parte de una múltiple. Los genotipos de bajo riesgo identificados fueron

el VPH-34 y VPH-44 presentes estos en el 0,18% (95% CI; 0,0047%-1,02%) de los especímenes. (Figura 6.2-2).

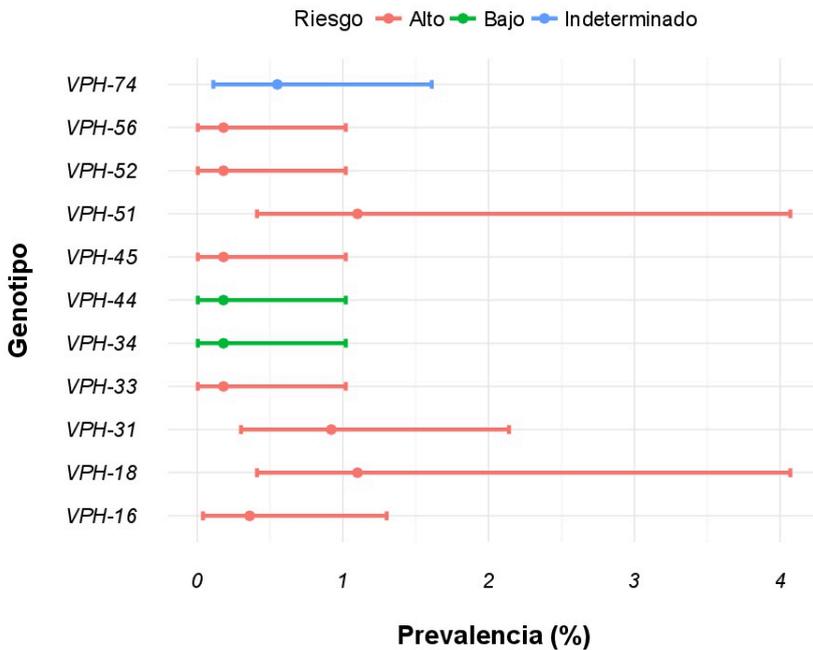


Figura 6.2-2. Prevalencia de los genotipos identificados con sus intervalos de confianza

En total se identificaron 14 infecciones orales simples [2,5% (95% IC, 1,42%-4,29%)] y seis infecciones múltiples [1,1% (95% IC; 0,41%-4,07%)]. De las 14 infecciones orales simples, 13 (92,85%) fueron por genotipos de alto riesgo, siendo el VPH-18 (6/14; 42,85%) el más frecuente entre ellas, seguido del genotipo VPH-51 (2/14; 18,28%). El genotipo de riesgo indeterminado VPH-74 se encontró en 1/14 (7,14%) de los

especímenes positivos para infección simple por VPH. En la Tabla 6.2-1 se especifican los genotipos identificados en las infecciones simples en la primera muestra.

Tabla 6.2-1. Genotipos infección simple

Genotipo	Número
	1ª muestra
VPH-16	1
VPH-18	6
VPH-31	1
VPH-45	1
VPH-51	2
VPH-66	2
VPH-74	1

De las 6 infecciones orales por VPH con múltiples genotipos detectados, todas tuvieron presente al menos un tipo oncogénico. Los genotipos VPH-31 y VPH-51 fueron los más frecuentes, encontrados en cuatro (66,67%) de ellas, seguido por el VPH-74, presente en dos de las infecciones múltiples. El 33,33% de las infecciones múltiples ocurrieron en mujeres. La infección múltiple con más genotipos detectados estuvo formada por 4 genotipos: VPH-16, VPH-31, VPH-51 y VPH-74. Se encontraron tres estudiantes con infección múltiple formada por 3 genotipos: una con los tipos VPH-52, VPH-56, VPH-74; otra

con los tipos VPH-31, VPH-44, VPH-51 y la formada por los genotipos VPH-34, VPH-51, VPH-66. Las dos infecciones múltiples restantes estuvieron formadas por dos genotipos, una con los tipos VPH-31 y VPH-51; y otra con los tipos VPH-31 y VPH-33 (Tabla 6.2-2).

Tabla 6.2-2. Genotipos identificados en las infecciones múltiples

Género	Edad	Genotipo
Hombre	22	VPH-52, VPH-56, VPH-74
Hombre	19	VPH-31, VPH-51
Hombre	22	VPH-31, VPH-44, VPH-51
Hombre	23	VPH-31, VPH-33
Mujer	24	VPH-16, VPH-31, VPH-51, VPH-74
Mujer	20	VPH-34, VPH-51, VPH-66

En los hombres, se identificaron 10 genotipos diferentes: VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-44, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-66 y VPH-74 y en las mujeres nueve genotipos: VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-34, VPH-45, VPH-51, VPH-66 y VPH-74 (Figura 6.2-3).

Resultados

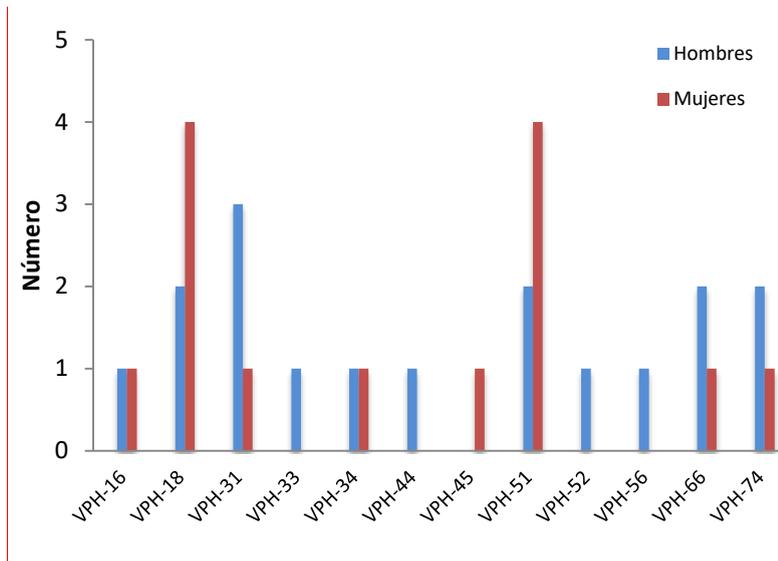


Figura 6.2-3. Genotipos identificados en la primera muestra

Los genotipos aislados en cada edad se muestran en la Figura 6.2-4.

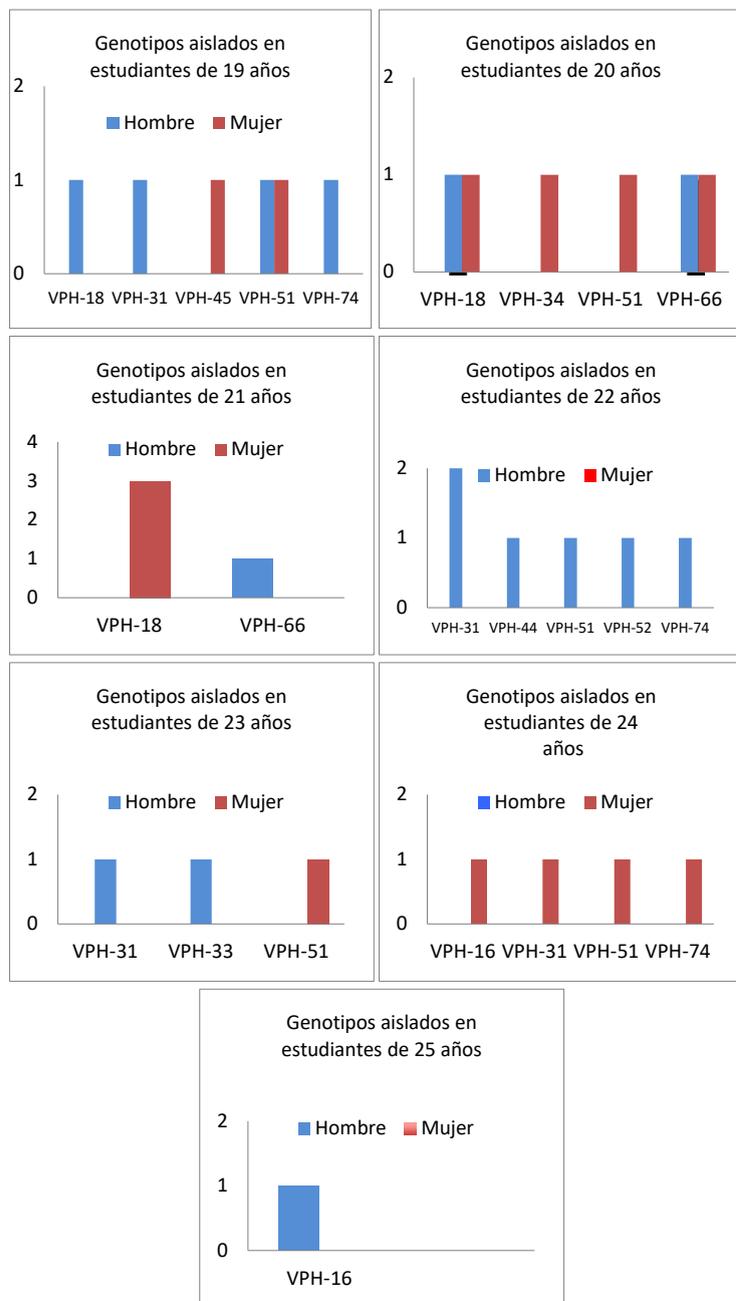


Figura 6.2-4. Genotipos aislados por grupos de edad y estratificado por género.

En los estudiantes de 18 años no se identificó ningún genotipo, solo la presencia de DNA del VPH en cinco mujeres y tres hombres.

A partir de los 19 años empezaron a identificarse genotipos de alto riesgo. En este grupo de edad se identificaron cinco genotipos diferentes, cuatro en los hombres (tres de ellos de alto riesgo y el otro de riesgo indeterminado) y dos en las mujeres, ambos de alto riesgo.

En el grupo de 20 años los dos genotipos identificados en los hombres fueron de alto riesgo y de los cuatro identificados en las mujeres, tres fueron de alto riesgo y uno de riesgo indeterminado.

Entre los de 21 años, solo se identificó un genotipo y de alto riesgo en los varones (VPH-66) y en las mujeres otro de alto riesgo (VPH-18).

En los estudiantes de 22 años, se identificaron un total de cinco genotipos diferentes en los hombres y ninguno en las mujeres. De ellos tres fueron genotipos de alto riesgo y dos de riesgo indeterminado.

Entre los de 23 años, se obtuvieron tres genotipos diferentes, dos en los hombres y uno en las mujeres, todos ellos de alto

riesgo.

En el grupo de 24 años se identificaron cuatro genotipos diferentes y solo en mujeres, tres de ellos de alto riesgo y uno de riesgo indeterminado.

A los 25 años se identificó solo un genotipo que fue de alto riesgo en los hombres.

A resaltar que el genotipo VPH-16, uno de los que se aíslan con más frecuencia en el cáncer cervical y orofaríngeo, se aisló a partir de los 24 años, uno en una mujer de 24 años y otro en un hombre de 25 años. Los genotipos VPH-18 y VPH 51 se aislaron con mayor frecuencia en mujeres (4 vs. 2).

6.3 Prevalencia de la infección oral por VPH y distribución de genotipos del VPH en no vacunados

De los 473 estudiantes no vacunados, 32 fueron positivos para VPH, de ellos, 20 fueron hombres y 12 mujeres. La prevalencia total de la infección oral en este grupo fue de 6,77% (95% IC; 4,67%-9,42%); en los hombres 7,84% (95% IC; 4,86%-11,85%) y 5,5 % (95% IC; 2,88%-9,42%) en las mujeres.

En el grupo de no vacunados, el genotipo se pudo identificar en 20 muestras (62,5%) y, en 19 de estas muestras, los genotipos identificados fueron de alto riesgo [4,02% (95% IC; 2,44-

Resultados

6,20%]). Los genotipos de alto riesgo VPH-16 y VPH18, presentes ambos en las vacunas utilizadas en España, se encontraron en 8 especímenes [1,69% (95% IC; 0,73%-3,31%)]. Sólo se identificaron genotipos de bajo riesgo en dos de las muestras con infección múltiple [0,42% (95% IC; 0,05-1,52%) (Figura 6.3-1).

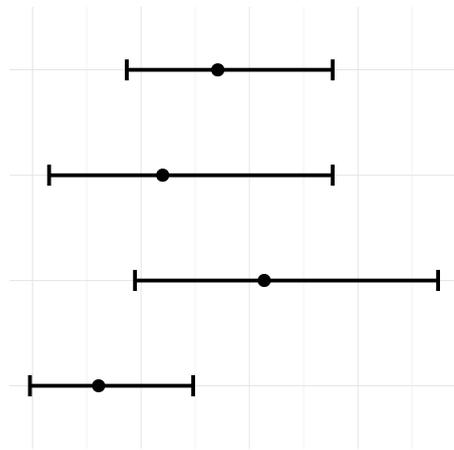


Figura 6.3-1. Prevalencia de la infección oral por VPH en el grupo de los no vacunados con sus intervalos de confianza

6.3.1. Prevalencia de la infección oral por VPH y distribución de genotipos del VPH en hombres no vacunados

Entre los 255 hombres, la prevalencia fue de 7,84% (95% IC; 4,86%-11,85%); en el 45% de las muestras positivas no se pudo identificar el genotipo al no estar incluido este en el kit. De las 11 muestras en las que se identificó el genotipo, los diferentes tipos encontrados, por orden de frecuencia y según su clasificación oncogénica, fueron: el genotipo de alto riesgo VPH-31, presente en el 1,57% (95% IC; 0,43%-3,97%) de los hombres positivos y encontrado tanto como infección simple como formando parte de 3 infecciones múltiples; los también de alto riesgo VPH-18, VPH-51 y VPH-66 presentes en el 0,78% (95% IC; 0,09%-2,80%) de los estudiantes y el VPH-16, VPH-33, VPH-52 y VPH-56 encontrados en el 0,39% (95% IC; 0,01%-2,17%). Entre los tipos de bajo riesgo, el VPH-44 se detectó, como parte de una infección múltiple, en 1 estudiante [0,39%(95% IC; 0,01%-2,17%)] y el genotipo clasificado como de riesgo indeterminado VPH-74 apareció en el 0,78% (95% IC; 0,09%-2,80%) de los hombres positivos, tanto como infección simple como formando parte de una infección múltiple (Tabla 6.3.1-1 y Figura 6.3.1-1)

Entre las 4 infecciones múltiples presentes en los hombres positivos, dos fueron formadas por 3 genotipos: una con el VPH-31, VPH-44 y el VPH-51 y otra compuesta por los

Resultados

genotipos VPH-52, VPH-56 y el VPH-74; las otras dos infecciones múltiples detectadas estuvieron formadas por dos genotipos, una con los tipos VPH-31 y VPH-33 y otras con los tipos VPH-31 y VPH-51 (Tabla 6.3.1-1).

Tabla 6.3.1-1. Genotipos identificados en el grupo de hombres no vacunados

Género	Edad	Genotipo
Hombre	20	VPH-18
Hombre	21	VPH-66
Hombre	22	VPH-52, VPH-56, VPH-74
Hombre	25	VPH-16
Hombre	19	VPH-18
Hombre	19	VPH-31, VPH-51
Hombre	22	VPH-31, VPH-44, VPH-51
Hombre	22	VPH-31
Hombre	23	VPH-31, VPH-33
Hombre	19	VPH-74
Hombre	20	VPH-66

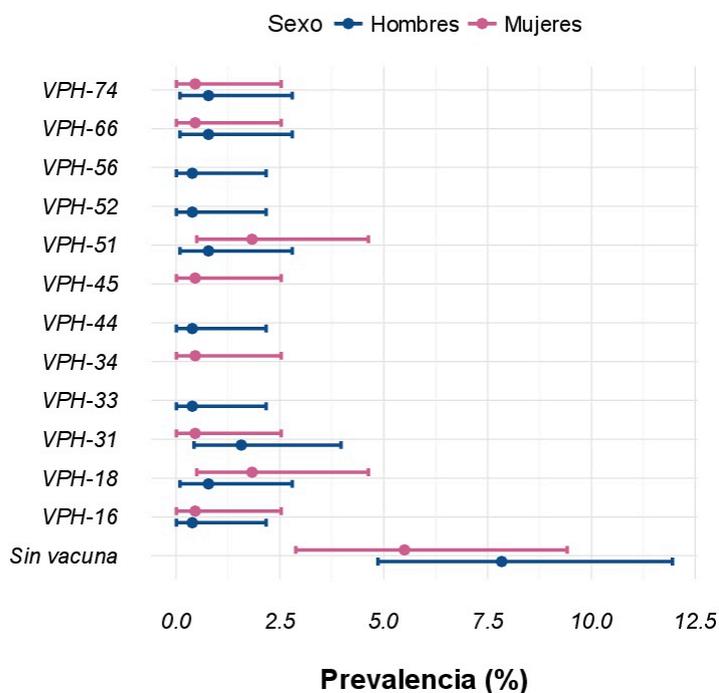


Figura 6.3.1-1. Prevalencia infección oral por VPH y de los genotipos identificados en los no vacunados con sus intervalos de confianza, estratificada por género

6.3.2. Prevalencia de la infección oral por VPH y distribución de genotipos del VPH en mujeres no vacunadas

Entre las 218 mujeres no vacunadas fueron positivas 12 [5,50%, (95% IC; 2,88%-9,42%)]. En 9 de ellas (75%), el genotipo pudo identificarse y entre todas las muestras tipadas, se encontraron 7 genotipos diferentes. En dos de las muestras, se detectó una infección oral formada por más de un genotipo. El VPH-18 junto con el VPH-51 fueron los más frecuentes, presentes ambos

Resultados

en 1,83% (95% IC; 0,50%-4,63%) de los estudiantes, el VPH-18 siempre como infección simple y el VPH-51 tanto en infección simple como formando parte de las dos infecciones múltiples detectadas. Los otros genotipos de alto riesgo encontrados en las mujeres fueron el VPH-16, VPH-31, VPH-45 y VPH-66, todos en la misma proporción [0,46% (95% IC; 0,01%-2,523%)]. Sólo se detectó en una estudiante un genotipo de bajo riesgo, el VPH-34, así como el clasificado como de riesgo indeterminado, VPH-74, formando ambos parte de infecciones múltiples y con una prevalencia de 0,46% (95% IC; 0,01%-2,523%). En la Tabla 6.3-2 se exponen los genotipos identificados en el grupo de mujeres no vacunadas y en la Figura 6.3.1-1 la prevalencia y los genotipos identificados en los no vacunados en cada género con los intervalos de confianza.

Tabla 6.3.1-2 Genotipos identificados en el grupo de mujeres no vacunadas

Género	Edad	Genotipo
Mujer	19	VPH-51
Mujer	21	VPH-18
Mujer	21	VPH-18
Mujer	24	VPH-16, VPH-31, VPH-51, VPH-74
Mujer	20	VPH-18
Mujer	21	VPH-18
Mujer	19	VPH-45
Mujer	20	VPH-34, VPH-51, VPH-66
Mujer	23	VPH-51

6.4 Prevalencia de la infección oral por VPH y distribución de genotipos del VPH en mujeres vacunadas

Entre las mujeres que recordaron haber recibido al menos una dosis de vacuna frente al VPH, dieron positivo para infección oral por VPH 7/70 [10% (95% IC; 4,11%-19,52%)]. En ninguna de ellas se pudo identificar ningún genotipo.

6.5 Características de los sujetos con infección oral por VPH

Edad

La media de edad de los 39 sujetos positivos fue de $20,41 \pm 2,06$ años (rango 18-25 años). En los hombres la edad media fue de $20,55 \pm 2,01$ años y $20,26 \pm 2,15$ en las mujeres.

Hábito tabáquico

Existe un mayor porcentaje de fumadores habituales en los estudiantes VPH positivos (28,2%) frente al 16,1% de los VPH negativos. Fumadores ocasionales sólo se declararon el 5,1% en los positivos, y el 66,7% dijeron no fumar o ser ex-fumadores.

Entre los fumadores, el 80% de ellos lo hace en una cantidad de menos de 10 cigarrillos/día y el 20% de ellos, entre 10-20 cigarrillos/días (Ver Tabla 6.5-2).

Resultados

Tabla 6.5-2. Hábito tabáquico en estudiantes positivos y negativos estratificado por género

	VPH (-)			VPH (+)		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Hábito tabáquico	(n=234)	(n=268)	(n=502)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No fumador	160 (68,4)	171 (63,8)	331 (65,9)	12 (60)	11 (57,9)	23 (59)
Exfumador	12 (5,1)	18 (6,7)	30 (6)	1 (5)	2 (10,5)	3 (7,7)
Ocasional	22 (9,4)	38 (14,2)	60 (11,9)	2 (10)	0 (0)	2 (5,1)
Habitual	40 (17,1)	41 (15,3)	81 (16,1)	5 (25)	6 (31,6)	11 (28,2)
Nº cigarrillos/día	(n=68)	(n=90)	(n=158)	(n=7)	(n=8)	(n=15)
<10	53 (77,9)	70 (77,8)	123 (77,9)	6 (85,7)	6 (75)	12 (80)
10 - 20	14 (20,6)	15 (16,7)	29 (18,4)	1 (14,3)	2 (25)	3 (20)
21 - 30	1 (1,5)	5 (5,6)	6 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

VPH, virus del papiloma humano

La edad media de inicio de tabaco entre los estudiantes positivos que fuman o alguna vez lo han hecho fue de $16,27 \pm 1,98$ años (rango entre 13-21 años). Entre los hombres, la media de edad fue $17,38 \pm 1,80$ años (rango entre 15-21 años). Las mujeres positivas empezaron a fumar a edad más temprana que los hombres $15,00 \pm 1,41$ años (rango entre 13-17 años).

Consumo de alcohol

Entre los estudiantes positivos, la mayoría (82%) consume alcohol. El 18% dijo ser abstemio (12,82% hombres y 5,13% mujeres).

La bebida alcohólica más consumida fue el cubata/chupito (69,2%), seguido de la cerveza (64,1%) y la que menos el vino (38,5%), más consumido en el grupo de los hombres que en las

mujeres.

La mayoría de los estudiantes positivos suelen consumir alcohol entre 1-2 días a la semana (80%). Ninguno dijo beber alcohol todos los días de la semana.

En cuanto a la cantidad ingerida de alcohol el día que se consume, suele ser moderada, entre 1-2 bebidas en todos los tipos de alcohol (Tabla 6.5-3).

Resultados

Tabla 6.5.3. Consumo de alcohol en los VPH negativos y positivos (%)

	VPH (-)			VPH (+)		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Alcohol	(n=234)	(n=269)	(n=503)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No	26 (11,1)	49 (18,2)	75 (14,9)	5 (25)	2 (10,5)	7 (18)
Sí	208 (88,9)	220 (81,8)	428 (85,1)	15 (75)	17 (89,5)	32 (82)
Tipo de bebida						
<u>Cerveza</u>	(n=233)	(n=267)	(n=500)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No	64 (27,5)	117 (43,8)	181 (36,2)	7 (35)	7 (36,8)	14 (35,9)
Si	169 (72,5)	150 (56,2)	319 (63,8)	13 (65)	12 (63,2)	25 (64,1)
<u>Vino</u>	(n=231)	(n=265)	(n=496)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No	189 (81,8)	234 (88,3)	423 (85,3)	7 (35)	17 (89,5)	24 (61,5)
Si	42 (18,2)	31 (11,7)	73 (14,7)	13 (65)	2 (10,5)	15 (38,5)
<u>Cubata/chupito</u>	(n=231)	(n=267)	(n=498)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No	60 (26)	79 (29,6)	139 (27,9)	7 (35)	5 (26,3)	12 (30,8)
Si	171 (74)	188 (70,4)	359 (72,1)	13 (65)	14 (73,7)	27 (69,2)
Frecuencia bebida (días/semana)						
<u>Cerveza</u>	(n=169)	(n=150)	(n=319)	(n=13)	(n=12)	(n=25)
1 - 2	129 (77,3)	135 (79,9)	264 (82,8)	10 (76,9)	18 (83,3)	20 (80)
3 - 6	31 (18,3)	14 (8,3)	45 (14,1)	3 (23,1)	2 (16,8)	5 (20)
7 días	9 (5,3)	1 (0,6)	10 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>Vino</u>	(n=42)	(n=31)	(n=73)	(n=3)	(n=2)	(n=5)
1 - 2	37 (88,1)	31 (100)	68 (93,2)	2 (66,7)	2 (100)	4 (80)
3 - 6	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,4)	1 (33,3)	0 (0)	1 (20)
7 días	4 (9,5)	0 (0)	4 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>Cubata/Chupito</u>	(n=171)	(n=188)	(n=359)	(n=13)	(n=14)	(n=27)
1 - 2	161 (94,2)	187 (99,5)	348 (96,9)	13 (100)	14 (100)	100,00
3 - 6	3 (1,8)	0 (0)	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7	7 (4,1)	1 (0,5)	8 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cantidad ingerida						
<u>Cerveza</u>	(n=163)	(n=158)	(n=321)	(n=13)	(n=11)	(n=24)
1 - 2 vasos	107 (65,6)	122 (77,2)	229 (71,3)	9 (69,2)	8 (72,7)	17 (70,8)
3 - 4 vasos	39 (23,9)	25 (15,8)	64 (19,9)	2 (15,4)	2 (18,2)	4 (16,7)
≥5	17 (10,4)	11 (6,7)	28 (8,7)	2 (15,4)	1 (9,1)	3 (12,5)
<u>Vino</u>	(n=42)	(n=31)	(n=73)	(n=3)	(n=2)	(n=5)
1 - 2 vasos	37 (88,1)	31 (100)	68 (93,2)	2 (66,7)	2 (100)	4 (80)
3 - 4 vasos	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,4)	1 (33,3)	0 (0)	1 (20)
≥5	4 (9,5)	0 (0)	4 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	VPH (-)			VPH (+)		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
<u>Cubata/Chupito</u>	(n=171)	(n=188)	(n=539)	(n=13)	(n=18)	(n=31)
1 - 2 vasos	161 (94,2)	187 (99,5)	348 (96,9)	13 (100)	14 (77,8)	27 (87,1)
3 - 4 vasos	3 (1,7)	0 (0)	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥5	7 (4,1)	1 (0,5)	8 (2,2)	0 (0)	4 (22,2)	4 (12,9)

Hábitos sexuales

Besos íntimos

Todos los estudiantes positivos de nuestra muestra dijeron haber besado íntimamente. El 57,9% lo hizo con una pareja durante el último año y el 33,3% dijo haber tenido entre 2-5 parejas a lo largo de la vida (Tabla 6.5-4).

Relaciones sexuales

El 94,9% de los estudiantes han tenido relaciones sexuales. La edad de inicio de las relaciones sexuales fue, en los hombres, de $16,75 \pm 1,55$ (13-22 años) y en las mujeres, de $16,59 \pm 1,5$ (13-21 años). Sólo un estudiante varón y una mujer dijeron no haber tenido relaciones sexuales. El 31,6% de los varones las iniciaron con menos de 16 años mientras que en las mujeres, el porcentaje es del 22,2%.

La mayoría de los estudiantes positivos dijeron haber tenido entre dos y cinco parejas sexuales a lo largo de su vida (67,6%) mientras que lo más habitual en cuanto a número de parejas en

el último año fue sólo de una (70,3%).

El uso del preservativo fue habitual en el 67,6% de los estudiantes y no lo utilizan el 10,8% (Tabla 6.5-4).

Parejas estables en el año de la encuesta

El 63,2% dijo tener pareja estable y el 26,3% declaró no tenerla en la actualidad (Tabla 6.5-4).

Sexo oral

Entre los positivos, el 20,5% no practicaba sexo oral vs. el 79,5% que dijo practicarlo.

A lo largo de la vida, el 54,8% de los estudiantes declararon haber tenido entre dos y cinco parejas y, en el último año, el 71% dijo haber tenido una sola pareja.

El preservativo para el sexo oral sólo fue utilizado por el 6,5% de los estudiantes positivos (Tabla 6.5-4).

Enfermedades de transmisión sexual

Ninguno de los positivos ha padecido enfermedades de transmisión sexual (Tabla 6.5-4).

Orientación sexual

En cuanto a la orientación sexual, el 94,7% se declaró

heterosexual, el 2,6% homosexual y el 2,6% bisexual (Tabla 6.5-4).

Circuncisión

Entre los varones positivos, el 15% estaba circuncidado (Tabla 6.5-4).

Resultados

Tabla 6.5-4. Hábitos sexuales de los VPH negativos y positivos (%)

	VPH (-)			VPH (+)		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
Parejas estables en el año de la encuesta						
	(n=233)	(n=264)	(n=487)	(n=20)	(n=18)	(n=38)
No pareja	93 (41,7)	86 (32,6)	179 (36,7)	5 (25)	5 (27,8)	10 (26,3)
Esporádica	35 (15,7)	17 (6,4)	52 (10,7)	3 (15)	1 (5,6)	4 (10,5)
Estable	95 (42,6)	161 (61)	256 (52,6)	12 (60)	12 (66,7)	24 (63,2)
Besos íntimos						
	(n=235)	(n=269)	(n=504)	(n=19)	(n=19)	(n=38)
No	7 (3)	7 (2,6)	14 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Si	228 (97)	262 (97,4)	490 (97,2)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Nº de parejas con las que se ha besado en el último año						
	(n=225)	(n=255)	(n=480)	(n=19)	(n=19)	(n=38)
No	4 (1,8)	2 (0,8)	6 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	93 (41,3)	131 (51,4)	224 (46,7)	14 (73,7)	8 (42,1)	22 (57,9)
2 - 5	73 (32,4)	83 (32,5)	156 (32,5)	2 (10,5)	4 (21,05)	6 (15,8)
6 - 10	23 (10,2)	13 (5,1)	36 (7,5)	1 (5,3)	4 (21,05)	5 (13,2)
>10	32 (14,22)	26 (10,2)	58 (12,1)	2 (10,5)	3 (15,8)	5 (13,2)
Nº de parejas con las que se ha besado a lo largo de la vida						
	(n=214)	(n=244)	(n=458)	(n=18)	(n=18)	(n=36)
1	14 (6,5)	11 (4,5)	25 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 - 5	37 (17,3)	68 (27,9)	105 (22,9)	7 (38,9)	5 (27,8)	12 (33,3)
6 - 10	54 (25,2)	81 (33,2)	135 (29,5)	5 (27,8)	2 (11,1)	7 (19,4)
>10	109 (50,9)	84 (34,4)	193 (42,1)	6 (33,3)	11 (61,1)	17 (47,2)
Relaciones sexuales						
	(n=234)	(n=269)	(n=503)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No	16 (6,8)	23 (8,5)	39 (7,7)	1 (5)	1 (5,3)	2 (5,1)
Si	218 (93,2)	246 (91,5)	464 (92,3)	19 (95)	18 (94,7)	37 (94,9)
Edad inicio relaciones sexuales						
	(n=213)	(n=240)	(n=453)	(n=19)	(n=18)	(n=37)
<16 años	38 (17,8)	52 (21,7)	90 (19,9)	6 (31,6)	4 (22,2)	10 (27)
>16 años	175 (82,2)	188 (78,3)	363 (80,1)	13 (68,4)	14 (77,8)	27 (73)

Resultados

	VPH (-)			VPH (+)		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
<u>Nº parejas con las que han tenido sexo en el último año</u>						
	(n=216)	(n=241)	(n=457)	(n=19)	(n=18)	(n=37)
No	16 (7,4)	7 (2,9)	23 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1 p	121 (56)	173 (71,8)	294 (64,3)	16 (84,2)	10 (55,6)	26 (70,3)
2 - 5 p	66 (30,6)	56 (23,2)	122 (26,7)	3 (15,8)	7 (38,9)	10 (27)
6 - 10 p	10 (4,6)	2 (0,8)	12 (2,6)	0 (0)	1 (5,6)	1 (2,7)
>10 p	3 (1,4)	3 (1,2)	6 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>Nº parejas con las que han tenido sexo a lo largo de la vida</u>						
	(n=212)	(n=239)	(n=451)	(n=19)	(n=18)	(n=37)
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1 p	52 (24,5)	70 (29,3)	122 (27,1)	4 (21,1)	2 (11,1)	6 (16,2)
2 - 5 p	102 (48,1)	130 (54,4)	232 (51,4)	13 (68,4)	12 (66,7)	25 (67,6)
6 - 10 p	33 (15,6)	28 (11,7)	61 (13,5)	2 (10,5)	3 (16,7)	5 (13,5)
>10 p	25 (11,8)	11 (4,6)	36 (8)	0 (0)	1 (5,6)	1 (2,7)
Uso Preservativo						
	(n=217)	(n=244)	(n=461)	(n=19)	(n=18)	(n=37)
No	17 (7,8)	53 (21,7)	70 (15,2)	0 (0)	4 (22,2)	4 (10,8)
Ocasional	47 (21,7)	57 (23,4)	104 (22,6)	4 (21,1)	4 (22,2)	8 (21,6)
Habitual	153 (70,5)	134 (54,9)	287 (62,3)	15 (78,9)	10 (55,6)	25 (67,6)
Sexo oral						
	(n=232)	(n=268)	(n=500)	(n=20)	(n=19)	(n=39)
No	44 (19)	52 (19,4)	96 (19,2)	6 (30)	2 (10,5)	8 (20,5)
Si	188 (81)	216 (80,6)	404 (80,8)	14 (70)	17 (89,5)	31 (79,5)
<u>Nº parejas con las que han tenido sexo oral en el último año</u>						
	(n=186)	(n=215)	(n=401)	(n=14)	(n=17)	(n=31)
No	5 (2,7)	5 (2,3)	10 (2,5)	0 (0)	1 (5,9)	1 (3,2)
1	124 (66,7)	169 (78,6)	293 (73,1)	12 (85,7)	10 (58,2)	22 (71)
2 -5	50 (26,9)	35 (16,3)	85 (21,2)	2 (14,3)	5 (29,4)	7 (22,6)
6 - 10	5 (2,7)	2 (0,9)	7 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
>10	2 (1,1)	4 (1,9)	6 (1,5)	0 (0)	1 (5,9)	1 (3,2)

Resultados

	VPH (-)			VPH (+)		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
<u>Nº parejas con las que han tenido sexo oral a lo largo de la vida</u>						
	(n=185)	(n=216)	(n=401)	(n=14)	(n=17)	(n=31)
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	63 (34,1)	93 (43,1)	156 (38,9)	5 (35,7)	5 (29,4)	10 (32,3)
2 -5	79 (42,7)	107 (49,5)	186 (46,4)	8 (57,1)	9 (52,9)	17 (54,8)
6 - 10	22 (12)	12 (5,7)	34 (8,5)	1 (7,1)	2 (11,8)	3 (9,7)
>10	21 (11,4)	4 (1,8)	25 (6,2)	0 (0)	1 (5,9)	1 (3,2)
<u>Sexo oral con preservativo</u>						
	(n=185)	(n=214)	(n=399)	(n=14)	(n=17)	(n=31)
No	159 (86)	169 (79)	328 (82,2)	14 (100)	15 (88,2)	29 (93,6)
Ocasional	16 (8,7)	35 (16,4)	51 (12,8)	0 (0)	2 (11,8)	2 (6,5)
Siempre	10 (5,4)	10 (4,7)	20 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>Varones circuncidados</u>						
	(n=231)		(n=231)	(n=20)		(n=20)
No	205 (88,7)	-	205 (88,7)	17 (85)	-	17 (85)
Si	26 (11,3)	-	26 (11,3)	3 (15)	-	3 (15)
<u>Orientación sexual</u>						
	(n=234)	(n=267)	(n=501)	(n=20)	(n=18)	(n=38)
Heterosexual	216 (92,3)	251 (94)	467 (93,2)	19 (95)	17 (94,4)	36 (94,7)
Homosexual	12 (5,1)	7 (2,6)	19 (3,8)	1 (5)	0 (0)	1 (2,6)
	6 (2,6)	9 (3,4)	15 (3)	0 (0)	1 (5,6)	1 (2,6)
<u>Enfermedades transmisión sexual</u>						
	(n=231)	(n=268)	(n=499)	(n=19)	(n=19)	(n=38)
No	225 (97,4)	259 (96,6)	484 (97)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Si	6 (2,6)	9 (3,4)	15 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<u>Verrugas genitales</u>						
	(n=231)	(n=268)	(n=499)	(n=19)	(n=19)	(n=38)
No	227 (98,3)	264 (98,5)	491 (98,4)	19 (100)	19 (100)	38 (100)
Si	4 (1,7)	4 (1,5)	8 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

VPH, virus del papiloma humano

6.6 Persistencia, nuevas infecciones orales y aclaramiento

Para identificar la persistencia de la infección y de nuevas infecciones en aquellos sujetos positivos para VPH, se recogió una segunda muestra a los seis meses. De los 39 positivos, en 36 se consiguió la segunda muestra, siendo 17 sujetos hombres y 19 mujeres, 7 de ellas vacunadas frente al virus (Figura 6.6-1).

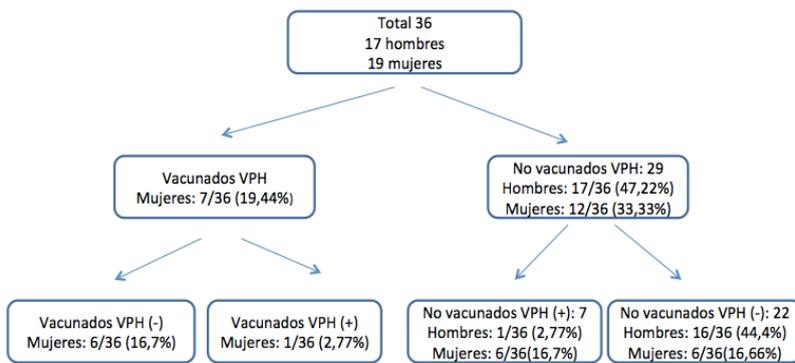


Figura 6.6-1 Segunda muestra, tomada a los 6 meses a los estudiantes positivos en la primera muestra

De los 36 sujetos con segunda muestra, 8 volvieron a ser positivos para el virus VPH [22,22% (95% IC; 10,12%-39,15%)]. En 5 de ellas, se identificó el genotipo. En 3/36 (8,34%; 95% IC; 1,75%-22,47%) persistió el mismo genotipo que en la primera muestra.

Entre los no vacunados, la infección persistió a los seis meses en 3/29, un varón y dos mujeres, lo que nos da una persistencia de 10,34% (95% IC; 2,19%-27,35%). Los genotipos que

persistieron fueron los de alto riesgo VPH-18, VPH-66 y VPH-31, este último siendo parte de una infección múltiple.

La incidencia de la infección oral por un nuevo genotipo de VPH a los seis meses fue de 5/36 (13,89%; 95% IC; 4,67%-29,50%) y en los no vacunados fue de 5/29 (17,24% (95% IC; 5,8%-35,8%). Todas las estudiantes con nueva infección fueron mujeres. Se detectó el genotipo en tres de estas nuevas infecciones. Entre los nuevos genotipos detectados, 3/5 fueron de alto riesgo, donde el más frecuente fue el VPH-31, el cual se encontró en 2/5 infecciones nuevas, en una de ellas, formando parte de una infección múltiple junto al genotipo inidentificable por el kit VPH -39/68/-73. En dos de los especímenes con nueva infección, no se pudo identificar el genotipo. Sólo una de las mujeres vacunadas positivas en la primera muestra, también lo fue en la segunda. En ninguna de ellas se pudo identificar el genotipo, por lo que no se puede decir si se trata de una nueva infección o una persistencia de la anterior (Tabla 6.6-1).

En cuanto a la persistencia de los genotipos, de las seis infecciones orales simples debidas al genotipo VPH-18, en cinco de ellas se aclaró a los seis meses y solo persistió en una. El genotipo VPH-66, presente en dos de las infecciones orales simples y en una múltiple, persistió en una de las infecciones simples a los seis meses y se aclaró en las otras dos. Los demás genotipos identificados en infección simple en la primera muestra (VPH-16, VPH-31, VPH-45, VPH-51 y VPH-74) se

aclararon a los seis meses. Entre los genotipos identificados en las infecciones múltiples, el VPH-31 que estuvo en cuatro de estas infecciones, se aclaró en dos de ellas, en otra persistió y no se consiguió la muestra para el último individuo. Estos resultados nos sugieren que la persistencia de los genotipos oncogénicos VPH-18, VPH-31 y VPH-66 debe ser mayor de seis meses. De los demás genotipos podemos decir que su persistencia probablemente es menor de seis meses (Tabla 6.6-1).

En cuanto al aclaramiento, de los 19 sujetos positivos para VPH en la primera muestra sin identificación de genotipo, 15 (78,94%) fueron negativos a los seis meses. Dos fueron positivos, esta vez por genotipos identificables (VPH-31 y VPH-53), ambos de alto riesgo, por lo que se consideran como nuevas infecciones. Uno continuó teniendo la infección por genotipo no identificable y en otro de ellos, no se pudo conseguir la segunda muestra. Entre las infecciones genotipadas, a los seis meses se aclararon 13/18 (72,22%). En este grupo no se pudo conseguir la segunda muestra de dos estudiantes. En total se aclararon 28/36 (77,77%) infecciones orales

En resumen, la persistencia de la infección oral, incluyendo las vacunadas, fue del 8,33% (3/36). Por género fue mayor en mujeres 10,52% (2/19) que en hombres 5,88% (1/17). La persistencia en las mujeres no vacunadas fue del 16,67% (2/12).

Resultados

Todas las infecciones orales no genotipadas se aclararon a los seis meses, excepto en una que persistió la infección, también por no genotipables. En total, se aclararon el 77,77% de as infecciones orales.

Tabla 6.6-1 Resultados de los estudiantes en la segunda muestra

Género	Vacunación	Muestra 1	Muestra 2	Resultado
Hombre	No	VPH -66	VPH-66	Persistencia
Mujer	No	VPH-18	VPH-18	Persistencia
Mujer	No	VPH-51	No se detecta genotipo	Nueva infección
Mujer	No	VPH-16, -31, -51, -74	VPH-31/ (-39 6 -68 6 -73)*	Persistencia y nueva infección
Mujer	No	VPH-18	No se detecta genotipo	Nueva infección
Mujer	No	No se detecta genotipo	VPH-31	Nueva infección
Mujer	No	No se detecta genotipo	VPH-53	Nueva infección
Mujer	Sí	No se detecta genotipo	No se detecta genotipo	Desconocido

*El kit no permite distinguir entre genotipos

6.6.1 Características de los sujetos con persistencia de infección oral por VPH a los seis meses

Tres estudiantes resultaron positivos para infección oral por el mismo genotipo de VPH a los seis meses, siendo dos de ellas mujeres. La media de edad fue de $22 \pm 1,73$ años y todos manifestaron tener una relación estable.

En cuanto al consumo de alcohol, los tres dijeron consumir cerveza y cubata/chupito con una frecuencia de entre uno y dos días a la semana. La cantidad ingerida de cerveza fue entre tres

y cuatro vasos para un estudiante y más de cinco para dos. En cuanto al cubata/chupito, dos estudiantes declararon tomar entre tres y cuatro vasos y uno más de cinco vasos. Ninguno estudiante bebía vino.

Ninguno declaró ser fumador o haber tenido enfermedades de transmisión sexual previas. Los tres estudiantes con persistencia de infección oral por VPH tuvieron hábitos sexuales de riesgo, como besos íntimos, relaciones sexuales y práctica de sexo oral.

Dos estudiantes dijeron haberse besado íntimamente con más de 10 personas a lo largo de su vida y uno no contestó a la pregunta. En el último año, uno declaró haberse besado íntimamente con una persona, otro entre 2-5 personas y el tercero declaró haberlo hecho con más de 10 personas. Todos los estudiantes tuvieron su primera relación sexual antes de los 16 años, con una media de $14,33 \pm 0,58$ años. A lo largo de la vida, dos dijeron haber tenido relaciones sexuales con entre 2-5 personas y uno con más de 10. En el último año, uno declaró haberlas tenido con una persona, otro con entre 2-5 y un tercero con entre 6-10 personas. Para ellas, cada estudiante declaró un diferente uso del preservativo, siendo habitual en un sujeto, ocasional en otro y un tercero dijo no usarlo. En relación a la práctica del sexo oral, dos sujetos declararon haber tenido entre 2-5 parejas a lo largo de la vida y uno dijo haber tenido más de 10. En el último año, también manifestaron todos diferentes respuestas, habiendo un sujeto con una sola pareja para sexo

oral, otro con entre 2-5 y uno con más de 10. Dos de ellos, no utilizaron condón para esta práctica y otro manifestó hacerlo sólo ocasionalmente. Todos se declararon heterosexuales. El hombre positivo declaró no estar circuncidado.

6.7 Características de los sujetos con una nueva infección oral por VPH a los seis meses

Las cinco nuevas infecciones orales por un diferente genotipo de VPH, detectadas a los seis meses, en estudiantes con una infección oral previa por el virus, fueron encontradas en mujeres con una media de edad de $22,2 \pm 2,38$ (rango 19-25 años). Dos estudiantes declararon no tener pareja, dos tenerla estable y una manifestó tener pareja esporádica. Con respecto al consumo de alcohol, todas declararon su ingesta ≤ 2 días a la semana. En cuanto a la cerveza, sólo una estudiante declaró no consumirla. Todas las demás dijeron hacerlo entre 1-2 días a la semana, una de ellas con una ingesta superior a ≥ 5 bebidas, y las otras tres, entre 1-2 cervezas el día de consumo. Sólo dos estudiantes declararon beber vino entre 1-2 días a la semana y entre 1-2 copas. El consumo de cubatas también fue habitual, realizándolo entre 1-2 días a la semana, donde sólo una estudiante manifestó no hacerlo. Dos estudiantes dijeron beber entre 1-2 copas, una entre 3-4 copas y una declaró tomar ≥ 5 bebidas el día de consumo. En cuanto al hábito tabáquico, dos sujetos dijeron ser ex-fumadoras y el resto se clasificó como no fumador. Sólo se

conoce la edad de inicio del hábito tabáquico de una estudiante (13 años) y el consumo de cigarros fue de <10 cigarrillos/día para una y entre 10-20 cigarrillos/día para otra. Ninguna declaró haber tenido enfermedades de transmisión sexual previas. En cuanto a hábitos sexuales, todas declararon haber besado íntimamente y haber tenido relaciones sexuales. Sólo una estudiante dijo no haber tenido sexo oral. Cuatro de las cinco estudiantes tuvo más de diez parejas a lo largo de la vida para besos íntimos y una dijo haber tenido entre dos y cinco parejas. En el último año, una declaró haber tenido entre dos y cinco, dos dijo tener entre seis y diez y otras dos dijeron haber besado íntimamente a más de diez parejas. La edad media de inicio de las relaciones sexuales fue de $15,6 \pm 1,52$ años, siendo dos estudiantes menores de 16 años en su inicio. En cuanto a relaciones sexuales, tres estudiantes tuvieron entre dos y cinco parejas a lo largo de la vida, un estudiante entre seis y diez parejas y otra dijo haber tenido más de diez. En el último año, son dos mujeres las que declaran haber tenido una pareja sexual, otras dos declararon haber tenido entre dos y cinco y la última dijo haber tenido entre seis y diez parejas sexuales. Una estudiante declaró usar el preservativo para las relaciones sexuales ocasionalmente. Otras dos dijeron usarlo siempre y las dos últimas, no hacer uso de éste. Entre aquellas estudiantes que comunicaron haber tenido sexo oral, dos dijeron haber tenido entre dos y cinco parejas a lo largo de la vida, una entre seis y diez y otra más de diez. Durante el último año, una estudiante

dijo no haber tenido ninguna pareja para esta práctica, dos haber tenido entre dos y cinco parejas y una estudiante reportó haber tenido más de diez parejas. Ninguna de ellas usó preservativo para el sexo oral. La orientación sexual más predominante fue la heterosexual, declarada por cuatro estudiantes, y una mujer manifestó ser bisexual.

6.8 Factores asociados a la prevalencia de la infección oral por VPH

Nuestro estudio no encontró asociaciones entre los factores de riesgo declarados por los estudiantes universitarios para la adquisición de una infección oral por VPH.

En cuanto al consumo de alcohol, no se aprecian diferencias con respecto al número de días en los que se consume, ni con la cantidad ingerida. Ocurre lo mismo con el consumo de tabaco donde, aunque este hábito se asocia a un discreto incremento en la prevalencia de infección oral por VPH, las diferencias no son estadísticamente significativas y el género no actúa como modificador de efecto de esta relación.

Tampoco son significativas las diferencias en relación a los hábitos sexuales de nuestra población. No obstante, cabe destacar que todos los estudiantes positivos tenían en común haber besado íntimamente. Tan sólo un hombre positivo no contestó a esta pregunta pero si declaró haber tenido relaciones

sexuales.

Con respecto al resto de variables no podemos apreciar en nuestra muestra diferencias entre grupos ni entre género.

En las Tablas 6.9-1, 6.9-2, 6.9-3 y 6.9-4, se muestran las características y el comportamiento de los estudiantes positivos para la infección oral por VPH frente a los negativos, tanto para el total de la muestra así como estratificado por género, además de los resultados del análisis univariante.

Resultados

Tabla 6.9.1. Prevalencia de infección oral por el virus del papiloma humano, global y por género, en relación al consumo de alcohol

		Total					Hombre					Mujer				
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Consumo de alcohol	No	82	92,1%	7	7,9%	0,80	26	83,9%	5	16,1	0,08	56	96,6%	2	3,4%	0,38
	Sí	418	92,9%	32	7,1%		208	93,3%	15	6,7%		21	92,5%	17	7,5%	
Días a la semana en los que se toma cerveza	Ninguno	181	92,8%	14	7,2%	0,72	64	90,1%	7	9,9%	0,73	11	94,4%	7	5,6%	0,76
	1-2 días	263	92,9%	20	7,1%		129	92,8%	10	7,2%		13	93,1%	10	6,9%	
	3-6 días	45	90,0%	5	10,0%		31	91,2%	3	8,8%		14	87,5%	2	12,5%	
	7 días	10	100%	0	,0%		9	100%	0	,0%		1	100,0%	0	,0%	
Días a la semana en los que se toma vino	Ninguno	423	92,6%	34	7,4%	0,11	189	91,7%	17	8,3%	0,13	23	93,2%	17	6,8%	0,91
	1-2 días	67	94,4%	4	5,6%		37	94,9%	2	5,1%		30	93,8%	2	6,3%	
	3-6 días	1	50,0%	1	50,0%		1	50,0%	1	50,0		0	,0%	0	,0%	

Resultados

		Total					Hombre					Mujer				
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
	7 días	4	100%	0	,0%		4	100%	0	,0%		0	,0%	0	,0%	
Días a la semana consumo cubata/chupit	Ninguno	139	92,1%	12	7,9%	0,8	60	89,6%	7	10,4	0,69	79	94,0%	5	6,0%	0,92
	1-2 días	347	92,8%	27	7,2%		161	92,5%	13	7,5%		18	93,0%	14	7,0%	
	3-6 días	3	100%	0	,0%		3	100%	0	,0%		0	,0%	0	,0%	
	7 días	8	100%	0	,0%		7	100%	0	,0%		1	100%	0	,0%	
Número de cervezas cuando se bebe	Ninguno	175	92,1%	15	7,9%	0,6	66	90,4%	7	9,6%	0,81	10	93,2%	8	6,8%	0,34
	1-2 vasos	228	93,1%	17	6,9%		107	92,2%	9	7,8%		12	93,8%	8	6,2%	
	3-4 vasos	64	94,1%	4	5,9%		39	95,1%	2	4,9%		25	92,6%	2	7,4%	
	≥ 5 vasos	19	86,4%	3	13,6%		17	89,5%	2	10,5		2	66,7%	1	33,3%	
Número de copas de vino cuando se	Ninguno	30	96,8%	1	3,2%	0,7	13	92,9%	1	7,1%	0,94	17	100%	0	,0%	0,64
	1-2 copas	403	92,4%	33	7,6%		181	91,9%	16	8,1%		22	92,9%	17	7,1%	
	3-4 copas	57	91,9%	5	8,1%		32	91,4%	3	8,6%		25	92,6%	2	7,4%	
		12	100%	0	,0%		7	100%	0	,0%		5	100%	0	,0%	

Resultados

		Total		Hombre					Mujer							
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
bebe	≥ 5 copas	2	100%	0	,0%		2	100%	0	,0%		0	,0%	0	,0%	
Número de	Ninguno	135	91,8%	12	8,2%	0,8	60	89,6%	7	10,4	0,93	75	93,8%	5	6,3%	0,54
cupatas/chup	1-2 vasos	171	93,4%	12	6,6%		69	92,0%	6	8,0%		10	94,4%	6	5,6%	
itos cuando	3-4 vasos	129	93,5%	9	6,5%		60	93,8%	4	6,3%		69	93,2%	5	6,8%	
se bebe	≥ 5 vasos	58	90,6%	6	9,4%		40	93,0%	3	7,0%		18	85,7%	3	14,3%	

Resultados

Tabla 6.9.2. Prevalencia de infección oral por el virus del papiloma humano, global y por género, en relación al hábito tabáquico

		Total					Hombre					Mujer				
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Fuma o ha fumado	No	330	93,5%	23	6,5	0,38	160	93,0%	12	7,0%	0,44	170	93,9%	11	6,1%	0,61
	Sí	171	91,4%	16	8,6		74	90,2%	8	9,8%		97	92,4%	8	7,6%	
Consumo de tabaco	Habitual	81	88,0%	11	12,	0,17	40	88,9%	5	11,1%	0,84	41	87,2%	6	12,8%	0,11
	Ocasional	60	96,8%	2	3,2		22	91,7%	2	8,3%		38	100%	0	,0%	
	Ex-fumador	30	90,9%	3	9,1		12	92,3%	1	7,7%		18	90,0%	2	10,0%	
	Nunca	330	93,5%	23	6,5		160	93,0%	12	7,0%		170	93,9%	11	6,1%	
Número cigarros/día	<10	123	91,1%	12	8,9	0,90	53	89,8%	6	10,2%	0,87	70	92,1%	6	7,9%	0,86
	10-20	29	90,6%	3	9,4		14	93,3%	1	6,7%		15	88,2%	2	11,8%	
	21-30	5	100%	0	,0%		1	100%	0	,0%		4	100%	0	,0%	
	>30	1	100%	0	,0%		0	,0%	0	,0%		1	100%	0	,0%	

Resultados

Tabla 6.9.3. Prevalencia de infección oral por el virus del papiloma humano, global y por género, en relación a los hábitos sexuales

		Total					Hombre					Mujer				
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Pareja estable	No	231	94,3%	14	5,7%	0,20	128	94,1%	8	5,9%	0,13	103	94,5%	6	5,5%	0,62
	Sí	255	91,4%	24	8,6%		95	88,8%	12	11,2%		160	93,0%	12	7,0%	
Besos Intimos	No	14	100%	0	,0%	0,61	7	100%	0	,0%	0,45	7	100%	0	,0%	0,48
	Sí	489	92,8%	38	7,2%		228	92,3%	19	7,7%		261	93,2%	19	6,8%	
Número de personas que has besado	Ninguna	6	100%	0	,0%	0,20	4	100%	0	,0%	0,10	2	100%	0	,0%	0,06
	Una	223	91,0%	22	9,0%		93	86,9%	14	13,1%		130	94,2%	8	5,8%	
	2-5	156	96,3%	6	3,7%		73	97,3%	2	2,7%		83	95,4%	4	4,6%	
	5-10	36	87,8%	5	12,2%		23	95,8%	1	4,2%		13	76,5%	4	23,5%	
	>10	58	92,1%	5	7,9%		32	94,1%	2	5,9%		26	89,7%	3	10,3%	
Número de personas que has besado	Una	25	100%	0	,0%	0,18	14	100%	0	,0%	0,10	11	100%	0	,0%	0,08
	2-5	104	89,7%	12	10,3%		37	84,1%	7	15,9%		67	93,1%	5	6,9%	
	5-10	135	95,1%	7	4,9%		54	91,5%	5	8,5%		81	97,6%	2	2,4%	
	> 10	193	91,9%	17	8,1%		109	94,8%	6	5,2%		84	88,4%	11	11,6%	

Resultados

		Total						Hombre						Mujer			
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		
Relaciones sexuales	No	39	95,1%	2	4,9%	0,55	16	94,1%	1	5,9%	0,75	23	95,8%	1	4,2%	0,61	
	Sí	463	92,6%	37	7,4%		218	92,0%	19	8,0%		245	93,2%	18	6,8%		
Edad primera relación sexual	<16 años	90	90,0%	10	10,0%	0,76	38	86,4%	6	13,6%	0,31	52	92,9%	4	7,1%	0,59	
	16-17 años	238	93,0%	18	7,0%		116	95,1%	6	4,9%		122	91,0%	12	9,0%		
	18-20 años	119	93,0%	9	7,0%		55	88,7%	7	11,3%		64	97,0%	2	3,0%		
	21-25 años	5	100%	0	,0%		4	100%	0	,0%		1	100%	0	,0%		
	No relaciones	39	95,1%	2	4,9%		16	94,1%	1	5,9%		23	95,8%	1	4,2%		
Número de parejas sexuales durante el último	Ninguna	23	100%	0	,0%	0,64	16	100%	0	,0%	0,18	7	100%	0	,0%	0,18	
	una	293	91,8%	26	8,2%		121	88,3%	16	11,7%		172	94,5%	10	5,5%		
	de 2-5	122	92,4%	10	7,6%		66	95,7%	3	4,3%		56	88,9%	7	11,1%		
	de 5-10	12	92,3%	1	7,7%		10	100%	0	,0%		2	66,7%	1	33,3%		
	> 10	6	100%	0	,0%		3	100%	0	,0%		3	100%	0	,0%		

Resultados

		Total						Hombre						Mujer		
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Número de parejas sexuales a lo largo de la vida	Una	122	95,3%	6	4,7%	0,21	52	92,9%	4	7,1%	0,25	70	97,2%	2	2,8%	0,42
	2-5	231	90,2%	25	9,8%		102	88,7%	13	11,3%		129	91,5%	12	8,5%	
	5-10	61	92,4%	5	7,6%		33	94,3%	2	5,7%		28	90,3%	3	9,7%	
	>10	36	97,3%	1	2,7%		25	100%	0	,0%		11	91,7%	1	8,3%	
Uso preservativo en relaciones sexuales	No	70	94,6%	4	5,4%	0,74	17	100%	0	,0%	0,43	53	93,0%	4	7,0%	0,99
	Sí	287	92,0%	25	8,0%		153	91,1%	15	8,9%		134	93,1%	10	6,9%	
	Ocasional	104	92,9%	8	7,1%		47	92,2%	4	7,8%		57	93,4%	4	6,6%	
Sexo oral	No	96	92,3%	8	7,7%	0,84	44	88,0%	6	12,0%	0,24	52	96,3%	2	3,7%	0,34
	Sí	404	92,9%	31	7,1%		188	93,1%	14	6,9%		216	92,7%	17	7,3%	

Resultados

		Total						Hombre						Mujer			
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		
Número de parejas sexo oral durante el último año	Ninguna	10	90,9%	1	9,1%	0,88	5	100%	0	,0%	0,66	5	83,3%	1	16,7%	0,34	
	Una	293	93,0%	22	7,0%		124	91,2%	12	8,8%		169	94,4%	10	5,6%		
	2-5	85	92,4%	7	7,6%		50	96,2%	2	3,8%		35	87,5%	5	12,5%		
	5-10	7	100%	0	,0%		5	100%	0	,0%		2	100%	0	,0%		
	> 10	6	85,7%	1	14,3%		2	100%	0	,0%		4	80,0%	1	20,0%		
Número de parejas sexo oral a lo largo de la vida	Una	156	94,0%	10	6,0%	0,87	63	92,6%	5	7,4%	0,47	93	94,9%	5	5,1%	0,39	
	2-5	186	91,6%	17	8,4%		79	90,8%	8	9,2%		107	92,2%	9	7,8%		
	5-10	34	91,9%	3	8,1%		22	95,7%	1	4,3%		12	85,7%	2	14,3%		
	> 10	25	96,2%	1	3,8%		21	100%	0	,0%		4	80,0%	1	20,0%		

Resultados

		Total					Hombre					Mujer				
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Uso preservativo en sexo oral	No	328	91,9%	29	8,1%	0,23	159	91,9%	14	8,1%	0,32	169	91,8%	15	8,2%	0,56
	Sí	20	100,0%	0	,0%		10	100%	0	,0%		10	100%	0	,0%	
	Ocasional	51	96,2%	2	3,8%		16	100%	0	,0%		35	94,6%	2	5,4%	
Circuncisión	No	206	92,4%	17	7,6%	0,61	206	92,4%	17	7,6%	0,61					--
	Sí	26	89,7%	3	10,3%		26	89,7%	3	10,3%						
Orientación sexual	Heterosexual	467	92,8%	36	7,2%	0,9	216	91,9%	19	8,1%	0,7	251	93,7%	17	6,3%	0,7
	Homosexual	19	95,0%	1	5,0%		12	92,3%	1	7,7%		7	100%	0	,0%	
	Bisexual	15	93,8%	1	6,3%		6	100%	0	,0%		9	90,0%	1	10,0%	

Resultados

Tabla 6.9.4. Prevalencia de infección oral por el virus del papiloma humano, global y por género, en relación a otras variables

		Total						Hombre					Mujer				
		VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	VPH -		VPH +		p	
		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		
Uso de enjuague	No	184	91,5%	17	8,5%	0,40	94	92,2%	8	7,8%	0,96	90	90,9%	9	9,1%	0,22	
	Sí	316	93,5%	22	6,5%		138	92,0%	12	8,0%		178	94,7%	10	5,3%		
ETS	No	492	92,8%	38	7,2%	0,41	230	92,4%	19	7,6%	0,62	262	93,2%	19	6,8%	0,51	
	Sí	9	100%	0	0,0%		3	100,0	0	0,0%		6	100,0%	0	0,0%		
Verrugas genitales	No	490	92,8%	38	7,2%	0,43	227	92,3%	19	7,7%	0,56	263	93,3%	19	6,7%	0,59	
	Sí	8	100%	0	0,0%		4	100,0	0	0,0%		4	100,0%	0	,0%		

ETS – Enfermedades de transmisión sexual

7. Discusión

7 DISCUSIÓN

El VPH es una de las infecciones virales más extendidas en la población. Estudios epidemiológicos revelan que la infección oral por VPH juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades precancerosas o cánceres de la cavidad oral, en particular en el cáncer de células escamosas orales.¹³³ Aunque se han descrito más de 140 genotipos de VPH, no todos ellos tienen el mismo riesgo de provocar lesiones pre-malignas o cánceres. El VPH-16 es el que suele estar implicado en la mayoría de estas lesiones, aunque existen otros genotipos de alto riesgo carcinogénico que pueden provocar la enfermedad (Tabla 6.2-3). Es una infección que puede resultar indetectable ya que, mayoritariamente, es un fenómeno transitorio que suele revertir de forma espontánea sin derivar en lesiones premalignas o malignas, y que puede permanecer en fase de latencia durante largo plazo, es por esto que la información epidemiológica del virus del papiloma oral es escasa. Estudios iniciales sugieren que muchas de las infecciones orales por VPH suelen resolverse en el período de un año, por lo que la persistencia de éstas, puede ser un factor clave para el desarrollo del cáncer. La persistencia de la infección se ha relacionado con la carcinogénesis cervical y, recientemente, también con la carcinogénesis oral y orofaríngea.^{122,111}

Por la relevancia de este hecho, ha crecido el interés por la epidemiología del VPH en diferentes lugares anatómicos en ambos géneros. Actualmente, el número de estudios en la población sana se está incrementado, aunque los datos siguen siendo insuficientes y todavía no se dispone de abundante información sobre la persistencia e incidencia de la infección oral, siendo anecdótico el número de estudios donde se analizan las infecciones crónicas así como las nuevas aparecidas con diferentes genotipos. Además, nos encontramos con el inconveniente de que los diferentes estudios son difíciles de comparar debido, entre otras razones, a la gran heterogeneidad de los mismos, con variaciones en el tamaño de muestra, el diseño, población observada, así como los diferentes métodos utilizados para la recogida de las muestras, su procesado o el genotipado de los especímenes. Todo ello influye en los resultados y en la comparación de los mismos.

En cuanto a la incidencia persistencia y aclaramiento de la infección oral por VPH, no hay una definición común en cuanto a los intervalos de tiempo de seguimiento para determinar cuándo podemos decir que existe una persistencia o un aclaramiento de la infección. Así, nos hemos encontrado con estudios de seguimientos trimestrales, semestrales o con visitas anuales. Aunque, en general, se considera apropiado un período de seis meses para determinar la persistencia por genotipo de una infección por VPH en cualquier lugar anatómico.¹⁷² Por eso,

en nuestro caso, para determinar la persistencia, aclaramiento o nueva infección oral en nuestra muestra se decidió hacer una segunda toma a los seis meses en todos aquellos estudiantes que resultaran ser VPH positivos en la primera muestra.

No tenemos conocimiento de estudios que describan la prevalencia, persistencia, aclaramiento y distribución de los genotipos en una infección oral ocurrida en una población universitaria en España, ni que proporcionen una estimación de la tasa de nuevas infecciones orales por VPH entre los estudiantes con una infección previa, siendo el nuestro el primero que se realiza en nuestro país.

Población de estudio.

Para poder llevar a cabo este trabajo, se utilizó una muestra de conveniencia y los 543 estudiantes entre 18 y 25 años que participaron fueron reclutados en diversos campus de la Universidad de Valencia. Tras un correo electrónico enviado por la Universidad el día previo a la visita, el equipo investigador se presentaba en el campus para ofrecer la participación en el estudio a los estudiantes interesados, en el lugar emplazado por la universidad para la recogida de muestras y autocumplimentación de la encuesta.

Si revisamos otros estudios realizados con universitarios, podemos observar que el uso de muestras de conveniencia es

habitual, como en el estudio australiano de Antonsson et al.¹⁴⁷ Allí, los estudiantes eran informados durante las clases, a través de asociaciones universitarias y a través de las redes sociales, además del correo electrónico. La entrevista y la recogida de muestras era llevada a cabo en una habitación cedida por la universidad.

El estudio llevado a cabo por Pickard et al.⁹⁷ en la Universidad de Ohio (USA) no explica con detalle cómo es elegida la muestra de conveniencia, aunque sí informa acerca del uso de una Tablet a la hora de cumplimentar la encuesta de factores de riesgo. Sin embargo, en el estudio de Edelstein,¹⁶² donde participaron varones universitarios de 18-24 años de la Universidad de Washington de Seattle, se enviaron cartas de reclutamiento y, posteriormente, aquellos que fueron elegibles y aceptaron la participación, fueron seguidos desde la clínica de la Universidad.

Gillison et al.,¹³⁰ ya en un rango de edad más amplio (14 a 69 años) y con un número mayor de sujetos (n=5.579), utilizó una muestra estadísticamente representativa de ciudadanos no institucionalizados de la población americana. Y Kreimer,¹⁵⁷ con una muestra internacional, reclutó a 1.688 hombres de la población general de México, Brasil y Estados Unidos, pero también se centró en poblaciones especializadas como militares o universitarios. A pesar de las diferencias en los sujetos estudiados en este trabajo, los resultados de prevalencia oral y

factores de riesgo por región fueron consistentes en los tres países.

D'Souza et al.,¹⁶¹ en su estudio en población joven de riesgo (340 hombres y 270 mujeres), reclutaron voluntarios entre aquellos sujetos de 18-24 años que acudieron a una clínica de enfermedades de transmisión sexual y que, además, declinaron el ser vacunados frente al VPH.

Debido a la diferente exposición que pueden tener las poblaciones, el uso de una muestra de conveniencia en nuestro estudio, con diferencias socio-demográficas y asociada su participación a la decisión del estudiante a colaborar, pudiera hacer que los resultados no fueran representativos de toda la población joven, siendo esto una limitación, y sólo podríamos generalizar los resultados entre la población universitaria. No obstante, para comprobar la representatividad de nuestra muestra, se compararon las variables en común con la Encuesta Nacional de Salud, como fue el consumo de tabaco, consumo de alcohol y edad de la primera relación sexual, y se observaron unos resultados similares en el rango de edad entre 15 y 24 años, que es el que cubría la encuesta nacional.

Recogida y genotipado de muestras

Actualmente, no existe un método estandarizado para la recogida de muestras de la infección oral y orofaríngea por

VPH. Los más comunes suelen ser la recogida de células a través de hisopo de algodón, a través de citocepillo o utilizando un enjuague bucal. Kellolosky J. et al.,^{173,174} señalaron que la tasa de detección de la infección oral asintomática por VPH depende de manera crítica del uso de diferentes métodos de muestreo, de los distintos procedimientos de extracción de DNA o de los numerosos y dispares tests de detección y genotipado existentes. Las técnicas e incluso los diferentes *primers* utilizados para el genotipado del VPH pueden variar la sensibilidad de la detección.¹⁴⁵ Por ejemplo, el uso de hisopo o citocepillo limita la cantidad de mucosa recogida y, podría ocurrir que no se muestrease tejido de lesión no visible de la cripta tonsilar.¹⁷⁵ Además, la base de la lengua no es un lugar muy accesible y el uso de estas técnicas de recogida podría aumentar el riesgo de obtención de falsos negativos.¹⁷⁶

A todo esto se une los diferentes niveles de riesgo a que las diferentes poblaciones de estudio pueden estar expuestas debido a su genética, localización o sus hábitos sociales, donde incluso el nivel de queratinización de la mucosa oral, la cual es más permeable y sensible a la penetración cuanto menos queratinizada esté, puede incluso ser un factor para la infección oral por VPH.¹⁴⁵ Ante esta falta de una técnica de recogida estandarizada, nuestro estudio fue llevado a cabo recogiendo muestras mediante enjuague oral y gargarismo al ser una técnica no invasiva, rápida y simple para el sujeto. Además, existen estudios que sugieren que con una sola muestra de enjuague

bucal se consigue una cantidad substancialmente mayor de DNA de alto peso molecular que aquella conseguida con el uso de hisopo o citocepillo¹⁷⁷ y resulta un método adecuado para estudios que pretenden reclutar a un gran número de sujetos.

Sobre el uso de suero salino o algún enjuague bucal como el de la marca ScopeTM para realizar el enjuague, no existen estudios que determinen la superioridad de alguno de los dos, tan sólo se observa que el suero salino es el método que se ofrece para aquellos sujetos con reticencia al uso del enjuague bucal comercial por tener úlceras en la boca o para aquellos preocupados por el contenido de alcohol existente en el enjuague.

Actualmente, existe una gran variedad de técnicas de detección de VPH en el mercado, todas ellas basadas en la biología molecular, lo que permite una detección del genotipo muy precisa,¹⁷⁸ pero nos encontramos en la misma situación que con el método de recogida de muestras, no hay una técnica estandarizada, por lo que nos encontramos con estudios que utilizan ensayos de hibridación de ácido nucléico, ensayos de amplificación de señal o la amplificación de ácidos nucléicos (Ver Figura 1.6-1). Hasta la fecha no se conoce ninguna técnica molecular ideal, aunque los avances han hecho que éstas cada vez sea mucho más rápidas, automatizadas y de bajo coste. Ante el gran abanico de tests disponibles en el mercado para la detección del virus VPH, en este trabajo se ha utilizado el kit

SPF10 PCR-DEIA-LipA₂₅ para el genotipado de muestras, ya que es capaz de detectar un amplio número de genotipos (ver Tabla 6.2-3), y posee una alta prestación con respecto a otros tests en términos de sensibilidad, reproducibilidad y cobertura de tipos de VPH.^{164,165} Además, este kit incluye la gran mayoría de los genotipos de alto riesgo excepto el VPH-26 y VPH-82, pero ninguno de los dos juega un papel importante en los cánceres de cabeza y cuello, y donde, además, el VPH-26 es un genotipo poco común en Europa.

Comparación de resultados

En cuanto a la prevalencia de la infección oral por VPH en la población general, se ha observado una gran variabilidad mundial, encontrado datos de prevalencia que van desde 0,7% (China y Japón)^{131,149} al 17% con un pico de 23,1%³⁷ Aunque estos resultados sugieren diferencias geográficas o culturales,¹⁵⁰ esta diversidad también puede ser atribuida a la heterogeneidad de los estudios, lo que hace difícil la comparación de los resultados.

Prevalencia de la infección oral por VPH por países

Nuestros datos de prevalencia, 7,2%(95% IC, 5,1%-9,7%), son similares a los encontrados en los estudios realizados con los tamaños de población más grandes, como el observado en el

mayor estudio realizado en la población americana con una prevalencia de infección oral por VPH de 5,6% (95% IC; 4,1%-7,5%) en sujetos de 18-24 años y una prevalencia total de 6,9% (95% IC; 5,7%-8,3%) en hombres y mujeres de 14-69 años.¹³⁰ Nuestra prevalencia estimada también es similar al trabajo realizado por Sanders et al.¹³⁵ quienes encontraron una prevalencia de 7,3% (95% CI: 6%-8,9%) en su estudio con 4.846 participantes, si bien esta población era de mayor edad, con una media de 42 años. Además, también es consistente con los resultados encontrados en la revisión sistemática de estudios realizados en Brasil,¹⁵¹ 6,2% (95% CI; 5,7%-6,7%), con 2.060 pacientes sanos y con la recientemente publicada de Shigeishi y Sugiyama,¹⁵² con una prevalencia de 5,5% en 22.756 sujetos sanos. Aunque son ligeramente más altos que los observados en la primera revisión sistemática hecha en adultos sanos, con datos desde 1997-2009, y recogidos de poblaciones muy variadas [4,5% (95% CI; 3,9%-5,1%)].¹⁵⁰

En España, los pocos resultados disponibles son sobre poblaciones de alto riesgo, muy diferentes a la nuestra, como prostitutas u hombres infectados por el VIH, y describen una prevalencia de la infección oral que va desde 8% al 23,3%.^{144,145,146}

En otros estudios realizados en población universitaria de Australia y de Ohio (US),^{97,147} los datos de prevalencia son

ligeramente más bajos. En los estudiantes australianos (305 jóvenes de 18-35 años) la prevalencia fue de 2,3%, muy similar al estudio llevado a cabo en 1.000 estudiantes universitarios de Ohio (USA) entre 18-30 años, con una prevalencia global de 2,4%. Siendo estas dos poblaciones las más similares a la nuestra, cabría esperar unos datos parecidos. Tal vez, la diferencia de porcentajes podría explicarse debido al número de estudiantes vacunados que participaron en ambos estudios; Así, en Ohio, casi la mitad de la población estaba vacunada frente al VPH (40,7%) y en Australia, el 32%, mientras que en nuestro estudio, el número de vacunados que se ofreció a participar fue de 12,9%. En cambio, en el estudio de Edelstein et al.,¹⁶² que reclutó a 212 estudiantes de la Universidad de Washington en Seattle, se encontró una prevalencia más similar (7,5% (95% CI; 4,4%-12%). Esta muestra, por el contrario, no cuenta con ningún vacunado y, además, se trata de una población formada solo por varones.

Sin embargo, nuestros resultados se alejan mucho del 0,7% de prevalencia encontrado en los estudios realizados en China o Japón. Podría explicarse esto por las diferencias geográficas y/o culturales, aunque también los métodos de recogida de muestras fueron diferentes. Mientras Kurose et al.¹³¹ obtuvo las muestras analizadas mediante raspado y Hang et al.¹⁴⁹ mediante hisopo, nuestro estudio utilizó el enjuague bucal junto con gárgaras para conseguir las muestras.

En la Tabla 11.1. de los Anexos se expone los datos de prevalencia y frecuencia de los diferentes estudios realizados en diversas partes del mundo, junto con la edad, tamaño de muestra, población estudiada y período en el que se realizó el estudio.

Prevalencia de la infección oral por VPH y sus genotipos

Con respecto a los genotipos, el VPH-16 es el más frecuentemente detectado en la mayoría de los estudios.^{94,130,131,150} Kreimer et al.,¹⁵⁰ De Martos et al.¹⁵¹ y Shigeishi y Sugiyama et al.,¹⁵² en sus revisiones sistemáticas, encontraron resultados similares en cuanto a prevalencia del VPH-16 con un 1,3% (95% CI; 1,0%-1,7%), un 1,4% (95% CI; 1,2%-1,6%) y un 1%, respectivamente, aunque también detectaron otros genotipos. En España, igualmente el VPH-16 es el más frecuente entre los oncogénicos, aunque también se detectaron otros como el VPH-18, VPH-31, VPH-33 o VPH-39. Sin embargo, son más usuales los genotipos de bajo riesgo.^{144,145,146}

En nuestro estudio, los genotipos más frecuentes fueron los de alto riesgo, aunque con una mayor prevalencia y en una misma proporción el VPH-18 y el VPH-51 [1,1% (95% CI; 0,4%-2,4%)], frente al VPH-16 cuya prevalencia fue del 0,36% (95% CI; 0,05%–1,3%). Si nos centramos en la prevalencia por genotipos de alto riesgo [3,5% (95% IC; 2.1%-5.5%)], nuestros

resultados parecen estar en consonancia con las tres revisiones sistemáticas existentes en la literatura, ya que Kreimer et al.¹⁵⁰ encontró una prevalencia de genotipos de alto riesgo de 3,5% (95% CI; 3%-4,1%), De Matos et al.¹⁵¹ de 3,7% (95% CI; 3%-4,6%) y Shigeishi y Sugiyama et al.¹⁵² de 2,7%. Resulta curioso observar que en nuestra muestra no se han detectado los genotipos de bajo riesgo presentes en otros estudios españoles. Cañadas et al.,¹⁴⁴ por ejemplo, encontró el VPH-6 (2,7%) como el genotipo oral más frecuente frente al VPH-16 (2,1%). Este trabajo, cabe destacar, fue realizado utilizando una muestra muy distinta a la nuestra, ya que las muestras se consiguieron de 188 mujeres prostitutas y el tipo de muestra recogida fue exfoliado celular. Por su parte, Llamas et al.¹⁴⁵ en su trabajo para la detección de genoma del VPH en pacientes con leucoplasia oral y cáncer oral de células escamosas, en sus controles (n=30) sólo encontró genotipos de bajo riesgo, siendo también el más frecuente, pero con una mayor proporción, el VPH-6 (23,3%) frente al VPH-11 (6,7%). Tampoco en este caso se trata de una muestra similar a la nuestra, ya que estos sujetos se reclutaron en una clínica odontológica y los participantes tenían una media de edad de $42,8 \pm 16,7$ años. Se desconoce si tal vez la diferencia de genotipos encontrada pudiera deberse a la técnica de recogida de muestras, ya que este estudio no detalla cómo se obtuvieron.

Prevalencia de las infecciones orales múltiples por VPH

Es raro encontrar una descripción detallada de las infecciones orales por más de un genotipo de VPH en los trabajos publicados y los datos que disponemos hablan de unas prevalencias que van del 0,3% al 5,4%.^{135,137,140,160,179,180} En nuestra muestra, se han obtenido datos similares donde un 1,1% (6/543) de los estudiantes, 67% de ellos hombres, presentaron una infección oral por VPH formada por varios genotipos, estando siempre presente genotipos de alto riesgo oncogénico. D'Souza et al.,¹⁶¹ en un trabajo realizado en adolescentes no vacunados frente al VPH, obtuvo datos similares, donde se sugirió una mayor presencia de las infecciones múltiples en los hombres que en mujeres, siendo los resultados estadísticamente significativos (5,9% vs. 2,2%; $p=0,026$).

Prevalencia de la infección oral por VPH en población vacunada frente al VPH

Los estudios de Pickard et al.⁹⁷ (universitarios entre 18 y 30 años en USA) y Antonsson et al.¹⁴⁷ (universitarios entre 18 y 35 años en Australia), incluyeron en su muestra sujetos vacunados frente al VPH (40% y 32,8%, respectivamente). Llama la atención que la prevalencia encontrada en estos dos trabajos sea más baja con respecto a otros estudios en este grupo de edad (2,4% y 2,3%, respectivamente). Quizás esto sea debido al alto

porcentaje de vacunados en la población estudiada. Ambos autores ofrecen escasa información acerca del grupo de no vacunados. En el estudio de Pickard et al.,⁹⁷ se desconoce cuántos sujetos vacunados fueron positivos a una infección oral por VPH. Antonsson et al.,¹⁴⁷ sin embargo, si apunta que ninguno de los sujetos vacunados tuvo infección oral frente al virus. Si revisamos otros estudios que incluyen a vacunados, los resultados también sugieren una prevalencia oral más baja de los genotipos incluidos en la vacuna.^{130,136}

En nuestros resultados, en cambio, la prevalencia total es parecida a la de los estudios realizados con mayor número de población y ya anteriormente expuestos [7,2% (95% CI, 5,1%-9,7%)], incluso con el 24,3% de las mujeres declarando haber recibido al menos una dosis de la vacuna frente al VPH. Entre ellas, la prevalencia de la infección oral fue del 10% (7/70), aunque resulta interesante señalar que ninguna de ellas tuvo una infección oral por genotipos incluidos en el kit, sugiriendo esto que la vacuna pudo conferir protección frente a infecciones orales por genotipos carcinogénicos, como ya Herrero et al.¹⁶⁹ señalaron en un estudio realizado en Costa Rica para determinar la eficacia de la vacunación frente a la infección oral por los genotipos VPH-16 y VPH-18. En este trabajo se observa una eficacia de la vacuna frente a la infección oral por los genotipos VPH-16 y VPH-18 del 93,3%. Aunque la prevalencia de la infección oral por VPH en el brazo control era similar a la del

brazo con vacuna Cervarix® (1,9% vs. 1,6%) si los resultados se dan por genotipo, se observa que la prevalencia del VPH-16 y VPH-18 es menor en el brazo de Cervarix®. Así, mientras que en el grupo control la prevalencia del VPH-16 es de 0,4% (95% IC; 0,2%-0,7%), en el grupo vacunado es de 0,03 (95% IC; 0%-0,2%). En cuanto al VPH-18, en el grupo control tiene una prevalencia de 0,1% (95% IC; 0%-0,3%) pero ninguna mujer vacunada con Cervarix® tuvo una infección oral por dicho genotipo.

En nuestro estudio, asimismo, sólo una de las mujeres vacunadas positivas en nuestra muestra presentó una posible nueva infección oral por VPH a los seis meses, sin poder definir si la infección fue causada por un nuevo genotipo o si se trataba de una infección persistente, ya que no se pudo identificar el genotipo en ninguna de las dos muestras.

Prevalencia oral de la infección oral del VPH por género

Hay estudios que hablan de una relación de la infección oral por VPH con el sexo masculino, lo que podría ser plausible con la mayor prevalencia del cáncer orofaríngeo en hombres. Pero actualmente se desconoce si una mayor prevalencia de la infección oral por VPH se debe a una mayor incidencia del virus en hombres, a un menor aclaramiento o a una combinación de ambos factores.

Algunos estudios previos indican que la historia natural del VPH podría ser diferente en hombres y mujeres, aunque sus resultados están limitados por el tamaño de muestra utilizado, por un corto período de seguimiento, o por el uso de un mismo sexo como población o por ser los participantes sujetos inmunodeprimidos. En el estudio de Gillinson et al.,¹³⁰ en el que se utiliza una muestra representativa de la población americana de 5.579 sujetos, la prevalencia de la infección oral por VPH fue tres veces mayor en los hombres que en las mujeres, pero esta diferencia no se explicaba por los diferentes comportamientos sexuales de los sujetos. Otros estudios, sin embargo, no aprecian dicha relación, como los resultados extraídos de una municipalidad de Suecia,¹⁸¹ donde se observa una mayor asociación al género femenino, aunque no significativa (3,1% vs. 0,6%). No obstante, la cohorte estudiada (estudiantes de instituto entre 17-21 años) presentó unos datos de prevalencia oral de VPH más bajos [1,8% (95% CI; 0,1%-4,0%)] que los previamente observados por otros autores y por nuestro estudio. Además, sólo utilizó en su muestra 82 hombres de los 490 estudiantes reclutados.

Tampoco encontró diferencias significativas en cuanto al sexo el estudio de Pickard et al.,⁹⁷ que incluyó a mujeres y hombres entre 18 y 30 años, aunque los datos indicaron que el género es un factor importante a investigar en el futuro. Sus datos de

prevalencia también fueron mayores en varones que en mujeres (3,2% vs. 1,7%).

En nuestros resultados, la prevalencia fue muy similar en ambos géneros (7,8% en hombres y 6,6% en mujeres; $p=0,575$). Esta similitud, además, se encontró en los comportamientos sexuales de los estudiantes, donde no hubo diferencias significativas entre ambos géneros.

La literatura sugieren que todas estas diferencias pueden ser debidas a co-factores o a un comportamiento distinto del virus con respecto al género, como una transmisión más eficiente de la infección por VPH en los hombres a la hora de practicar sexo oral, debido a la superficie de la mucosa genital femenina comparada con el epitelio queratinizado del pene.¹⁶⁸ En el estudio de D'Souza et al.¹⁸² recientemente publicado, se concluyó que ser hombre o mujer parece influir en la práctica reciente de sexo oral ya que se encontró un mayor riesgo de infección oral en aquellos hombres que recientemente practicaron cunnilingus pero no en aquellas mujeres que recientemente practicaron cunnilingus o felaciones.

Otros autores apuntan a cierta inmunidad sistémica de las mujeres causada por la infección cervical por VPH, que también puede actuar frente a la infección oral¹⁶⁸ o a la diferente respuesta inmune entre géneros, como son las menores tasas de seroconversión después de una infección genital por VPH en hombres,¹⁸³ menor título de anticuerpos¹⁸⁴ o una mayor carga

viral del VPH tanto oral como genital,¹⁸⁵ que hace que el hombre sea más susceptible a la infección oral por VPH.¹⁶⁸ O quizás sea debido a una mayor exposición de los hombres frente al VPH, si nos fijamos en el mayor número de parejas sexuales reportadas por ellos frente a las mujeres.¹⁶⁸

También se tendría que tener en cuenta un esperado falseamiento de las declaraciones con respecto a los comportamientos sexuales en los estudios o a la falta de variables más precisas con respecto a las prácticas sexuales orales, como por ejemplo la no diferenciación en muchos estudios junto con el nuestro, entre dar o recibir sexo oral o a la falta de recogida de la variable sexo oral reciente, que sí parece tener importancia al ver algunos de los resultados expuestos.

Persistencia, aclaramiento e incidencia de la infección oral por VPH

Existen pocos estudios que determinen la persistencia oral por genotipos específicos en población sana y, solo alguno de ellos incluye además datos acerca del aclaramiento y/o la incidencia de estos.^{97,37,133,157,158} De nuevo, estos resultados son dispares y difíciles de comparar porque dependen del diseño del estudio, de la población estudiada o de cómo se ha recogido y analizado la muestra e incluso de la condición sexual.^{186, 187}

El estudio longitudinal “Finish family HPV study (FFHPVS)”¹³³ se diseñó para determinar la dinámica de las infecciones orales y genitales por VPH dentro de las familias. Este estudio se realizó en la Universidad y el Hospital Universitario Turku, en Finlandia, y reclutó a 329 familias (329 madres, 131 esposos y 331 recién nacidos). El criterio de inclusión fue ser mujer embarazada de 36 semanas. Los participantes en el estudio se siguieron a lo largo de 6 años. La primera visita de seguimiento se hizo a los dos meses del reclutamiento y se continuaron a los seis meses, al año, a los dos años, a los tres años y la última, a los seis años. En todas las visitas se tomó muestra tanto oral como genital con Citobrush y se genotipó la muestra con el kit Multimetrix®, capaz de detectar 24 genotipos. En las mujeres se encontró una prevalencia puntual, a lo largo de esos seis años, que varió entre 15% y 24%. En el 22% de ellas, la infección por cualquier genotipo persistió en algún momento a lo largo del estudio y se vio que los genotipos persistentes más frecuentes fueron el VPH-16 (76%) y VPH-6 (9%). El tiempo de persistencia, respectivamente, fue de 18,6 y 20,2 meses. El estudio de Rintala et al.¹⁸⁸ también ofrece datos de esta cohorte, pero sólo de los dos primeros años de seguimiento. Allí se observó que la persistencia de la infección oral por VPH de alto riesgo fue del 55% en hombres y del 50% en mujeres, durante ese período de seguimiento.

También D'Souza et al.¹⁵⁶ nos ofrece datos de persistencia, aunque utilizando una cohorte muy específica, representativa de mujeres seropositivas en los Estados Unidos. En el grupo control, formado por 63 mujeres seronegativas de riesgo, donde sólo el 8% era menores de 25 años, se encontró una persistencia de las infecciones orales por VPH del 51% durante, al menos, seis meses.

Pierce Campbell et al.,¹⁸⁹ en su estudio de 4 años de duración con un seguimiento cada seis meses, también ofrece datos interesantes y, mediante la cohorte internacional HIM (1.626 varones de México, USA y Brasil), estudió la persistencia del genotipo de alto riesgo VPH-16 y encontró que esta aumentaba con la edad. En los varones entre 18-30 años, la infección por este genotipo persistió al menos 12 meses en el 75% de ellos, mientras que en los mayores de 45 años, esta persistencia fue del 100%.

En nuestro estudio, una población muy diferente a las hasta ahora referidas, la persistencia fue mucho más baja. Sólo 3 de las 20 infecciones orales por VPH genotipadas (15%) persistieron a los seis meses. No encontramos ninguna persistencia después de seis meses en el VPH-16, ya que las dos infecciones encontradas, se aclararon a los seis meses. Sólo persistieron los genotipos de alto riesgo VPH-18, VPH-31 y VPH-66.

Todas estas diferencias de persistencia en la infección oral observadas entre los distintos estudios podrían ser debidas a la población estudiada o al tiempo de seguimiento (familias con una media de edad de las madres de 25,5 años y seguimiento de dos y seis años en el de Rautava y Louvanto, mujeres VIH negativas y seis meses de seguimiento en el de D'Souza y hombres de tres países con doce meses de seguimiento en el de Pierce Campbell).

En cuanto al aclaramiento, nos encontramos con las mismas dificultades que con los resultados de la persistencia de la infección oral por VPH, son muy escasos y se han realizado, sobretodo, en inmunodeprimidos.

Louvanto et al.,¹³³ en su estudio de incidencia y aclaramiento llevado a cabo en la cohorte de la FFHPVS antes mencionada con un seguimiento de 6 años, encontró que el 46,2% de las infecciones orales se aclararon. El genotipo de alto riesgo VPH-58 fue el que más se aclaró (58,9%) y el genotipo de bajo riesgo VPH-6 fue el que tuvo la frecuencia de aclaramiento más baja (25%). Este autor diferencia entre aclaramiento de la infección y fluctuación de la misma. Se refiere a aclaramiento cuando en una de las visitas de seguimiento el resultado es negativo después de una resultado positivo, y permanece negativo hasta el final del estudio. Y fluctuación, cuando en muestras consecutivas son intermitentemente positivas y negativas, con

diferente genotipo. Las fluctuaciones no se tuvieron en cuenta para los análisis.

En el estudio español de Videla et al.,¹⁸⁶ con una media de seguimiento de 24 meses y realizado con 733 varones VIH positivos, la mayoría homosexuales, el aclaramiento de la infección oral fue del 44%. Ellos definen el aclaramiento como la detección de una infección oral de VPH en la primera visita y la ausencia de detección en las muestras de seguimiento. Darwich et al.,¹⁸⁷ en esta misma población, encontró además diferencias de aclaramiento oral dependiendo de la condición sexual. En los homosexuales, el 48% de las infecciones orales por VPH se aclararon mientras que en los heterosexuales, el aclaramiento oral fue del 34%. En cuanto al tiempo de aclaramiento, el más largo encontrado fue para el genotipo de alto riesgo VPH-16 con 42,3 meses y el más corto para el genotipo de bajo riesgo VPH-6 que necesitó de 38,5 meses para desaparecer.

Si miramos los datos del estudio de Beachler et al.,¹⁹⁰ en una población formada por 761 sujetos VIH positivos y 469 sujetos en riesgo pero VIH negativos, con un tiempo de seguimiento de dos años, el aclaramiento en las infecciones orales prevalentes fue del 51%. Desafortunadamente, no ofrece datos específicos para genotipos.

En nuestra población el aclaramiento fue mucho mayor que los reportados por otros autores. Al cabo de seis meses, se habían aclarado el 77,77% de las infecciones orales (28/36) y aquellas que persistieron fueron debidas a los genotipos de alto riesgo VPH-18, VPH-31 y VPH-66. Se trata, en nuestro caso, de una población muy distinta a las hasta ahora comentadas, ya que incluye a jóvenes sanos de ambos sexos y no incluye a embarazadas.

Si hablamos del tiempo requerido para el aclaramiento de la infección oral por VPH, se ha observado en los pocos estudios existentes, que éste depende del genotipo de VPH y es más largo para los de alto riesgo. El estudio de Louvanto et al.,¹³³ refiere un tiempo medio de aclaramiento de 37,2 meses para el genotipo de alto riesgo VPH-56 y de 20,7 meses para el VPH-16. Para el VPH-18 la media fue de 16,7 meses. Por el contrario, los de bajo riesgo necesitaron menos tiempo para aclararse, así el VPH-11 requirió una media de 2,5 meses y el VPH-6 una media de 4,6 meses. Además, el tiempo medio de aclaramiento que encontró para las infecciones múltiples fue de 23,5 meses.

Sin embargo, el estudio de Kreimer et al.¹⁵⁷ realizado utilizando la cohorte multinacional HIM, y con una media de seguimiento de 12,7 meses, encontró tiempos mucho más cortos que los referidos por Louvanto.¹³³ En general, encontró un tiempo de aclaramiento para los genotipos oncogénicos de 6,3 meses y para los no oncogénicos de 7,7 meses. En particular, para el

VPH-16 fue de 7,3 meses y para el VPH-31, de 6,5 meses. El genotipo de alto riesgo con un tiempo más largo de aclaramiento fue el VPH-39, con una media de 9,9 meses de aclaramiento, y el tiempo más corto fue para el VPH-51 con 5,7 meses de media de aclaramiento. Entre los no oncogénicos, el tiempo más largo se encontró en el VPH-55 (10,3 meses) y el más corto para el VPH-42 con 5,8 meses de media.

Nuestro estudio, en el que se tomó muestra a los seis meses a los estudiantes con una infección oral previa, encontramos que los genotipos de alto riesgo VPH-18, VPH-31 y VPH-66 tardan en aclarar más de seis meses. Para estos genotipos, Louvanto da una media de aclaramiento entre los 16 y 21 meses, excepto para el VPH-31, que no se aisló en su muestra y, según nuestros resultados, también debe requerir más de seis meses para su aclaramiento. Además, podemos decir que en nuestra población, todos los genotipos de bajo riesgo se aclararon en un tiempo inferior a 6 meses, aunque tal vez los resultados estén subestimados al haberse detectado un porcentaje muy bajo de infecciones orales formadas por genotipos de bajo riesgo en nuestros estudiantes.

Con respecto a la incidencia, también existen muy pocos datos acerca de la infección oral por VPH. Los estudios disponibles, sugieren una elevada incidencia de la infección no cervical por VPH, con el genotipo VPH-16 como el de mayor tasa de incidencia y más baja tasa de aclaramiento en todos los lugares

anatómicos. Además, parece que existe un paralelismo entre la epidemiología cervical y no cervical de las infecciones por VPH en términos de incidencia, distribución de genotipos y factores de riesgo para la infección.⁴⁰

De nuevo, nos encontramos con muchas dificultades para poder comparar el reducido número de estudios publicados, por lo que para facilitar esta comparación, los datos de incidencia se han recalculado a 100 personas-año.

La mayor parte de datos que se tienen acerca de la incidencia de la infección oral por VPH son, sobretodo, de población con VIH. En un estudio prospectivo con una cohorte de 404 hombres con VIH, la incidencia fue de 37,2 por 100 personas/año.¹⁵⁴ Videla et al.,¹⁸⁶ en cambio, en 733 varones con VIH encontró una incidencia más baja de 5,7–6,1 por 100 personas/año.

Ya en población sana, Kreimer et al.¹⁵⁷ en la cohorte HIM observó una incidencia de infección oral de 6,7 por 100 personas/año en varones de Mexico, Brasil y USA para cualquier tipo de infección por VPH, de 3 por 100 personas/año para genotipos oncogénicos y de 4,6 por 100 personas/año para las infecciones por VPH de bajo riesgo. Edelstein et al.,¹⁶² en su cohorte de varones universitarios de 18-24 años (USA) seguidos cada cuatro meses durante año y medio, encontró una incidencia

acumulada de 12,3% (95%IC; 7,0%-21,3%) para cualquier genotipo de VPH, de 0,8% (95%IC; 0,1%-5,7%) para el VPH-16 y de 2,7 (95%IC; 0,7%-10,2%) para el VPH-18.

En mujeres, en la cohorte de estudiantes universitarios seguidos durante un período de tres meses de Pickard et al,⁹⁷ la tasa de incidencia encontrada fue de 6,8 (95% CI, 3,7–9,8) por 100 personas/año. En el estudio finlandés FFHPVS¹³³ y con un período de seguimiento de 6 años, la tasa de incidencia para el genotipo de alto riesgo VPH-16 fue de 10,4 (95% IC 8-12,8) por 100 personas/año y era la más alta de todos los genotipos.

En nuestro caso, no se ha calculado la incidencia de la infección oral, ya que sólo se recogieron muestra para aquellos con una infección previa y no del total de los estudiantes reclutados. Pero sí se ha calculado la tasa de nueva infección por un nuevo genotipo (no identificado en el espécimen previo) entre los 36 estudiantes con una infección oral por VPH de los que obtuvimos una segunda muestra, que fue de 13,9% (5/36), con el genotipo de alto riesgo VPH-31 como el más incidente (2/5; 40%).

Cabe destacar que la incidencia de la infección oral fue similar en hombres y mujeres en los estudios mencionados, aunque la prevalencia de la infección oral por VPH se haya reportado como más alta en algunos estudios.^{130,191} Sin embargo, los datos

que tenemos son muy escasos para poder concluir diferencias en persistencia, aclaramiento e incidencia entre sexos.

En resumen, se carece todavía de información suficiente acerca de la historia natural del virus del VPH oral y los datos disponibles acerca del aclaramiento, persistencia e incidencia de la infección provienen, en su gran mayoría, del estudio en poblaciones de riesgo, por lo que las estimaciones observadas pueden ser imprecisas para el sujeto sano. Todavía son necesarios más estudios en población sana para dilucidar la historia natural del virus VPH en cavidad oral y orofaringe.

Factores asociados a la prevalencia de la infección oral por VPH

Con respecto a los factores de riesgo para la adquisición de una infección oral por VPH también hay una gran diversidad de resultados. Varios estudios han encontrado relaciones significativamente estadísticas con respecto al comportamiento sexual, consumo de alcohol y hábito tabáquico.^{97,147,192} Otros estudios, lo relacionan también con la edad. Gillison et al.,¹³⁰ usando una población estadísticamente representativa de los EEUU observó una distribución bimodal, con respecto a la edad, de la prevalencia oral del VPH (de 25-34 y de 55-64 años), sugiriendo el segundo pico como una combinación de un aumento en la incidencia, una posible reactivación de

infecciones latentes debido a la pérdida de inmunidad por la edad, o por el aumento en la persistencia entre los sujetos de más edad, ya que ese aumento en la prevalencia, sugieren los autores, no podía explicarse debido a los comportamientos sexuales.

Se piensa que el VPH oral se transmite sexualmente a través del sexo oral y los besos íntimos,⁹⁶ aunque también existen estudios que no encuentran relación estadística en ellos.^{136,157,192} D'Souza et al.,⁹⁶ en un estudio donde se usó distintas poblaciones como 332 pacientes control reclutados para un estudio de cánceres de cabeza y cuello y 210 varones universitarios con edades entre los 18 y 23 años, detectó infecciones en individuos sin historia de sexo oral, pero con un gran número de parejas de besos íntimos.

En nuestra muestra ocurrió lo mismo, aunque hubo estudiantes con infección oral por VPH que reportaron no tener una historia de práctica de sexo oral (18,5%), todos tuvieron en común el haber besado íntimamente. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa para este ni ningún otro hábito sexual. Esto podría ser debido a la edad de la población estudiada o debido a lo extendidos que se encuentran los diferentes hábitos considerados de riesgo entre los universitarios. O tal vez, como apunta Gillinson et al.¹³⁰ o Shigeishi et al.,¹⁵² a la probable colinearidad de las variables de comportamiento sexual.

Lo que sí se ha observado en nuestra muestra fue un ligero aumento en relación al hábito tabáquico, donde, si el análisis se estratificaba por sexo, en las mujeres casi se pudo observar este hábito como significativo, con una $p=0,06$. Esta relación con el tabaco, también ha sido encontrada por otros autores^{136,157} y es consistente con el efecto inmunosupresivo del tabaco causado por las sustancias químicas que este contiene.¹⁵⁷ Gillinson et al.¹³⁰ observó, además, que la relación significativa encontrada con el tabaco en su estudio, era mayor en mujeres que en hombres, aunque se desconoce el porqué las mujeres son más susceptibles al efecto del tabaco, y se apunta como un posible factor a la inmunidad humoral,³⁹ la cuál es importante para la protección contra una infección oral.

Sin embargo, Louvanto et al.¹³³ señalaban en su estudio FFHPVS que la mucosa oral de los fumadores podría estar más queratinizada que en los no fumadores y, cuanto menos queratinización, más permeabilidad y sensibilidad a la penetración del virus. De hecho, apuntaba como un posible sesgo en la prevalencia oral de la infección oral por VPH el uso de diferentes técnicas de recogida de muestras y promovía la utilización del raspado bucal como el mejor método de recogida para la detección del VPH oral, ya que el no raspar zonas queratinizadas podría estar disminuyendo la detección del virus. En resumen, la relación del tabaco y la infección oral por VPH

sigue siendo motivo de debate, ya que existen conclusiones contradictorias.^{193,194}

En lo que sí se parece estar de acuerdo, es en el mayor riesgo que tienen los sujetos con una infección genital a tener una infección oral por VPH. Visalli et al.,¹⁹⁵ encontró una fuerte relación entre la infección oral por VPH y la presencia de lesiones cervicales debidas al VPH-16 y VPH-18. Entre las mujeres que presentaron una infección cervical por VPH, el 24% también presentó una infección oral por el virus. Sin embargo, entre aquellas sin lesiones, sólo se detectó una infección oral en el 8%. Además, Giraldo et al.,¹³² en su estudio con 140 mujeres reclutadas en el departamento de ginecología de un hospital de Brasil, también observó que las mujeres con VPH genital solían presentar, a su vez, una infección oral por VPH. Del 20,7% de mujeres positivas para una infección oral que se detectaron, el 89% fueron positivas además para una infección por VPH genital mientras que solo el 2,7% de ellas fue solo positiva para una infección oral.

Finalmente, si nos centramos en los estudios realizados en poblaciones semejantes a la nuestra, se han descrito como factores de riesgo para una infección oral los siguientes:

- Antonsson et al.,¹⁴⁷ en estudiantes universitarios australianos entre 18-35 años, encuentra relaciones estadísticamente significativas en ser hombre, recibir sexo oral, número de

parejas de las que recibió sexo oral en el último año y ser VIH positivo.

- Pickard et al.,⁹⁷ en varones de una universidad de Ohio con edades entre 18-25 años, encuentra significativo para la infección oral el ser consumidor de alcohol así como el número de parejas con las que ha tenido a lo largo de la vida besos íntimos.

- D'Souza et al.,⁹⁶ en estudiantes de la universidad de Towson y pacientes de la clínica de John Hopkins, entre 18-23 años, describe como factores de riesgo el número de parejas sexuales con las que se ha practicado sexo, tanto oral como vaginal, y haber tenido sexo oral recientemente, así como los besos íntimos.

- Kuhs et al.,¹²⁶ en el estudio de Costa Rica con mujeres vacunadas con Cervarix® y con brazo control de Havrix® y edades comprendidas entre los 18-25 años, reporta como factores de riesgo el ser soltera y tener un número creciente de parejas sexuales a lo largo de la vida.

- Du et al.,¹⁴⁰ con estudiantes suecos entre los 15-23 años reclutados en una clínica para jóvenes observa que la prevalencia oral era mayor en aquellas mujeres con infección cervical por VPH.

- Edelstein et al.,¹⁶² en hombres de 18-25 años, encontró como posibles factores de riesgo para la adquisición de una nueva infección oral la práctica reciente de sexo anal con hombres, el sexo oral reciente y tener una infección genital.

Los datos comentados sugieren que la infección oral por VPH está relacionada con el comportamiento sexual, pero se necesita una mejor comprensión de cómo influyen estos comportamientos, además del de otros posibles factores de riesgo ya mencionados, para poder tomar medidas públicas de salud que limiten la infección y, por consiguiente, disminuyan el riesgo de la población de padecer un cáncer oral por VPH. Tanta diversidad de resultados nos demuestra que se necesitan aún más estudios en población sana para poder determinar la historia natural de la infección oral por VPH, ya que todavía sigue siendo desconocida para nosotros.

Fortalezas y limitaciones

Nuestros resultados aportan nueva información sobre la prevalencia de infección oral por VPH en los estudiantes universitarios de Valencia, España. También contribuyen a la descripción de los genotipos de alto y bajo riesgo que no están actualmente incluidos en las vacunas disponibles en el mercado. Además, proporciona nuevos datos sobre la infección oral por VPH, persistencia y aclaramiento en las muestras positivas a los seis meses. También, aporta nuevos datos en cuanto a infecciones múltiples en cavidad oral. Además, los resultados se consiguieron mediante la determinación biológica de la infección utilizando un kit con demostrada sensibilidad, reproducibilidad y gran cobertura de tipos de VPH.

En cuanto a las limitaciones, la utilización de una muestra de conveniencia, universitarios de 18-25 años, cuyas costumbres y comportamientos pueden ser diferentes a los de otros grupos de jóvenes no permite extender las conclusiones de nuestros resultados a toda la juventud puesto que los comportamientos sociales pueden ser distintos. Otra de las limitaciones la podemos encontrar en la toma de muestra, enjuague bucal, que recoge las células epiteliales exfoliadas. El número de ellas va a depender de la fuerza y el tiempo con que se haga este enjuague bucal, aunque previamente se instruyó y remarcó a los estudiantes la importancia de realizarlo correctamente.

Asimismo, sólo se realizó seguimiento a los seis meses a los sujetos previamente positivos para infección oral por VPH, por la dificultad a la hora de localizar a todos los participantes, ya que se trata de una población móvil, que no asiste a una consulta médicas y, también, por razones de presupuesto. No obstante, sólo se perdieron 3 muestras de las 39 que fueron positivas (7,7%).

8. Conclusiones

8 CONCLUSIONES

1- La prevalencia de la infección oral por VPH en estudiantes universitarios de Valencia participantes en este estudio (7,18%; 95% IC; 5,16%-9,69%) es similar a la encontrada en otros trabajos realizados en Estados Unidos, Sudamérica y Europa.

2- No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de la infección oral por VPH con respecto al género.

3- Los genotipos de alto riesgo son frecuentes en las infecciones orales por VPH. En los estudiantes de 18 años, no se detectó ningún genotipo de riesgo.

4- Las infecciones orales por VPH que persistieron a los seis meses (8,34%; 95% IC; 1,75%-22,47%) fueron todas producidas por genotipos de alto riesgo.

5- La tasa de aclaramiento de la infección oral por VPH a los seis meses, en la población estudiada, es elevada (77,7%). En los estudiantes positivos sólo para DNA del VPH, la tasa de aclaramiento es más elevada (83,3%).

6- En las mujeres vacunadas, no se detectaron genotipos ni de alto ni de bajo riesgo. Aquellas que fueron positivas sólo lo fueron a la presencia del DNA del VPH.

7- En la población estudiada no se ha podido estimar ningún factor de riesgo para la adquisición de una infección oral por VPH.

8- Los hábitos sexuales y factores considerados de riesgo, en los universitarios estudiados, presentan una distribución similar en ambos géneros, así como entre los estudiantes VPH positivos y VPH negativos.

9. Recomendaciones

9 RECOMENDACIONES

Durante la elaboración de esta tesis, la mayor dificultad encontrada ha sido la problemática de la comparación de resultados entre los diferentes estudios. Para obtener datos significativos y comparables, se necesita disponer de definiciones universales para la persistencia y el aclaramiento, así como un acuerdo en el método de recogida y obtención de resultados en el laboratorio.

Además, se ha observado que la prevalencia de la infección por VPH confiere diferentes resultados según el sexo o la zona geográfica del estudio. También se han encontrado datos muy dispares en cuanto a los factores de riesgo expuestos. Esto nos hace advertir que aún es indispensable un mayor conocimiento de la historia natural de la infección oral por VPH y que todavía son necesarios más estudios en población sana para poder mejorar las medidas de prevención del cáncer oral.

Los resultados expuestos en esta tesis pueden respaldar nuevas implementaciones para medidas en Salud Pública dirigidas a reducir la transmisión de genotipos de alto riesgo y determinar la conveniencia o no de incluir en el calendario vacunas con más genotipos de la que actualmente se está utilizando en España y la conveniencia de vacunar también a los hombres.

Recomendaciones

Sería interesante repetir este estudio al cabo de 5 años con el fin de comprobar si la vacunación ha disminuido la incidencia y persistencia de la infección oral por VPH. Por otro lado, ver si ha habido reemplazamiento de los genotipos vacunales por otros. Sería interesante en el nuevo estudio incluir en el seguimiento al total de los estudiantes y no tan sólo aquellos con una infección oral por VPH previa.

10. Bibliografía

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Rous P, Beard JW. The Progression To Carcinoma of Virus-Induced Rabbit Papillomas (Shope). *J Exp Med* 1935;62(4):523–48.
2. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. *Virus Taxon*. 2014 [cited 2017 Apr 20]; Available from: <http://www.ictvonline.org/taxonomyReleases.asp>
3. Zheng Z-M, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci* 2006;11:2286–302.
4. Humans IWG on the E of CR to. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 97. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2008;97:3–471.
5. ICTV Virus Taxonomy Releases. 2016;
6. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401(1):70–9.
7. Chouhy D, Bolatti EM, Pérez GR, Giri AA. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J Gen Virol* 2013;94(Pt 11):2480–8.
8. Lamb R, Krug R, Knipe D. *Fields virology*. *Fields Virol* 2001;1445:1996.
9. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S7-15.
10. Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology* 2003;207(3):251–4.
11. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
12. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244–65.

13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518–27.
14. de Villiers EM. Human papillomavirus infections in skin cancers. *Biomed Pharmacother* 1998;52(1):26–33.
15. Nour NM. Cervical cancer: a preventable death. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(4):240–4.
16. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–44.
17. Prevention C for DC and. STD Facts - Human papillomavirus (HPV) [Internet]. CDC website. 2013;Available from: <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
18. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3–8.
19. Catherine de M, International Agency for Research on Cancer LF, Jacques F, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15.
20. Arbyn M, de Sanjosé S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J cancer* 2012;131(9):1969–82.
21. Badia X, Colombo JA, Lara N, et al. Combination of qualitative and quantitative methods for developing a new Health Related Quality of Life measure for patients with anogenital warts. *Heal Qual Life Outcomes* 2005;3:24.
22. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33(8):2058–63.
23. de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989;63(11):4898–903.
24. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2015;137(1):47–54.
25. Centers for Disease C and PD of STD prevention.

- Prevention of Genital HPV Infection and Sequelae: Report of an External Consultants' Meeting [Internet]. 1999;2016(30 June). Available from: <https://www.cdc.gov/std/hpv/hpvsupplement99.pdf>
26. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645–54.
 27. Llongueras S de S. Virus del Papiloma Humano y cáncer: epidemiología y prevención. 4^a Monogr la Soc Española Epidemiol 2006;
 28. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* 2010;201(9):1331–9.
 29. Bruni L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. B-RL. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. [Internet]. ICO Inf. Cent. HPV Cancer (HPV Inf. Centre). Summ. Rep. . 2016;2016(30 June). Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
 30. IARC. Globocan 2012. <Http://Www-DepIarcFr/2016;GLOBOCAN:2012-3>.
 31. Europe WHOR office for. Sexual and reproductive health activities. Cervical cancer. [Internet]. 2016;2016(30 August). Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/activities/cervical-cancer>
 32. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374–403.
 33. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2007;7(7):453–9.
 34. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in

- cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366(9490):991–8.
35. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789–99.
 36. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453–9.
 37. Rautava J, Willberg J, Louvanto K, et al. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7(8):e42171.
 38. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004;190(1):37–45.
 39. Wang SS, Schiffman M, Herrero R, et al. Determinants of human papillomavirus 16 serological conversion and persistence in a population-based cohort of 10 000 women in Costa Rica. *Br J Cancer* 2004;91(7):1269–74.
 40. Taylor S, Bunge E, Bakker M, Castellsague X. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2016;16:293.
 41. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168(2):123–37.
 42. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):14–9.
 43. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):577–86.

44. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(1):76–84.
45. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072–9.
46. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
47. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1995;64:1–378.
48. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):20–8.
49. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29(11):725–35.
50. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental cofactors in HPV carcinogenesis. In: *Virus Research*. 2002. p. 191–9.
51. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):204.
52. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1996;347(9006):941–3.
53. Moreno Docón A. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres con lesión intraepitelial cervical: aspectos virológicos y clinicopatológicos. Tesis doctoral, Murcia. 2014
54. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;7234(31):29–

- 34.
55. Josefsson a M, Magnusson PK, Ylitalo N, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000;355:2189–93.
56. Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999;37(4):1030–4.
57. Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson a M, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000;355(9222):2194–8.
58. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616–23.
59. Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol* 2011;6(1):45–57.
60. Comino Delgado R, Cararach Tur M, Cortés Bordoy J, Dexeus Trias de Bes S, López García G, Puig-Tintoré LM et al. Prevención del cáncer de cérvix uterino. En: *Documentos de consenso la SEGO 2006 Madrid. 2007;Meditex:123–178.*
61. Villa LL, Denny L. CHAPTER 7 Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:S71–80.
62. Abreu ALP, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virol J* 2012;9:262.
63. HPV | What is HPV | Human Papillomavirus | CDC [Internet]. 2016;(05.03.2016). Available from: <http://www.cdc.gov/hpv/parents/whatishpv.html>
64. Tjalma WA. There are two prophylactic human papillomavirus vaccines against cancer, and they are different. *J Clin Oncol* 2015;33(8):964–5.
65. Fontenot HB, Fantasia HC. HPV9 Vaccine for the

- Prevention of Human Papillomavirus-Related Cancers. *Nurs Womens Heal* 2015;19(4):365–70.
66. consumo M de sanidad y. El consejo interterritorial aprueba la inclusión de la vacuna del virus del papiloma humano en el calendario vacunal del SNS por unanimidad. 2007;
67. Sanofi Pasteur MSD S.A. Ficha técnica o resumen de las características del producto Gardasil 9 [Internet]. Eur. Med. Agency. 2015 [cited 2016 Aug 30];Anexo I. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150610131761/anx_131761_es.pdf
68. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F139-48.
69. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. [cited 2017 Apr 20];Available from: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-frente-virus-papiloma-humano-vph>
70. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *World Heal Organ Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(43):465–92.
71. Sanitat C de. Calendario de Vacunaciones Infantiles de la Comunidad Valenciana. *Cons. Sanit.* 2012;
72. Picazo JJ Arteagoitia Axpe JM, Ordóñez DB, Gurrea AB, José XB, et al de AFJ. Evidencias científicas disponibles sobre la seguridad de las vacunas. *Vacunas.* *Vacunas* 2011;12(1):3-34.
73. Tuells J, Duro Torrijos JL, Chilet Rosell E, et al. [News items on human papillomavirus and its vaccine in the Valencian press (2006-2011)]. *Gac Sanit* 2013;27(4):374–7.
74. Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Eurosurveillance* 2011;16(21).
75. Rodríguez-Galán MA, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Tuells J, et al. [Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian Community

- (2007-2011)]. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(5):303–9.
76. (ACCP) A for CCP. The Pap test: evidence to date [Internet]. 2016(30 August). Available from: http://screening.iarc.fr/doc/RH_pap_test.pdf
77. Torné Bladéa A, del Pino Saladrigues M, Cusidó Gimferrer M, et al. Guía de cribado cáncer de cérvix en España. *Rev Esp Patol.* 2014;47(1):1-43.
78. Gillison ML, Shah K V. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;21231(31):57–65.
79. Syrjänen K, Syrjänen S, Pyrhönen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1982;44(6):323–34.
80. Syrjänen K, Väyrynen M, Castrén O, Mäntyjärvi R, Pyrhönen S, Yliskoski M. Morphological and immunohistochemical evidence of human papilloma virus (HPV) involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21(4):261–9.
81. Osei-Sarfo K, Tang X-H, Urvalek AM, Scognamiglio T, Gudas LJ. The molecular features of tongue epithelium treated with the carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide and alcohol as a model for HNSCC. *Carcinogenesis* 2013;34(11):2673–81.
82. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20.
83. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772–83.
84. Strati K, Pitot HC, Lambert PF. Identification of biomarkers that distinguish human papillomavirus (HPV)-positive versus HPV-negative head and neck cancers in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(38):14152–7.
85. Hafkamp HC, Speel EJM, Haesevoets A, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits

- integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J cancer* 2003;107(3):394–400.
86. Boyle JO, Hakim J, Koch W, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 1993;53(19):4477–80.
 87. Howard JD, Chung CH. Biology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):187–93.
 88. Woodman C., Collins S., Young C., Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues - ProQuest. *Nat Rev Cancer* 2007;7(January):11–22.
 89. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol* 2009;4:49–70.
 90. Lutzner M, Kuffer R, Blanchet-Bardon C, Croissant O. Different papillomaviruses as the causes of oral warts. *Arch Dermatol* 1982;118(6):393–9.
 91. Lookingbill D.P., Kreider J.W., Howett M.K. Human papillomavirus type 16 in bowenoid papulosis, intraoral papillomas, and squamous cell carcinoma of the tongue. *Arch Dermatol* 1987;123(3):363–8.
 92. Frithiof L WJ. Virus-like particles in human bucal papiloma. *Acta Otolaryngol* 1967;64:263–6.
 93. Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(6):433–7.
 94. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):172–82.
 95. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004;189(4):686–98.
 96. D’Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral

- human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263–9.
97. Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18–30 years. *Sex Transm Dis* 2012;39(7):559–66.
98. Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M, Grenman S, Syrjanen K, Syrjanen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr* 2012;160(5):837–43.
99. Termine N, Giovannelli L, Matranga D, et al. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a metanalysis of the literature. *Oral Oncol* 2011;47(4):244–50.
100. Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2011;11:150.
101. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;183(3):383–91.
102. Boyle Levin, B. P. World cancer report 2008 [Internet]. Lyon IARC Press. Int. Agency Res. Cancer. 2008;2016(30 August). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/>
103. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4–5):309–16.
104. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AAHK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol* 2000 2011;57(1):19–37.
105. Banks L. Blum H., Cesarman E. et al. CA. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [Internet]. 2012;2016(30 August). Available

- from:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>
106. Llewellyn C., Johnson N., Warnakulasuriya KAA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people — a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37(5):401–18.
 107. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301.
 108. Hong AM, Grulich AE, Jones D, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine* 2010;28(19):3269–72.
 109. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J cancer* 2009;125(2):362–6.
 110. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. WHO Classif Tumour 2005;(9):163–75.
 111. D’Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–56.
 112. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol* 2009;45(6):486–91.
 113. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: Etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36(1):106–15.
 114. Blot WJ, Devesa SS, McLaughlin JK, Fraumeni Jr. JF. Oral and pharyngeal cancers. *Cancer Surv* 1994;19–20:23–42.
 115. Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L, Rosin M. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer*

- 2010;116(11):2635–44.
116. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* 2011;104(5):886–91.
 117. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119(11):2620–3.
 118. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(4):612–9.
 119. Brown LM, Check DP, Devesa SS. Oropharyngeal cancer incidence trends: diminishing racial disparities. *Cancer Causes Control* 2011;22(5):753–63.
 120. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4550–9.
 121. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;20(3):250–65.
 122. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17 Suppl 1:58–72.
 123. Gillison ML, D’Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407–20.
 124. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467–75.
 125. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden.

- Acta Otolaryngol 2005;125(12):1337–44.
126. Remmerbach TW, Brinckmann UG, Hemprich A, Chekol M, Kühndel K, Liebert UG. PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: Comparison between MY09/11 and GP5+/6+ primer sets. *J Clin Virol* 2004;30(4):302–8.
 127. Aggelopoulou EP, Skarlos D, Papadimitriou C, Kittas C, Troungos C. Human papilloma virus DNA detection in oral lesions in the Greek population. *Anticancer Res* 19(2B):1391–5.
 128. Balaram P, Nalinakumari KR, Abraham E, et al. Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers--high prevalence and multiplicity of infections. *Int J cancer* 1995;61(4):450–4.
 129. Giovannelli L, Campisi G, Lama A, et al. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *J Infect Dis* 2002;185(6):833–6.
 130. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693–703.
 131. Kurose K, Terai M, Soedarsono N, et al. Low prevalence of HPV infection and its natural history in normal oral mucosa among volunteers on Miyako Island, Japan. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2004;98(1):91–6.
 132. Giraldo P, Gonçalves AKS, Pereira SAS, Barros-Mazon S, Gondo ML, Witkin SS. Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(1):104–6.
 133. Louvanto K, Rautava J, Willberg J, et al. Genotype-specific incidence and clearance of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS One* 2013;8(1):e53413.
 134. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral Microbiol Immunol* 1999;14(4):201–5.
 135. Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S.

- adult population. *Oral Dis* 2012;18(5):430–41.
136. Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Struijk L, et al. Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in Costa Rica. *J Infect Dis* 2013;208(10):1643–52.
 137. Colon-López V, Quiñones-Avila V, Del Toro-Mejías LM, et al. Oral HPV infection in a clinic-based sample of Hispanic men. *BMC Oral Health* 2014;14:7.
 138. do Sacramento PR, Babeto E, Colombo J, et al. The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *J Med Virol* 2006;78(5):614–8.
 139. Machado AP, Gatto de Almeida F, Bonin CM, et al. Presence of highly oncogenic human papillomavirus in the oral mucosa of asymptomatic men. *Brazilian J Infect Dis* 2014;18(3):266–70.
 140. Du J, Nordfors C, Ahrlund-Richter A, et al. Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1468–71.
 141. Nordfors C, Grun N, Haeggbloom L, et al. Oral human papillomavirus prevalence in high school students of one municipality in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2013;45(11):878–81.
 142. Kujan O, Desai M, Sargent A, Bailey A, Turner A, Sloan P. Potential applications of oral brush cytology with liquid-based technology: results from a cohort of normal oral mucosa. *Oral Oncol* 2006;42(8):810–8.
 143. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulos J, Frangoulides E, Katopodi R, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *Eur J Oral Sci* 1997;105(4):294–7.
 144. Cañadas MP, Bosch FX, Junquera ML, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1330–2.
 145. Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G, Campo-Trapero J, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia

- and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 28(6A):3733–41.
146. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009;9:74.
 147. Antonsson A, Cornford M, Perry S, Davis M, Dunne MP, Whiteman DC. Prevalence and risk factors for oral HPV infection in young Australians. *PLoS One* 2014;9(3):e91761.
 148. Lucas-Roxburgh R, Benschop J, Dunowska M, Perrott M. Prevalence of human papillomaviruses in the mouths of New Zealand women. *N Z Med J* 2015;128(1422):45–52.
 149. Hang D, Liu F, Liu M, et al. Oral human papillomavirus infection and its risk factors among 5,410 healthy adults in China, 2009–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):2101–10.
 150. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37(6):386–91.
 151. Matos LL, Miranda GA, Cernea CR. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81(5):554–67.
 152. Shigeishi H SM. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res* 2016;Oct;8(10)(721–9).
 153. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377(9769):932–40.
 154. Beachler DC, D’Souza G. Oral human papillomavirus infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2013;25(5):503–10.
 155. van Aar F, Mooij SH, van der Sande MA, et al. Twelve-month incidence and clearance of oral HPV infection in HIV-negative and HIV-infected men who have sex with

- men: the H2M cohort study. *BMC Infect Dis* 2014;14:668.
156. D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007;121(1):143–50.
157. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet* 2013;382(9895):877–87.
158. Kero K, Rautava J, Syrjanen K, Grenman S, Syrjanen S. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *Eur Urol* 2012;62(6):1063–70.
159. Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MAS, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer - A review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1061–77.
160. Read TR, Hocking JS, Vodstrcil LA, et al. Oral human papillomavirus in men having sex with men: risk-factors and sampling. *PLoS One* 2012;7(11):e49324.
161. D'Souza G, Kluz N, Wentz A, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1691–704.
162. Edelstein ZR, Schwartz SM, Hawes S, et al. Rates and determinants of oral human papillomavirus infection in young men. *Sex Transm Dis* 2012;39(11):860–7.
163. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 2010;16(4):1226–35.
164. Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999;37(8):2508–17.

165. Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guanacaste, Costa Rica. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1447–54.
166. D’Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011;53 Suppl 1:S5–11.
167. Lum A, Le Marchand L. A simple mouthwash method for obtaining genomic DNA in molecular epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):719–24.
168. Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, et al. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J cancer* 2014;134(3):497–507.
169. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8(7):e68329.
170. Llamas-Martinez S, Esparza-Gomez G, Campo-Trapero J, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 2008;28(6A):3733–41.
171. Rodriguez-Martos Dauer A, Gual Sole A, Llopis Llacer JJ. The “standard drink unit” as a simplified record of alcoholic drink consumption and its measurement in Spain. *Med Clin* 1999;112(12):446–50.
172. Fakhry C, Sugar E, D’Souza G GM. Two-week versus six-month sampling interval in a short-term natural history study of oral HPV infection in an HIV-positive cohort. *PLoS One* <http://dx>.
173. Kellokoski J, Syrjänen S, Yliskoski M, Syrjänen K. Dot blot hybridization in detection of human papillomavirus (HPV) infections in the oral cavity of women with genital HPV infections. *Oral Microbiol Immunol* 1992;7(1):19–23.
174. Kellokoski JK, Syrjanen SM, Chang F, Yliskoski M,

- Syrjanen KJ. Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. *J Oral Pathol Med* 1992;21(10):459–64.
175. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: Evaluation of an oropharyngeal “pap-test equivalent” in high-risk populations. *Cancer Prev Res* 2011;4(9):1378–84.
176. Lingen MW. Brush-based cytology screening in the tonsils and cervix: There is a difference! *Cancer Prev. Res.* 2011;4(9):1350–2.
177. García-Closas M, Egan KM, Abruzzo J, et al. Collection of genomic DNA from adults in epidemiological studies by buccal cytobrush and mouthwash. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(6):687–96.
178. Shen-Gunther J, Yu X. HPV molecular assays: Defining analytical and clinical performance characteristics for cervical cytology specimens. *Gynecol Oncol* 2011;123(2):263–71.
179. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):172–82.
180. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004;189(4):686–98.
181. Nordfors C, Grün N, Haeggbloom L, et al. Oral human papillomavirus prevalence in high school students of one municipality in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2013;45(11):878–81.
182. D’Souza G, Wentz A, Kluz N, et al. Gender differences in risk factors and natural history of oral human papillomavirus (HPV) infection. *J Infect Dis* 2016;
183. Edelstein ZR, Carter JJ, Garg R, et al. Serum antibody response following genital {alpha}9 human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis* 2011;204(2):209–16.

184. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009;200:1059–67.
185. Wilson L, Pawlita M, Castle PE, et al. Seroprevalence of eight oncogenic human papillomaviruses and acquired immunity against re-infection. *J Infect Dis* 2014;(1537–6613 (Electronic)).
186. Videla S, Darwich L, Canadas M. Natural History of Human Papillomavirus Infections Involving Anal, Penile, and Oral Sites Among HIV-Positive Men. *Sex Transm ...* 2013;40(1):3–10.
187. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, et al. Oral human papillomavirus type-specific infection in HIV-infected men: a prospective cohort study among men who have sex with men and heterosexual men. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(9):O585-9.
188. Rintala MAM, Grénman SE, Puranen MH, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: A prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol* 2005;43(1):376–81.
189. Pierce Campbell CM, Kreimer AR, Lin H-Y, et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: the HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(3):190–6.
190. Beachler DC, Sugar EA, Margolick JB, et al. Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol* 2015;181(1):40–53.
191. Blitzer GC, Smith MA, Harris SL, Kimple RJ. Review of the Clinical and Biologic Aspects of Human Papillomavirus-Positive Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol* 2014;88(4):761–70.
192. Vidotti LR, Vidal FCB, Monteiro SCM, et al. Association between oral DNA-HPV and genital DNA-HPV. *J Oral Pathol Med* 2014;43(4):289–92.

193. Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control* 2010;21(9):1369–78.
194. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(23):1801–10.
195. Visalli G, Currò M, Facciola A, et al. Prevalence of human papillomavirus in saliva of women with HPV genital lesions. *Infect Agent Cancer* 2016;11(1):48.
196. Zonta MA, Monteiro J, Santos Jr G, Pignatari AC. Oral infection by the Human Papilloma Virus in women with cervical lesions at a prison in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78(2):66–72.
197. Tristão W, Ribeiro RMP, de Oliveira CA, Betiol JC, Bettini J de SR. Epidemiological study of HPV in oral mucosa through PCR. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78(4):66–70.

11. Anexos

11 ANEXOS

11.1 Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES



PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN CAVIDAD ORAL EN SUJETOS SANOS DE 18-25 AÑOS DE VALENCIA

CÓDIGO ESTUDIO: CSISP-AIV-Papiloma-2011-01-Prev-VCL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Macrina Sastre-Cantón

Nos gustaría invitarte a participar de forma completamente voluntaria en este estudio de investigación. Si decides participar, se te entregará una copia de esta hoja y te pediremos firmar una hoja de consentimiento. Antes de que decidas si quieres participar, es importante que leas la siguiente información con detalle y preguntamos cualquier duda que te surja al respecto.

El objetivo de este estudio es estimar el porcentaje de personas sanas que presentan infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la cavidad oral (lengua, amígdalas, faringe).

En el estudio participarán unos 500 jóvenes estudiantes universitarios con edades comprendidas entre los 18-25 años.

¿PARA QUÉ SE REALIZA ESTE ESTUDIO?

El virus del papiloma humano, también conocido como VPH, es una infección frecuente. Existen más de 40 tipos de VPH que pueden infectar las zonas genitales de los hombres y las mujeres. Estos tipos de VPH también pueden infectar la boca y la garganta. La mayoría de las personas que se infectan por el VPH ni siquiera saben que lo están.

La mayoría de las personas infectadas por el VPH no presenta síntomas o problemas de salud por la infección y su sistema inmunitario lo elimina de manera natural. En ocasiones las infecciones perduran y pueden causar lesiones de distintos tipos. Estas pueden ser desde lesiones leves, como verrugas cutáneas, a otras más molestas como verrugas genitales o incluso distintos tipos de cáncer. El tipo más frecuente es el cáncer de cuello uterino, pero puede producir también otros menos frecuentes pero graves, como cáncer de vulva, vagina, pene, ano y cáncer de la cavidad orofaríngea (parte posterior de la garganta, incluidas la base de la lengua y las amígdalas).

Los tipos de VPH que provocan cáncer se transmiten por contacto sexual, entre parejas heterosexuales y homosexuales, aún cuando la pareja infectada no tenga signos ni síntomas. Una persona puede tener el VPH hasta años después de haber tenido contacto sexual con una pareja infectada. La mayoría de las personas infectadas no saben que están infectadas o que están transmitiendo el virus a su pareja sexual. Es posible llegar a contraer más de un tipo de VPH.

La infección por el VPH está asociada a la edad, siendo más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales (entre los 15-25 años de edad).

Con este estudio pretendemos determinar qué porcentaje de estudiantes universitarios están infectados por el VPH en la boca, así como conocer los factores asociados a esta infección. Adicionalmente también haremos estudios de todo el viroma de la boca (análisis de todos los virus que se encuentran en la boca de personas sanas). Esto último lo haremos en los próximos años y puede no tener relación con la infección de VPH. Es posible que esta muestra de análisis de viroma la utilicemos para otros proyectos de investigación, y será siempre de forma anonimizada. Para la utilización de esta muestra en otros estudios se pedirá la autorización al Comité de Ética de Investigación Clínica. Si en algún momento quieres que esta muestra no sea utilizada, solicítalo llamando al número de teléfono o dirección electrónica que se indica abajo.

Es importante que sepas que no puedes participar en el estudio si no firmas el consentimiento informado de participación por escrito.

¿CÓMO SE REALIZARÁ EL ESTUDIO?

Tras la firma del consentimiento se te pasará un cuestionario donde te preguntaremos algunos datos personales (edad, sexo, estudios, vivienda), hábitos sociales (si bebes, fumas, tienes pareja, etc.) y hábitos sexuales. A continuación se te pedirá que hagas enjuagues y gárgaras con un líquido que te daremos, durante 30 segundos, y luego lo vacíes en un recipiente. Las muestras se recogerán en el espacio habilitado por las Universidades para tal fin.

Los análisis se harán en el Centro Superior de Investigación en Salud Pública de Valencia (CSISP), o en otro laboratorio que desde el Centro se designe.

En caso de que el resultado del análisis sea positivo, y si quieres, te llamaremos para tomarte una nueva muestra a los 6 meses de la primera para ver si tu infección es persistente o tu organismo la ha eliminado.

RIESGOS Y BENEFICIOS DE PARTICIPAR

Aunque la toma de la muestra puede ser molesta, no supone ningún tipo de riesgo y las molestias se pasan inmediatamente.

El estudio no supone ningún beneficio para tu salud, pero con tu participación vas a ayudar a que se conozca mejor esta infección en Valencia.

Si das tu consentimiento y si la muestra es positiva nos pondremos en contacto contigo. La infección de la boca por VPH no requiere tratamiento ni seguimiento médico, por lo que te aconsejamos no tomes ninguna medida terapéutica, pero incrementes las medidas higiénicas, como métodos de barrera durante las relaciones sexuales.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Tu participación en este estudio es totalmente voluntaria.
Si rechazas participar no pasará nada.
Además una vez hayas firmado puedes retirarte del estudio y a partir de entonces no se te harán nuevas pruebas ni se te tomarán nuevos datos.

CONFIDENCIALIDAD

La ley nos pide que seamos muy cuidadosos con tus datos personales por lo que sólo el equipo investigador tendrá acceso a tu encuesta. Por ello cumpliremos con las obligaciones que vienen recogidas en la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal.

El estudio se llevará a cabo según la normativa ética (Declaración de Helsinki actualizada y Normas de Buena Práctica Clínica).

Este estudio lo ha aprobado el Comité Ético de Investigación Clínica de la Dirección General de Salud Pública/Centro Superior de Investigación en Salud Pública.

Es muy importante que entiendas lo siguiente:

Vas a rellenar una encuesta con datos personales muy sensibles (te preguntaremos sobre hábitos sexuales) y esta encuesta estará anonimizada, es decir se numerará con el mismo número que tus muestras de la boca, pero no constará en ella tu nombre. Sin embargo necesitamos poder localizarte en caso de que te encontremos una infección por VPH, por lo que necesitaremos conectar este número tuyo con algún dato que nos permita localizarte: el nombre y un número de teléfono. La ley nos obliga a ser extremadamente cuidadosos con este procedimiento por lo que tomaremos todas las medidas necesarias para que nadie relacione tu nombre con la encuesta.

Todos los datos del estudio serán introducidos en un fichero cuya propiedad es del Centro Superior de Investigación en Salud Pública. Podrás solicitar su cancelación dirigiéndote por el teléfono o correo electrónico del estudio o por el correo electrónico del CSISP.

Si tienes alguna duda o no entiendes este texto, puedes consultar antes de firmar el documento con el investigador responsable de este proyecto de investigación, Macrina Sastre, en el nº de teléfono **900 102 963**; o en el correo electrónico **estudioportadoresvph@gmail.com**. Puedes preguntarle cualquier duda o problema que tengas relacionado con este estudio, o tras la consulta con tus familiares y, finalmente, si estás de acuerdo, firmar este consentimiento del que se te entregará una copia.

Si estás de acuerdo, firma libremente el consentimiento de participación en este estudio, que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

Muchas gracias por tu participación
Centro Superior de Investigación en Salud Pública - Área de Vacunas
Avenida Cataluña, 21 - 46020 Valencia
T: 900 102 963 - F: 961 925 938 - estudioportadoresvph@gmail.com
www.csisp.gva.es; [https:// www.facebook.com/ensayos.clinicosvacunas](https://www.facebook.com/ensayos.clinicosvacunas)

HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPANTES

**PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN CAVIDAD ORAL
EN SUJETOS SANOS DE 18-25 AÑOS DE VALENCIA**

CÓDIGO ESTUDIO: CSISP-AIV-Papiloma-2011-01-Prev-VCL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Macrina Sastre-Cantón

Yo,.....

confirmando que he leído y entendido la hoja de información anterior.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Acepto ser informado en caso de que las pruebas resulten positivas. Sí No

Acepto que mis muestras sean utilizadas para otros estudios. Sí No

Firma del participante

Firma del investigador

.....

.....

Fecha.....

Fecha.....

HIGIENE BUCAL	
¿Utilizas colutorio para tu higiene bucal? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ocasionalmente	
En caso afirmativo, ¿con qué frecuencia? <input type="checkbox"/> 1 vez/día <input type="checkbox"/> 2 veces/día <input type="checkbox"/> 3/día <input type="checkbox"/> Otros _____	
¿qué marca? _____ ¿contiene alcohol? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	
¿durante cuánto tiempo? <input type="checkbox"/> 15 segundos <input type="checkbox"/> 30 segundos <input type="checkbox"/> Otros _____ segundos	
HÁBITO TABÁQUICO	
¿Cómo te clasificas? <input type="checkbox"/> Fumador habitual (1 cigarro o más al día)	
<input type="checkbox"/> Fumador ocasional (menos de 1 cigarro al día)	
<input type="checkbox"/> Ex-fumador (al menos 6 meses sin fumar)	
<input type="checkbox"/> Nunca he fumado	
Si has fumado, a qué edad comenzaste? _____ años	Si fumas o has sido fumador, ¿durante cuánto tiempo lo has hecho? (No contar los meses o años durante los cuales dejaste de fumar) _____
Durante el tiempo que has fumado, ¿cuántos cigarrillos fumabas al día?	
<input type="checkbox"/> <10 <input type="checkbox"/> Entre 10-20 <input type="checkbox"/> Entre 21-30 <input type="checkbox"/> >30	
HÁBITOS SEXUALES	
¿Has padecido alguna Enfermedad de Transmisión Sexual (ETS) a lo largo de tu vida? (ej: sífilis, gonorrea, clamidiasis, tricomoniasis): <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿Has tenido o tienes verrugas genitales (verrugas que van de pequeñas a grandes, similares a las de la piel, pero que se presentan en los genitales)?: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿Has besado íntimamente (con lengua) a otra persona? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
En caso afirmativo, ¿a cuántas durante el último año? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> >10	
¿a cuántas a lo largo de tu vida? <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> >10	
¿Has tenido relaciones sexuales alguna vez? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
En caso afirmativo, ¿a qué edad tuviste tu primera relación sexual? _____ años	
¿Cuántas parejas sexuales has tenido en el último año? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> >10	
¿Cuántas parejas sexuales a lo largo de tu vida? <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> >10	
¿Utilizas preservativo cuando practicas sexo? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ocasionalmente	
¿Has practicado alguna vez sexo oral (contacto buco-genital con pareja sexual)? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
En caso afirmativo, ¿con cuántas personas durante el último año? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> >10	
¿con cuántas personas a lo largo de tu vida? <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2-5 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> >10	
¿Utilizas preservativo cuando practicas sexo oral? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Ocasionalmente	
Si eres hombre, ¿estás circuncidado? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿Cuál es tu orientación sexual? <input type="checkbox"/> Heterosexual <input type="checkbox"/> Homosexual <input type="checkbox"/> Bisexual	

Muchas gracias por tu participación

Centro Superior de Investigación en Salud Pública - Área de Investigación en Vacunas
 Avenida Cataluña, 21 - 46020 Valencia
 T: 900 102 963 - F: 961 925 938 - estudioportadoresvph@gmail.com
 www.csisp.gva.es ; https://www.facebook.com/ensayos.clinicosvacunas

Anexos

Tabla 11.1. Prevalencia, genotipos más frecuentes, infección múltiple y aclaramiento de la infección oral por VPH publicadas en distintos países a partir del año 2004.

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
España		Mujeres trabajadoras del sexo que atiende consulta de dermatología	188	-	Cepillado dental y cavidad oral	7,9	VPH-6: 2,7 VPH-16: 2,1 VPH-11: 0,5	134
Madrid España	Octubre 2000 - junio 2003	Case-control Individuos con mucosa oral sana. Acude dentista para extracción	30 grupo control	42 ± 16,7	Desconocido	23,3	VPH-16: 23,3 VPH-11: 6,67 VPH-6: 6,67	135
Barcelona, España	1997 - 2000	Mujeres, riesgo alto sexual	Total 169 Embarazadas: 54	Todas las edades	Frotis de lengua, paladar y mejillas	General 18,2 Oral: 51,6 Genital: 48,4 Infe. Multiple:17,1	VPH-16: 32,9 VPH-31: 11 VPH-18: 7,3 VPH-33:3,7	136
Barcelona, España	2005-2009	Hombres HIV(+)	733 Homosex: 538 hetrosex: 195	41	oral	16	No especifican	177

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
Baltimore y Maryland, USA	Febrero 2000	VIH (-): 396 VIH (+): 195	591	40,6 (18-85)	Enjuague oral	General: 3,6 Gen. alto riesgo: 7 Infec. multiple: 2,8 entre VIH(+): 13,7 entre HIV(-): 4,5	VPH-16: 2,5	84
Baltimore, USA	2000-2005	Cáncer oral: 100 Control: 200	300	Todas las edades	Enjuague oral	Control: 6	VPH-16: 4	100
USA	Sep 2004- Sep 2005	Mujeres WIHS cohort	199 HIV(+):136 HIV(-):63	todas las edades	Enjuague oral con gárgaras	19 Alto riesgo: 11 Bajo riesgo: 13 Infec.multiple:6	No especifican	147
USA	Clinic: 00-06 College: May 07	Pacientes varones del John Hopkins OTL clínica & Universidad de Towson	Total: 542 Clínica: 332 Universidad: 210	(18 –23)	Enjuague oral con gárgaras	Clínica: 4,8 Universidad: 2,9	No especifican	85

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
USA	Octubre 2009	Hombres: 2.748 Mujeres: 2.753	5.501	(14-69)	Enjuague oral con gárgaras	General: 6,9 Hombres: 10,1 Mujeres: 3,6 Grupo 18-24 años: 5,6 Alto riesgo: 3,7 Bajo riesgo: 3,1	VPH16: 1,0	119
USA	Sep2008- Abril2010 Longitudinal	Estudiantes (hombres) universidad de Washington. Estudio	214	(18-25) No vacunados	Enjuague y gárgaras: 40% Frotis hisopo: 39%	7,5	VPH16: 2,8 VPH18: 2,5 VPH33: 1,9 VPH39: 1,9	153
USA	Sep2009- Mar2010 Longitudinal	Chicos Universidad de Ohio	1000	(18-30) 40% vacunados	Enjuague oral con gárgaras	2,4 Gen. alto y bajo riesgo: 1,2	VPH-16: 0,2	86
USA	Abril2010- Nov2012	Adultos jóvenes acuden clinica de ETS en Baltimor	610 Hombres: 340 Mujeres: 270 No vacunados	18-25	Enjuague oral con gárgaras	12	VPH16: 1,3 VPH59: 1,6 VPH51: 1,1 VPH6: 1,5	152

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
USA	Octubre 2009	CDC: ciudadanos de US no institucionalizados	4.846	(14-69)	Enjuague oral	7,3 (6-8.9) Inf. múltiple: 1,7 Entre las muestras tipables: 41,86	VPH16: 1,1 VPH18: 0,21 VPH62: 0,84 VPH55:0,66 VPH66: 0,61 Único no detectado:VPH64	125
Revisión sistemática	1997-2009	Revisión de 18 estudios	4.581	Varios	Cepillado bucal, Enjuague oral con gárgaras, raspado, hisopo, saliva	VPH+: 4,5 (3,9-5,1) Alto riesgo: 3,5 (3-4,1)	VPH16: 1,3 (1-1,7) VPH-16 Gral: 0,4 Alto riesgo: 2,1 Riesgo desconocido: 4,1	140
USA, México & Brasil	20005- 2006	Hombres sanos. Centro urológico y estudiantes universidad florida	1.688	(18-74)	Enjuague oral con lavado bucal	4 Gen. alto riesgo: 1,3 Inf. Múltiple : 0,3 En los VPH(+): 4,5	VPH-16: 0,6 VPH-55: 1,1	170

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
USA, México & Brasil	2007	Estudio HIM Hombres de México, USA y Brasil . Seguimiento cada 6 meses durante 4 años	1.626	(18-70)	Enjuague oral con lavado bucal	4,4	VPH-16:0,6 VPH-59:0,5 VPH-39:0,3 Otros:<0,1 Aclaramiento: 6,9 meses Alto riesgo: 7,3 meses Bajo riesgo: 6,3 meses	148
Sao Paulo, Brasil	2006-2007	Mujeres presas o encarceladas	409	(18-60)	Muestras orales	85,18 Inf. múltiple: 7,4 Por gen. oncogénicos: 81,48	VPH-59: 40,75 VPH-16: 7,4 VPH16/18: 3,7	196
Brasil Revisión sistemática	Jun-14	Pacientes sanos	1.682	Eliminamos este trabajo. No es oral	Tejido fresco y tejido en parafina obtenido con cepillado	6,2	VPH-16: 1,4	141
Sao José, Brasil	-	Hombres sin cáncer, pendientes de cirugía oral.	50 Hombres: 21 Mujeres: 29	(16-52)	Raspado orofaríngeo	14	VPH-16: 1/50(2%) VPH61: 2/50 (4%) VPH18: 1/50 (2%) VPH52: 1/50 (2%)	128

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
Brasil	-	Voluntarios	125 Hombres: 37 Mujeres: 88	(17-44)	Frotis mucosa oral	23,2 Hombres 41,4 Mujeres: 58,6	No especifican	197
Brasil		Hombres	559	23	Cepillado	1,3	Alto riesgo: VPH-52 y 53	129
UK	-	Estudiantes universitarios de consulta	50 Hombres: 26 Mujeres: 24	≥ 18	Cepillado	8 Hombres: 3,9 Mujeres: 12,5	No especifican	132
Finlandia	FFHPVS Comienza en Sep 1998	Mujeres embarazadas y sus maridos	76 Familias. 347 hombres. 216 mujeres	Mujeres: 25 Hombres: 28,8	Cepillado	Padres: 8-34	Carcinogénicos: 16	179
Finlandia	-	Hombres que van a ser padres y sus esposas (FFHPVS: 7 años de estudio)	Hombres: 131 Mujeres: 124	(19-46)	Raspado oral	18,3	VPH16:9,2 VPH33: 2,3 VPH82: 2,3 VPH6: 0,8 VPH11: 0,8	149
Finlandia	FFHPVS	Mujeres embarazadas de 36 semanas	124	(19-46)	Raspado oral	17,2	VPH-16: 13,13 VPH-6: 2,3 VPH-58: 2,3 VPH-6: 0,8	149

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
Finlandia	FFHPVS 6 años de seguimiento. Turcu Univ.	Mujeres embarazadas de 36 semanas	Mujeres: 324		Raspado oral	17 Inf. multiple: 1,5 Persistencia: 74	VPH-16: 10,5 VPH-6: 2,2 VPH-66: 0,9 Persistencia VPH6/16 media 20,2 meses	121
Estocolmo, Suecia	2009 - 2011	Jóvenes que asisten a una clínica para jóvenes	483 Mujeres: 408 Hombres: 82	(15-23)	Gárgaras	9,3 Mujeres: 9,2 hombres: 9,8 Gen. Alto riesgo: 7,2	VPH-16: 2,9 VPH-18: 0,2 Inf. multiple: 1,5	130
Estocolmo, Suecia	Ene-Mar 2013	Estudiantes bachillerato	335 Hombres: 175 Mujeres: 160	18 (17-21) 64% mujeres vacunadas frente VPH16 y VPH18	Gárgaras	1,8 Mujeres: 3,1 Hombres: 0,6	Hombres: VPH-56 Mujeres VPH-16: 1,19 VPH-58: 0,29	131
Costa Rica	20004–2005 Mujeres visita del 4º año	Mujeres vacunadas con cervarix. Control: mujeres vacunadas Hepatitis A	5.840	(18–25)	Enjuague oral	Control: 5,4 Oncogenicos: 1,3 Gen bajo riesgo: 0,8 En vacunados:0,00034	Grupo control: VPH-16: 0,4 Vacunados, VPH-16/18: 0,034	160

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
Costa Rica		Mujeres no vacunadas	2.926	18 - 25	Gárgaras	1,9	VPH-16: 0,4 VPH-51: 0,3 VPH-52: 0,2	126
Suecia	2000-2004	Casos y Controles: sin historia previa de cancer	Cases: 132 Controles: 320 hombres:215 mujeres:105	Controles 33-89	Lavado bucal	Control:, 4,7 Alto riesgo: 0,94 Bajo riesgo: 4 Casos: 40 Gen. alto riesgo:36	Control Alto riesgo: VPH-16 VPH-67 VPH-68 Bajo riesgo: VPH-13 VPH-25 VPH-62 VPH-76	114
San Juan, Puerto Rico	-	Hombres atendido en una clínica de ETS	205 HIV(-): 101 HIV(+): 103 30% relaciones homosexuales	(16-55)	Enjuague oral con gárgaras	20 Alto riesgo: 10,7 Bajo riesgo: 7,3 HIV(+): 22,3 HIV(-): 17,8 16-24 años: 11,4 25-34 años: 2,4 Inf. múltiple: 5,4	VPH-16: 2,4 VPH-52: 2,9 VPH-6: 3,9	127

Anexos

País	Periodo de estudio	Población estudiada	Tamaño de la muestra	Edad media en años (rango de edad)	Tipo de muestra	Prevalencia infección VPH (%)	Genotipos VPH más frecuentes (%)	Referencia
Australia	-	Estudiantes Universitarios	307 Hombres: 116 Mujeres: 191 Vacunados: 32% con Gardasil	(18-35)	Enjuague oral	2,3 Vacunados: 0	VPH-18: 43	137
Melbourne, Australia	2010-2011	Homosexuales que acuden al centro de salud	500; HIV+: 249; HIV-: 251		Enjuague oral	13,1; HIV(-): 7 HIV(+): 19 Infección múltiple: 4	VPH-16: 3 VPH-18: 0,4	151
Nueva Zelanda	-	Mujeres Clínica salud sexual	234	18 - 25	Oral	3,2	VPH-13: 2,3 Gen. alto Riesgo: 0,9	138
Isla Miyako, Okinawa, Japon	Oct2000- Dic2002	Voluntarios sanos de clínica dental	662 Hombres: 227 Mujeres: 385	49	Raspado y cepillado bucal	0,6 incidencia entre hombres 3 veces mayor	VPH-16: 0,15 VPH-53 VPH-71 VPH-12	120
Anyang, China	2009-2011	Población rural	5.351. Mujeres: 2.816 Hombres: 2.535	25-65 25-35 años: Mujeres: 609 Hombres: 579	Frotis oral	α VPH: 0,6 VPH cutáneos: 5,46 Inf. múltiple: 4,3	VPH-16: 0,43 VPH-45: 0,07 VPH-58: 0,02 Cutaneos: 4,17	139

